

Efectos cardiovasculares de la radioterapia

JOSE A. G. ALVAREZ¹, GUSTAVO LEIVA¹, LAURA SCHWARTZ², MARISA D'ANGIOLA³

RESUMEN

La radioterapia aplicada sobre el mediastino puede afectar las diferentes estructuras cardíacas. De la magnitud de ese compromiso dependerá la aparición de diversas manifestaciones clínicas. La pericarditis, con derrame o sin él, es lo más habitual en los dos primeros años; algunas evolucionan hacia la cronicidad para desarrollar, cinco a diez años más tarde, una pericarditis constrictiva. Otras manifestaciones tardías inducidas por la radioterapia pueden ser miocardiopatía restrictiva por fibrosis intersticial, disfunciones valvulares múltiples, enfermedad obstructiva coronaria y trastornos en el sistema de conducción auriculoventricular. En el manejo terapéutico de esta cardiopatía debe considerarse el carácter progresivo de la afección y la posibilidad de que el compromiso afecte en mayor o menor medida todas las estructuras cardíacas. La pericardiectomía debe hacerse precozmente en casos de derrame recidivante o taponamiento. La cirugía para revascularización miocárdica, reemplazo o plástica valvular puede realizarse con resultados variables pues la presencia de fibrosis miocárdica puede complicar el manejo perioperatorio y la evolución alejada. El trasplante cardíaco es una opción terapéutica válida para casos de insuficiencia cardíaca terminal; el tratamiento con inmunosupresores no parece que aumente la tasa de recurrencia del tumor original ni que favorezca la aparición de nuevas neoplasias. REV ARGENT CARDIOL 2001; 69: 233-237.

Palabras clave Radioterapia - Cardiotoxicidad

La radiación ionizante es una emisión de energía capaz de generar ionización en el medio con el cual interactúa. Las radiaciones ionizantes utilizadas en el tratamiento del cáncer pueden ser de naturaleza electromagnética o corpuscular.

Las radiaciones electromagnéticas son altamente penetrantes y escasamente ionizantes; son de naturaleza "inmaterial" y en su definición se introdujo el término "fotón". Los haces de fotones son flujos de radiación electromagnética capaces de transmitir energía sin necesidad de un conductor. Se emiten en forma natural en la desintegración de numerosos radioisótopos entre los que se encuentran el ⁶⁰Co, el ²²⁶Ra, el ¹⁹²Ir y el ¹³⁷Cs (radiación gamma), o pueden generarse artificialmente (rayos X). Para esto se pueden utilizar tubos de rayos X convencionales (radioterapia convencional u ortovoltaje) o aceleradores lineales (megavoltaje); estos últimos permiten apli-

car haces de alta energía con escasa afectación de los tejidos circundantes debido a la mayor homogeneidad del haz con una dispersión lateral menor.

Las radiaciones corpusculares, a la inversa de las electromagnéticas, son escasamente penetrantes, altamente ionizantes y de mayor eficacia biológica relativa. Son haces de partículas subatómicas; algunas se emiten naturalmente en el proceso de desintegración de algunos radioisótopos (p. ej., los electrones procedentes del núcleo en el caso de los rayos beta). El acelerador lineal o el circular son capaces de acelerar a altísimas velocidades electrones generados en un filamento por efecto termoiónico.

Ambos tipos de radiaciones provocan la pérdida de electrones de las órbitas más externas del átomo. Este fenómeno de ionización actúa en forma directa dañando al ADN y en forma indirecta generando

¹ Médicos cardiólogos, Servicio de Cardiología, Hospital Británico de Buenos Aires

² Médica oncóloga, Unidad de Oncología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires

³ Médica pediatra, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 4/9/00. Aceptado: 21/2/01

Dirección para separatas: José A. G. Alvarez, Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, (1280) Buenos Aires, Argentina

radicales libres cuyos efectos son, también, tóxicos para las células.

La interacción entre las radiaciones y el tejido irradiado es un proceso no selectivo, ya que afecta a cualquier célula expuesta. Las consecuencias de esto son las alteraciones moleculares o físico-químicas no sólo en el tumor sino también en los tejidos u órganos adyacentes no infiltrados. Este daño biológico es grave porque puede permanecer latente durante meses o años. Las células que se dividen regularmente, como las de la médula ósea, son muy radiosensibles, en tanto que las células que no se dividen, como las del músculo, son radiorresistentes, aunque ninguna célula del organismo es radiorresistente a dosis suficientemente alta. Las células endoteliales poseen un mecanismo lento de división celular por lo que también, en mayor o menor grado, son afectadas por la radiación.

Las radiaciones ionizantes no sólo afectan las distintas estructuras del organismo sino que promueven procesos mutagénicos (p. ej., ruptura y translocación cromosómica en las células germinales que pueden permanecer ocultas durante varias generaciones) y el desarrollo de distintos tipos de cáncer.

Entre las distintas modalidades del tratamiento radiante se encuentran la radioterapia externa, la radioterapia metabólica y la braquiterapia. La radioterapia externa, que es la usada con más frecuencia en niños y adolescentes, puede producir lesiones agudas en las áreas irradiadas (hiperemia, infiltración inflamatoria, edema) o lesiones que pueden manifestarse después de muchos años y que son las más graves por constituir un proceso de fibrosis progresiva e irreversible que compromete las estructuras del organismo expuestas a ella como consecuencia de la obstrucción de los pequeños vasos por hiperplasia e hipertrofia de las células endoteliales.

En oncología pediátrica se dispone de combinaciones terapéuticas entre las que se incluyen los citostáticos y la radioterapia, cuya acción eficaz fue aceptada por quienes se dedican a esta disciplina. Pero también a partir de 1970 se publicaron trabajos en los que se advertía acerca de los efectos colaterales tardíos de estos tratamientos, especialmente en niños y adolescentes, y que en lo orgánico afectan el crecimiento y el desarrollo, la funcionalidad cardiopulmonar, la capacidad intelectual y la integridad gonadal.

La radioterapia aplicada al mediastino puede, así, producir secundariamente enfermedad cardíaca. El pericardio, el miocardio, el endocardio, las válvulas, el sistema de conducción y las arterias coronarias responden con un patrón patogénico común que es el daño a la célula endotelial y la consecuente lesión de la microcirculación.

Desde el punto de vista histopatológico, este fenómeno se manifiesta por: a) depósito de plaquetas

y fibrina con formación de trombos y ruptura capilar, b) proliferación de células endoteliales, proliferación inadecuada de nuevos capilares y reducción de la relación capilar/miocytes de hasta un 50%, lo que lleva a la insuficiencia de la microcirculación, isquemia y finalmente fibrosis tisular. (1)

La evidencia anatomoclínica de estos procesos dependerá del tejido cardíaco comprometido.

Enfermedad pericárdica

La enfermedad pericárdica es rara durante el tratamiento y cuando aparece es más una resultante de la irritación producida por la necrosis e inflamación del tumor adyacente que del efecto tóxico de la radiación. Su curso es benigno y por lo tanto no constituye una indicación para la suspensión de la terapéutica.

Lo más frecuente es la afección pericárdica que se desarrolla 4 a 6 meses después de la radioterapia. En las tres cuartas partes de los casos el cuadro aparece dentro de los 2 años, pero puede manifestarse hasta 12 años después. Puede adoptar la forma clínica de una pericarditis fibrinosa seca, con dolor, fiebre, frote y cambios electrocardiográficos, o la de un derrame pericárdico; éste se presenta en el 20% a 38% de los casos aunque, con mayor frecuencia, puede ser sólo un hallazgo necroscópico. Debe considerarse el diagnóstico diferencial con recurrencia de la neoplasia, pericarditis idiopática, mixedema y absceso pericárdico y si bien la mayoría de las veces hay una resolución espontánea dentro de los 16 meses en el 10% a 30% de los casos puede producirse un síndrome clínico de taponamiento cardíaco. Es probable que alrededor del 20% de estas pericarditis tardías evolucionen a la cronicidad, desarrollándose en 5 a 10 años una pericarditis constrictiva con derrame asociado o sin él. (3-6) En una serie publicada recientemente la irradiación mediastínica es una de las tres causas más frecuentes de pericarditis constrictiva junto con la cirugía cardíaca y la pericarditis. (7)

El tratamiento de las formas agudas se basa sobre el empleo de salicilatos y antiinflamatorios no esteroides. (2) El taponamiento la mayoría de las veces se trata exitosamente con pericardiocentesis, pero con frecuencia variable recidiva, por lo que deben considerarse las alternativas de la ventana pleuropericárdica o de la pericardiectomía si la anterior no resuelve la constricción. (8, 9) El tratamiento quirúrgico también está indicado en los casos en que se desarrolla constricción pericárdica; sin embargo, en estos pacientes la evolución alejada en términos de muerte de causa cardíaca fue significativamente peor que para la pericarditis constrictiva de otra etiología. (7)

Enfermedad miocárdica

La disfunción cardíaca por compromiso del miocardio generalmente es subclínica y se enmarca en

el cuadro general de afectación de las otras estructuras cardíacas. Se describen lesiones de fibrosis endocárdica e intersticial miocárdica de distribución perivascular y pericelular, que varían en tamaño desde pocos milímetros hasta algunos centímetros, con un grado de afectación variable en diferentes áreas del miocardio. (10, 11) La aurícula y el ventrículo derechos por lo general están más afectados, probablemente debido a su mayor exposición. (12) La consecuencia es un comportamiento restrictivo del miocardio con manifestaciones clínicas que pueden superponerse a las de la constricción pericárdica. En algunos casos se desarrolla una miocardiopatía dilatada, lo cual es tal vez la consecuencia de la potenciación que la radioterapia ejerce sobre el efecto cardiotoxico de algunos quimioterápicos con los que frecuentemente se asocia en alguna etapa del tratamiento. (13)

Si bien para algunos autores las consecuencias clínicas de la fibrosis miocárdica no parece que sean importantes, el hecho comentado anteriormente acerca de que la evolución de los pacientes sometidos a pericardiectomía parece ser claramente peor cuando la etiología de la constricción es la radioterapia sugiere un mecanismo mixto de constricción y restricción en muchos de estos pacientes. (5, 9, 14, 15) El reconocimiento de la afectación miocárdica cobra mayor importancia ante la necesidad de someter al paciente a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea para revascularización miocárdica o reemplazos valvulares. En estos casos la disfunción ventricular derecha por fibrosis puede complicar el manejo intraoperatorio y posoperatorio. Debe ponerse especial énfasis en lograr una protección óptima de esta cavidad durante el *bypass* cardiopulmonar y en manejar posteriormente la hemodinamia con presiones de llenado superiores a lo habitual. (16) En casos de insuficiencia cardíaca terminal el trasplante cardíaco aparece como una opción terapéutica promisorio. (17)

Enfermedad valvular

El engrosamiento con deformidad valvular fue un hallazgo frecuente en los estudios de necropsia (70% a 80% de algunas series). La microscopia no es específica, se observan fibrosis y fibroelastosis valvular y paravalvular con calcificación o sin ella, sin evidencias de proceso inflamatorio crónico o de neovascularización. (1, 11, 14, 18, 19). Sin embargo, la enfermedad valvular clínicamente significativa es una rara secuela de la radioterapia. Cuando se presenta, las más afectadas son las válvulas aórtica y mitral; la insuficiencia aórtica con estenosis o no y la insuficiencia mitral son las disfunciones más comunes; la estenosis aórtica pura es rara y se describieron casos de estenosis valvular pulmonar y subpulmonar e

insuficiencia tricuspídea. (18-20) Plásticas y reemplazos valvulares se realizaron en forma aislada o asociados con cirugía de revascularización y/o pericardiectomía; las series son pequeñas y la tasa de mortalidad es variable. (16)

Enfermedad coronaria

La causa más frecuente para el desarrollo de enfermedad coronaria en estos pacientes es la aterosclerosis; sin embargo, en la literatura puede encontrarse una cantidad significativa de comunicaciones en las cuales la edad de los enfermos y la ausencia de factores de riesgo crean un nexo etiológico con la radioterapia. (21, 22) Cuando esto sucede, generalmente luego de un período de latencia de más de diez años, se encuentran lesiones largas y tubulares, con llamativa preferencia por la localización en el tronco de la coronaria izquierda y en cuya histología predominan los elementos fibrosos por sobre los lipídicos. La existencia de una enfermedad aterosclerótica típica de mayor magnitud que la esperada para los factores de riesgo sugiere, con alguna base de experimentación animal, un sinergismo entre la radiación y otros factores de riesgo coronario. (23, 24) Aun utilizando técnicas de megavoltaje, los pacientes que reciben radioterapia en el mediastino parece que tienen un riesgo de sufrir un infarto de miocardio tres veces mayor que la población general en los 6 a 15 años posteriores a la finalización del tratamiento. (25)

El tratamiento con cirugía de revascularización se utilizó exitosamente y el riesgo perioperatorio de algunas series recientes es similar al de los pacientes de la población general. Considerando que las arterias mamarias internas suelen interponerse en el campo de radiación, su indemnidad debería examinarse durante el estudio angiográfico coronario. (16)

Enfermedad en el sistema de conducción

Esta enfermedad suele aparecer tardíamente, casi siempre asociada con otras manifestaciones cardíacas y especialmente en pacientes que no recibieron bloqueo subcarinal. En algunas series con quince años de seguimiento, casi la mitad de los casos desarrollaron algún tipo de anormalidad. (3, 4) El sistema de conducción del lado derecho es el más vulnerable y el hallazgo más frecuente es el bloqueo de rama derecha; cuando se presenta bloqueo auriculoventricular completo en general es infranodal y aparece tardíamente. (25) Los estudios de necropsias muestran fibrosis de las vías de conducción y esclerosis de las arterias que alimentan a dicho sistema. (1, 26)

Factores relacionados con la toxicidad cardíaca

La frecuencia y la magnitud con la que podrán manifestarse las alteraciones previamente descrip-

tas dependen fundamentalmente de los siguientes factores:

- Dosis total de radiación.
- Fraccionamiento.
- Técnica (volumen irradiado, utilización de diferentes campos, bloqueo subcarinal).
- Presencia de tumor mediastinal.
- Tiempo de sobrevida.
- Asociación con quimioterápicos.

Si bien se describieron manifestaciones histopatológicas de radiotoxicidad con dosis tan bajas como de 1.500 rads, la enfermedad cardíaca clínicamente significativa es rara por debajo de los 3.000 rads. (2) La fórmula de Ellis ($NSD = D \times N - 0,24 \times T - 0,11$) correlaciona en el valor de la dosis nominal estándar (NSD) el elemento directamente proporcional a la toxicidad que es la dosis total recibida (D) y los elementos inversamente proporcionales que son el número de fracciones en que se aplicó (N) y la duración total del tratamiento. (27)

La utilización de diferentes campos y de bloqueo subcarinal trae como consecuencia una dosis cardíaca menor y una toxicidad menor. (28)

Algunos autores sugieren que la radionecrosis de un tumor mediastinal aumenta el riesgo de pericarditis inflamatoria. (27)

Efectos cardiotóxicos de las drogas antineoplásicas

Algunos agentes quimioterápicos utilizados en el tratamiento del cáncer pueden producir efectos tóxicos sobre el corazón. En el caso de la doxorubicina éste es quizás el efecto limitante de la dosis. Si bien el umbral es variable, las manifestaciones cardíacas son más frecuentes por encima de los 400 mg/m² de superficie corporal, pero la asociación con radioterapia u otros agentes quimioterápicos reduce significativamente ese valor. Las manifestaciones agudas, es decir aquellas que ocurren durante la administración de la droga, son raras; lo más frecuente son los trastornos inespecíficos del electrocardiograma; las arritmias y la disfunción ventricular izquierda son excepcionales. La toxicidad crónica es lo más habitual, aparece generalmente dentro del primer año aunque puede ser bastante más tardía (10 a 14 años luego del tratamiento) y adquiere la forma clínica de una miocardiopatía con deterioro de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. El mecanismo fisiopatológico es poco claro pero se atribuye a la producción de radicales libres, lo que causa peroxidación de los lípidos de la membrana y lleva a la vacuolización y daño irreversible del miocito, el cual es reemplazado por tejido fibroso. (1, 29-31)

Otras drogas utilizadas en el tratamiento oncológico pueden producir cardiopatía; su enumeración detallada excede los objetivos de esta publicación.

COMENTARIO FINAL

La utilización de radiaciones constituye un recurso terapéutico invaluable para el tratamiento de algunas neoplasias. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el corazón no es un órgano radorresistente. Cuando la agresión inicial es lo bastante importante, todas sus estructuras pueden ser patológicamente afectadas; el deterioro es progresivo e irreversible y se manifiesta clínicamente luego de una ventana de tiempo prolongada.

Las técnicas modernas de radioterapia, que utilizan equipos de megavoltaje y mayor fraccionamiento de dosis, parecen haber disminuido la incidencia de cardiopatía, especialmente de pericarditis. Sin embargo, la disfunción miocárdica y la enfermedad coronaria siguen describiéndose con frecuencia de aparición variable y son ellas las que más pueden complicar la evolución alejada de estos pacientes.

Un seguimiento correcto y prolongado y el conocimiento de las posibles y diversas manifestaciones tardías de la radiotoxicidad permitirán diseñar las estrategias adecuadas para el diagnóstico y el tratamiento de esta entidad patológica definida que, en algunos casos, puede comprometer la sobrevida del paciente más aun que la posibilidad de nuevas neoplasias.

SUMMARY

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF RADIATION THERAPY

Therapeutic mediastinal irradiation can induce heart disease with variable degree of cardiac engagement. Heart disease manifestations depend on the grade of involvement of the different cardiac structures. During the first two years following irradiation, pericarditis with or without pericardial effusion is the most common manifestation of toxicity related to radiation therapy. Later on, after a latency period of five to ten years, a constrictive pericarditis may develop. Other types of late cardiac toxicities due to irradiation are restrictive cardiomyopathy, multiple valvular disease, coronary artery disease and different atrioventricular conduction disturbances. The therapeutic approach to this kind of heart disease has to be focused on its progressive course and in the possibility of a global involvement of all the cardiac structures. Pericardiectomy is strongly recommended for recurrent pericardial effusion with cardiac tamponade. Cardiac surgery for myocardial revascularization or valvular disease can be performed with variable results; the presence of myocardial fibrosis can significantly affect perioperative management and long-term results.

Cardiac transplantation is a promissory option for those patients with end-stage cardiac failure. Immunosuppressive regimens are not associated with recurrence of malignancy.

Key words Therapeutic radiation - Cardiotoxicity

BIBLIOGRAFIA

- Arsenian MA. Cardiovascular sequelae of therapeutic thoracic radiation. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 33: 299-312.
- Stewart J, Fajardo L. Radiation induced heart disease. An update. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 27: 173-194.
- Gottdiener JS, Katin MJ, Borer JS y col. Late cardiac effects of therapeutic mediastinal irradiation. *N Engl J Med* 1983; 308: 569-572.
- Pohjola SS, Totterman KJ, Salmo M y col. Late cardiac effects of mediastinal radiotherapy in patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 1987; 60: 31-37.
- Applefeld M, Wiernik PH. Cardiac disease after radiation therapy for Hodgkin's disease. Analysis of 48 patients. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1679-1681.
- Applefeld M, Cole JF, Pollock SH y col. The late appearance of chronic pericardial disease in patients treated by radiotherapy for Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1981; 94: 338-341.
- Ling L, Oh J, Schaff H y col. Constrictive pericarditis in the modern era. *Circulation* 1999; 100: 1380-1386.
- Morton DL, Glancy L, Joseph W y col. Management of patients with radiation induced pericarditis with effusion: A note on the development of aortic regurgitation in two of them. *Chest* 1973; 64: 291-297.
- Hotchkiss RS, Hurst JW. Radiation and the heart. *En: Hurst JW (ed). Update IV: The Heart*. New York, NY, McGraw-Hill 1981; pp 205-217.
- Benoff LJ, Schweitzer P. Radiation therapy-induced cardiac injury. *Am Heart J* 1995; 129: 1193-1196.
- Veinot J, Edwards W. Pathology of radiation induced heart disease. *Human Pathology* 1996; 27: 766-773.
- Westerhoff PW, Van der Putte SC. Radiation pericarditis and myocardial fibrosis. *Eur J Cardiol* 1976; 4: 213-218.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P y col. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710-717.
- Brosius FC, Waller BF, Roberts WC. Radiation heart disease: Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3500 rads to the heart. *Am J Med* 1981; 70: 519-530.
- Ni Y, von Segesser LK, Turina M. Futility of pericardiectomy for postirradiation constrictive pericarditis. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 445-448.
- Veeragandham R, Goldin M. Surgical management of radiation-induced heart disease. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1014-1019.
- Levitt G, Bunch K, Rogers C y col. Cardiac transplantation in childhood cancer survivors in Great Britain. *Eur J Cancer* 1996; 32 A: 826-830.
- Warda M, Khan A, Massumi A y col. Radiation induced valvular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 2: 180-185.
- Jahangiri M, Edmondson SJ, Rees GM. Surgery for radiation-induced valvular disease. *J Heart Valve Dis* 1995; 4: 288-290.
- Carlson RG, Mayfield WR, Normann S y col. Radiation associated valvular disease. *Chest* 1991; 99: 538-545.
- Dunsmore LD, Loponte MA, Dunsmore RA. Radiation-induced coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 239-244.
- Simon EB, Lihg J, Mendizábal RC y col. Radiation-induced coronary artery disease. *Am Heart J* 1984; 107: 1032-1034.
- McEniery PT, Dorosti K, Schiavone WA y col. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1020-1024.
- Tommaso CL, Applefeld MM, Scholis L y col. Incidence and etiology of isolated left main coronary artery stenosis. *Chest* 1984; 86: 284 (abstract).
- Slama M, Le Guludec D, Sebag C y col. Complete atrioventricular block following mediastinal irradiation, a report of six cases. *Pace* 1991; 14: 1112-1118.
- Kereiakes DJ, Morady F, Ports TA. High degree atrioventricular block after radiation therapy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1233-1234.
- Stewart JR, Fajardo LF. Dose response in human and experimental radiation-induced heart disease. *Radiology* 1971; 99: 403-408.
- Annest LA, Anderson RP, Li W y col. Coronary artery disease following mediastinal radiation therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 257-263.
- Singal P, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339: 900-905.
- Truesdell S, Schwartz C, Clark E y col. Cardiovascular effects of cancer therapy. *En: Schwartz C, Hobbie W, Constine L y col. Survivors of childhood cancer*. St Louis, Missouri, USA, Mosby-Year Book Inc 1994; pp 159-175.
- Bielack S, Erttmann R. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children: Pathophysiology and prevention. *En: Dunst J, Sauer R. Late sequelae in oncology*. Berlin-Heidelberg, Alemania, Springer-Verlag 1995; pp 175-180.