

Disección coronaria espontánea por sunitinib en un paciente con carcinoma renal. A propósito de un caso

SARA RIBES GARCÍA, SANTIAGO BORRÁS PALLÉ

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

Correspondencia:

Dra. Sara Ribes García
sarigar22@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Carcinoma renal
- Disección coronaria espontánea
- Inhibidores de la tirosina-cinasa
- Síndrome MINOCA
- Sunitinib

Key words

- Renal cell carcinoma
- Spontaneous coronary artery dissection
- Tyrosine kinase inhibitors
- MINOCA syndrome
- Sunitinib

Resumen

Los fármacos inhibidores de la tirosina-cinasa se han relacionado con la aparición de efectos adversos secundarios a su cardiotoxicidad (hipertensión arterial, descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca). Se presenta a una paciente tratada con sunitinib por un carcinoma renal metastásico, que desarrolla un síndrome coronario agudo secundario a una disección coronaria espontánea.

Abstract

Tyrosine kinase inhibitors have been associated with the development of adverse effects secondary to their cardiotoxicity (hypertension, decreased left ventricular ejection fraction, heart failure). We report a patient treated with sunitinib for a metastatic renal carcinoma who develops an acute coronary syndrome due to spontaneous coronary dissection.

Introducción

El sunitinib es un inhibidor de la tirosina-cinasa de los receptores de los factores de crecimiento. Actúa sobre diferentes dianas, como el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento derivado de plaquetas,¹ afectando a la angiogénesis y la proliferación celular. Por ello, este fármaco tiene efecto antineoplásico, se lo indica para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico, los tumores del estroma gastrointestinal y los tumores neuroendocrinos pancreáticos.² Su efecto adverso cardiovascular más frecuente es la hipertensión arterial³ y, con menor frecuencia, descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome coronario agudo y alargamiento del QT.⁴

En el caso que se presenta, se describe un síndrome coronario agudo secundario a una disección coronaria espontánea (DCE) en una paciente que había iniciado recientemente tratamiento con sunitinib.

Este caso clínico se comunica con los siguientes objetivos: ampliar el diagnóstico diferencial etiológico de la cardiopatía isquémica, profundizar en el manejo de la DCE y enfatizar los efectos cardiotóxicos de algunos agentes quimioterapéuticos.

Caso clínico

Mujer de 58 años que acude al Servicio de Urgencia por dolor de características isquémicas, de inicio en

reposo. Como antecedentes, se destaca el diagnóstico de una neoplasia renal y pulmonar sincrónicas, con extensión tumoral en forma de linfangitis carcinomatosa con afectación ganglionar múltiple, motivo por el que fue sometida a una nefrectomía y comenzó un tratamiento con sunitinib. Sus factores de riesgo cardiovascular eran haber sido fumadora e hipertensión arterial de comienzo reciente, a partir del tratamiento con sunitinib, controlada con amlodipina.

El electrocardiograma mostraba descenso del ST con ondas T negativas en las derivaciones V1-V4, ausentes en registros previos y que no se normalizaron con vasodilatadores al ceder la clínica. Se asociaba una elevación de marcadores de lesión miocárdica, con troponina I ultrasensible inicial de 1200 pg/ml (límite superior normal: 150 pg/ml) y creatinfosfocinasa de 270 UI/l (límite: 30 UI/l). La radiografía de tórax no mostraba signos de insuficiencia ventricular. Con diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST KILLIP I, 81 puntos en la Escala GRACE y 26 en la escala CRUSADE, la paciente ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos y se inició el tratamiento con doble antiagregación con aspirina y clopidogrel, y anticoagulación con fondaparinux. La ecocardiografía reveló hipocinesia severa de segmentos mediobasales e inferoposteriores, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo estimada del 55% y sin valvulopatías significativas. En menos de 24 horas, se realizó un cateterismo cardíaco (Figura) que mostró enfermedad de un vaso en la arteria circunfle-

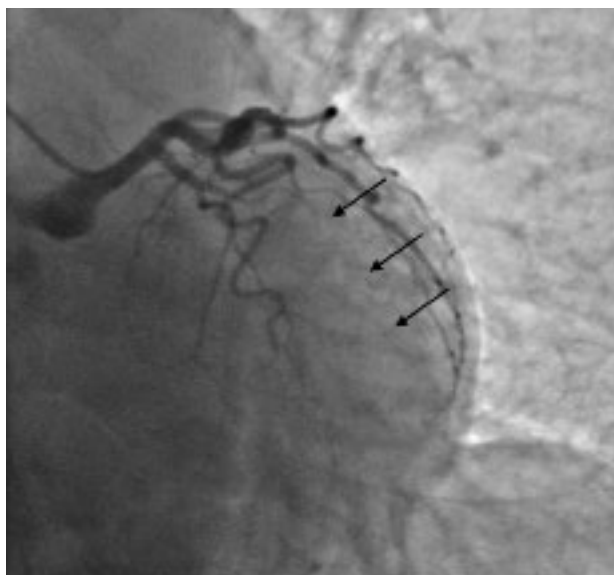


Figura. Cateterismo cardíaco de la paciente. Las flechas señalan el recorrido que debería llevar la obtusa marginal. En su parte más proximal, presenta una disminución del calibre, con oclusión posterior con flujo distal TIMI 0, compatible con una disección coronaria espontánea.

ja, con disminución del calibre de la obtusa marginal y oclusión posterior con flujo distal TIMI 0, sin respuesta a vasodilatadores intracoronarios, compatible con DCE; no se apreciaban lesiones en el resto del árbol coronario, salvo una lesión muy distal del 60% en el tronco posterolateral. Se decidió un manejo conservador manteniendo la doble antiagregación, estatinas a dosis altas e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina por tendencia hipertensiva; sin embargo, los betabloqueadores se demoraron por bradicardia sinusal. Posteriormente, la paciente siguió con controles por el Servicio de Oncología, donde se cambió el sunitinib por nivolumab. En los meses posteriores al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, no tuvo nuevos episodios de dolor torácico. La paciente falleció a los seis meses por complicaciones relacionadas con su patología oncológica.

Discusión

Se desconoce el mecanismo subyacente de la cardiotoxicidad del sunitinib, aunque se enfatiza su efecto sobre los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular de forma no selectiva, que afecta tanto células sanas como cardiomiocitos,⁵ la mayoría de estos efectos secundarios son reversibles.⁶ Sin embargo, se han descrito efectos adversos graves debido al uso de agentes antiangiogénicos, como el sunitinib, por ejemplo, una disección aórtica,⁷ ya que estos fármacos pueden inducir una hipertensión arterial difícil de controlar, factor fundamental de riesgo de una DCE (aunque, en este caso, el fármaco anti-factor de crecimiento endotelial vascular utilizado fue el axitinib).⁸

La DCE se produce por la separación de las capas de la pared arterial, creando una luz falsa que, si progresa, puede deteriorar el flujo distal y producir una isquemia cardíaca. Constituye una de las causas del síndrome MINOCA (del inglés *Myocardial Infarction with No Obstructive Coronary Atherosclerosis*),⁹ en el que se producen infartos miocárdicos sin lesiones coronarias ateroscleróticas o con lesiones inferiores al 50%. La fisiopatología de la DCE no está bien establecida, su incidencia se ha relacionado con múltiples factores, entre ellos, el sexo femenino, el embarazo y la displasia fibromuscular,¹⁰⁻¹² en más de la mitad de los casos, compromete la arteria descendente anterior.¹⁰

No existen conclusiones plenamente establecidas sobre su tratamiento; sin embargo, en varias revisiones y guías,¹¹⁻¹³ se recogen unas pautas. Si el paciente está hemodinámicamente estable, con buen flujo distal de la zona afectada y sin progresión de la isquemia, se recomienda el manejo conservador con tratamiento antiagregante (la mayoría recomienda doble antiagregación con aspirina y clopidogrel), betabloqueadores, estatinas, si es necesario, e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, si hay disfunción del

ventrículo izquierdo. Sin embargo, si la isquemia está activa, sobre todo, si la afectación del vaso es proximal, se contempla el intervencionismo percutáneo para evitar su progresión. Se podría considerar también derivar al paciente a cirugía cardíaca si hay compromiso de múltiples vasos o del tronco común izquierdo. En ningún caso, se aconseja el uso de fibrinolíticos, porque puede empeorar la extensión de la disección.

Pese a que existen publicaciones sobre la cardiotoxicidad causada por el sunitinib, este es el primer caso descrito sobre una DCE, al menos, según nuestro conocimiento. Consideramos que el sunitinib ha podido desempeñar un papel en la fisiopatología de la DCE, ya que la paciente carecía de otros factores de riesgo cardiovascular que la justificasen, salvo una hipertensión arterial que también era secundaria al inicio de dicho tratamiento. Este caso pretende enfatizar que pueden sobrevenir complicaciones poco frecuentes con fármacos antineoplásicos, como la DCE; sin embargo, tampoco podemos establecer, de forma concluyente, una relación de causalidad entre el sunitinib y dicha patología.

Conclusiones

Antes un síndrome coronario agudo, es imprescindible considerar otras causas alternativas a la aterosclerótica, como aquellas que constituyen el síndrome MINOCA, ya que afectarán al manejo posterior y el pronóstico del paciente. La DCE se debe sospechar en los pacientes con factores de riesgo (sexo femenino, embarazo, displasia fibromuscular). Una vez diagnosticada, la estrategia terapéutica debe definirse en función del estado hemodinámico y la localización de la lesión. Así mismo, este caso también pretende remarcar los efectos adversos cardiotoxicos que pueden provocar los nuevos fármacos quimioterapéuticos. Este problema genera la necesidad de formar equipos multidisciplinarios integrados por intensivistas, oncólogos y cardiólogos, con el objetivo no solo de crear protocolos para el manejo agudo del paciente, sino también para detectar pacientes de alto riesgo y poder minimizar o revertir las consecuencias derivadas de estos fármacos e incrementar la supervivencia de los pacientes.

Bibliografía

1. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogh UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5204-5212.
2. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica Sunitinib. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160211134124/anx_134124_es.pdf.
3. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal

- cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009; 20:1535-1512.
4. Escalante CP, Chang YC, Liao K, et al. Meta-analysis of cardiovascular toxicity risks in cancer patients on selected targeted agents. *Support Care Cancer* 2016; 24: 4057-4074.
 5. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2013; 18: 900-908.
 6. Srikanthan A, Ethier JL, Ocana A, Seruga B, Krzyzanowska MK, Amir E. Cardiovascular toxicity of multi-tyrosine kinase inhibitors in advanced solid tumors: a population-based observational study. *PLoSOne* 2015; 27: 10(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122735>.
 7. Varona Porres D, Andreu Soriano J, Pallisa Núñez E, Persiva Morenza O, Roque Pérez A. Patología vascular torácica en pacientes oncológicos. *Radiología* 2011; 53(4): 335-348.
 8. Niwa N, Nishiyama T, Ozu C, Yagi Y, Saito S. Acute aortic dissection in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. *Acta Oncologica* 2015; 54: 567-568.
 9. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanism and management. *Eur Heart J* 2015; 36: 475-481.
 10. Romero-Rodríguez N, Fernández-Quero M, Villa Gil-Ortega M, et al. Disección coronaria espontánea y sus implicaciones pronósticas a largo plazo en una cohorte de 19 casos. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(9): 1088-1091.
 11. García Acuña JM, González Juanatey JR, López Lago A, Amaro Cedón A, Virgós Lamela A, Gil de la Peña M. Disección coronaria espontánea: aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Med Intensiva* 2003; 27(3): 188-190.
 12. Saw J, Mancini J, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 297-312.
 13. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018; 39(36): 3353-3368.
-