

## Cartas al Director

### Miocardiopatía por ciclofosfamida a dosis bajas

*Sr. Director:*

La ciclofosfamida es un fármaco antineoplásico con propiedades inmunodepresoras que pertenece a la familia de los agentes alquilantes. Es activa en neoplasias malignas hematológicas, carcinomas de mama, ovario y pulmón, micosis fungoide, neuroblastoma y retinoblastoma. También se ha utilizado para tratar fenómenos inmunomediados como los que ocurren en el lupus eritematoso sistémico, vasculitis, síndrome nefrótico, artritis reumatoide, enfermedad del injerto contra el huésped y el rechazo después de los trasplantes de órganos.

No está exenta de efectos adversos<sup>1-6</sup> entre los que destacan: toxicidad hematológica (leucopenia, anemia y/o trombocitopenia), cistitis hemorrágica, supresión gonadal (amenorrea) y reacciones de hipersensibilidad. También se ha descrito cardio-toxicidad principalmente asociada al tratamiento con altas dosis de ciclofosfamida, aunque existe descrito algún caso esporádico con dosis bajas<sup>8</sup>.

Describimos el caso de una paciente que presentó un episodio de insuficiencia cardiaca izquierda aguda secundario a una miocardiopatía probablemente subaguda que aconteció tras recibir un bolus de ciclofosfamida para el tratamiento de una vasculitis microscópica.

#### Descripción del caso

Mujer de 69 años sin alergias conocidas y con antecedentes de síndrome de ovario poliquístico y amigdalectomía, sin historia previa de hipertensión arterial, diabetes ni dislipemia.

Consultó a urgencias por un cuadro de tres meses de evolución de astenia sin hiporexia ni pérdida de peso, añadiéndose en los últimos 15 días disnea progresiva hasta hacerse de reposo y tos con expectoración hemoptoica. La exploración física y las exploraciones complementarias (analítica, radiografía de tórax, fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar) permitieron objetivar que la paciente padecía un síndrome renopulmonar, con insuficiencia renal por síndrome nefrótico e infiltrados pulmonares bilaterales por hemorragia alveolar. Se inició tratamiento de soporte, antibioticoterapia empírica (levofloxacino y ceftriaxona) y corticoides, a pesar de lo cual presentó fracaso respiratorio, requiriendo intubación orotraqueal (IOT), ventilación mecánica (VM) y traslado a unidad de cuidados intensivos. El estudio de autoanticuerpos urgente mostró positividad para los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos-antimieloperoxidasa (ANCA-MPO), confirmándose posteriormente (título 303 U/mL, patrón perinuclear), por lo que se orientó como vasculitis ANCA positiva grave. Recibió tratamiento endovenoso con metilprednisolona 1 g/24 h durante 5 días y un bolus de ciclofosfamida de 0,75 mg (dosis ajustada a superficie corporal de 1,875 m<sup>2</sup>: 0,4 mg/m<sup>2</sup>), en dosis única. La evolución fue favo-

rable, pudiendo ser extubada a los 3 días, aunque a las 24 horas requirió nueva intubación por resangrado alveolar. Dado el empeoramiento clínico se realizaron 6 sesiones de recambio plasmático y se administró una dosis endovenosa de 0,2 mg/kg (10 g) de gammaglobulina inespecífica. Tras dicho tratamiento presentó buena evolución, pudiendo ser extubada y trasladada a sala de hospitalización convencional.

A las 96 horas del alta, 9 días después de la administración de ciclofosfamida, la paciente presentó nuevo deterioro respiratorio que volvió a precisar IOT + VM, aunque en esta ocasión no se objetivó resangrado pero sí signos de insuficiencia cardíaca izquierda. Para filiar la cardiopatía subyacente se realizó un ecocardiograma que evidenció una motilidad del ventrículo izquierdo (no dilatado ni hipertrófico) globalmente reducida por hipocinesia difusa, con una fracción de eyeción (FE) del 33%. No se dispone de datos sobre la función cardíaca previos al tratamiento con ciclofosfamida.

Así mismo presentó pancitopenia progresiva hasta 500 leucocitos/mm<sup>3</sup> (100 neutrófilos absolutos), hemoglobina 74 g/l y 41.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, por lo que requirió soporte transfusional (concentrados de hematíes y plaquetas). Se realizó un aspirado de médula ósea que objetivó hipercelularidad de las tres series sugestivo de médula en regeneración.

Con tratamiento diurético la paciente presentó buena evolución clínica, gasometría y radiológica, pudiendo ser extubada en 24 horas y dada nuevamente de alta a sala de hospitalización convencional.

No se evaluó la imputabilidad de la reacción de cardiompatía con ningún algoritmo y esta fue comunicada al Sistema Español de Farmacovigilancia.

#### Discusión

Son bien conocidas las alteraciones cardíacas asociadas al uso de ciclofosfamida a dosis altas como la cardiompatía y la insuficiencia cardíaca. Suelen presentarse en forma de necrosis del miocardio con edema intersticial, y en algunos casos puede llegar a ser fatal<sup>5</sup>.

Existen factores de riesgo que predisponen a la aparición de cardiotoxicidad por ciclofosfamida, fundamentalmente la dosis total administrada, tanto por día como por ciclo (dosis de ciclofosfamida > 1,55 g/m<sup>2</sup> presentan una incidencia del 25% de cardiotoxicidad)<sup>6</sup>, la edad avanzada, el sexo femenino, la irradiación previa del mediastino, la administración concomitante de otros fármacos cardiotóxicos, la quimioterapia previa con antraciclinas, tener antecedentes de enfermedad cardiovascular y las alteraciones electrolíticas como la hipokaliemia y la hipomagnesemia<sup>7</sup>.

Se ha descrito un caso en la literatura de cardiompatía con ciclofosfamida a dosis bajas<sup>8</sup> comprobada histológicamente y cuya recuperación fue progresiva. Se trataba de un hombre de 42 años sin factores de riesgo para desarrollar toxicidad cardíaca y que recibió tratamiento con ciclofosfamida (una primera dosis de 0,8 g/m<sup>2</sup> y posteriormente dos dosis de 0,5 g/m<sup>2</sup>) en

combinación con corticosteroides para el tratamiento de una granulomatosis de Wegener. La cardiotoxicidad apareció a las 30 horas después de la primera infusión, con una biopsia cardíaca que mostró inflamación del miocardio con infiltración de granulocitos. Al suspender la ciclofosfamida los síntomas mejoraron gradualmente, aunque la FE sólo era del 9-10% a los tres meses y del 25% después de dos años.

Presentamos un caso en que se asoció la administración de ciclofosfamida a dosis bajas con cardiomiopatía. Si bien la edad, la sobrecarga de líquidos y la anemia secundaria a toxicidad de la paciente podrían ser factores agravantes de una posible insuficiencia cardíaca previa, creemos que se debe valorar esta posible cardiotoxicidad por ciclofosfamida, pues aunque no es común, las complicaciones consecuentes pueden ser muy importantes. En estos casos creemos que se debe considerar la suspensión del tratamiento con ciclofosfamida e instaurar otro tratamiento inmunodepresor, como metotrexato a dosis semanal de 0,3 mg/kg en combinación con corticosteroides.

S. Fontanals, C. Cañete<sup>1</sup>, D. Soy, P. Castro<sup>2</sup>, J. M. Nicolás<sup>2</sup>

*Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona. <sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Joan XXIII. Tarragona. <sup>2</sup>Unidad de Vigilancia Intensiva (AVI). Hospital Clínic. Barcelona*

## Bibliografía

1. Lohrmann HP. The problem of permanent bone marrow damage after cytotoxic drug treatment. *Oncology* 1984; 41: 180-4.
2. García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Sánchez Román J, Castellano M, Hevia E. Reacción de hipersensibilidad a ciclofosfamida en una paciente con lupus eritematoso sistémico. *Farm Hosp* 2005; 29: 216-7.
3. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 366-9.
4. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lu-bensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 477-84.
5. Schimmel KJM, Richel DJ, Van den Brink RBA, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 181-91.
6. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rappeport JM. Cyclophosphamide cardiotoxicity: An analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986; 68: 1114-8.
7. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: Incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000; 22: 263-302.
8. Manthorpe R, Svensson O. Cardiomyopathy following intravenous cyclophosphamide therapy in a patient with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 702-3.