

## Remodelado ventricular tras el uso de sacubitrilo-valsartán en la miocardiopatía tóxica del paciente con cáncer



### *Myocardial function and structure improvement with sacubitril/valsartan in cancer therapy-induced cardiomyopathy*

#### Sr. Editor:

La cardiotoxicidad (CTox) inducida por el tratamiento del cáncer, en forma de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FER), cada vez se identifica con mayor frecuencia. Se desconoce el efecto de los nuevos tratamientos en la IC como el sacubitrilo-valsartán en esta forma de IC-FER. El antecedente de un proceso neoplásico en los 12 meses previos a la inclusión era un criterio de exclusión en el ensayo PARADIGM-HF<sup>1</sup>. Dado el beneficio clínico del sacubitrilo-valsartán en la IC-FER, este fármaco se está utilizando en práctica clínica para los pacientes con CTox, pero su efectividad no se ha evaluado en ese contexto.

El objetivo de este estudio es evaluar los efectos del sacubitrilo-valsartán en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y los parámetros de remodelado ventricular evaluados por cardiorensonancia magnética (CRM) en pacientes con miocardiopatía inducida por el tratamiento antineoplásico.

Se presentan los resultados de 10 pacientes consecutivos en seguimiento en la consulta específica de cardio-oncología con CTox e IC-FER en los que se realizó una CRM con técnicas de caracterización tisular paramétricas antes y al menos 3 meses después del inicio del sacubitrilo-valsartán. La CRM se realizó con un equipo Achieva Philips de 1,5 T (Philips Healthcare) con una antena cardiaca específica de 16 canales, instalado y gestionado íntegramente por el Servicio de Cardiología del Complejo Universitario de Salamanca<sup>2</sup>. En todos los momentos de valoración, el protocolo de las exploraciones de imagen incluyó una secuencia de cine (*steady-state free precession* [SSFP]) con objeto de proporcionar referencias anatómicas de alta calidad, una secuencia multi-eco de gradiente-spin-eco (GraSE) y una secuencia de inversión-recuperación *look-locker* modificada (MOLLI) con un esquema de adquisición de 5(3)3 para proporcionar los tiempos de relajación T<sub>2</sub> y T<sub>1</sub> nativo respectivamente. Las imágenes de CRM se analizaron con un programa informático específico (MR Extended Work Space 2.5, Philips Healthcare, y QMassMR 7.6, Medis) en el Hospital Universitario de Salamanca, bajo la supervisión del Centro Nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC) y manteniendo un enmascaramiento respecto al momento de evaluación y la identificación del paciente.

Se recopiló la información clínica, la exploración física, el electrocardiograma y muestras sanguíneas que incluyeron la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y la función renal de cada uno de los participantes antes del inicio del tratamiento y en el seguimiento.

Los resultados se presentan en forma de media  $\pm$  desviación estándar de las variables cuantitativas con distribución normal y en forma de mediana [intervalo intercuartílico] los de aquellas con distribución no paramétrica. En el caso de variables cualitativas, los datos se expresan como frecuencia y porcentaje. Para las comparaciones de muestras relacionadas, se utilizó la prueba de la t de Student o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Todos los valores de p presentados son bilaterales. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 23.

La mediana de edad fue de 73 [65-78] años; el 60% de los pacientes eran varones y el 90% tenía como mínimo 1 factor de riesgo cardiovascular (el 60%, dislipemia; el 50%, hipertensión y el 40%, diabetes). Dos pacientes (20%) tenían diagnóstico previo de fibrilación auricular; 6 pacientes sufrían un linfoma; 2, cáncer

de mama; 1, melanoma y 1, cáncer de pulmón. Los tratamientos oncológicos que se habían administrado a los pacientes eran diversos y tenían distintos mecanismos de CTox. El 80% de la población había recibido antraciclinas; el 80%, alquilantes; el 60%, antimicrotúbulos; el 60%, rituximab; el 20%, antimetabolitos; el 20%, inhibidores de PD-1 y el 10%, trastuzumab, anticuerpos anti-VGEF, lenalidomida o pomalidomida. Se utilizaron tratamientos combinados en todos los pacientes. No se trató con radioterapia torácica a ninguno.

La mediana de tiempo transcurrido entre el tratamiento oncológico y la IC-FER fue 31 [9-113] meses. La mediana de tiempo transcurrido entre la IC-FER y el inicio del tratamiento con sacubitrilo-valsartán fue 11 [2-24] meses. Se había tratado a todos los pacientes con tratamiento triple para la IC-FER antes de iniciar la administración de sacubitrilo-valsartán. En ese momento, la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) era II en 6 pacientes, III en 3 y IV en 1. La mayoría de los pacientes (70%) iniciaron el tratamiento con sacubitrilo-valsartán con el empleo de la dosis mínima de 24/26 mg. Al final del seguimiento, el 50% de los pacientes alcanzaron la dosis de 49/51 mg y el 10%, la dosis objetivo de 97/103 mg. Ningún paciente de nuestro estudio suspendió el tratamiento con sacubitrilo-valsartán.

Los resultados de la CRM se presentan en la [tabla 1](#). En resumen, entre la CRM realizada inicialmente y la de seguimiento, se objetivó una reducción significativa de los volúmenes del ventrículo izquierdo y una mejora significativa de la FEVI. Además, las concentraciones de NT-proBNP disminuyeron significativamente. Al evaluar los parámetros ecocardiográficos y las concentraciones de NT-proBNP en función de la dosis de sacubitrilo-valsartán recibida, se observó mejoría con independencia de que se hubiera tratado al paciente con una dosis baja o una dosis media-alta. Por último, en el momento de realizar la CRM de seguimiento, hubo una mejora significativa de la clase funcional, con un 40% de los pacientes en NYHA I y un 60% en NYHA II. No se observaron eventos adversos clínicos.

Hasta donde se tiene conocimiento, este es el primer estudio en el que se presentan los cambios funcionales y anatómicos del ventrículo izquierdo evaluados con CRM en pacientes con CTox e IC-FER tras ser tratados con sacubitrilo-valsartán.

Los tratamientos antineoplásicos han mejorado drásticamente la supervivencia del paciente con cáncer, pero se asocian con una CTox creciente. La disfunción ventricular izquierda es potencialmente reversible, pero depende de una manera crucial del momento en el que se inicie el tratamiento con inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona y bloqueadores beta. Nuestra hipótesis es que, probablemente, los efectos beneficiosos observados estén relacionados con el beneficio aportado por la inhibición de la neprilisina, que puede contrarrestar en mayor medida los efectos nocivos de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático. Así pues, tras nuestras observaciones iniciales, se puede especular con la posibilidad de que sacubitrilo-valsartán pueda ser la opción terapéutica preferida para inhibir el sistema renina-angiotensina del paciente oncológico con Ctox y reducción de la FEVI.

En la literatura médica solo se identifica la publicación de 2 casos clínicos de pacientes supervivientes con miocardiopatía inducida por antraciclinas a los que se trató exitosamente con sacubitrilo-valsartán<sup>3</sup>, y fuera del ámbito de la oncología, tan solo un estudio similar en el que se objetivó ecocardiográficamente la mejora de la FEVI y el remodelado inverso con sacubitrilo-valsartán<sup>4</sup>.

En conclusión, se presentan los cambios clínicos y en pruebas de imagen cardiaca correspondientes a pacientes con CTox, antes y después del tratamiento con sacubitrilo-valsartán. Después del tratamiento se observa una mejora de los parámetros funcionales y

**Tabla 1**

Parámetros estructurales y funcionales de cardi resonancia magnética, antes y después del tratamiento con sacubitrilo-valsartán

|                                                             | Antes de sacubitrilo-valsartán | Después de sacubitrilo-valsartán | Diferencia, media ± DE o mediana [intervalo intercuartílico] | p      |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------|
| FEVI (%)                                                    | 35 ± 8                         | 47 ± 9                           | 13 ± 9                                                       | < 0,01 |
| Volumen telediastólico del VI indexado (ml/m <sup>2</sup> ) | 107 [97-117]                   | 91 [77-106]                      | -15 [-33 a -4]                                               | < 0,05 |
| Volumen telesistólico del VI indexado (ml/m <sup>2</sup> )  | 66 [59-81]                     | 42 [35-60]                       | -17 [-39 a -7]                                               | < 0,01 |
| Masa de VI indexada (g/m <sup>2</sup> )                     | 79 [70-85]                     | 68 [59-76]                       | -14 [-20 a -3]                                               | < 0,05 |
| Fracción de eyección del VD (%)                             | 54 [49-59]                     | 62 [58-66]                       | 4 [1-17]                                                     | < 0,05 |
| Volumen telediastólico del VD indexado (ml/m <sup>2</sup> ) | 68 [53-85]                     | 67 [52-78]                       | -2 [-14 a 6]                                                 | 0,29   |
| Volumen telesistólico del VD indexado (ml/m <sup>2</sup> )  | 29 [22-42]                     | 25 [20-33]                       | -4 [-11 a 0]                                                 | < 0,05 |
| GLS (%)                                                     | -11 [-15 a -9]                 | -16 [-19 a -14]                  | -4 [-8 a -2]                                                 | < 0,05 |
| GCS (%)                                                     | -11 [-13 a -9]                 | -12 [-17 a -8]                   | 0 [-3 a 3]                                                   | 0,89   |
| Tiempo de relajación T <sub>1</sub> nativo (ms)             | 1.086 [1.034-1.108]            | 1.006 [976-1.054]                | -35 [-129 a -7]                                              | < 0,05 |
| Tiempo de relajación T <sub>2</sub> (ms)                    | 58 [51-66]                     | 52 [50-57]                       | -7 [-15 a 3]                                                 | 0,11   |
| NT-proBNP (pg/ml)                                           | 1.063 [492-1.818]              | 458 [217-648]                    | -478 [-1.376 a -261]                                         | < 0,01 |

DE: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GCS: *strain* (deformación) circunferencial global; GLS: *strain* longitudinal global; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo. Los valores expresan media ± DE o mediana [intervalo intercuartílico].

estructurales en la CRM, así como del NT-proBNP y los síntomas del paciente. Aunque la demostración de un efecto beneficioso del sacubitrilo-valsartán en esta especial población es de gran interés, las conclusiones de este pequeño estudio observacional continúan siendo meramente especulativas. Así pues, son necesarios más estudios observacionales con un mayor número de pacientes para confirmar nuestros resultados iniciales.

## FINANCIACIÓN

Este estudio contó con el apoyo de la Red Cardiovascular Española (CIBERCV) y fue financiado por el Proyecto de Excelencia Integrado en la subvención del IIS (PIE14/00066) del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Gobierno de España; y los fondos FEDER europeos.

Ana Martín-García<sup>a,b,\*</sup>, Elena Díaz-Peláez<sup>a</sup>, Agustín C. Martín-García<sup>a</sup>, Javier Sánchez-González<sup>c</sup>, Borja Ibáñez<sup>b,d,e</sup> y Pedro L. Sánchez<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

<sup>b</sup>CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup>Philips Healthcare, Madrid, España

<sup>d</sup>Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular,

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [anamartin.amg@gmail.com](mailto:anamartin.amg@gmail.com) (A. Martín-García).

On-line el 9 de noviembre de 2019

## BIBLIOGRAFÍA

- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
- Barreiro-Perez M, Tundidor-Sanz E, Martín-García A, et al. First Magnetic Resonance Managed by a Cardiology Department in the Spanish Public Healthcare System. Experience and Difficulties of an Innovative Model. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71:365-372.
- Sheppard CE, Anwar M. The use of sacubitril/valsartan in anthracycline-induced cardiomyopathy: A mini case series. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25:1231-1234.
- Almufleh A, Marbach J, Chih S, et al. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients. *Am J Cardiovasc Dis*. 2017;7:108-113.

<https://doi.org/10.1016/j.recsep.2019.07.015>

0300-8932/

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Nueva variante estructural compleja en DSP como causa de miocardiopatía arritmogénica



### A novel complex structural genetic variant in DSP causing a form of arrhythmogenic cardiomyopathy

#### Sr. Editor:

Un ciclista aficionado de 35 años de edad, con una rutina de entrenamiento intensiva, fue derivado a nuestro centro a raíz de un electrocardiograma (ECG) anómalo que mostraba inversión de la onda T en las derivaciones inferolaterales (figura 1B). El paciente se

encontraba asintomático y no presentaba antecedentes clínicos relevantes.

El padre del paciente había fallecido de forma súbita a los 47 años, episodio que se consideró secundario a infarto agudo de miocardio, sin que se le practicara la autopsia. Su madre gozaba de buena salud y ningún miembro de la familia se había realizado ningún estudio cardiológico específico. El paciente tenía 3 hermanos y 1 hijo, todos aparentemente sanos.

El ecocardiograma transtorácico reveló únicamente una hipertrofia leve del ventrículo izquierdo (12 mm). La resonancia magnética cardíaca mostró dimensiones cardíacas, grosor parietal y función sistólica normales. Se detectaron áreas de realce tardío de