



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - PRESENTACIÓN DE CASOS

Falla cardiaca asociada con el uso de imatinib mesilato. Reporte de un caso *Heart failure associated to imatinib mesylate use. Case report.*

Clara Saldarriaga, MD.⁽¹⁾; Jairo A. Rendón, MD.⁽¹⁾; Juan M. Senior, MD.⁽²⁾.

Medellín, Colombia.

La cardiotoxicidad por medicamentos es un evento cada vez más frecuente en la práctica clínica diaria. Inhibidores de la proteína de fusión Bcr/Abl como el imatinib mesilato, son una nueva herramienta para el tratamiento de algunas neoplasias hematológicas, en especial de la leucemia mieloide crónica. Sin embargo, en la literatura se reporta desarrollo de cardiotoxicidad a causa de este medicamento. Se presenta el caso de una mujer joven con corazón de estructura sana quien desarrolla cardiotoxicidad por imatinib pocas semanas después de iniciarlo.

PALABRAS CLAVE: cardiotoxicidad, imatinib mesilato, falla cardiaca.

Cardiotoxicity due to drugs has become a frequent event in the daily clinical practice. Fusion protein Bcr/Abl inhibitors such as imatinib mesylate constitute a new tool for the treatment of some hematological neoplasias, especially chronic myeloid leukemia. Nevertheless, there have been reports in the literature regarding imatinib mesylate toxicity. We present the case of a young woman with a structurally healthy heart who developed cardiotoxicity with imatinib few weeks after its initiation.

KEY WORDS: cardiotoxicity, imatinib mesylate, heart failure.

(Rev Colomb Cardiol 2008; 15: 297-299)

Introducción

La cardiotoxicidad por medicamentos de reciente aparición en el armamentario terapéutico, se ha convertido en un evento cada vez más frecuente en la práctica clínica diaria. El espectro de los medicamentos implicados es bastante amplio; incluye desde grupos terapéuticos de reconocido efecto deletéreo sobre el sistema cardiovascular, esencialmente aquellos que se asocian a disfunción ventricular izquierda, como los antracíclicos,

piedra angular de muchos esquemas de quimioterapia para neoplasias, hasta medicamentos de utilidad para el tratamiento de la diabetes tales como las tiazolidinedionas, que, según recientes reportes, incrementan el riesgo de falla cardiaca.

Los inhibidores de la proteína de fusión Bcr/Abl como el imatinib mesilato, son una nueva herramienta para el tratamiento de algunas neoplasias hematológicas, sobre todo de la leucemia mieloide crónica. Sin embargo, algunos reportes indican desarrollo de cardiotoxicidad a razón de este medicamento.

Se presenta el caso de una mujer joven con corazón de estructura sana quien desarrolla cardiotoxicidad por imatinib pocas semanas después de iniciarlo.

Caso clínico

Mujer de dieciseis años de edad, con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en tratamiento con imatinib

(1) Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

(2) Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia.

Departamento de Medicina Interna, Sección de Cardiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Unidad Cardiovascular Hospital Universitario San Vicente de Paul, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Clara Saldarriaga, MD. Calle 64 No. 51 D 154. Medellín, Colombia. Correo electrónico: clarais@une.net.co

Recibido: 21/04/08. Aprobado: 09/09/08.

400 mg/día desde hace nueve meses. Dentro del protocolo previo al inicio de la quimioterapia, se realizó una ecocardiografía que mostró fracción de eyección de 65%, con diámetros y volúmenes ventriculares normales. Un mes después de iniciar el medicamento, presentó disnea de esfuerzos, ortopnea, edema de miembros inferiores y deterioro de la clase funcional, síntomas que la obligaron a consultar. El examen físico reveló signos de congestión hepática, desplazamiento del punto de máximo impulso y galope ventricular -S3. Los hallazgos paraclínicos más importantes fueron: índice cardiotorácico mayor de 0,55 en las radiografías de tórax y péptido natriurético cerebral -BNP- de 365 ng-mL. La ecocardiografía transtorácica informó miocardiopatía dilatada con fracción de eyección de 40%. Se inició tratamiento para falla cardiaca descompensada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y betabloqueador con lo cual hubo mejoría de su cuadro clínico. La paciente nunca recibió antracíclicos como parte de su tratamiento. En ausencia de otras causas posibles que explicaran el origen de la falla cardiaca, se suspendió el tratamiento con imatinib y el grupo de hemato-oncología reconsideró su esquema quimioterapéutico. En la actualidad la clínica de falla cardiaca de la institución realiza su seguimiento.

Discusión

Se calcula que 90% de los pacientes con leucemia mieloide crónica y 15% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B, presentan la translocación t (9-22) en la célula madre hematopoyética, lo cual origina la proteína oncogénica de fusión Bcr/Abl. Esta proteína se localiza en el citoplasma de las células, donde recluta varias vías de señalización intracelular, y da origen a la transformación y activación de vías de supervivencia, al estimular el ciclo celular y prevenir la apoptosis (1). Esta proteína es el blanco terapéutico del medicamento imatinib mesilato. En la actualidad existen sólo diez reportes de casos de cardiotoxicidad en pacientes que recibieron este fármaco (1). Este temido efecto secundario se describe desde el primer mes de uso y hasta catorce meses después de iniciar el tratamiento (media de 7,2 ± 5,4) (1). Los estudios experimentales demuestran que este medicamento es tóxico para los cultivos de cardiomiocitos a través de su interacción con Bcr/Abl, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y C-kit, blancos moleculares que tienen funciones de supervivencia en los cardiomiocitos. El mecanismo

desencadenante parece ser la activación de la respuesta del estrés del retículo endoplasmático, el cual a su vez estimula vías que en último término causan apoptosis, como las kinasas N terminales de Jun (JNK), y daño mitocondrial severo, lo que genera la disminución en la masa ventricular izquierda y clínicamente se manifiesta como disfunción sistólica (2, 3). Las biopsias endomiocárdicas de los pacientes afectados, muestran diversas alteraciones tales como la presencia de circunvoluciones prominentes en las membranas de los cardiomiocitos, mitocondrias pleomórficas, vacuolas en el citoplasma, depósitos de glicógeno y gotas de lípido lo cual sugiere cardiomiopatía tóxica; estos hallazgos fueron reproducibles en modelos animales (2).

En la actualidad se desconoce si este efecto ocurre por fenómenos de susceptibilidad individual o si se relaciona con la presencia de factores de riesgo para cardiotoxicidad descritos con otros agentes quimioterapéuticos, como el antecedente de hipertensión arterial sistémica, edad avanzada, dosis acumulativa del medicamento, enfermedad cardiaca pre-existente, género femenino y radioterapia en el tórax (4). Es importante resaltar que varios de los casos mundiales de cardiotoxicidad por imatinib que se reportan, ocurrieron en pacientes con factores de riesgo para ésta (5), mientras que el caso que aquí se reporta ocurrió en una mujer joven sin factores de riesgo conocidos. Como respuesta al problema de la cardiotoxicidad, se plantean múltiples estrategias de vigilancia como el uso de biopsias endomiocárdicas seriadas, estudios con radionucleósidos y seguimiento ecocardiográfico pese a que aún no se logra determinar cual es el método diagnóstico ideal para su detección temprana (5). De manera adicional, se evaluaron marcadores bioquímicos de daño cardiaco como los péptidos natriuréticos y la troponina T que se relaciona con los cambios histopatológicos (6, 7).

Conclusión

El objetivo de este reporte es resaltar la creciente asociación entre nuevos agentes, primordialmente quimioterapéuticos, y toxicidad cardiaca. La respuesta terapéutica a patologías de diversa índole, puede asociarse con alteraciones cardiovasculares importantes que implican morbilidad y mortalidad como ocurre con la falla cardiaca. No obstante, esta asociación no margina la utilización de estos nuevos medicamentos ni opaca su efecto benéfico, pues se estima que la supervivencia en los pacientes que reciben este

tratamiento a 60 meses, es de 89% y la progresión libre de recidiva tumoral a 60 meses, es de 83% (8, 9). No existen dudas de que, gracias a su eficacia, imatinib mesilato es un avance importante en el tratamiento del cáncer, pero se recomienda implementar protocolos multidisciplinarios estrictos de evaluación inicial y de seguimiento clínico y paraclínico en todos los pacientes que reciben medicamentos potencialmente cardiotóxicos. Una vez se demuestra el efecto deletéreo sobre la función ventricular, se suspende el medicamento, se inicia el tratamiento adecuado para falla cardíaca y se reevalúa el esquema quimioterapéutico. Así mismo, se debe estimular la investigación de nuevas estrategias que permitan establecer los factores de riesgo asociados, prevenir e identificar la aparición de disfunción ventricular y tratar de forma adecuada esta complicación potencialmente fatal.

Bibliografía

1. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006; 12 (8): 908-16. Epub 2006 Jul 23.
2. Yuan ZM, Huang Y, Ishiko T, Kharbanda S, Weichselbaum R, Kufe D. Regulation of DNA damage-induced apoptosis by the c-Abl tyrosine kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94 (4): 1437-40.
3. Strebhardt K, Ullrich A. Another look at imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2006; 355 (23): 2481-2.
4. Distler JH, Distler O. Cardiotoxicity of imatinib mesylate: an extremely rare phenomenon or a major side effect? *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (6): 836.
5. Elliott MA, Mesa RA, Tefferi A. Adverse events after imatinib mesylate therapy. *N Engl J Med* 2002; 346 (9): 712-3.
6. Cardinale D, Civelli M, Cipolla CM. Troponins in prediction of cardiotoxic effects. *Ann Oncol* 2006; 17 (1): 173.
7. Civelli M, Cardinale D, Martinoni A, Lamantia G, Colombo N, Colombo A, et al. Early reduction in left ventricular contractile reserve detected by dobutamine stress echo predicts high-dose chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Int J Cardiol* 2006; 111 (1): 120-6.
8. de Kogel CE, Schellens JH. Imatinib. *Oncologist* 2007; 12 (12): 1390-4.
9. Carella AM, Lerma E. Imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *Curr Stem Cell Res Ther* 2007; 2 (3): 249-51.