

«Torsade de pointes» en paciente con uso de abiraterona

«Torsade de pointes» in a patient on abiraterone

Carlos M. Martínez-Montalvo¹, José D. Cruz-Cuevas^{2*}, Érika M. Salazar³, Yaiza A. Villalobos-Torres⁴
y Lida P. Carvajal⁵

¹Servicio de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; ²Medicina Interna, Fundación Cardioinfantil, Instituto de Cardiología, Bogotá; ³Unidad de Urgencias, Hospital San Ignacio, Bogotá; ⁴Unidad de Urgencias, Fundación Cardioinfantil, Instituto de Cardiología, Bogotá; ⁵Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali. Colombia

Resumen

Introducción: La progresión del 10 al 30% del cáncer de próstata a metástasis y su resistencia a la terapia de privación androgénica (TDA) configuran el cáncer de próstata resistente a castración metastásico (CPRCm), en el que medicamentos como la abiraterona mejoran la sobrevida, pero a costa de efectos secundarios cardiovasculares entre los que se incluyen prolongación de QT e hipocalcemia. La asociación entre arritmias ventriculares tipo torsade de pointes (TdP) y la abiraterona es rara, por lo cual se reporta este caso. **Caso clínico:** Se trata de un hombre de 81 años, que ingresó a urgencias por síncope, y en quien inicialmente se halló bloqueo de rama derecha y prolongación del QTc y posteriormente desarrolló TdP facilitada por hipocalcemia grave e hipomagnesemia. La función sistólica estaba levemente reducida y se encontró enfermedad coronaria no significativa. Requirió desfibrilación, corrección de hipocalcemia e hipomagnesemia, con normalización del QTc. Los resultados del eje adrenal fueron compatibles con hiperaldosteronismo secundario a abiraterona de reciente inicio, por lo que se suspendió esta terapia y se ajustó la suplencia esteroidea. Egresó sin ninguna complicación. **Conclusiones:** La terapia hormonal en el cáncer de próstata tiene repercusiones cardiovasculares, de ahí que tanto el abordaje como el seguimiento multidisciplinario sean indispensables en pacientes de edad avanzada y con predisposición por anomalías estructurales.

Palabras clave: Hipocalcemia. Taquicardia ventricular. Torsade de pointes. Acetato de abiraterona. Cáncer de próstata.

Abstract

Introduction: The progression of 10-30% of prostate cancer (PC) to metastasis and its resistance to androgen deprivation therapy (ADT) constitutes metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), in which new therapies such as abiraterone improve survival, but with significant cardiovascular side effects such as QT prolongation and hypokalemia. The association between torsade de pointes (TdP) ventricular arrhythmias and abiraterone is rare, which is why we report this case. **Clinical case:** An 81-year-old man was seen in the emergency room after syncope, with an initial ECG showing a right bundle branch block, supraventricular extrasystoles with QTc prolongation, and subsequent TdP associated with severe hypokalemia and hypomagnesemia. Ventricular systolic function was slightly reduced, and he was found to have mild coronary artery disease. His management required defibrillation along with hypokalemia and hypomagnesemia correction, resulting in QTc normalization. Abiraterone was discontinued and corticosteroid supplementation was added. The adrenal axis results were compatible with hyperaldosteronism secondary to the recent use of abiraterone. The patient was discharged without any

*Correspondencia:

José D. Cruz-Cuevas
E-mail: jcruz@lacardio.org

Fecha de recepción: 30-06-2023

Fecha de aceptación: 21-11-2023

DOI: 10.24875/RCCAR.23000049

Disponible en internet: 07-03-2024

Rev Colomb Cardiol. 2024;31(1):65-69

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

complications. **Conclusions:** Hormone therapy in PC has cardiovascular repercussions; therefore, a multidisciplinary approach and follow-up is essential in elderly patients with structural abnormalities that predispose them to major complications such as acquired long QTc and TdP.

Keywords: Hypokalemia. Ventricular tachycardia. Torsade de pointes. Abiraterona acetate. Prostatic neoplasm.

Introducción

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente en hombres, con una tasa de progresión a metástasis del 10 al 30%. En estos pacientes, la terapia de privación androgénica (TDA) tiene un impacto favorable en la morbilidad¹⁻³, pero en algunos casos progresa por resistencia a esta, con lo cual se configura CPRCm. En este caso, la combinación con nuevas terapias, como abiraterona, representa una alternativa de manejo con buena respuesta y sobrevida².

En las últimas décadas el advenimiento de nuevas terapias oncológicas con mejoría en la sobrevida ha conducido a la creación de una nueva área clínica conocida como cardio-oncología. Esta especialidad busca hacer énfasis en la relación entre la patología oncológica, su tratamiento (quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia y radioterapia) y el riesgo de presentar eventos cardiovasculares^{4,5}. En particular, la abiraterona (inhibidor de síntesis de andrógenos mediante el bloqueo de CYP17) se relaciona con riesgo de desarrollar o empeorar la hipertensión arterial, hiperglicemia, eventos cardiovasculares mayores y trastornos del ritmo cardíaco, como síndrome de QT largo adquirido. Este último puede explicarse por su efecto en la disminución de testosterona y 17B estradiol, o generando hiperaldosteronismo, disminución de cortisol e hipocalemia. Para minimizar estos efectos adversos, los pacientes pueden recibir suplencia esteroidea, con las implicaciones adicionales que tiene la terapia prolongada con esteroides en el riesgo de enfermedad aterosclerótica cardiovascular^{3,6,7}. Se reporta el caso de un hombre con CPRCm tratado con abiraterona que desarrolló síncope y *torsade de pointes*.

Caso clínico

Hombre de 81 años que acudió al servicio de urgencias por cuadro de síncope de tres minutos de duración, sin pródromo, sin dolor precordial, disnea, palpitaciones u otro síntoma asociado. Sus antecedentes médicos incluían hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia y CPRCm de diagnóstico reciente. El tratamiento farmacológico previo era metformina 1.000 mg dos veces al día, enalapril 20 mg dos veces al día,

rosuvastatina 40 mg una vez al día, acetato de leuprolide 22.5 mg cada 3 meses, prednisolona 5 mg una vez al día y abiraterona acetato 1.000 mg dos veces al día (iniciado 15 días antes de su presentación). Al examen físico de ingreso, la presión arterial era 178/110 mmHg, frecuencia cardíaca de 76 latidos por minuto, saturación del 94% al ambiente y ruidos cardíacos arrítmicos. El electrocardiograma inicial evidenció bloqueo completo de rama derecha, con prolongación QTc (585 ms corregido por fórmula de Bazett y 563 ms corregido por fórmula de Fridericia) (Fig. 1). Durante la monitorización presentó deterioro hemodinámico en el que se documentó TdP (Fig. 2) con requerimiento de desfibrilación (200 J) y sulfato de magnesio 2 gramos intravenoso en bolo.

Los resultados de laboratorio mostraron múltiples alteraciones electrolíticas dadas por hipocalemia grave (K: 2 mEq/L, referencia: 3.5-5), hipomagnesemia (Mg: 1 mg/dl, referencia: 1.6-2.6) e hipocalcemia (Ca: 7.56 mg/dl, referencia: 8.5-10.2). Su creatinina fue 1.2 mg/dl con un basal de 0.8 mg/dl configurando lesión renal aguda; la troponina I y el dímero D estaban elevados. El resto de bioquímica sanguínea, al igual que la radiografía de tórax, estaban dentro de los límites normales. Se le realizó una angiotomografía de tórax, que descartó embolia pulmonar, y una arteriografía coronaria que mostró enfermedad no significativa de la arteria coronaria derecha y circunfleja. El ecocardiograma evidenció disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con fracción de eyección del 40%, remodelación concéntrica del ventrículo izquierdo y dilatación auricular leve.

Después de estabilizarlo se le realizó reanimación hídrica con lactato de Ringer y reposición de electrolitos por vía endovenosa. Una vez corregidas las alteraciones electrolíticas, el QTc disminuyó a valores normales. En su abordaje para determinar la causa de la hipocalemia se descartaron pérdidas gastrointestinales, alcalosis metabólica o deshidratación. Los niveles de ACTH se encontraban elevados en 148 pg/ml (referencia: 7.2-63.3 pg/ml), con cortisol bajo 4 mcg/dl (referencia: 5-25 mcg/dl) y niveles de aldosterona normales en 3.69 ng/dl (referencia: 2.52-39.2 ng/dl). Con el fin de realizar un análisis de relación temporal, se consultaron



Figura 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones al ingreso. Ritmo sinusal frecuencia cardíaca 72 latidos por minuto, bloqueo completo de rama derecha y QTc prolongado (563 ms por fórmula de Fridericia).

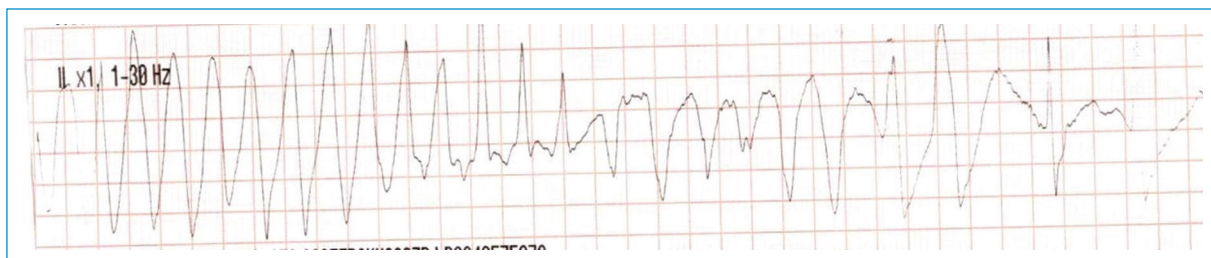


Figura 2. Electrocardiograma derivación DII control. Taquicardia de 200 latidos por minuto de complejos QRS anchos con alternancia de la amplitud compatible con torsade de pointes.

los registros médicos previos, en los que documentaron niveles séricos de potasio normales (4.0 mEq/L) antes de iniciar la abiraterona. La escala de Naranjo era de 8 puntos⁸, lo cual sugiere una fuerte asociación entre el medicamento y el episodio de hiperaldosteronismo secundario. Con base en lo anterior, se aumentó la dosis de prednisolona 25 mg una vez al día y se suspendió la abiraterona. A las 72 horas de haber ajustado la terapia, los niveles de cortisol y ACTH se normalizaron. El paciente egresó asintomático para continuar su manejo oncológico de forma ambulatoria.

Discusión

El cáncer de próstata corresponde al 15% de todos los cánceres, con lo que ocupa el quinto lugar en causa

de muerte por cáncer en el mundo. El 76% es diagnosticado en estadio localizado e incluso muchos son indolentes, con una progresión a un componente metastásico entre el 10 al 30%¹. La alta tasa de receptores androgénicos le da un carácter hormonosensible, por lo que la TDA, inductora de hipogonadismo, sigue siendo la primera línea de tratamiento. A pesar de lo anterior, en algunos casos puede desarrollar resistencia a esta terapia, configurando CPRCm, con una supervivencia de apenas 30% a cinco años^{6,9}.

La abiraterona es un metabolito activo de la abiraterona acetato, aprobado por la FDA para el tratamiento del CPRCm, con buenos resultados en combinación con TDA^{2,3}. Es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de la CYP17, que conduce a la disminución de andrógenos en tejido prostático, adrenal y testicular. Por lo general,

se administra en combinación con esteroides para disminuir los efectos del exceso mineralocorticoide^{6,10}.

El bloqueo de la 17α hidroxilasa y C17-20 liasa evita el paso de pregnenolona y progesterona a dehidroepiandrosterona y androstenediona, suprimiendo consigo los niveles de cortisol. Esto activa la retroalimentación positiva del eje con elevación de la ACTH e inducción de un estado de hiperaldosteronismo³. En consecuencia, el exceso de deoxicorticosterona aumenta el riesgo de hipocalcemia (20%), retención de líquidos, hipertensión, hiperglucemia, prolongación del QTc y arritmia ventriculares^{11,12}. También se han descrito efectos secundarios gastrointestinales (6%) e infecciosos (5%). En algunos registros se ha encontrado que el 90% de los eventos adversos por abiraterona son graves, incluso 14% con desenlace fatal, identificando grupos de riesgo, como los pacientes mayores de 85 años¹³. De acuerdo con un metaanálisis que incluyó 7 artículos con 8.660 pacientes, el tratamiento con abiraterona se asocia con 41% mayor riesgo de cualquier evento de cardiotoxicidad y 2.2 veces más riesgo de eventos de cardiotoxicidad de alto grado, comparado con placebo¹⁴. No se encontró interacción entre la dosis de prednisolona (5 vs. 10 mg/día) y el riesgo de cardiotoxicidad con abiraterona.

El mecanismo fisiopatológico en la afectación cardiovascular es diverso, con un rol importante de la disminución de la testosterona, 17β estradiol, receptores *scavenger* de los macrófagos y mayor expresión de la apolipoproteína E. Esto se traduce en mayor riesgo de arteriosclerosis, alteración en la adiposidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hipertensión y disfunción endotelial⁷. Específicamente, para los trastornos del ritmo, los bajos niveles de testosterona se asocian con prolongación de intervalo QTc y arritmias ventriculares, que pueden exacerbarse por las alteraciones electrolíticas.

La TdP es una taquicardia ventricular polimórfica, secundaria a síndrome de QT largo congénito (principalmente canalopatías) o adquirido, como el que se relaciona con el caso. Es más frecuente en mujeres debido a la influencia de hormonas sexuales en la regulación de canales iónicos cardíacos. Su principal etiología es secundaria a medicamentos que interactúan con el gen *HERG* o canal I_{Kr} , desórdenes electrolíticos (hipocalcemia, hipomagnesemia, hipocalcemia), hipotiroidismo, hipotermia, bradicardia anticuerpos anti SSA/Ro y enfermedades autoinmunes. Se estima que entre el 5 al 7% de las arritmias ventriculares o muertes súbitas son secundarias a medicamentos¹⁵. Específicamente, el uso de abiraterona lleva a la

supresión de la testosterona, disminuyendo las corrientes de despolarización de los canales de potasio I_{Kr} - I_{Ks} y reduciendo la corriente de despolarización de calcio tipo L¹⁶. Adicionalmente, se ha visto una disminución del QTc al aumentar los niveles de testosterona^{17,18}.

En el caso expuesto, la terapia de privación hormonal androgénica, sumada a hiperaldosteronismo secundario y alteraciones electrolíticas (hipocalcemia grave e hipomagnesemia) contribuyeron a la TdP. La evaluación con la escala de Naranjo con un puntaje de 8 puntos⁸ hace muy probable la asociación causal entre la abiraterona y la TdP en este paciente. Particularmente, el inicio reciente de la terapia, la dosis baja de esteroide, la resolución después de haberlo suspendido y la ausencia de otras posibles etiologías, sugieren que la abiraterona fue la causa de la arritmia. Este efecto adverso es infrecuente; en la literatura se han reportado sólo 9 casos de TdP en pacientes en tratamiento con abiraterona¹¹. El caso que se presenta cuenta con la medición de las hormonas del eje esteroideo, lo que permitió confirmar el estado de hiperaldosteronismo con niveles de aldosterona normales (al comparar con el grado de hipocalcemia), ACTH elevada y cortisol suprimido.

A pesar de ser una complicación poco frecuente, la TdP secundaria a QTc largo adquirido representa una urgencia cardiovascular potencialmente fatal. En este caso la monitorización electrocardiográfica continua permitió identificarlo y tratarlo de forma oportuna con cardioversión eléctrica y sulfato de magnesio. Una vez se estabiliza el paciente, debe abordarse de forma sistemática para determinar los factores desencadenantes o perpetuadores del trastorno del ritmo. En general, la población CPRcm suelen ser hombres adultos mayores con múltiples comorbilidades, polifarmacia o alteración estructural cardíaca de base, los cuales deben tenerse en cuenta para prevenir las recurrencias¹⁹.

Conclusión

El caso reportado es una complicación cardiovascular rara, pero potencialmente fatal del tratamiento hormonal del CPRcm. A pesar de los beneficios en la supervivencia para pacientes con CPRcm que son tratados con abiraterona, es importante hacer una adecuada suplencia esteroidea de forma concomitante y evaluar de manera integral el componente cardiovascular y metabólico.

Conflicto de intereses

Los autores no declararon conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron apoyo financiero.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(12):1-18.
2. Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander GC, Brawley O. Comparison of systemic treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncology.* 2021;7:412-20.
3. Scott LJ. Abiraterone acetate: a review in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drugs.* 2017;77(14):1565-76.
4. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2017;10(8).
5. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, Diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12).
6. González del Alba A, Méndez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021;23(5):969-79.
7. Hu J-R, Duncan MS, Morgans AK, Brown JD, Meijers WC, Freiberg MS, et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer: contemporary meta-analyses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(3):e55-64.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther [Internet].* 1981;30(2):239-45. <http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.1981.154>.
9. Giona S. The Epidemiology of Prostate Cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, editors. *Prostate Cancer [Internet].* Brisbane (AU): Exon Publications; 2021.
10. Attard G, Murphy L, Clarke NW, Cross W, Jones RJ, Parker CC, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet.* 2022;399(10323):447-60.
11. McBride L, Woronow D, Nayemama A, Christopher Jones S. Abiraterone acetate-associated QT prolongation and torsades de pointes: Post-marketing cases reported to FDA. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(5):1315-6.
12. Yamamoto Y, Akashi Y, Minami T, Nozawa M, Kiba K, Yoshikawa M, et al. Serious hypokalemia associated with abiraterone acetate in patients with castration-resistant prostate cancer. *Case Rep Urol.* 2018;2018:1-6.
13. De Nunzio C, Lombardo R, Tema G, Voglino O, Sica A, Baldassarri V, et al. Adverse events related to abiraterone and enzalutamide treatment: analysis of the EudraVigilance database and meta-analysis of registrational phase III studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020;23(2):199-206.
14. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Romano M, Fantinel E, Bimbatti D, et al. The Cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(3):e645-53.
15. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and torsade de pointes. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(4):414-21.
16. Lazzerini PE, Bertolozzi I, Acampa M, Cantara S, Castagna MG, Pieragnoli L, et al. Androgen deprivation therapy for prostatic cancer in patients with torsades de pointes. *Front Pharmacol.* 2020;11:1-11.
17. Salem J, Yang T, Moslehi JJ, Gandjbakhch E, Bachelot A, Hidden-lucet F, et al. HHS Public Access. 2020;140(13):1070-80.
18. Salem JE, Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Waintraub X, Gandjbakhch E, Hidden-Lucet F, et al. Clinical characterization of men with long QT syndrome and torsades de pointes associated with hypogonadism: A review and pharmacovigilance study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019;112(11):699-712.
19. Ng HS, Koczwara B, Roder D, Vitry A. Development of comorbidities in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: an Australian population-based cohort study. *Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet].* 2018;21(3):403-10. <https://www.nature.com/articles/s41391-018-0036-y>