

CASO CLÍNICO

Flúter auricular posiblemente relacionado con pazopanib: descripción de un caso

Atrial flutter probably related to pazopanib: A case report

Ana Puebla Villaescusa, Estrella Díaz Gómez, Ángel Luis Salcedo Mingoarranz, Sebastián Ramírez Cruz, Francisco José Hidalgo Correas, Benito García Díaz

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Ana Puebla Villaescusa
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario
Severo Ochoa. Avenida Orellana s/n, CP 28911.
Leganés, Madrid, España.

Correo electrónico:
a.pueblavi@gmail.com

DOI: 10.7399/fh.10887

Introducción

El pazopanib es un potente inhibidor de segunda generación de la actividad tirosina quinasa (ITK) que actúa inhibiendo múltiples receptores: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y el factor de células madre (c-Kit), los cuales están fuertemente involucrados en la angiogénesis^{1,3}. El pazopanib actúa como una terapia dirigida, inhibiendo directamente el crecimiento de las células tumorales que dependen de estos receptores, siendo efectivo en múltiples neoplasias⁴. Actualmente está indicado como primera línea en el carcinoma de células renales metastásico (mCRR) y en el sarcoma de tejidos blandos avanzado en pacientes previamente tratados con quimioterapia⁵.

Los ITK son, en general, bien tolerados, pero también presentan diferentes toxicidades, como fatiga, hipertensión, hepatotoxicidad, toxicidades gastrointestinales y disfunciones cardíacas^{3,6}.

El pazopanib ha demostrado leve toxicidad hematológica en comparación con otros ITK, como sunitinib y sorafenib, y una menor incidencia de eventos cardíacos (< 1%)³.

Se describe el caso de un varón, que desarrolló un flúter auricular no común, 9 horas después de la primera dosis de pazopanib, sin poder descartarse el origen medicamentoso del mismo.

Descripción del caso

Hombre de 51 años ingresado por un síndrome constitucional (con pérdida de peso de 15 kg en un mes y medio de evolución), sin factores de riesgo cardiovasculares, alergias conocidas u otras enfermedades relevantes. No tomaba ningún tratamiento domiciliario. En la exploración al ingreso, tuvo una frecuencia cardíaca de 87 latidos por minuto (lpm) y en

la auscultación cardíaca presentó un ritmo regular, sin alteraciones ni signos cardiopatológicos en el electrocardiograma.

Tras diferentes pruebas médicas, el paciente fue diagnosticado de carcinoma renal y sarcoma estadio IV con afectación hepática, ganglionar y subcutánea. Se inició tratamiento con 800 mg diarios de pazopanib (Votrient® 400 mg comprimidos), fármaco activo para el tratamiento de ambos tumores. Transcurridas nueve horas de la primera dosis, el paciente refirió palpitaciones de unos minutos de evolución en el área precordial, sin otra sintomatología. La tensión arterial era de 150/100 mmHg y la frecuencia cardíaca de 162 lpm. Tras la realización de un electrocardiograma se diagnosticó un flúter auricular no común con respuesta ventricular 2:1 a 150 lpm. Tras masaje carotídeo, se inició un bolo intravenoso de metoprolol de 2,5 mg, requiriéndose un segundo bolo intravenoso de la misma dosis. A continuación, se administró una dosis inicial de 300 mg de amiodarona en perfusión intravenosa de 30 minutos seguida de una segunda perfusión de otros 300 mg, consiguiéndose restablecer la presión sanguínea a 152/83 mmHg y la frecuencia cardíaca de 89 lpm.

Se suspendió pazopanib durante 5 días, con mejoría clínica. El fármaco fue reintroducido posteriormente con una reducción de dosis del 50% (400 mg diarios), por considerarse el mejor tratamiento disponible a pesar de los riesgos. No se produjeron más episodios cardíacos posteriores. El paciente falleció un mes después por su enfermedad de base.

Discusión

El flúter auricular se describe como una arritmia menos común que la fibrilación auricular, consistente en una actividad auricular rítmica estable y continua a unos 150 lpm debida a una macroentrada auricular. Cuando la reentrada se debe a cicatrices o zonas fibróticas, se trata de un flúter auricular atípico que normalmente suele presentar una conducción 2:1.

PALABRAS CLAVE

Pazopanib; Flúter auricular; Taquicardia; Carcinoma renal; Sarcoma de tejido blando.

KEYWORDS

Pazopanib; Atrial flutter; Tachycardia; Renal carcinoma; Soft tissue sarcoma.



El flúter auricular no es una patología común en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular previo. En un estudio de la base de datos MESA (*The Marshfield Epidemiological Study Area*), se diagnosticaron un total de 181 nuevos casos de flúter auricular con una incidencia total de 88 cada 100.000 personas al año. Las tasas de incidencia se incrementan al aumentar la edad, desde 5 cada 100.000 en menores de 50 años a 567 cada 100.000 en mayores de 80 años. El riesgo de desarrollar flúter auricular también varía con el sexo y con la existencia de patología cardíaca previa. Únicamente 3 de los 181 pacientes (1,7%) cursaron con flúter auricular sin ningún riesgo de predisposición identificable ni comorbilidades crónicas preexistentes⁷.

La dosis de pazopanib recomendada es de 800 mg una vez al día (dosis inicial administrada al paciente). Los trastornos cardíacos descritos en ficha técnica son bradicardia, infarto de miocardio, disfunción cardíaca, isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Tienen una frecuencia < 1%, sin embargo, pueden tener un desenlace fatal. El riesgo aumenta en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o en aquellos que hayan recibido un tratamiento previo con antraciclinas o radioterapia⁸. Por ello, se recomienda la monitorización basal y periódica mediante electrocardiograma, el mantenimiento de electrolitos (calcio, potasio, magnesio) dentro de los rangos normales, y la monitorización de la tensión arterial⁴.

El interés de este caso radica en la aparición repentina de taquicardia pocas horas después de la administración de la primera dosis de pazopanib, en un paciente sin ningún tipo de riesgo cardíaco asociado. El flúter auricular no aparece específicamente descrito en su ficha técnica entre las reacciones adversas cardíacas, ni tampoco se notificó ningún caso en los estudios clínicos de seguridad y eficacia⁹. En estos estudios sí hay documentados casos de bradicardias, pero en ningún caso de taquicardias.

Bibliografía

1. Gotink KJ, Verheul HMW. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis*. 2010;13(1):1-14. DOI: 10.1007/s10456-009-9160-6
2. Abdallah A-O, Vallurupalli S, Kuthur A. Pazopanib- and bevacizumab-induced reversible heart failure in a patient with metastatic renal cell carcinoma: A case report. *J Oncol Pharm Practice*. 2016;22(3):561-5.
3. Boudou-Rouquette P, Tlemsani C, Blanchet B, Huillard O, Jouinot A, Arrondeau J, et al. Clinical pharmacology, drug-drug interactions and safety of pazopanib: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(12):1433-44.
4. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061-8. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (Centro de Información de Medicamentos). Ficha técnica de pazopanib [Internet]. España [Consultado Agosto 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/10628004/FT_10628004.pdf
6. Van Marcke C, Ledoux B, Petit B, Seront E. Rapid and fatal acute heart failure induced by pazopanib. *BMJ Case Rep*. [revista en Internet] 2015 [Consultado febrero 2017].

En un estudio publicado en junio 2017 por el Colegio Americano de Cardiología se notificó un caso de flúter auricular tras 37 días de tratamiento con pazopanib. A diferencia de este caso, el paciente presentaba factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia y recibía tratamiento para dichas comorbilidades¹⁰.

Para establecer la relación de causalidad entre el flúter auricular y pazopanib, se aplicó el algoritmo de Karch-Lasagna del Sistema Español de Farmacovigilancia¹¹, obteniéndose una puntuación de +4, de lo que se concluye como posible la relación causal.

Pese a que la relación causa-efecto no está claramente confirmada, no puede descartarse que este episodio tenga un origen medicamentoso debido a la temprana aparición tras la administración del fármaco, la ausencia de episodios previos y la inexistencia de factores de riesgo cardíacos. Esta sospecha de reacción adversa fue notificada al Sistema Español de Farmacovigilancia (número de identificación 13-605986).

Hasta agosto de 2017 la base de datos EudraVigilance recogía 6.248 notificaciones de pazopanib. La única notificación de flúter era nuestro caso, descrito como taquicardia de QRS estrecho sugerente de flúter auricular con conducción 2:1. En la base de datos de la FDA se encontraban notificados 14 casos de taquicardia y 19 casos de bradicardia asociados a pazopanib¹².

Hasta el momento, hay pocos casos publicados de trastornos cardíacos asociados a tratamiento con pazopanib⁴, por lo que debemos permanecer alerta ante la notificación de casos similares que puedan ocurrir.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4567752/pdf/bcr-2015-211522.pdf>

7. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2242-6.
8. Kloth JSL, Pagani A, Verboom MC, Malovini A, Napolitano C, Kruit WHJ, et al. Incidence and relevance of QTc-interval prolongation caused by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer*. 2015;112(6):1011-6.
9. Safety and Efficacy of GW786034 (Pazopanib) In Metastatic Renal Cell Carcinoma [página Web]. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00334282. 2006 [feb 2016; feb 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00334282>
10. Pinkhas D, Ho T, Smith S. Assessment of pazopanib-related hypertension, cardiac dysfunction and identification of clinical risk factors for their development. *Cardio-Oncol* [revista en Internet] 2017[2017];3(5). Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186%2Fs40959-017-0024-8.pdf>
11. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21(3):247-54.
12. EudraVigilance: European database of suspected side-effect reports [Base de datos en Internet] [Agosto 2017]. Disponible en: <http://www.adrreports.eu/en/index.html>