



## CARTAS CIENTÍFICAS

### Tratamiento con carfilzomib. ¿Deberían estos pacientes ingresar en la unidad de cuidados intensivos?



#### Treatment with carfilzomib. Should these patients be admitted in the Intensive Care Unit?

Los nuevos tratamientos frente a diversas neoplasias hematológicas han mejorado el pronóstico de estas enfermedades al ampliar sus opciones terapéuticas. Sin embargo, estos fármacos no están exentos de efectos secundarios y sus complicaciones pueden llegar a poner en riesgo la vida del paciente. Considerando los potenciales peligros que pueden presentar, es necesario plantearse si su uso implica protocolizar el ingreso de los pacientes considerados de riesgo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), para garantizar una vigilancia y monitorización estrictas.

Presentamos el caso de un varón de 56 años con mieloma múltiple, sin otros antecedentes clínicos de interés ni cardiopatía previa asociada que, tras la administración de tratamiento quimioterápico con carfilzomib (Kyprolis®), sufrió una parada cardiorrespiratoria. El paciente fue diagnosticado en el 2003 de mieloma múltiple IgG estadio inicial IIIA, ISSI, y recibió radioterapia, quimioterapia, rescate con células progenitoras hematopoyéticas y posterior consolidación con trasplante autólogo. Se le realizaron 2 estudios ecocardiográficos transtorácicos en el 2011 y 2012 que mostraban una insuficiencia mitral y tricúspide leve, sin otras alteraciones relevantes. Tras remisión completa, en el 2012 se observó progresión biológica; se le administró nuevo ciclo de tratamiento quimioterápico, a pesar de lo cual se constató un aumento progresivo del componente monoclonal, con múltiples focos hipermetabólicos correspondientes a infiltración tumoral; se inició tratamiento con pomalidomida, dexametasona y ciclofosfamida. Al no obtenerse respuesta con dicho tratamiento y observar progresión de la enfermedad, se planteó como terapia alternativa la administración de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (KRd). Sin estudio ecocardiográfico previo se inició tratamiento con carfilzomib. El esquema de dosis utilizado fue de 20 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 2 del ciclo y 27 mg/m<sup>2</sup> los días 8, 9, 15 y 16. Recibió un primer ciclo sin complicaciones y fue durante la infusión del segundo ciclo, 28 días después, cuando presentó disnea súbita y síndrome febril en la segunda dosis, que precisó ingreso en el Servicio

de Hematología. Clínicamente hipotenso, mal perfundido y con insuficiencia respiratoria aguda, se realizó TC craneal y angio-TC torácica que descartaron embolia pulmonar y enfermedad cerebral, y ecocardiografía en la que se observó una insuficiencia mitral leve-moderada y una válvula tricúspide con insuficiencia leve que permitió estimar una presión sistólica de la arteria pulmonar de 37 mmHg. Se inició tratamiento antibiótico empírico, sueroterapia y oxigenoterapia con mejoría clínica. Sin embargo, a las 3 h presentó edema agudo de pulmón y posterior parada cardiorrespiratoria. Se realizaron medidas habituales de reanimación cardiopulmonar durante 5 min, con administración de 1 mg de adrenalina y posterior recuperación de ritmo propio en fibrilación auricular; se le trasladó a UCI. En la radiografía de tórax se confirmó el diagnóstico de edema agudo de pulmón observando un patrón «en alas de mariposa», redistribución perihiliar y cardiomegalia. En la ECG se constató un descenso del segmento ST en la cara inferolateral (fig. 1), sin movilización enzimática significativa (troponina T 53 ng/l). No se realizó coronariografía, ya que el paciente no refirió en ningún momento dolor torácico sugestivo de cardiopatía isquémica y los cambios electrocardiográficos se pusieron en el contexto de la parada cardiorrespiratoria. El paciente recibió tratamiento con furosemida, corticoides y antibioterapia, con buena recuperación neurológica, hemodinámica y respiratoria, sin observar en la monitorización nuevos cambios electrocardiográficos, por lo que recibió el alta a las 48 h de su ingreso. Se consideró como probable etiología del evento cardíaco la hipótesis de un efecto secundario por carfilzomib. En los días posteriores sufrió nuevo deterioro clínico por progresión de su enfermedad hematológica. El paciente rechazó continuar con el tratamiento médico y falleció en la planta de Hematología 10 días después.

El carfilzomib, aprobado en el 2012, es un potente inhibidor de segunda generación de la actividad tipo de quimiotripsina del proteasoma 20 S de uso en el mieloma múltiple refractario y en otras enfermedades como la macroglobulinemia de Waldenström, el linfoma, la amiloidosis y algunas enfermedades autoinmunes<sup>1</sup>. Su administración se realiza por vía intravenosa en unos 10 min; se recomienda la premedicación con dexametasona para minimizar la intensidad de síntomas frecuentes como fiebre, náuseas, fatiga o cefalea<sup>2</sup>. Presenta un amplio espectro de efectos adversos, desde reacciones transfusionales hasta complicaciones tanto hematológicas (trombocitopenia y anemia) como no hematológicas<sup>3</sup>. El estudio PX-171-007 señaló que una alta dosis de carfilzomib da como resultado una mejor eficacia que la dosis aprobada<sup>4</sup> de 27 mg/m<sup>2</sup>, sin embargo,

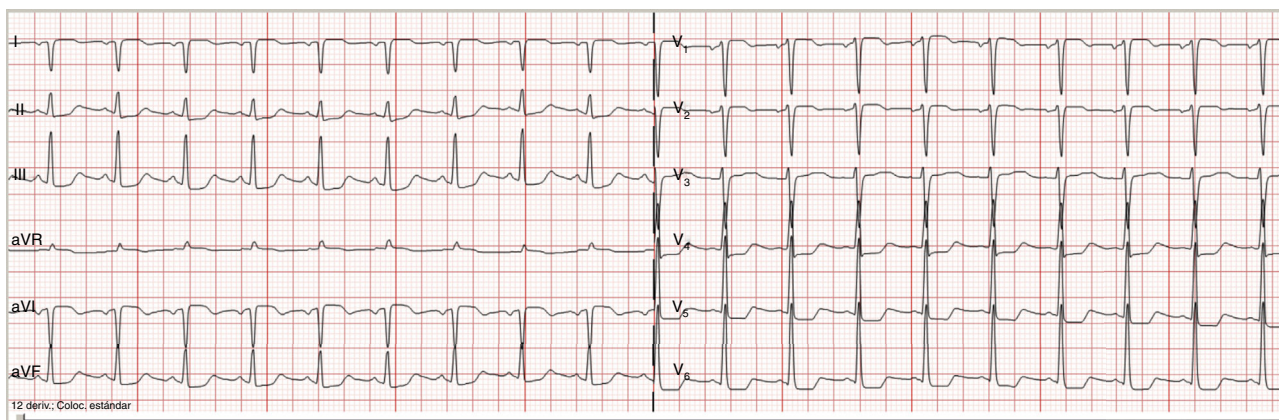


Figura 1 ECG: ritmo sinusal con descenso del ST en cara inferolateral.

dosis más elevadas incrementan la probabilidad de presentar eventos adversos cardiovasculares. El carfilzomib se caracteriza por presentar bajas tasas de neuropatía periférica —complicación frecuente con otros regímenes terapéuticos basados en el bortezomib—, pero estudios y series de casos recientes indican que el tratamiento con inhibidores del proteasoma puede estar asociado con graves eventos cardíacos<sup>5</sup>. En los ensayos iniciales se registraron episodios de fallo cardíaco con insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar y disminución de la función del ventrículo izquierdo en un 7% de los pacientes y los acontecimientos adversos descritos más comunes fueron las arritmias, la mayoría de ellas benignas y de origen supraventricular<sup>6</sup>. Publicaciones más recientes informan de un alto número de complicaciones cardíacas. Danhof et al.<sup>7</sup> refieren efectos adversos graves en el 50% de los pacientes y fallo cardíaco izquierdo en el 23%. El riesgo de eventos cardíacos adversos fue más frecuente en pacientes que habían recibido concomitantemente doxorubicina o radioterapia torácica, como es el caso aquí presentado, por lo que se recomienda una cuidadosa selección de los pacientes y un estrecho seguimiento de la población considerada de riesgo. En la [tabla 1](#) se muestran los efectos adversos y los factores de riesgo para presentar toxicidad cardíaca.

Se ha postulado que los efectos sobre el sistema cardiovascular puedan estar mediados por varios mecanismos derivados de la inhibición del proteasoma. El más importante es la acumulación de proteínas dañadas y no degradadas en el interior de los miocitos, las cuales pueden ser tóxicas para su función<sup>8</sup>. En modelos animales se ha demostrado que induce disfunción ventricular y, a nivel estructural, se observa agrandamiento y vacuolización de los cardiomiocitos, pleomorfismo mitocondrial, fibrosis intersticial perivasculare e inducción de apoptosis<sup>9</sup>. Además, la inhibición del proteasoma genera cambios en la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y en los niveles de óxido nítrico, lo que conduce a la vasodilatación y disfunción endotelial asociadas con hipertensión arterial y enfermedad coronaria, entre otros. En estudio se encuentran fármacos como el apremilast que por su efecto protector frente a la cardiotoxicidad inducida por el carfilzomib desempeña un papel clave en la modulación del estrés oxidativo<sup>10</sup>.

El paciente oncohematológico es un paciente frágil que requiere un manejo muy complejo. Prevenir la aparición

**Tabla 1** Efectos adversos cardiovasculares del carfilzomib y factores de riesgo para la presentación de toxicidad cardíaca

| Eventos adversos, en porcentaje                     | Factores de riesgo para toxicidad cardíaca  |
|---|---|
| <i>Cardiovasculares</i>                             |   |
| Arritmia cardíaca (13,3%)                           | Enfermedad cardiovascular previa<br>Tratamiento combinado con doxorubicina<br>Radioterapia torácica |
| Fallo cardíaco (7,2-23%)                            |   |
| Enfermedad coronaria (3,4%)                         |   |
| Miocardiopatía (1,7%)<br>Disnea (42,2%)             |   |
| <i>Hematológicos</i>                                |   |
| Anemia (46,8%)                                      |   |
| Trombocitopenia (36,3%)                             |   |
| Neutropenia (20,7%)                                 |   |
| <i>Otros</i>  |   |
| Neumonía (12,7%)                                    |   |
| Aumento de los niveles de creatinina sérica (24,1%) |   |
| Insuficiencia renal aguda (5,3%)                    |   |
| Hiperglucemia (12%)                                 |   |
| Alteraciones hidroelectrolíticas:                   |   |
| hipopotasemia (14%),                                |   |
| hipomagnesemia (14%),                               |   |
| hipercalcemia (11%)                                 |   |

de eventos adversos graves en los pacientes considerados de riesgo mediante un ingreso corto para monitorización electrocardiográfica y cardiorrespiratoria podría ser una necesidad y una nueva oferta en la cartera de servicios en la UCI. Esto requerirá la realización de protocolos con participación multidisciplinar (Farmacología Clínica, Hematología y Medicina Intensiva) para seleccionar a aquellos pacientes considerados de alto riesgo y que se pudieran beneficiar de

esta monitorización, dado el número limitado de camas de UCI.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Kortuem KM, Stewart AK. Carfilzomib. *Blood*. 2013;121:893–7.
2. Herndon TM, Deisseroth A, Kaminskas E, Kane RC, Koti KM, Rothmann MD, et al. US Food and Drug Administration approval: Carfilzomib for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2013;19:4559–63.
3. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: Experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. 2013;98:1753–61.
4. Chari A, Hajje D. Case series discussion of cardiac and vascular events following carfilzomib treatment: Possible mechanism, screening, and monitoring. *BMC Cancer*. 2014;14:915–23.
5. Atrash S, Tullos A, Panozzo S, Bhutani M, van Rhee F, Barlogie B, et al. Cardiac complications in relapsed and refractory multiple myeloma patients treated with carfilzomib. *Blood Cancer J*. 2015;5:272–4.
6. Harvey RD. Incidence and management of adverse events in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma receiving single-agent carfilzomib. *Clin Pharmacol*. 2014;6:87–96.
7. Danhof S, Schreder M, Rasche L, Striffler S, Einsele H, Knop S. Real-life experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma - analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *Eur J Haematol*. 2016;97:25–32.
8. Grandin EW, Ky B, Cornell RF, Carver J, Lenihan DJ. Patterns of cardiac toxicity associated with irreversible proteasome inhibition in the treatment of multiple myeloma. *J Card Fail*. 2015;21:138–44.
9. Hasinoff BB, Patel D, Wu X. Molecular mechanisms of the cardiotoxicity of the proteasomal-targeted drugs bortezomib and carfilzomib. *Cardiovasc Toxicol*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1007/s12012-016-9378-7>.
10. Imam F, Al-Harbi NO, Al-Harbi MM, Ansari MA, Almutairi MM, Alshammari M, et al. Apremilast reversed carfilzomib-induced cardiotoxicity through inhibition of oxidative stress, NF- $\kappa$ B and MAPK signaling in rats. *Toxicol Mech Methods*. 2016;26:700–8.

R. Rodríguez-García\*, M.J. Espina, L. Viña, I. Astola, L. López-Amor y D. Escudero

*Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rakel\\_20r@hotmail.com](mailto:rakel_20r@hotmail.com) (R. Rodríguez-García).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.02.004>  
0210-5691/

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

## Serum gelsolin levels in aneurismal subarachnoid hemorrhage: Preliminary results



## Niveles séricos de gelsolina en pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático: resultados preliminares

Dear Editor,

Aneurismal subarachnoid hemorrhage (aSAH) is the most common cause of non-traumatic extravasated bleeding into the subarachnoid space and the main cause of sudden death from stroke.<sup>1</sup> Due to its high rate of mortality and morbidity, researchers have focused their efforts on improving clinical management, imaging techniques and identifying biomarkers that could early predict cerebral vasospasm, delayed cerebral ischemia and aSAH patients' outcome.<sup>2</sup> One of these biomarkers is gelsolin, a protein with a protective function: promotes the clearance of actin filaments released during tissue injury.<sup>3</sup> Its depletion has been related to poor outcome in various critical care pathologies.<sup>4</sup>

The aim of this preliminary study was to analyze gelsolin serum levels in patients with aSAH, describe its kinetic within 48 h post-bleeding and assess its role as a possible outcome predictor.

For this purpose, we included patients admitted to the NeuroCritical Care Unit (NCCU) at Virgen del Rocío University Hospital in Seville, Spain, with the diagnosis of aSAH during a 5-month long period. The protocol, carried out in accordance with the Declaration of Helsinki, was approved by our hospital Institution Review Board. Written informed consent was obtained from patients family members. aSAH were eligible based on the following inclusion criteria: aged 18 or over, clinical history of SAH with evidence of bleeding on CT scan, NCCU admission within 24h of onset, absence of tumor, trauma, previous episodes of SAH or any other neurological disease that could modify results. Clinical and demographic variables, collected prospectively, included: gender, age, Glasgow Coma Scale (GCS), Hunt and Hess (HH) classification, World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) scale, Modified Fisher grade and 6-month mortality.

During the recruitment period, 15 aSAH patients fulfilled the inclusion criteria. Venous blood samples were collected on admission and 48 h after the bleeding. Additionally, a group of 10 healthy subjects were volunteers to extract a blood sample.

Serum gelsolin was measured using a double-antibody sandwich commercialized by Cloud-Clone Corp. (CCC, USA). Shapiro-Wilk normality test stated that gelsolin data followed a normal distribution. Hence, values were presented as means and standard deviation (SD). Comparison of means of quantitative variables between groups were made applying Student's *t* test. Correlation of gelsolin levels with other