

# Incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes con mieloma múltiple tratados con inhibidores de proteasoma. Estudio retrospectivo

**Incidence of cardiovascular complications in patients with multiple myeloma treated with proteasome inhibitors. A retrospective study.**

Vallejo RE.

*Hospital Español de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
Actualmente en Hospital Prof. Dr. Bernardo A. Houssay, Vicente López, Buenos Aires,  
Argentina.*

e-mail: rodrigovallejo88@hotmail.com

Fecha recepción: 27/11/2019  
Fecha aprobación: 08/12/2019

TRABAJO INTEGRADOR FINAL DESTACADO EN EL MARCO DEL CURSO DE LA CARRERA DE MÉDICO  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA 2017-2019.



**ARTÍCULO ORIGINAL**

**HEMATOLOGÍA**  
Volumen 23 n° 3: 16-24  
Septiembre - Diciembre 2019

**Palabras claves:** mieloma múltiple, inhibidores de proteasoma, bortezomib, carfilzomib, efectos adversos.

**Keywords:** multiple myeloma, proteasome inhibitors, bortezomib, carfilzomib, adverse effects.

## Resumen

**Introducción:** la tasa de sobrevida global del mieloma múltiple (MM) se incrementó con el advenimiento de los inhibidores de proteasoma (IP). Sin embargo, se han reportado eventos adversos cardiovasculares (EAC) de diversa gravedad como resultado de su uso. **Objetivo:** evaluar la incidencia de EAC en pacientes con diagnóstico de MM tratados con IP en un único centro entre los años 2007 y 2017, y analizar la posible asociación entre la exposición a carfilzomib y la ocurrencia de EAC. **Materiales y métodos:** se incluyeron pacientes diagnosticados con MM, no elegibles para trasplante autólogo de médula ósea, tratados con IP, entre los años 2007 y 2017 en el Hospital Español de Buenos Aires. Se registró edad, estadificación,

antecedentes cardiovasculares (AC) y esquemas terapéuticos administrados. Se evaluó la asociación entre la exposición a carfilzomib y la ocurrencia de EAC, y entre la ocurrencia de EAC en expuestos a carfilzomib y la presencia de AC. **Resultados:** se evaluaron 23 pacientes (edad promedio:  $71 \pm 6,9$  años) en estadios I (n=5), II (n=3) y III (n=15), según ISS. Tabaquismo e hipertensión arterial fueron los AC más frecuentes. Todos los pacientes recibieron bortezomib y en 4 casos también carfilzomib. Se observó el desarrollo de EAC en 5 pacientes. No hubo asociación significativa entre la ocurrencia de EAC y la exposición a carfilzomib ( $p=0,19$ ), ni entre la ocurrencia de EAC en expuestos a carfilzomib y la presencia de AC ( $p=0,17$ ), mediante la prueba exacta de Fisher. **Conclusión:** el beneficio del trata-

miento con IP supera ampliamente el potencial daño cardiovascular que podrían ocasionar. Con la finalidad de minimizar EAC, se requiere el desarrollo de pautas estandarizadas que identifiquen pacientes de riesgo, la colaboración entre hematólogos y cardiólogos y más investigaciones clínicas para mejorar las estrategias de detección y prevención.

### Abstract

**Introduction:** global survival rates for multiple myeloma (MM) have increased with the advent of proteasome inhibitors (PI). However, adverse cardiovascular events (ACE) of different degrees of severity resulting from the use of PI have been reported. **Objective:** to evaluate the incidence of ACE in MM patients treated with PI at a single center between 2007 and 2017, and to analyze the possible association between exposure to carfilzomib and occurrence of ACE. **Materials and methods:** multiple myeloma patients, not eligible for Auto-SCT, treated with PI at the Hospital Español of Buenos Aires between 2007 and 2017 were included in the study. Age, staging, cardiovascular history/risk factors (CH), and treatment regimens were recorded. Association between carfilzomib exposure and occurrence of ACE, and between occurrence of ACE in carfilzomib-exposed patients and CH was analyzed. **Results:** the study sample comprised 23 patients (average age:  $71 \pm 6.9$  years) with ISS stage I (n=5), II (n=3) and III (n=15). Smoking and arterial hypertension were the most frequent CH. All patients received bortezomib, and 4 also received carfilzomib; 5 patients had an ACE. Fisher's exact test showed no significant association between occurrence of ACE and exposure to carfilzomib ( $p=0.19$ ), nor between occurrence of ACE in carfilzomib-exposed patients and CH ( $p=0.17$ ). **Conclusion:** the benefits of PI therapy strongly outweigh the cardiovascular damage they may potentially cause. Standardized protocols to identify patients at risk, close cooperation between hematologists and oncologists and further clinical research in order to improve detection and prevention strategies are necessary to minimize ACE.

### Introducción

El mieloma múltiple (MM) representa el 1,8% de las neoplasias malignas, siendo la segunda en frecuencia dentro de las hematológicas. Se trata de una pa-

tología que afecta principalmente a adultos de edad avanzada, siendo la media de edad al diagnóstico de 69 años y el promedio de edad al momento de la muerte de 74 años<sup>(1)</sup>. Se cree que el incremento de su incidencia, observado en los últimos tiempos, se debe a la detección más rápida y efectiva, en consonancia con la prolongación de la expectativa de vida de la población mundial<sup>(1)</sup>. Asimismo, el desarrollo de nuevas estrategias y agentes terapéuticos permitieron un notable aumento en la tasa de supervivencia global a cinco años, la cual se incrementó desde un 34,5% en el año 2000 hasta un 48,5% en 2012<sup>(2)</sup>. En este sentido, los inhibidores de proteasoma (IP) cumplen un rol fundamental.

En el año 2003, bortezomib fue el primer IP aprobado para el tratamiento de MM. Su actividad se basa en inhibir la función del proteasoma 26S uniéndose al sitio similar-quimiotripsina del anillo  $\beta$  de la subunidad 20S. Esta unión se caracteriza por ser fuerte, pero reversible. De esta forma, al bloquear la actividad del anillo  $\beta$ , la degradación proteica se detiene y se acumulan proteínas mal plegadas, precipitándose la inducción de la apoptosis a través de la vía de las caspasas 3 y 7<sup>(3,4)</sup>. La segunda generación de los IP se encuentra representada por carfilzomib, aprobado en 2012 por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de MM. Actualmente su indicación se encuentra en asociación con lenalidomida y dexametasona en pacientes recaídos o refractarios. Se trata de un tetrapéptido de epoxicetona derivado de la epoxomicina, producto natural con capacidad de inhibición proteasómica. Su mecanismo de acción se explica por una inhibición potente e irreversible del sitio similar-quimiotripsina del anillo  $\beta$  de la subunidad 20S del centro del proteasoma<sup>(5)</sup>. Otro mecanismo por el cual los IP pueden desencadenar la apoptosis celular es mediante la activación del sistema de respuesta a proteínas mal plegadas (UPR: *unfolded protein response*) por parte del retículo endoplásmico, quien activará numerosas vías de señalización en respuesta a la acumulación de proteínas mal plegadas<sup>(2)</sup>.

Sin embargo, al igual que ocurre en las células neoplásicas, los IP podrían ocasionar apoptosis en otras células del organismo que presenten alta tasa de actividad proteasómica. Este es el caso de los miocitos cardíacos, en los que en condiciones basales su alta tasa de recambio proteico determina que sus proteasomas se encuentren más activos<sup>(4,6)</sup>. Adicional-

mente, en situaciones patológicas como la hipertrofia ventricular izquierda o la insuficiencia cardíaca, esta vía aumenta aún más su actividad<sup>(6)</sup>. Por otra parte, la inhibición del proteasoma también conlleva un incremento en la apoptosis de las células musculares lisas de la vasculatura<sup>(7)</sup>. En este sentido, es de esperar que la inhibición farmacológica del proteasoma en los miocitos cardíacos y en las células musculares lisas de la vasculatura condicione el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, dado que la interrupción de su actividad conduce a la acumulación intracelular de proteínas mal plegadas y a la apoptosis.

Si bien se ha reportado mediante ensayos clínicos de fase 3 que los IP, en especial carfilzomib, se encuentran asociados a efectos adversos cardiovasculares<sup>(8,9)</sup>, es para destacar que el análisis del efecto tóxico sobre el sistema cardiovascular es dificultoso ya que, generalmente, este tipo de ensayos clínicos no incluyen a pacientes con comorbilidades cardiovasculares<sup>(10)</sup>. En este sentido, es importante mencionar que el MM es considerado la tercera neoplasia hematológica asociada con enfermedades cardiovasculares<sup>(7)</sup>, dado que no sólo la historia natural de la enfermedad podría producir complicaciones cardiovasculares sino que también la franja etaria en la que se desarrolla habitualmente el MM incluye a pacientes con factores de riesgo o antecedentes de enfermedad cardiovascular. Asimismo, la toxicidad cardiovascular debida a tratamientos previos con fármacos cardiotóxicos (doxorubicina) es otro factor por considerar<sup>(10,11)</sup>.

Teniendo en cuenta los factores de riesgo y las comorbilidades cardiovasculares propias de los pacientes con MM, como así también la potencial toxicidad cardiovascular que los IP podrían desencadenar en estos pacientes, el objetivo del presente estudio fue evaluar la incidencia de eventos adversos cardiovasculares (EAC) en pacientes con diagnóstico de MM tratados con IP en un único centro, el Hospital Español de Buenos Aires, entre los años 2007 y 2017, y analizar la posible asociación entre la exposición a carfilzomib y la ocurrencia de EAC.

### Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo a diez años, de una serie de casos de un único centro, el Servicio de Hematología del Hospital Español de Buenos Aires. Se incluyeron todos los pacientes con

diagnóstico de MM, no elegibles para trasplante autólogo de médula ósea, tratados con IP (bortezomib/carfilzomib), entre los años 2007 y 2017. Se relevó la información disponible en las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio respecto de datos filiatorios, edad al diagnóstico, estadificación según ISS (*International Staging System, International Myeloma Working Group*), esquemas terapéuticos administrados, antecedentes de factores de riesgo y de enfermedades cardiovasculares, y desarrollo de EAC posteriores al tratamiento con IP. Todos los datos fueron registrados en una base de datos electrónica.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables registradas mediante el cálculo de medidas de posición (media) y de dispersión (desviación estándar, rango). Se empleó la prueba exacta Fisher para evaluar la asociación entre la exposición a carfilzomib y la ocurrencia de EAC, y entre la ocurrencia de EAC en pacientes expuestos a carfilzomib y la presencia de AC (factores de riesgo cardiovascular, enfermedades cardiovasculares preexistentes o exposición previa a fármacos cardiotóxicos). La significancia estadística se estableció para un valor de  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico de los datos se empleó el software InfoStat versión 2018.

### Resultados

Un total de 23 pacientes fueron diagnosticados con MM entre los años 2007 y 2017 en el Servicio de Hematología del Hospital Español de Buenos Aires y fueron expuestos en algún momento de su tratamiento quimioterápico a IP.

La edad promedio al diagnóstico de MM fue de  $71,5 \pm 6,9$  años (56-86 años), siendo en 10 de los casos pacientes mayores de 75 años y en 3 casos mayores de 80 años (Tabla 1). En cuanto al sexo, 14 de los pacientes estudiados fueron de sexo femenino y 9 de sexo masculino (Tabla 1). Según ISS, 15 casos correspondieron al estadio III, 5 al estadio I y 3 al estadio II (Tabla 1).

Se detectaron factores de riesgo cardiovascular en 10 pacientes, entre los que se registraron tabaquismo ( $n=6$ ), diabetes tipo 2 ( $n=3$ ) y/o obesidad ( $n=2$ ) (Tabla 1). En cuanto a los pacientes que presentaron enfermedades cardiovasculares preexistentes ( $n=10$ ), la hipertensión arterial (HTA) fue la patología más frecuente ( $n=7$ ). En 2 casos la HTA estuvo acompañada por insuficiencia cardíaca de grado II o

por fibrilación auricular y bloqueo de rama derecha, respectivamente. El resto de los casos presentó antecedentes de bloqueo incompleto de rama derecha, bloqueo aurículo-ventricular de grado I o arteriopatía periférica (n=1, respectivamente) (Tabla 1).

La totalidad de los pacientes estudiados recibieron esquemas terapéuticos que incluyeron bortezomib (CyBorD: n=15; VD: n=4; VTD n=2; VMP: n=1; V: n=1) en primera línea (n=16) o en segunda línea (n=7). Adicionalmente, 4 pacientes fueron luego tratados con carfilzomib mediante esquema KRd en segunda (n=1) o tercera línea (n=3). Por otra parte, 3 pacientes recibieron esquemas terapéuticos conteniendo doxorubicina (VAD), de los cuales 1 también recibió carfilzomib (Tabla 2).

Se desarrollaron EAC con posterioridad al tratamiento con IP en 5 pacientes, detectándose insuficiencia cardíaca de grado IV en 2 casos y estenosis carotídea externa, bloqueo incompleto de rama derecha o fibrilación auricular en el resto de los casos

(n=1, respectivamente) (Tabla 3). La totalidad de estos pacientes coincidieron en poseer AC previo al diagnóstico de MM y tratamiento con IP.

En relación al tratamiento administrado, 2 de los pacientes que desarrollaron EAC fueron tratados con esquemas que incluyeron bortezomib y carfilzomib, mientras que los restantes sólo con bortezomib. Por otra parte, de los 4 pacientes que fueron tratados con carfilzomib, la mitad presentó EAC con desenlace fatal. En uno de los casos, el paciente había sido previamente tratado con fármacos cardiotoxicos (esquema VAD) y agravó su insuficiencia cardíaca de grado II a IV luego de la administración de carfilzomib, mientras que el caso restante se trató de un tabaquista con bloqueo aurículo-ventricular cuyo fallecimiento fue de causa cardiovascular posterior a la administración de carfilzomib.

Los resultados de la prueba exacta de Fisher indicaron que no hubo asociación significativa ni entre la exposición a carfilzomib y la ocurrencia de EAC

**Tabla 1.** Características de los pacientes incluidos en el estudio.

<b>Pacientes incluidos (n)</b>	<b>23</b>
<b>Edad</b>	
media ± DE	71,5±6,9
rango	56-86
>75 años (n)	10
>80 años (n)	3
<b>Sexo (n)</b>	
Femenino	14
Masculino	9
<b>Estadio ISS (n)</b>	
ISS 1	5
ISS 2	3
ISS 3	15
<b>Factores de riesgo cardiovascular (n)</b>	
Tabaquismo	6
Diabetes tipo 2	3
Obesidad	2
<b>Antecedentes de enfermedades cardiovasculares (n)</b>	
Hipertensión arterial	7
Insuficiencia cardíaca	1
Fibrilación auricular	1
Bloqueo de rama derecha	1
Bloqueo incompleto de rama derecha	1
Bloqueo aurículo ventricular grado I	1
Arteriopatía periférica	1

( $p=0,19$ ) (Tabla 4), ni entre pacientes expuestos a carfilzomib que desarrollaron EAC y la presencia de AC ( $p=0,17$ ) (Tabla 5). Sin embargo, las tendencias

que muestran los datos descriptivos sugieren mayor presencia de EAC en expuestos a carfilzomib y, dentro de este grupo, en aquéllos que presentaron AC.

**Tabla 2.** Esquemas terapéuticos administrados.

<b>Bortezomib (n)</b>	
CyBorD	15
VD	4
VTD	2
VMP	1
1ra línea	16
2da línea	7
<b>Carfilzomib (n)</b>	
KRd	4
2da línea	1
3ra línea	3
<b>VAD</b>	3

**Tabla 3.** Eventos adversos cardiovasculares posteriores al tratamiento con inhibidores de proteasoma.

<b>Eventos adversos cardiovasculares (n)</b>	
Insuficiencia cardíaca grado IV	2
Estenosis carotídea externa	1
Bloqueo incompleto de rama derecha	1
Fibrilación auricular	1

**Tabla 4.** Tabla de contingencia y resultados de la prueba exacta de Fisher para analizar la asociación entre la exposición a carfilzomib (K) y la ocurrencia de eventos adversos cardiovasculares (EAC).

Exposición a K	EAC		Total
	Sí	No	
Expuesto	2	2	4
No expuesto	3	16	19
Total	5	18	23

*Prueba exacta de Fisher:  $p=0,19$*

**Tabla 5.** Tabla de contingencia y resultados de la prueba exacta de Fisher para analizar la asociación entre la ocurrencia de eventos adversos cardiovasculares (EAC) y la presencia de antecedentes cardiovasculares (AC) en pacientes expuestos a carfilzomib (K).

Exposición a K en pacientes con AC	EAC		Total
	Sí	No	
Sí	2	0	2
No	0	2	2
Total	2	2	4

*Prueba exacta de Fisher:  $p=0,17$*

## Discusión

El presente trabajo describe la experiencia del Servicio de Hematología del Hospital Español de Buenos Aires entre los años 2007 y 2017 en relación al desarrollo de EAC en pacientes diagnosticados con MM y tratados con IP.

En este estudio, la insuficiencia cardíaca post-administración de carfilzomib fue el EAC más frecuente. Este resultado se encuentra en consonancia con Duarte y col., quienes realizaron un estudio multicéntrico en Argentina para evaluar el uso de carfilzomib en MM recaído/refractario (MMRR)<sup>(12)</sup>. Asimismo, se registró un paciente con antecedente de insuficiencia cardíaca cuya muerte fue de causa cardiovascular luego de una única administración de carfilzomib. En este sentido, es para destacar que en la literatura internacional se ha reportado la ocurrencia de falla cardíaca luego de una única administración de carfilzomib, relacionado al periodo donde la concentración de la droga es mayor<sup>(13)</sup>. Asimismo, en un reciente estudio publicado por el Grupo Argentino de Mieloma Múltiple (GAMM), que evaluó la experiencia del uso de carfilzomib en 106 pacientes con diagnóstico de MMRR en 29 centros hospitalarios entre 2013 y 2017, se reportó que el 45% (n=29) de los pacientes que debieron discontinuar el tratamiento debido a los efectos adversos, fueron aquéllos cuya complicación fue de origen cardiovascular en relación con carfilzomib<sup>(14)</sup>.

Tanto bortezomib como carfilzomib exhiben advertencias de la FDA acerca del potencial cardiotoxico relacionado a su uso, incluyendo paro cardiorrespiratorio y falla cardíaca aún en aquellos pacientes sin disminución en la fracción de eyección. Sin embargo, el ensayo clínico de fase 3 denominado ENDEVOR<sup>(8)</sup> que estudió a 929 pacientes con MMRR comparando bortezomib/dexametasona (Vd) vs. carfilzomib/dexametasona (Kd), mostró que entre los pacientes que sufrieron EAC, aquéllos que padecieron falla cardíaca representaron el doble cuando se administró Kd (10%) en comparación con Vd (5%). Asimismo, se reportó que el desarrollo de EAC de cualquier grado es tres veces mayor en pacientes tratados con carfilzomib (12%) respecto de aquéllos que recibieron bortezomib (4%). En orden de frecuencia, se observaron en el grupo Kd respecto del grupo Vd, los siguientes EAC: disnea (22% vs. 16%), HTA (18% vs. 8%), insuficiencia renal aguda (12% vs. 10%), falla cardíaca (10% vs. 5%)

y enfermedad isquémica miocárdica (9% vs. 6%). Según la casuística del presente trabajo, la HTA fue el antecedente de patología cardiovascular más frecuente. Resulta importante destacar que este tipo de pacientes requieren de un seguimiento especial dado que, tal como demostraron Rosenthal y col., los pacientes que inician tratamiento con carfilzomib, pueden desarrollar o agravar su estado hipertensivo al punto de necesitar hospitalización debido a sobrecarga hídrica luego del primer ciclo quimioterápico<sup>(15)</sup>.

Por otra parte, 10 de los pacientes estudiados presentaron factores de riesgo y/o antecedentes de enfermedades cardiovasculares y 3 fueron tratados previamente con el esquema VAD. En este sentido, dado que generalmente los pacientes con diagnóstico de MM presentan AC debido a su edad avanzada, a la propia historia natural de la enfermedad o al hecho de haber recibido previamente terapias con fármacos cardiotoxicos, pretender un análisis real del efecto tóxico de los IP sobre el sistema cardiovascular resulta dificultoso<sup>(10)</sup>. Esto se debe a que los datos disponibles acerca de la toxicidad de los IP son relevados de ensayos clínicos, en los que los pacientes con comorbilidades cardiovasculares son excluidos de los mismos<sup>(10)</sup>. En consecuencia, es necesario que se realicen más investigaciones que aporten evidencia proveniente del “mundo real”, con la finalidad de evaluar la seguridad y eficacia de los IP en pacientes tratados en la práctica hospitalaria cotidiana. A diferencia de otros reportes, la prueba de asociación empleada en el presente estudio no arrojó valores que permitan establecer una asociación significativa entre la administración de carfilzomib y el desarrollo de EAC o entre la ocurrencia de EAC y la presencia de AC. Esto podría deberse al tamaño reducido de la muestra analizada, lo cual constituye una limitación del presente estudio. Sin embargo, las tendencias que muestran los datos descriptivos sugieren mayor presencia de EAC en expuestos a carfilzomib y, dentro de los expuestos, en aquellos que presentaron AC.

Si bien los ensayos clínicos sugieren que la cardiotoxicidad como consecuencia del tratamiento con bortezomib es menos frecuente respecto de carfilzomib, se ha hallado evidencia del mayor potencial cardiotoxico de bortezomib en modelos animales *in vitro*. Hasinoff y col. compararon la toxicidad de bortezomib, carfilzomib y doxorubicina sobre

tejido miocárdico en un modelo murino neonato<sup>(4)</sup>. Mostraron que los miocitos cardíacos son tan sensibles a los efectos de bortezomib y carfilzomib como lo son las células neoplásicas, y que la administración de doxorubicina en ratas tratadas previamente con IP en concentraciones no citotóxicas potenció de forma notable el daño. Asimismo, si bien a mayor tiempo de exposición tanto bortezomib como carfilzomib necesitaron menor concentración para producir daño, bortezomib requirió inicialmente una concentración 10 veces menor que carfilzomib para inducir apoptosis. Esto podría explicarse porque la cinética de inhibición es más lenta con carfilzomib, lo que determinaría un menor tiempo de inhibición y, en consecuencia, menor daño al miocito cardíaco<sup>(16)</sup>.

El sistema ubiquitina-proteasoma (UPS) desempeña un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis celular al ser el encargado de degradar el 80% de las proteínas reguladoras. En este sentido, la célula miocárdica se caracteriza por ser diferenciada y no tener potencial replicativo, por lo que el control y la remoción de las proteínas dañadas o no funcionales resultan de vital importancia para la viabilidad celular. Cuando se inhibe la vía del proteasoma, se originan agregados de proteínas anormales que desencadenan alteraciones de la contractilidad, inflamación, fibrosis, reducción del aporte de oxígeno, apoptosis y necrosis.

Adicionalmente, los IP pueden inducir la apoptosis de los miocitos cardíacos mediante la participación del retículo endoplasmático, encargado de activar el sistema de respuesta a proteínas mal plegadas (UPR). En experimentos basados en modelos murinos se observó que los IP pueden causar la muerte de las células miocárdicas a través de la vía del UPR, encontrándose particularmente activa durante eventos isquémicos en el miocardio de estos animales<sup>(2)</sup>. En este sentido, es para destacar que en condiciones basales los miocitos del tejido miocárdico del ventrículo izquierdo presentan un aumento de la actividad del UPR y que su expresión se ve aumentada aún más en varias condiciones patológicas, tales como congestión, hipertrofia ventricular y falla cardíaca<sup>(17,18)</sup>.

Los mecanismos subyacentes de los distintos efectos clínicos de bortezomib y carfilzomib en el sistema cardiovascular aún no son del todo claros. El mecanismo de cardiomiopatía inducida por el car-

filzomib aparenta ser multifactorial. Se debería no sólo a un efecto tóxico directo por la acumulación de subunidades proteicas intracelulares, sino que estaría exacerbado por alteraciones electrolíticas (hipokalemia), anemia e hipertensión<sup>(13)</sup>. Respecto de bortezomib, se ha descrito su asociación con insuficiencia cardíaca, probablemente debido a la disminución de síntesis de ATP, esencial para la contractilidad cardíaca<sup>(7)</sup>.

A nivel de la vasculatura, variables tales como la edad, AC o quimioterapia previa determinan la activación constitutiva del proteasoma. Asimismo, se incrementa la actividad de la sintetasa de óxido nítrico endotelial (e-NOS) y de enzimas antioxidantes a través de una retroalimentación negativa, a la vez que se inhibe al factor NF- $\kappa$ B. Es importante mencionar que el sistema UPS regula diversos procesos tales como la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis a través de la alteración de la función de e-NOS, disminuyendo la respuesta al óxido nítrico en las células musculares de la vasculatura. Cuando se administran IP, la inhibición del proteasoma produce un incremento en la apoptosis de las células musculares lisas de la vasculatura<sup>(7)</sup>. Chen-Scarabelli y col. evidenciaron por primera vez el efecto potente en la reactividad y tono vascular que confiere el carfilzomib, el cual se acentúa aún más en condiciones de endotelio desnudo, potenciando el efecto ejercido por otros agentes vasoconstrictores y contrarrestando el efecto de agentes vasodilatadores<sup>(19)</sup>. Gavazzoni y col. postulan que los IP podrían tener un efecto dual, dañino y protector, sobre las células del miocardio y del músculo liso vascular<sup>(20)</sup>. El resultado final dependería del nivel de estrés basal de estas células, el cual determinaría la saturación de la vía del proteasoma (insuficiencia funcional relativa) antes de la exposición al IP; de la dosis disponible de IP y del grado de reversibilidad de su unión. En este sentido, la inhibición de proteasoma a bajas dosis tendría un efecto protector, ya que disminuiría la generación de especies reactivas del oxígeno y favorecería la producción de enzimas antioxidantes. Por otra parte, si la lesión o la inhibición del proteasoma son sostenidos en el tiempo, situaciones presentes en pacientes con alto riesgo cardiovascular o expuestos a carfilzomib, se reduce la disponibilidad del proteasoma. Esto sería clave a la hora de diferenciar el perfil de EAC entre bortezomib y carfilzomib<sup>(20)</sup>.

Si bien se trata de una temática de interés actual, dado el elevado número de reportes y ensayos clínicos publicados al respecto en los últimos dos años, no existen hasta el momento guías o pautas estandarizadas que identifiquen a los pacientes con mayor riesgo de padecer EAC tras la administración de IP, con el objetivo de prevenir y manejar adecuadamente este tipo de complicaciones. No obstante, en un consenso del *European Myeloma Network* (EMN) se publicaron una serie de recomendaciones para el monitoreo de pacientes con factores de riesgo cardiopulmonar, así como la prevención y el manejo de tales eventos<sup>(21)</sup>. Las recomendaciones actuales incluyen un minucioso examen físico y anamnesis dirigida a clínica compatible con insuficiencia cardíaca congestiva (disnea, edema, HTA, taquicardia, peso corporal)<sup>(2,21)</sup>. El carfilzomib debería ser administrado en un tiempo no menor a 30 minutos y, si se sospecha cardiotoxicidad, debe ser suspendido hasta que resuelva la complicación (al menos a grado 2)<sup>(2,21)</sup>.

Interesantemente, la guía para el manejo terapéutico del carfilzomib recomienda no administrarlo en pacientes con insuficiencia cardíaca clase funcional III o IV según criterios de la *New York Heart Association* (NYHA), o en caso de haber padecido infarto de miocardio en los seis meses previos al inicio de la quimioterapia, debiendo ser interrumpida transitoriamente en aquellos pacientes que experimentan EAC severos.

En pacientes con falla cardíaca posterior a la administración de carfilzomib, se recomienda una instauración rápida de tratamiento de soporte, con uso de inotrópicos, diuréticos y suspensión del carfilzomib<sup>(13)</sup>. Dado que alrededor del 97% de la droga se encuentra unida a proteínas plasmáticas, no se debe realizar hemodiálisis.

El manejo de bloqueos se debe realizar con marca-

pasos. Una vez superado el evento agudo, la revaloración del tratamiento es fundamental, evaluando el balance riesgo/beneficio de reinstaurar carfilzomib ajustando la dosis y la eventual colocación de un marcapasos definitivo<sup>(13)</sup>.

En cuanto al monitoreo de los pacientes, Rosenthal y col. demostraron que tanto la evaluación de los valores de péptido natriurético cerebral de tipo B (BNP) como la realización de un ecocardiograma antes de iniciar la terapia con carfilzomib no predice cardiotoxicidad de manera concluyente<sup>(15)</sup>. No obstante, si bien la elevación de BNP no parece mostrar una correlación con los síntomas clínicos, podría ser utilizado como un biomarcador para la detección de cardiotoxicidad subclínica por administración de carfilzomib<sup>(6)</sup>.

Finalmente, es importante destacar que el beneficio del uso de los IP supera ampliamente el potencial daño cardiovascular que podrían ocasionar, recomendándose firmemente su indicación. No obstante, con el objetivo de garantizar que los pacientes reciban un tratamiento óptimo contra el MM que al mismo tiempo minimice el riesgo de padecer EAC, se requiere el desarrollo de pautas estandarizadas que identifiquen a los pacientes de mayor riesgo, la colaboración entre hematólogos y cardiólogos, dado que la evaluación exhaustiva de cada paciente antes y después del inicio del tratamiento con IP resulta fundamental, y más investigaciones clínicas para mejorar las estrategias de detección y prevención de estos efectos tóxicos sobre el sistema cardiovascular.

### Agradecimientos

Al Dr. Ariel Gualtieri del Instituto de Investigaciones Epidemiológicas de la Academia Nacional de Medicina por su valiosa colaboración en la revisión del análisis estadístico empleado en el presente trabajo.

**Conflictos de interés:** El autor declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

- Munshi NC and Jagannath S. Plasma cell neoplasms. Hematology, Basic Principles and Practice. R Hoffman, 2018, p 1381-1418. Elsevier, Philadelphia.
- Cole DC and Frishman WH. Cardiovascular Complications of Proteasome Inhibitors Used in Multiple Myeloma. *Cardiol Rev.* 2018; 26:122-129.
- Anderson KC. Proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Semin Oncol.* 2009; 36:S20-6.
- Hasinoff BB, Patel D, Wu X. Molecular Mechanisms of the Cardiotoxicity of the Proteasomal-Targeted Drugs Bortezomib and Carfilzomib. *Cardiovasc Toxicol.* 2017; 17:237-250.
- Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA y col. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Res.* 2007; 67:6383-91.
- Koulaouzidis G, Lyon AR. Proteasome Inhibitors as a Potential Cause of Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2017; 13:289-295.
- Mathur P, Thanendrarajan S, Paydak H y col. Cardiovascular complications of multiple myeloma in the elderly. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2017; 15:933-943.
- Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R y col. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18:1327-1337.
- Hájek R, Bryce R, Ro S y col. Design and rationale of FOCUS (PX-171-011): a randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM). *BMC Cancer.* 2012; 12:415.
- Bringhen S, Milan A, Ferri C y col. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy – Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). *Haematologica.* 2018; 103:1422-1432.
- Chari A, Stewart AK, Russell SD y col. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Adv.* 2018; 2:1633-1644.
- Duarte P, Schutz N, Ochoa P y col. Experiencia multicéntrica argentina con el uso de carfilzomib en pacientes con mieloma múltiple recaído/refractario. *Hematología.* 2016; 20: 284-291.
- Tjionas H and Gupta AK. Heart failure secondary to carfilzomib-induced heart block in multiple myeloma patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2017; 23:152-156.
- Schutz NP, Duarte P, Shanley C y col. Argentine Multicentric Experience of Carfilzomib Use in Relapsed / Refractory Multiple Myeloma. Report from the GAMM (Grupo Argentino de Mieloma Múltiple). *Blood.* 2017; 130:5439.
- Rosenthal A, Luthi J, Belohlavek M y col. Carfilzomib and the cardiorenal system in myeloma: an endothelial effect? *Blood Cancer J.* 2016; 6:e384.
- Hasinoff BB and Patel D. Myocyte-Damaging Effects and Binding Kinetics of Boronic Acid and Epoxyketone Proteasomal-Targeted Drugs. *Cardiovasc Toxicol.* 2018; 18:557-568.
- DeMartino GN. Proteasome inhibition: mechanism of action. *J Natl Compr Canc Netw.* 2004; 2:S5-9.
- Johnson DE. The ubiquitin-proteasome system: opportunities for therapeutic intervention in solid tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2015; 22:T1-17.
- Chen-Scarabelli C, Corsetti G, Pasini E y col. Spasmodic Effects of the Proteasome Inhibitor Carfilzomib on Coronary Resistance, Vascular Tone and Reactivity. *EBioMedicine.* 2017; 21:206-212.
- Gavazzoni M, Vizzardì E, Gorga E y col. Mechanism of cardiovascular toxicity by proteasome inhibitors: New paradigm derived from clinical and pre-clinical evidence. *Eur J Pharmacol.* 2018; 828:80-88.
- Ludwig H, Delforge M, Facon T y col. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia.* 2018; 32:1542-1560.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.