

ARTÍCULO ORIGINAL

Bradicardia asociada al uso de talidomida en pacientes con enfermedades hematológicas: experiencia en una sola institución

Irene López-de la Cruz,* Álvaro Aguayo-González,* Xavier López-Karpovitch*

* Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Thalidomide-associated bradycardia in patients with hematologic diseases: A single institution experience

ABSTRACT

Thalidomide, an immunomodulatory and antiangiogenic agent, is useful in the treatment of some hematologic and oncologic diseases. Up to 6.8% of thalidomide-treated patients present bradycardia. Herein the incidence of thalidomide-associated bradycardia in patients with hematologic diseases treated in a single institution is reported. In a 34-month period, 33 patients with different hematologic diseases (multiple myeloma [MM], 20; myelodysplastic syndrome, eight; Waldenström macroglobulinemia, two; non-Hodgkin's lymphoma, two; malignant histiocytosis, one) were treated with thalidomide. Of them, five (15.1%) had bradycardia, all with MM. Bradycardia was detected with a daily thalidomide dose ranging from 100 to 300 mg and the time patients received thalidomide before cardiac event went from one to 18 months. In all affected cases the electrocardiogram showed sinus bradycardia with cardiac frequency between 32 to 48 beats per minute. Time to normal cardiac beat recovery ranged from 12 to 21 days after thalidomide discontinuation. There were no fatalities due to thalidomide-associated bradycardia. It is concluded that: a) thalidomide-associated bradycardia was detected only in patients with MM, b) herein the incidence of bradycardia was higher as compared with other series, and c) in patients with MM thalidomide therapy must be prescribed with caution particularly in those with cardiovascular diseases of any etiology.

Key words. Thalidomide. Bradycardia. Multiple myeloma. Hematologic diseases. Cardiovascular diseases.

RESUMEN

La talidomida, agente inmunomodulador y antiangiogénico, es útil en el tratamiento de enfermedades hematológicas y oncológicas. Los efectos adversos asociados al uso de talidomida son múltiples e incluyen bradicardia sinusal que se presenta hasta en 6.8% de los casos. En el presente estudio se informa la frecuencia de bradicardia asociada al uso de talidomida en pacientes con enfermedades hematológicas atendidos en una sola institución. En un lapso de 34 meses se encontró que 33 pacientes con diversos padecimientos hematológicos (mieloma múltiple [MM], 20; síndrome mielodisplásico, ocho; macroglobulinemia de Waldenström, dos; linfoma no Hodgkin, dos; histiocitosis maligna, uno) recibieron tratamiento con talidomida. De ellos, cinco (15.1%) presentaron bradicardia, todos con MM. La dosis de talidomida al momento de la bradicardia fue de entre 100 a 300 mg por día y el tiempo que recibieron el fármaco antes del evento osciló entre uno y 18 meses. El electrocardiograma mostró bradicardia sinusal en todos los casos con frecuencia cardíaca (FC) de entre 32 a 48 latidos por minuto. Suspendeda la talidomida la FC se normalizó en todos los enfermos en un tiempo que osciló entre 12 a 21 días. Ninguno de los pacientes falleció por esta complicación. Se concluye que: a) la bradicardia asociada a talidomida se identificó sólo en pacientes con MM, b) la frecuencia de bradicardia en nuestra serie fue superior a la informada en otras y c) en MM el tratamiento con talidomida debe prescribirse con precaución en aquellos pacientes con algún padecimiento cardiovascular de cualquier etiología.

Palabras clave. Talidomida. Bradicardia. Mieloma múltiple. Padecimientos hematológicos. Padecimientos cardiovasculares.

INTRODUCCIÓN

La talidomida o α -phtalimidoglutarimida, agente inmunomodulador derivado del ácido glutámico, se introdujo en Europa en 1956 como un fármaco sedante e hipnótico y que debido a su teratogenicidad fue retirado del mercado.^{1,2} Se ha demostrado que la talidomida tiene varios mecanismos a través de los cuales puede ser útil en el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias hematológicas, éstos incluyen: actividad antiangiogénica mediada por disminución de las concentraciones plasmáticas de factor de crecimiento básico de los fibroblastos (bFGF) y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), inhibición de la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), efecto antioxidante del DNA, modulación de moléculas de adhesión y regulación de la secreción de interferón gamma (γ IFN) e interleucina (IL)-2 por células CD8+, así como de IL-6.³⁻⁵

Los efectos adversos informados en diferentes series son frecuentes, dependientes de dosis y reversibles después de la reducción de la dosis o interrupción del fármaco. La bradicardia asociada a talidomida es un efecto adverso infrecuente y potencialmente fatal. En el presente estudio se informa la frecuencia de bradicardia asociada al uso de talidomida en pacientes con enfermedades hematológicas atendidos en el Departamento de Hematología y Oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de enfermos con padecimientos hematológicos tratados con talidomida entre el 1 de junio de 2000 y el 31 de marzo de 2003 y se identificaron los casos que presentaron bradicardia definida como la presencia de frecuencia cardíaca (FC) < 60 pulsaciones por minuto (min).

RESULTADOS

En un lapso de 34 meses se encontró que 33 pacientes con diversos padecimientos hematológicos (mieloma múltiple [MM], 20; síndrome mielodisplásico, ocho; macroglobulinemia de Waldenström, dos; linfoma no Hodgkin, dos; histiocitosis maligna, uno) recibieron tratamiento con talidomida. De ellos, cinco (15.1%) presentaron bradicardia (tres mujeres y dos hombres) con una mediana de edad de 69 años (oscilación 42 a 80 años) (Cuadro 1). De manera interesante, todos los casos que presentaron bradicardia correspondieron a pacientes con MM. La

mediana de tiempo de diagnóstico de la enfermedad fue de 47 meses (17 a 124 meses) y la mediana de tiempo de evolución del MM hasta el inicio de la terapia con talidomida fue de 17 meses (0 a 111 meses). Simultáneamente con la talidomida, dos pacientes (No. 4 y 5) estaban en tratamiento con melafán y prednisona, por padecer hipertensión arterial sistémica dos casos (No. 2 y 4) en terapia con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA, captopril) y uno (caso No. 3) en tratamiento con amlodipino. La dosis diaria de talidomida al momento de presentar bradicardia fue de entre 100 y 300 mg y la mediana de tiempo que recibieron el medicamento hasta el momento de presentar el evento fue de 11 meses (7 a 18 meses). Sólo un caso (No. 4) permaneció asintomático durante el episodio de bradicardia mientras que el resto de los enfermos refirieron disnea, fatiga y mareo y una paciente (No. 1) presentó insuficiencia cardiaca. El electrocardiograma (EKG) mostró bradicardia sinususal en todos los casos con FC de entre 32 y 48 pulsaciones por min; el paciente No. 1 presentó extrasístoles ventriculares aisladas registradas en estudio Holter. A todos los pacientes se les realizó ecocardiograma que mostró fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) normal en todos ellos. Sólo en el caso No. 1, que presentó insuficiencia cardiaca congestiva, se encontraron datos sugestivos de infiltración por amiloide como engrosamiento parietal ventricular con "imagen en vidrio desplulado". La mediana de tiempo en el cual los pacientes recuperaron una frecuencia cardíaca ≥ 60 por min fue de 20 días (12 a 21 días); el caso No. 2 presentó un segundo episodio de bradicardia al reiniciar talidomida a dosis de 100 mg/día y tardó 14 días en recuperar FC ≥ 60 por min. Ninguno de los enfermos falleció durante el episodio de bradicardia. Hasta la fecha última de seguimiento, sólo una paciente ha muerto por sepsis, una continúa con enfermedad activa y refractaria a tratamiento y tres se hallan con enfermedad estable en "meseta".

DISCUSIÓN

Desde los estudios pioneros de Folkman⁶ se concluyó que la angiogénesis patológica, formación de nuevos vasos sanguíneos sobre la vasculatura ya existente,^{7,8} es un factor importante en la formación, proliferación y desarrollo de metástasis en tumores sólidos.^{6,9-11} También se ha demostrado que la angiogénesis es relevante en la fisiopatología de las neoplasias hematológicas malignas³⁻⁵ incluyendo el MM.^{12,13} Además, la densidad de los vasos sanguí-

Cuadro 1. Características de los pacientes que presentaron bradicardia asociada a talidomida.

Variable Edad/género	Paciente 1 80 años/F	Paciente 2 69 años/M	Paciente 3 74 años/F	Paciente 4 62 años/F	Paciente 5 42 años/M
Diagnóstico/ estadio	MM, IgA/ IIIA	MM, IgG κ/IIA	MM, cadenas ligeiras λ/IIB	MM, IgA/IIIA	MM, IgG κ/IIIB
Tiempo de diagnóstico	70 meses	28 meses	47 meses	17 meses	124 meses
Tiempo entre diagnóstico e inicio talidomida	44 meses	3 meses	17 meses	0	111 meses
Tratamiento concomitante	Ninguno	IECA	Amlodipino	MFL+PDN, IECA	MFL+PDN
Tiempo de administración/ dosis de talidomida en que ocurrió bradicardia	11 meses/200 mg x día	11 meses/200 y 100 mg x día	18 meses/200 mg x día	7 meses/100 mg x día	9 meses/300 mg x día
Bradicardia	Sintomática	Sintomática	Sintomática	Asintomática	Sintomática
Electrocardiograma	Bradicardia sinusal, FC 48 x min, extrasis- toles aisladas	Bradicardia sinusal, FC 48 x min	Bradicardia sinusal, FC 32 x min	Bradicardia sinusal, FC 45 x min	Bradicardia sinusal, FC 44 x min
Ecocardiograma	FEVI 55%, engrosamiento parietal ventricular	FEVI 62%, cardiopatía hipertensiva, hipertrofia ventricular izquierda	FEVI 69%, dilatación auricular e hipertrofia ventricular izquierdas, disfunción diastólica, insuficiencia aórtica	FEVI 70%, doble lesión mitral, insuficiencia tricuspídea, derrame pericárdico, hipertensión arterial pulmonar	FEVI 73%, sin alteraciones funcionales y estructurales
Tiempo de recuperación FC > 60 x min	21 días	12 y 14 días	14 días	21 días	20 días
Estado del paciente al último seguimiento	Viva con enfermedad activa	Vivo con enfermedad estable en "meseta"	Muerte por sepsis	Viva con enfermedad estable en "meseta"	Vivo con enfermedad estable en "meseta"

F: femenino, M: masculino, MM: mieloma múltiple, MFL: melfalán, PDN: Prednisona, IECA: inhibidores enzima convertidora angiotensina, FC: frecuencia cardiaca, FEVI: fracción eyeccción ventrículo izquierdo.

neos en la médula ósea de pacientes con MM correlaciona directamente con el número de células plasmáticas y su potencial maligno, lo que sugiere que la capacidad proliferativa de las células de MM está re-

lacionada con angiogénesis,¹⁴ de aquí la utilidad de la talidomida en MM como agente antiangiogénico. Sin embargo, algunos estudios en MM no han confirmado la desaparición o disminución de la micro-

vasculatura anormal después de tratamiento con talidomida, sugiriendo que la angiogénesis patológica representa un epifenómeno y que existen otros mecanismos relacionados con la presencia y progresión de la enfermedad. Las concentraciones plasmáticas de varias citocinas proangiogénicas como bFGF, VEGF, TNF α , factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) e IL-6 se encuentran elevadas en MM y correlacionan directamente con una mayor agresividad de la enfermedad.¹⁴ La talidomida tiene efecto modulador en citocinas plasmáticas y además actúa en receptores celulares de superficie como syndecan-1 (CD138), que tiene baja afinidad para bFGF y que se encuentra en células de MM,^{12,15} receptor de IL-6 (IL-6R), receptor soluble de IL-6 (IL-6Rs) y en la expresión del RNAm de IL-6.¹⁶

La talidomida es una mezcla racémica de dos anillos imida (pthalimida, en posición izquierda y glutarimida, en posición derecha) con un átomo de carbono asimétrico central. Farmacológicamente se clasifica como un agente inmunomodulador y a pH fisiológico se encuentra como isómeros S (relacionado con efectos teratogénicos) y R (relacionado con la propiedad sedante del medicamento).^{1,2} La ruta principal de degradación de talidomida es la hidrólisis no enzimática, aunque se ha considerado la posible combinación de hidrólisis e hidroxilación, lo que da como resultado más de 50 metabolitos *in vivo*, algunos de los cuales pueden ser más teratogénicos que la misma talidomida.^{2,17} Existe evidencia de que el metabolismo hepático de la talidomida involucra enzimas de la familia del citocromo P₄₅₀; por sí misma no causa inducción enzimática, pero posiblemente puede interferir con la inducción enzimática causada por otros compuestos.¹ En animales,^{2,18} los sitios de acumulación de la talidomida en grado decreciente son el trácto gastrointestinal, órganos altamente perfundidos (riñones, hígado, pulmones, corazón, cerebro y bazo) y tejidos de baja perfusión (grasa, músculo y piel). De aquí las reacciones adversas que incluyen: efectos teratogénicos,^{1,3} hipersensibilidad, sedación o somnolencia, mareo, cambios conductuales, cefalea, neuropatía periférica, temblor distal, alucinaciones visuales y auditivas,^{1-5,13,18-33} estreñimiento, náusea, incremento del apetito, xerostomía,^{1-5,13,19-22,27-32} eritrodermia exfoliativa, fragilidad ungueal, prurito, edema facial y de extremidades inferiores,^{1,2,19,21,28,32} enrojecimiento palmar, necrólisis epidérmica tóxica,³⁴ alteraciones endocrinas,^{1,2,21,26,35} incremento de la libido,¹ anormalidades menstruales,¹ fenómenos trombóticos,^{4,20,28,36-39} mielosupresión,^{19,24,30,32} incremento de creatinina en suero,²¹ arritmias,^{20,22} hipotensión arterial² y bradicardia.^{2,4,23-26}

En general, los efectos adversos por talidomida se consideran leves, reversibles con excepción de algunos casos de neuropatía y son dependientes de dosis.¹ Ninguno de nuestros pacientes falleció por toxicidad asociada a talidomida y todos presentaron normalización de la FC al suspender el medicamento. Más aún, uno de nuestros enfermos presentó un segundo episodio de bradicardia al reiniciar talidomida mismo que cedió al suspender el fármaco. Lo anterior apoya una relación causa-efecto entre talidomida y bradicardia. Es importante destacar que en la literatura los casos de bradicardia asociados al uso de talidomida ocurrieron siempre en pacientes con MM y ninguno en pacientes con otras enfermedades como sucedió en nuestra serie (Cuadro 2). En otras series, la frecuencia de bradicardia asociada al uso de talidomida varía de 0 hasta 6.8% mientras que en nuestro estudio la frecuencia fue mayor, 15.1% (Cuadro 2). Aun cuando en humanos se han administrado dosis de talidomida tan altas como 800 mg por día con efectos adversos leves,^{13,19,22,23,25,27,31,32} nuestros pacientes con MM no toleraron dosis mayores a 300 mg por día, ya que presentaron algún efecto adverso principalmente neuropatía periférica y estreñimiento; sólo los hindúes y los alemanes han descrito este comportamiento en sus pacientes.^{5,28,29}

En los últimos quince años varios estudios han demostrado que las células endoteliales del corazón desempeñan un papel importante en la regulación de la función cardiaca, ya que éstas interactúan con los cardiomiositos adyacentes.⁴⁰ El endotelio cardiaco, al igual que las células del endotelio vascular, expresa y libera gran variedad de agentes con función autocrina y paracrina como óxido nítrico, angiotensina II y citocinas, entre otros, los cuales influyen directamente en el metabolismo cardiaco, crecimiento, contractilidad y ritmo del corazón adulto. En pacientes con insuficiencia cardiaca se ha demostrado activación del endotelio cardiaco como una respuesta adaptativa que a menudo es seguida por disfunción del mismo endotelio.⁴⁰ Este proceso fisiopatológico implica la activación neuroendocrina, que incluye exceso de catecolaminas, activación del sistema renina-angiotensina y exceso de citocinas inflamatorias como: TNF α , receptor soluble 1 y 2 de TNF (TNF-RsI y TNF-RsII), IL-1, 1L-6, IL-6Rs, moléculas de adhesión vascular-1 (VCAM-1) y moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), principalmente.⁴¹

Si bien los efectos de la talidomida en el corazón humano no se han dilucidado por completo, existe evidencia del efecto de la talidomida en TNF e IL-6 cardíacos. Existen dos isoformas de TNF; β o linfo-

Cuadro 2. Frecuencia de bradicardia en diferentes series.

Autor (referencia)	N	Diagnóstico	Dosis talidomida [mg/día]	% casos bradicardia
Presente estudio	33	MM, SMD, LNH, MW, HM	100 - 300	15.1
Singhal ²³	47	MM, SMD, tumores sólidos	100 - 800	6.8
Hus ²⁴	53	MM	200 - 400	5.8
Kneller ²⁵	17	MM	200 - 800	5.8
Juliusson ²⁶	23	MM	400 - 800	4.3
Steins ⁵	20	LMA	200 - 400	0
Munshi ¹⁹	84	MM	200 - 800	0
Rajkumar ²⁰	50	MM	200 - 400	0
Palumbro ²¹	77	MM	100 - 500	0
Rajkumar ²²	20	MM	100 - 800	0
Thomas ²⁷	28	LMA, SMD, SMP	200 - 800	0
Strupp ²⁸	34	SMD	100 - 500	0
Grover ²⁹	23	MM	200 - 400	0
Tosi ³⁰	65	MM	100 - 800	0
Blade ³¹	17	Plasmacitoma	200 - 800	0
Dimopoulos ³²	20	MW	200 - 600	0

N: número de pacientes, MM: mieloma múltiple, SMD: síndrome mielodisplásico, LNH: linfoma no Hodgkin, MW: macroglobulinemia de Waldenström, HM: histiocitosis maligna, LMA: leucemia mieloide aguda, SMP: síndrome mieloproliferativo.

toxina- α , producida por linfocitos activados, y α o caquectina, expresada en células hematopoyéticas y no hematopoyéticas.⁴² El TNF α ejerce su acción a través de la interacción de dos receptores transmembrana TNF-RI y TNF-RII, cada uno tiene una porción extracelular de cuatro dominios de cisteína de considerable homología y un dominio intracelular con poca homología. El TNF-RI regula, principalmente, apoptosis a través de la activación del factor de transcripción proinflamatorio conocido como factor nuclear κ B (NF κ B). En el caso del TNF-RII, la señal ocurre vía heteterodimerización del receptor con dos factores asociados, TRAF1 y TRAF2, y TRAF2 induce la activación de NF κ B. El TNF-RI al unirse a su ligando, recluta una proteína llamada TRADD que al igual que TRAF2, activa a NF κ B. Sin embargo, TRAF2 induce apoptosis por medio de una proteasa parecida a la caspasa-1 llamada enzima convertidora de IL-1 β -like lo que explica porqué TNF-RI causa apoptosis y TNF-RII no induce muerte celular programada.⁴³ La apoptosis es un proceso que normalmente está inhibido cuando hay baja expresión del TNF-RI.⁴¹ Así, en la insuficiencia cardíaca se ha sugerido que las concentraciones elevadas de TNF α pueden ser cardiotóxicos por: daño directo, toxicidad mediada por óxido nítrico, apoptosis a través de receptores TRADD y/o por activación transcripcional de elementos como NF κ B ocasionando disfunción energética y que pone en riesgo la función del sarcómero.⁴⁴ Hay evidencia de que uno de los efectos del TNF α es disminuir la respuesta con-

tráctil del corazón a la estimulación β -adrenérgica,⁴⁵ inhibiendo la fracción de eyección. El TNF α también guarda relación con la disfunción del endotelio vascular periférico en insuficiencia cardíaca; induce estrés oxidativo en células endoteliales destruyendo así la producción de óxido nítrico local e induciendo apoptosis. El TNF α tiene funciones complejas y algunas de ellas son contradictorias, dependiendo del microambiente celular: modula la acción de citocinas que son dañinas en insuficiencia cardíaca como IL-6 e IL-10,⁴¹ pero, por otro lado, estimula la producción de IL-6, IL-8, IL-9, proteína inflamatoria de los macrófagos y factor estimulante de colonias.⁴²

De manera interesante, no se ha encontrado asociación directa entre TNF α y bradicardia. Aún más, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y FEVI < 40% tratados con talidomida, se ha demostrado incremento de la FEVI.⁴⁶ A nivel miocárdico la talidomida inhibe la síntesis de TNF y en pacientes con insuficiencia cardíaca la talidomida, a dosis bajas, puede ser segura y potencialmente efectiva.⁴⁷ En nuestro estudio, la paciente No. 1 presentó insuficiencia cardíaca congestiva y FEVI normal a pesar del uso de talidomida. Los hallazgos ecocardiográficos encontrados en esta enferma, engrosamiento parietal ventricular con "imagen en vidrio desplumado" y disfunción diastólica con patrón restrictivo de llenado ventricular, sugieren infiltración cardiaca por amiloide,⁴⁸⁻⁵⁰ lo que podría explicar la insuficiencia cardíaca en ella. Tal vez la inhibición de la síntesis de TNF α implique alteración en la producción y mo-

dulación de IL-6 y así, indirectamente, esta citocina participe en la presentación de bradicardia.

A nivel cardiaco el VEGF es producido por el cardiomocito. Giordano *et al.*⁵¹ demostraron, en un modelo murino en el que se produjo delección selectiva del gen VEGF-A (VEGF-null), que los embriones VEGF-null presentaban ventrículos dilatados con paredes delgadas y disminución de la fracción de eyeccción. La estimulación β -adrenérgica con dobutamina mejoró la fracción de eyeccción, pero aún así persistió significativamente baja en los embriones VEGF-null. La etiología de la disfunción contráctil por deficiencia o ausencia de VEGF cardiaco no es clara, sin embargo, se considera que puede ser por hipoperfusión secundaria a hipovascularidad, ya que la densidad capilar se encontró significativamente disminuida en los capilares cardíacos de los embriones VEGF-null.⁵¹ No existe un estudio clínico que demuestre el impacto de talidomida en la producción y liberación de VEGF a nivel cardiaco. Sin embargo, los hallazgos antes mencionados apuntan a que el VEGF no influye directamente en la frecuencia cardíaca, sino al parecer en la fracción de eyeccción. En nuestros pacientes la FEVI no se encontró afectada resultado que no apoya que VEGF participe, al menos en forma importante, en la función contráctil del corazón.

Varios estudios apoyan que el sistema IL-6 cardíaco, formado por IL-6, IL-6R, IL-6Rs y RNAm de IL-6, participa en la regulación de la FC.⁵²⁻⁵⁴ La administración de IL-6 recombinante ocasionó fibrilación auricular en pacientes con neoplasias malignas⁵² y en enfermos con fibromialgia incrementó la FC.⁵³ Plenz,⁵⁴ en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, encontró que las concentraciones plasmáticas elevadas de IL-6 se asociaron con mayor expresión de RNAm para IL-6 e IL-6R y que la expresión de IL-6 RNAm en el ventrículo izquierdo correlacionó directamente con la FC e inversamente con la FEVI. Estos resultados indican que la IL-6 sobrerregula la FC. En pacientes con MM la talidomida reduce las concentraciones de IL-6 circulantes y además la expresión de IL-6R y RNAm de IL-6R en células de MM.⁵⁵ Por lo anterior, la pregunta que surge es: ¿la disminución de IL-6 circulante mediada por talidomida podría explicar la bradicardia?, de ser así, ¿por qué la bradicardia asociada a talidomida se presenta principalmente en pacientes con MM?

Es pertinente señalar que por padecer hipertensión arterial sistémica dos de nuestros pacientes recibían tratamiento con IECA (captopril) y uno bloqueadores de los canales de calcio (amlodipino). Ambos antihipertensivos inhiben la producción de

TNF α ^{56,57} y como se mencionó anteriormente no se ha encontrado asociación directa entre TNF α y bradicardia.^{46,47} Rodler, *et al.*⁵⁸ demostraron que los bloqueadores de los canales de calcio, a concentraciones nanomolares, activan la transcripción de los genes que codifican para IL-6 e IL-8 en células humanas de músculo liso vascular y fibroblastos. Por tanto, el uso de amlodipino en uno de nuestros enfermos no explicaría la bradicardia, ya que a mayor cantidad de IL-6 se incrementa la frecuencia cardíaca.⁵³

Quizá la bradicardia en MM pueda explicarse por lesión miocárdica secundaria a depósito de amiloide. Se han informado algunos casos de MM en los cuales la existencia de depósitos de amiloide cardíaco, diagnosticado por examen histopatológico, han tenido desenlace fatal.^{59,60} En nuestra serie sólo un paciente presentó hallazgos ecocardiográficos compatibles con depósito amiloide, dos tuvieron datos sugestivos de cardiopatía hipertensiva y uno probable cardiopatía reumática inactiva. Esto apunta a que la existencia de alguna afección miocárdica puede favorecer bradicardia sinusal asociada con talidomida. Sin embargo, el caso No. 5, en el que no se evidenciaron alteraciones ecocardiográficas funcionales y estructurales, presentó bradicardia sinusal lo que sugiere que existen otros factores que pueden facilitar la aparición de bradicardia sinusal asociada con talidomida.

Se concluye que:

1. En nuestro estudio, al igual que en otros, la bradicardia asociada a talidomida se identificó sólo en pacientes con MM.
2. La frecuencia de bradicardia en nuestra serie fue superior (15.1%) a la informada en otras (0 a 6.8%).
3. En MM el tratamiento con talidomida debe prescribirse con precaución en aquellos enfermos con algún padecimiento cardiovascular de cualquier etiología.

REFERENCIAS

1. Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz MK, Shupack JL. Rediscovering thalidomide: A review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 969-79.
2. Stirling DI. Pharmacology of thalidomide. *Semin Hematol* 2000; 37: 5-14.
3. Rajkumar V, Kyle RA. Thalidomide in the treatment of plasma cell malignancies. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3593-5.
4. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 4-12.
5. Steins MB, Padro T, Bieker R, Ruiz S, Kropff M, Kienast J, et al. Efficacy and safety of thalidomide in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99: 834-9.

6. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-6.
7. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-61.
8. Aguayo A, Kantarjian H, Mansouri T. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodisplastic syndromes. *Blood* 2000; 96: 2240-5.
9. Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1757-63.
10. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases. *Nat Med* 1995; 1: 27-31.
11. Ellis LM, Fidler IJ. Angiogenesis and metastasis. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2451-60.
12. Neben K, Moehler T, Kraemer A, Benner A, Egerer G, Ho AD, et al. Response to thalidomide in progressive multiple myeloma is not by inhibition of angiogenic cytokine secretion. *Br J Haematology* 2001; 115: 605-8.
13. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-71.
14. Vacca A, Ribatti D, Presta M, Minischetti M, Iurlaro M, Ria R, et al. Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential, and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 3064-73.
15. Dhodapkar MV, Sanderson RD. Syndecan-1 (CD138) in myeloma and lymphoid malignancies: A multifunctional regulator of cell behavior within the tumour microenvironment. *Leuk Lymphoma* 1999; 34: 35-43.
16. Jones SA, Horuchi S, Topley N, Yamamoto N, Fuller GM. The soluble interleukin 6 receptor. mechanisms of production and implications in disease. *FASEB J* 2001; 15: 43-58.
17. Eriksson T, Bjorkman S, Hoglund P. Clinical pharmacology of thalidomide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 365-76.
18. Teo SK, Evans MG, Brockman MJ, Ehrhart J, Morgan JM, Stirling DI, et al. Safety profile of thalidomide after 53 weeks of oral administration in beagle dogs. *Toxicol Sci* 2001; 59: 160-8.
19. Munshi NC, Desikan KR, Barlogie B. Clinical experience with thalidomide in multiple myeloma: phase II trial results in refractory disease and ongoing studies. *Semin Hematol* 2000; 37(Suppl. 3): 15-21.
20. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, Dispenzieri A, Lacy MQ, Greipp PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4319-23.
21. Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, Pregno S, Bringhen S, Rus C, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematology* 2001; 86: 399-403.
22. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Lust JA, Witzing TE, et al. Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 897-901.
23. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer: potential uses and limitations. *BioDrugs* 2001; 15: 163-72.
24. Hus M, Dmoszynska A, Soroka-Wojtaszko M, Jawniak D, Lejciec W, Ciepnuch H, et al. Thalidomide treatment of resistant or replace multiple myeloma patients. *Haematology* 2001; 86: 404-8.
25. Kneller N, Raanani P, Hardan I, Avigdor A, Levi I, Berkowicz M, et al. Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients – the revival of an old drug. *Br J Haematol* 2000; 108: 391-3.
26. Juliusson G, Celsing F, Turesson I, Lenhoff I, Adriansson M, Malm C. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapse myeloma. *Br J Haematol* 2000; 109: 89-96.
27. Thomas DA. Pilot studies of thalidomide in acute myelogenous leukemia, myelodysplastic syndromes, and myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 2000; 37(Suppl. 3): 26-34.
28. Strupp C, Germing U, Aivado M, Misgeld E, Haas R, Gattermann N. Thalidomide for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2002; 16: 1-6.
29. Grover JK, Uppal G, Raina V. The adverse effects of thalidomide in relapsed and refractory patients of multiple myeloma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1636-40.
30. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Ronconi S, Patriarca F, Ballerini F, et al. Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapse/refractory multiple myeloma. *Haematology* 2002; 87: 408-14.
31. Bladé J, Perales M, Rosiñol L, Tuset M, Montoto S, Esteve J, et al. Thalidomide in multiple myeloma: lack of response of soft tissue plasmacytomas. *Br J Haematol* 2001; 113: 422-4.
32. Dimopoulos MA, Zomas A, Viniou NA, Grigoraki V, Galani E, Matsouka C, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with thalidomide. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3596-601.
33. Clemmensen OJ, Oslen PZ, Andersen KE. Thalidomide neurotoxicity. *Arch Dermatol* 1984; 120: 338-41.
34. Rajkumar SV, Gertz MA, Witzig TE. Life-threatening toxic epidermal necrolysis with thalidomide therapy for myeloma. *N Engl J Med* 2001; 343: 972-3.
35. Locker D, Superstine E, Sulman FG. The mechanism of the push and pull principle VIII: Endocrine effects of thalidomide and its analogues. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1971; 194: 39-55.
36. Flageul B, Wallach D, Cavelier-Balloy B, Bachelez H, Carsuza F, Dubertret L. Thalidomide and thrombosis. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 171-4.
37. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al. Risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614-5.
38. Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2001; 344: 1951-2.
39. Minnema MC, Fijnheer R, De Groot PG, Lokhorst HM. Extremely high levels of von Willebrand factor antigen and procoagulant factor VIII found in multiple myeloma patients are associated with activity status but not with thalidomide treatment. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 445-9.
40. Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance and rhythmicity. *Physiolog Rev* 2003; 83: 59-115.
41. Davey PP, Ashrafi H. New therapies for heart failure: is thalidomide the answer? *QJM* 2000; 93: 305-11.
42. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; 79: 1-71.
43. Darnay BG, Aggarwal BB. Early events in TNF signaling: a story of associations and dissociations. *J Leukoc Biol* 1997; 61: 559-66.
44. Ceconi C, Curello S, Bachetti T, Corti A, Ferrari R. Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millennium? *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41(Suppl. 1): 25-30.
45. Ferrari R. Tumour necrosis factor in CHF: a double facet cytokine. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 554-9.

46. Gullestad L, Semb AG, Holt E, Skardal R, Ueland T, Yndestad A, et al. Effect of thalidomide in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2002; 144: 847-50.
47. Agoston I, Dibbs ZI, Wang F, Muller G, Zeldis JB, Mann DL, et al. Preclinical and clinical assessment of the safety and potential efficacy of thalidomide in heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 306-14.
48. Iglesias FJ, Wong A, Carrasco F, DeBernard C, Nuñez P. Cardiac amyloidosis secondary to multiple myeloma detected by echocardiography. *Rev Med Panama* 1994; 19: 147-53.
49. Frenzel H, Schwartzkopff B, Kuhn H, Losse B, Thorman J, Hort W. Cardiac amyloid deposits in endomyocardial biopsies. Light microscopic, ultrastructural, and immunohistochemical studies. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 674-80.
50. Klein HH. Significance of electro and echocardiogram for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116: 13-17.
51. Giordano FJ, Geber HP, Williams SP, VanBruggen N, Bunting S, Ruiz-Lozano P. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5780-5.
52. Weber J, Yang JC, Topalian SL, Parkinson DR, Schwartzzenbacher DS, Ettinghausen SE, et al. Phase I trial of subcutaneous interleukin-6 in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 1993; 11: 499-506.
53. Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 872-80.
54. Plenz G, Song ZF, Tjan TD, Koenig C, Baba HA, Erren M, et al. Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 415-21.
55. Li J, Luo S, Hong W, Zhou Z, Zou W. Influence of thalidomide on interleukin-6 and its transmission in multiple myeloma patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2002; 24: 254-6.
56. Gullestad L, Aukrist P, Ueland T, Espesvik T, Yee G, Vagelos R, et al. Effect of high- versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2061-7.
57. Fukuzawa M, Satoh J, Ohta S, Takahashi K, Miyaguchi S, Qiang X, et al. Modulation of tumor necrosis factor-alpha production with anti-hypertensive drugs. *Immunopharmacology* 2000; 48: 65-74.
58. Rodler S, Roth M, Nauck M, Tamm M, Block LH. Ca (2+)-channel blockers modulate the expression of interleukin-6 and interleukin-8 genes in human vascular smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 2295-302.
59. Kiryu T, Kobayashi H, Kawaguchi S, Kanou S, Uwabe Y, Nagata N, et al. Autopsy case of amyloidosis with marked cardiac and pulmonary lesions associated with myeloma, initially presenting with muscle weakness. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1994; 32: 106-10.
60. Skadberg BT, Bruserud O, Karwinski W, Ohm OJ. Sudden death caused by heart block in a patient with multiple myeloma and cardiac amyloidosis. *Acta Med Scand* 1988; 223: 379-83.

Reimpresos:

Dr. Álvaro Aguayo-González

Departamento de Hematología y Oncología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga 15, Tlalpan
14000, México, D.F.
Tel.: 5487-0900, Ext. 2700 o 2719, Fax: 5655-6062.
Correo electrónico: aguayog@quetzal.innsz.mx

Recibido el 16 de diciembre de 2005.

Aceptado el 31 de mayo de 2006.