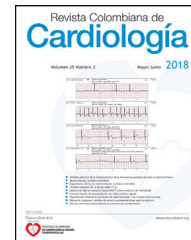




SOCIEDAD COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA & CIRUGÍA
CARDIOVASCULAR

Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – ARTÍCULO ORIGINAL

Bradicardia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos



Enrique Ruiz-Mori^{a,*}, Leonor Ayala-Bustamante^a, Jorge Burgos-Bustamante^a
y Cristian Pacheco Román^b

^a Servicio de Cardiología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú

^b Departamento de Oncología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú

Recibido el 5 de enero de 2018; aceptado el 4 de agosto de 2018

Disponible en Internet el 29 de octubre de 2018

PALABRAS CLAVE

Bradicardia;
Arritmias;
Quimioterapia;
Efecto adverso
cardiovascular;
Cardio-oncología

Resumen

Introducción: cada día se reportan efectos tóxicos de la quimioterapia en el corazón, entre ellos las arritmias; sin embargo, las publicaciones sobre bradicardia ocasionada por antineoplásicos son escasas.

Objetivo: describir y analizar la presencia de bradicardia posquimioterapia en el paciente oncológico.

Materiales y métodos: estudio no experimental, descriptivo, retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes atendidos durante el año 2017 en un Servicio de Cardiología, a causa de bradicardia posquimioterapia.

Resultados: se evaluaron 59 pacientes, 31 varones (52,5%) y 28 mujeres (47,5%), con una mediana de edad de 42 años. La mediana de la frecuencia cardiaca fue 46 latidos por minuto. La bradicardia fue más frecuente en leucemia mielocítica aguda (25,42%), seguida por leucemia linfoblástica aguda (20,34%). Fue asintomática en el 88,13% de los casos. Los fármacos quimioterápicos relacionados con bradicardia en leucemia mielocítica aguda fueron la citarabina en combinación con la daunorubicina, mientras que en leucemia linfoblástica aguda fueron la vincristina en combinación con la daunorubicina. Se presentó intervalo QTc largo en 12 casos (20,34%). El tiempo entre quimioterapia y el inicio de la bradicardia fue 24 a 48 horas en 35,6% y la recuperación de la frecuencia cardiaca fue entre 24 a 48 horas en el 61,02%.

Conclusiones: la bradicardia sinusal como efecto adverso de la quimioterapia, es más frecuente en la leucemia mielocítica aguda, mientras que los medicamentos antineoplásicos relacionados con la bradicardia más comunes fueron la citarabina y la daunorubicina.

© 2018 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cruizm@usmp.pe (E. Ruiz-Mori).

KEYWORDS

Bradycardia;
Arrhythmias;
Chemotherapy;
Cardiovascular
adverse effect;
Cardio-oncology

Chemotherapy-induced bradycardia in oncology patients**Abstract**

Introduction: There are daily reports of the toxic effects of chemotherapy on the heart, among them are the arrhythmias. However, there are very few publications on bradycardia caused by anti-neoplastic treatment.

Objective: To describe and analyse the presence of post-chemotherapy bradycardia in the oncology patient.

Materials and methods: A non-experimental, descriptive and retrospective study was conducted on patients seen during the year 2017 in a Cardiology Department due to post-chemotherapy bradycardia.

Results: A total of 59 patients were evaluated, of whom 31 (52.5%) were males and 28 (47.5%) women, and with a median age of 42 years. The median heart rate was 46 beats per minute. The bradycardia was more common in acute myelocytic leukaemia (25.42%), followed by acute lymphoblastic leukaemia (20.34%). It was asymptomatic in 88.31% of cases. The chemotherapy drugs associated with bradycardia in acute myelocytic leukaemia were cytarabine in combination with daunorubicin, whilst in acute lymphoblastic leukaemia they were vincristine in combination with daunorubicin. A prolonged QTc interval was present in 12 (20.34%) of cases. The time between the chemotherapy and the onset of bradycardia was 24 to 48 hours in 35.6%, and the recovery of the heart rate was between 24 and 48 hours in 61.02%.

Conclusions: Sinus bradycardia as an adverse effect of chemotherapy is more frequent in acute myelocytic leukaemia, whilst the most common anti-neoplastic drugs associated with bradycardia were cytarabine and daunorubicin.

© 2018 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En los últimos años cada vez se registran con más frecuencia los efectos tóxicos de la quimioterapia sobre el corazón, ocasionando en muchos casos alta mortalidad¹. Al conocido daño de la función cardiaca por las antraciclina se han incorporado fenómenos de vasoespasmo coronario, hipertensión arterial, procesos trombóticos/tromboembólicos y arritmias².

La incidencia y la prevalencia de las arritmias cardiacas en la población oncológica secundaria a quimioterapia no ha podido determinarse con exactitud, en cuyo caso se considera que múltiples circunstancias propias de la enfermedad y sus complicaciones, o del paciente y su medio, o del fármaco y terapias adyuvantes, condicionan que no exista una causalidad clara³.

Los fármacos oncológicos que con mayor frecuencia se relacionan con arritmias cardiacas son: antraciclina, ifosfamida, cisplatino, talidomida, 5-fluoruracilo, paclitaxel, y recientemente trastuzumab, entre otros; ocasionan diversos trastornos del ritmo, desde las bradicardias asintomáticas hasta las taquiarritmias sintomáticas, incluyendo a la fibrilación auricular^{4,5}.

Las taquiarritmias, al ser generalmente sintomáticas, son las que más se detectan en los pacientes oncológicos; así, se reporta que las antraciclina pueden ocasionar fibrilación auricular paroxística en 1,3 a 10,3% en las primeras 24 horas de infusión; altas dosis de ciclofosfamida e ifosfamida se

asocian con taquicardias supraventriculares, o que el uso de melfalan previo al trasplante de médula produce fibrilación auricular en un 6,6 a 8,3%. Sin embargo, se reporta poca información sobre bradiarritmias^{6,7}.

El objetivo general de este estudio es describir y analizar la frecuencia de las bradicardias que aparecen luego de la administración de agentes quimioterápicos en el paciente oncológico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio de tipo no experimental, descriptivo, retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes atendidos en los consultorios del Servicio de Cardiología, que presentaron un episodio de bradicardia luego de la administración de quimioterapia, durante el periodo del 2 de enero al 31 de diciembre de 2017. Se consideró bradicardia a toda condición en la que la frecuencia cardiaca fuera menor o igual de 50 latidos por minuto.

Se excluyeron aquellos que previo a la quimioterapia curricularan con bradicardia; o que recibieran alguna medicación que les pudiera ocasionar bradicardia, o tuvieran diagnóstico previo de bradiarritmia.

El cálculo del intervalo QT corregido (QTc) se hizo según la fórmula de Bazett y se consideró intervalo QT largo si era mayor a 440 milisegundos (ms) en hombres y mayor a 450 ms en mujeres⁸.

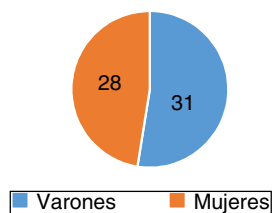


Figura 1 Número de pacientes por género.

Resultados

Se estudiaron 59 pacientes que fueron derivados del servicio de Medicina Oncológica al servicio de Cardiología por bradicardia luego de la administración de quimioterapia; 31 de estos eran varones (52,5%) y 28 mujeres (47,5%) (fig. 1), con una mediana de edad de 42 años (oscilación de 5 a 77 años) (fig. 2).

La mediana de la frecuencia cardíaca registrada en estos pacientes luego de la quimioterapia fue de 46 latidos por minuto. La frecuencia cardíaca más baja fue de 35 latidos por minuto y se registró en un paciente varón con cáncer de páncreas que recibió capecitabina, oxaliplatino y gemcitabina, en quien hubo un descenso de la frecuencia de un 48,5% (porcentaje de reducción de la frecuencia basal de 68 latidos por minuto) (tabla 1).

El porcentaje de reducción de la frecuencia cardíaca con relación al valor basal (frecuencia cardíaca basal *versus* frecuencia cardíaca evento) fluctuó desde un 18,33% hasta un 56,86%, con una mediana de 38,46%.

La bradicardia sinusal fue más frecuente en aquellos pacientes con diagnóstico de leucemia mielocítica aguda (25,42%), seguida por leucemia linfoblástica aguda (20,34%) y finalmente por cáncer de mama (15,25%).

La bradicardia se diagnosticó inicialmente al registrar las funciones vitales, sin referir sintomatología alguna, en un 88,13% de los casos. Sólo 7 pacientes (11,87%) refirieron sintomatología, siendo la astenia el síntoma más frecuente, seguida por mareos y visión borrosa. El paciente que alcanzó la frecuencia cardíaca más baja presentó sintomatología e hipotensión arterial que requirió tratamiento médico respectivo. En ninguno de los casos evaluados fue necesario el uso de marcapasos (tabla 2).

Los fármacos quimioterápicos que estuvieron administrándose a los pacientes con leucemia mielocítica aguda antes de presentar bradicardia sinusal fueron la citarabina (ARA-C) (14 de 15 pacientes), en conjunto con daunorubicina (10 de 15), mientras que en leucemia linfoblástica aguda fue la vincristina (8 de 11), asociada con mayor frecuencia con un antraciclínico (daunorubicina) (5 de 11). Siete pacientes recibían un taxano como quimioterapia. Finalmente, 6 pacientes con mieloma múltiple que desarrollaron bradicardia sinusal, recibieron talidomida.

Se detectó intervalo QTc largo en 12 casos (20,34%) al desarrollar bradicardia sinusal, el cual revirtió al normalizar la frecuencia cardíaca. No existió diferencia por género, tipo de cáncer o quimioterápico con relación a la prolongación del QT. La mayor duración del QTc fue de 486 ms en un paciente que alcanzó una frecuencia cardíaca de 44 latidos por minuto, padecía cáncer de ano y recibió 5-fluorouracilo como parte del tratamiento (tabla 1).

En relación con el tiempo transcurrido entre la quimioterapia y el inicio de la bradicardia fue entre 24 a 48 horas la mayor frecuencia (35,6%), seguido por aquellos cuya presentación fue entre 3 a 7 días (23,73%) (tabla 3).

El tiempo de recuperación de la bradicardia a ritmo superior de 60 latidos por minuto, fue con mayor frecuencia entre 24 a 48 horas en un 61,02%; en 2 casos la frecuencia cardíaca permaneció menor a 60 latidos por minuto (tabla 3).

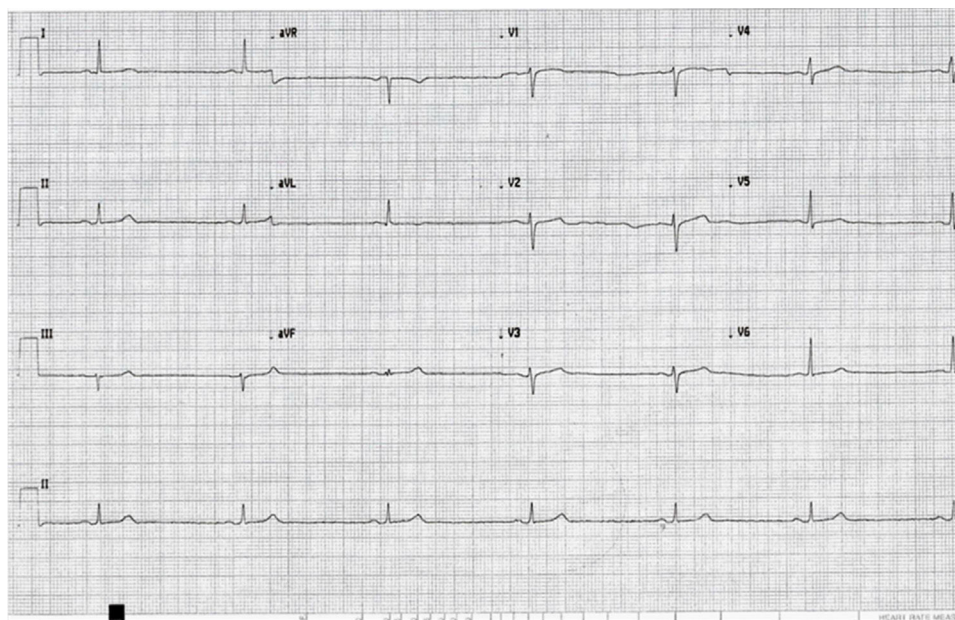


Figura 2 Paciente mujer 56 años. Cáncer de mama. Tratamiento: trastuzumab. Frecuencia cardíaca 38 lat/min PR165 ms QRS 82 ms QT 429 ms QTc 351 ms.

Tabla 1 Características de los pacientes que presentaron bradicardia

ED	S	Diagnóstico	Tratamiento	FC basal	FC evento	Recup. FC	% Reduc FC	Basal QT/QTc	Evento QT/QTc
5	F	LLA	VCR/Dauno	70	47	79	32,85	410/437	420/425
44	M	MM	Talidomida	62	44	84	29,03	401/407	483/434
71	F	LNH: Gástrico	Ciclof/Doxo/VCR	77	44	79	42,85	374/425	430/429
56	F	Ca Mama	Trastuzumab	65	38	60	41,53	439/394	429/351
10	M	LMA	Citar/Dauno/Etop	93	38	88	59,13	369/420	492/415
10	M	LMA	Citar/Mitoxant	72	43	87	40,27	390/415	475/422
13	F	LLA	VRC/L-Aspa	84	48	79	42,85	393/432	345/386
29	M	LMA	Citar/Dauno	67	44	71	34,32	384/402	524/476
72	M	NM Páncreas	Gemcit/Oxal/Capecit	68	35	66	48,52	391/408	432/459
11	M	LLA	VCR/Dauno	70	50	86	28,50	394/416	471/444
37	F	LM Crónica	Citar/Dauno/Imat	62	43	78	30,64	395/405	511/457
62	M	MM	Talidomida	76	46	82	39,47	364/395	404/370
50	M	LMA	Citar/Dauno	73	43	73	41,09	375/401	442/387
31	F	LMA	Citar/Mitoxant	64	50	65	21,87	387/397	452/437
12	F	LMA	L-Asp/VCR/Dauno	102	44	73	56,86	384/435	429/409
74	M	Ca de Ano	Capecit/Mitomicina	72	44	80	38,88	415/438	452/486
32	F	Ca Mama	Doxo/Ciclof/Paclit	89	50	85	43,82	405/452	429/403
62	F	Ca Mama	Trastuzumab	83	42	72	49,39	362/402	463/396
42	M	LNH	Citar/Ritu/Cispl	72	48	92	33,33	380/400	437/416
46	M	LMA	Citar/Dauno	78	48	74	38,46	399/432	435/401
24	F	LNH	Cispl/Citar/Dexa	61	45	74	26,22	438/441	503/459
18	M	LLA	Citar/Ciclof/VCR/L-Asp	70	46	78	34,28	314/337	428/386
62	M	Ca Íleon	Capecit/Oxal	70	49	84	30,0	357/377	437/408
56	F	Ca Mama	Trastuzumab	73	39	85	46,57	360/385	473/401
68	M	MM	Talidomida/Ciclof/Dexa	64	42	89	34,37	434/444	458/401
53	M	NM Gástrico	5-FU/Oxal/Docet	67	48	60	28,35	417/432	456/421
43	M	LMA	Citar/Dauno	68	47	78	30,88	367/389	511/472
62	F	MM	Talidomida	63	46	62	26,98	425/432	445/406
33	F	Ca mama	Trastuzumab	85	47	78	44,70	358/400	460/422
69	M	MM	Talidomida/Bortez	78	48	78	38,46	377/412	438/403
34	M	Linfoma T Ang	Ciclof/MESNA/G CSF	78	49	66	37,17	399/432	443/438
63	M	Ca Orofaringe	5-FU/Cispl/Docet	87	47	92	45,97	340/415	461/422
24	M	TCG	Paclit/Ifos/MESNA	76	47	61	38,15	422/452	434/396
72	M	LNH Cervical	Ritux/Ciclof/Adria/VCR	72	48	76	33,33	376/413	441/408
54	M	Ca Pene	Ifos/MESNA/Plat/Paclit	69	41	81	40,57	373/392	462/400
44	M	LMA	Citar/Dauno	77	46	74	40,25	367/399	471/427
70	F	LNH	VCR/Ciclof/Doxo	64	44	62	31,25	418/427	403/387
5	F	LLA	VCR/Ciclof/Citar	68	47	64	30,88	369/386	487/450
52	F	LLA	L-Asp/VCR/Dauno	66	44	67	33,33	411/425	463/413
26	F	Ca Mama	Paclit	60	49	70	18,33	435/436	437/406
25	F	LH	Gemcit/Oxal	61	45	74	26,22	438/441	503/459
46	M	LMA	Citar/Dauno	64	48	80	25,0	440/427	435/401
10	M	LMA	Citar/Mitoxant	79	38	71	51,89	408/443	492/415
75	M	Melanoma	Imatinib	81	44	75	45,67	346/383	488/439
13	F	LLA	L-Asp/VCR/Dauno	82	47	84	42,68	358/397	493/455
50	M	LMA	Citar/Dauno	87	43	65	50,57	360/404	358/351
34	F	Leuc Prom Ag	Dauno/Ac Transret	99	50	79	49,49	392/448	443/419
77	F	Ca Mama	Ciclof/Adria	64	50	68	21,87	399/408	440/425
22	M	Linfoma Linfo	Citar/MTX/Mitoxant	77	40	64 ^{3/4}	48,05	374/406	463/396
9	F	LMA	Citar/Tioguanina	63	50	60	20,63	430/436	419/385
56	M	MM	Ciclof/Dexa/Talidomida	75	50	58	33,33	375/404	408/397
42	F	Ca Mama	Paclit	81	46	66	43,20	369/406	502/461
59	F	LMA	Citar/Dauno	78	45	66	42,30	383/416	444/400
39	F	LLA	Citar/MTX/Mercapt	68	48	70	29,41	352/369	465/431
56	F	LLA	Citar/MTX/Mercapt	62	43	63	30,64	377/382	465/413
12	M	LLA	L-Asp/VCR/Dauno	72	50	88	30,55	411/435	471/444
25	F	Ca Mama	Trastuzumab	74	40	80	45,94	408/436	450/383
30	F	LLA	Imatinib	92	44	59	52,17	340/386	481/464
41	M	LMA	Citar/Dauno	80	45	64	43,75	380/418	405/408

ED: edad. S: sexo. F: femenino. M: masculino. FC: frecuencia cardiaca. RECUP FC: recuperación de la frecuencia cardiaca. % REDUC FC: porcentaje de reducción de la frecuencia cardiaca. QT: intervalo QT (ms). QTc: intervalo QT corregido (ms).

LLA: leucemia linfoblástica aguda. MM: mieloma múltiple. LNH: linfoma no Hodgkin. LMA: leucemia mielocítica aguda. LM crónica: leucemia mielocítica crónica. Linfoma T Ang: linfoma T angioinmunooblástico. TCG: tumor de células germinales. Leuc Prom Ag: leucemia promielocítica aguda. Linfoma Linfo: linfoma linfoblástico de células T.

Ac. Transret: ácido transretinoico. Adria: adriamicina. Bortez: bortezomib. Capecit: capecitabina. Ciclof: ciclofosfamida. Citar: citarabina. Cispl: cisplatino. Dauno: daunorubicina. Dexa: dexametasona. Doxo: doxorubicina. Etop: etopósido. G CSF: filgastrim. Gemcit: gemcitabina. Ifos: ifosfamida. Imat: imatinib. L-Asp: L-asparaginasa. Mercapt: mercaptopurin. MTX: metotrexate. Mitoxant: mitoxantrona. Oxal: oxaiplatino. Paclit: paclitaxel. Plat: platino. Ritu: rituximab. VCR: vincristina

Tabla 2 Sintomatología según género

	Hombres	Mujeres	TOTAL
SINTOMATOLOGÍA	3	4	7 (11,87%)
Astenia	2	3	
Mareos	2	2	
Visión borrosa	1	2	
Hipotensión	1	0	
ASINTOMÁTICO	28	24	52 (88,13%)

Tabla 3 Tiempo de inicio de la bradicardia y tiempo de recuperación

Tiempo de Inicio de Bradicardia	Casos	Tiempo de Recuperación	Casos
< 24 horas	11 (18,64%)	< 24 horas	0 (0%)
24-48 horas	28 (47,46%)	24-48 horas	36 (61,02%)
48-72 horas	4 (6,78%)	48-72 horas	9 (15,25%)
3-7 días	14 (23,73%)	3-7 días	8 (13,56%)
> 7 días	2 (3,39%)	> 7 días	4 (6,78%)
		No se recupera	2 (3,39%)

Discusión

La cardiotoxicidad irreversible que se observa con el uso de antraciclinas, así como la presencia de alteración de la función ventricular con trastuzumab, son reconocidas como las complicaciones cardiacas más importantes producidas por los fármacos antineoplásicos; no obstante, los trastornos del ritmo cardiaco que ocurren durante la administración de los antineoplásicos o inmediatamente después, cada vez se está haciendo más frecuente, más aún si se considera que el cáncer por sí sólo genera un ambiente propicio para las arritmias⁹.

Las arritmias, también denominadas disritmias, engloban una serie de trastornos del ritmo cardiaco, entre los cuales las taquiarritmias son las más frecuentes, quizá porque generan sintomatología y se detectan más; entre éstas la fibrilación auricular es la que más se reporta en las diversas series, generalmente como consecuencia del uso de agentes alquilantes como el cisplatino o la ciclofosfamida¹⁰.

En contraste con las taquiarritmias, la bradicardia y las bradiarritmias, o ambas, como complicación de la quimioterapia en pacientes con cáncer está poco documentada, considerándose que con mayor frecuencia es un hallazgo de la evaluación clínica y no porque genere sintomatología, como se ha corroborado en este estudio.

Los diversos disturbios del ritmo cardiaco que se presentan en relación con el tratamiento quimioterápico son por lo general transitorios como ocurre en este reporte, en el que en solo 2 casos persistió la bradicardia.

Determinar el mecanismo por el cual se desarrollan las arritmias es muy complejo, pues la enfermedad por sí misma propicia situaciones arritmogénicas, aunado al agente quimioterápico, el cual según la dosis, la vía de administración o las interacciones, puede determinar la presencia de arritmias. Así mismo, a ello se le suman trastornos electrolíticos

o del medio interno que determinarían un medio para que el paciente desarrolle cambios en el ritmo cardiaco, lo cual hace más confuso establecer el proceso fisiopatológico¹¹. También se deben considerar los procesos de fibrosis producto de la edad o como consecuencia de la radioterapia, hecho que hace más complejo su análisis etiológico.

La citarabina ha sido un medicamento ampliamente utilizado, que tiene efectos adversos como la mielosupresión (toxicidad hematológica) o la toxicidad gastrointestinal; no obstante, son pocos los casos de bradicardia reportados, como por ejemplo el caso de un paciente con leucemia mielocítica aguda que durante la terapia de inducción presentó bradicardia, o el reporte en un enfermo de linfoma no Hodgkin que precisó discontinuar la infusión de citarabina y requirió el uso de atropina. El probable mecanismo de esta respuesta a la citarabina estaría asociado con un proceso de respuesta inmune o por una reacción de hipersensibilidad¹².

La vincristina, un agente antimicrotubular (que evita la división celular durante la metafase), pertenece a la clase de fármacos quimioterápicos llamados alcaloides vegetales o alcaloides de la vinca; en este trabajo es el medicamento de mayor uso en leucemia mielocítica aguda combinado con antraciclinas, que han desarrollado episodios de bradicardia sinusal. La vincristina tiene un efecto adverso sobre el sistema nervioso. Las manifestaciones de esta neurotoxicidad corresponden a disfunción motora sensorial, como parestesias y dolores musculares, mientras que dentro de las manifestaciones cardiacas, están las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca, esto último como irregularidades del tono parasimpático^{13,14}.

Antraciclinas como la daunorubicina, son las drogas antitumorales más utilizadas en el mundo, y su eficacia está claramente demostrada, pero son dosis-dependiente y a la vez esta propiedad es su mayor obstáculo, pues a más dosis, mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad¹⁵. Entre los efectos adversos agudos conocidos de las antraciclinas están las arritmias cardiacas, que se pueden presentar entre un 11 a 41%; entre ellas se destacan la fibrilación auricular, las contracciones prematuras supraventriculares y ventriculares, las taquicardias y, con menor frecuencia, los episodios de bradicardia, estos últimos como consecuencia de bloqueos aurículoventriculares de segundo y tercer grado¹⁶. Los mecanismos propuestos estarían en relación con la interacción con canales iónicos, los cuales también pueden generar cambios en el intervalo QT, prolongándolo. Recientemente se ha descrito bradicardia en la forma liposomal de doxorubicina, preparación que tiene por objeto disminuir los efectos cardiotoxicos de las antraciclinas¹⁷.

Por otro lado, la bradicardia sinusal asintomática que tiene lugar con el uso de taxanos, es un fenómeno relativamente frecuente (30% de casos), mientras que los casos severos que pueden llevar al síncope, son poco comunes (5%). De otro lado, al tener efecto directo sobre el sistema Purkinje, paclitaxel es considerado como un medicamento prototipo de arritmia cardiaca y por otro lado su efecto indirecto de liberar histamina permite explicar la bradicardia en algunos de los usuarios, en comparación con docetaxel con el que se describen taquicardia sinusal y aleteo auricular, entre otras arritmias^{2,18}.

La talidomida se sintetizó en 1953 y se empezó a comercializar en 1957 como un sedante. Fue hasta 1961, que el profesor Lenz publicó la relación posible entre talidomida

y graves malformaciones observadas en recién nacidos de madres que habían consumido este fármaco, lo que finalmente obligó a discontinuar su uso. Sin embargo, en 1997 Dámato y Kenyon reportaron que tenía propiedades antiangiogénicas al inhibir el factor de crecimiento vascular endotelial y el factor de crecimiento de fibroblastos¹⁹, permitiendo posteriormente que Bart Barlogie lo posicionara como droga de elección en mieloma múltiple. En el presente trabajo se registró bradicardia sinusal asociada a talidomida, efecto adverso que en la literatura médica se reporta en un 27%, hasta un 53% de casos, y con el que es frecuente que no se ocasione ninguna sintomatología²⁰. Sin embargo se describen casos puntuales de bloqueo de tercer grado o bloqueo aurículo-ventricular completo que puede ocasionar hipotensión arterial y pérdida de conciencia, como sucedió con un paciente que inició talidomida dos semanas antes y que tenía un electrocardiograma normal en la conducción aurículo-ventricular y no recibía otro fármaco. Los efectos de la talidomida sobre el corazón están relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 6 (IL-6). La insuficiencia cardíaca reportada por el uso de este fármaco se asocia con fenómenos de apoptosis regulados por el TNF, así como con la generación de estrés oxidativo y la inducción de disfunción endotelial. Mientras que la IL-6 modularía indirectamente la presencia de bradicardia, la administración de IL-6 recombinante en forma experimental puede producir fibrilación auricular en pacientes con neoplasia maligna. En pacientes con mieloma múltiple la talidomida reduce las concentraciones de IL-6, lo cual determinaría la presencia de bradicardia. También se ha planteado que en algunos casos se puede inducir hipotiroidismo condicionando bradicardia o también el depósito de amiloide sobre el corazón, con lo cual se propician episodios de bradicardia^{21,22}.

El cisplatino es otro medicamento que está relacionado con bradicardia, desde que en 1983 Schlaeffer reportó en un paciente episodios repetidos de bradicardia sinusal durante el uso de este fármaco, hasta reportes actuales que describen frecuencias cardíacas de 35 latidos por minuto⁵. En 2012 se reportaron sólo 12 casos de bradicardia inducida por cisplatino a la *Food and Drug Administration* (FDA). Cuando el paciente refiere este efecto adverso lo reporta generalmente durante las primeras dosis²³. En el presente reporte sólo se observó en 3 pacientes. El mecanismo de la arritmia podría ser una alteración del canal de sodio.²⁴

La prolongación del QTc es un marcador de mal pronóstico y de riesgo de muerte súbita. En esta serie existieron 12 casos y no se pudo relacionar con un fármaco específico. Está demostrado que los antineoplásicos prolongan el intervalo QTc, como el trióxido de arsénico, el cual se usa en casos de leucemia y en donde se ha registrado hasta un 30 a 40% de frecuencia. El mecanismo de este efecto adverso se relaciona con trastornos electrolíticos que se producen por diarreas o vómitos concomitantes. Otro fármaco que ocasiona prolongación de QT es el 5-fluorouracilo. El uso de antraciclinas también afecta el sistema eléctrico del corazón. En fibras de Purkinje canino, las antraciclinas prolongan el potencial de acción; así mismo se ha observado en ratas que se puede producir ensanchamiento del complejo QRS y prolongación del QTc^{5,10}. De otra parte, se ha descrito que nuevas drogas como nilotinib, dasatinib o sunitinib pueden prolongar el intervalo QT²⁵.

En todos los casos ha revertido espontáneamente, sin embargo es necesario monitorizar a los pacientes a fin de observar que no progrese a un bloqueo aurículoventricular avanzado o la aparición de sintomatología.

En el presente reporte se ha descrito y analizado la bradicardia sinusal como efecto adverso de la quimioterapia, más frecuente en la leucemia mielocítica aguda; la droga relacionada a la bradicardia más común fue la citarabina combinada con daunorubicina.

Responsabilidades éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Contribuciones de los autores

Ruiz-Moria E, Ayala-Bustamantea L, Burgos-Bustamantea J y Román CP participaron en la concepción, realización, redacción y revisión de la versión final.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de interés

Ninguno.

Bibliografía

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385:977-1010.
2. Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. *Ann Oncol*. 2010;21, vii173-9.
3. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf*. 2015;38:129-52.
4. Markman TM, Nazarian S. Arrhythmia and electrophysiological effects of chemotherapy: a review. *Oncology*. 2016;91:61-8.
5. Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11:1579-86.
6. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into oncocardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:945-53.
7. O'Neal WT, Lakoski SG, Qureshi W, Judd SE, Howard G, Howard VJ, et al. Relation between cancer and atrial fibrillation (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*. 2015;115:1090-4.

8. Dubner S, Moss A, Pérez A, Schapachnik E. El síndrome del intervalo QT prolongado desde el punto de vista de un cardiólogo. *Rev Arg Cardiol.* 2004;72:467–73.
9. Ruiz-Mori E, Ayala L, Burgos J. Insuficiencia cardiaca por quimioterapia. *Rev Soc Peruana Med Interna.* 2016;29:59–64.
10. Parma G, Lluberas N, Castillo C, Ormaechea G. Quimioterápicos y cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. *Arch Med Int.* 2013;35:37–47.
11. Kalil Filho R, Haijar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M, del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96 2 supl.1:1–52.
12. Cil T, Kaplan MA, Altintas A, Pasa S, Isikdogan A. Cytosine-arabioside induced bradycardia in patient with non-Hodgkin lymphoma: a case report. *Leuk Lymphoma.* 2007;48:1247–9.
13. Hirvonen H, Salmi T, Heinonen E, Antila K, Valimaki I. Vincristine treatment of acute lymphoblastic leukemia induces transient autonomic cardioneuropathy. *Cancer.* 1989;64:801–5.
14. Nazir H, AlFutaisi A, Zacharia M, Elshinawy M, Mevada S, Alrawas A, et al. Vincristine-induced neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Oman: Frequent autonomic and more severe cranial nerve involvement. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64:e26677, <https://doi.org/10.1002/pbc.26677>.
15. Ever MS, Von Hoff DD, Benjamin RS. A historical perspective of anthracycline cardiotoxicity. *Heart Fail Clin.* 2011;7:363–72.
16. Kilickap S, Akgul E, Aksoy S, Aytemir K, Barista I. Doxorubicin-induced second degree and complete atrioventricular block. *Europace.* 2005;7:227–30.
17. Xie Z, Wu W, Xing H, Cai Y, Wang X, Chen J. Bradycardia associated with pegylated liposomal doxorubicin administration: a case report. *Eur J Hosp Pharm.* 2017;24: 128–30.
18. Jimenez P, Pathak A, Phan A. The role of taxanes in the management of gastroesophageal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2011;2:240–9.
19. Kenyon BM, et al. Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal model of neovascularization. *Exp Eye Res.* 1997;64:971–8.
20. Fahdi IE, Gaddam V, Saucedo J, Kishan C, Vyas K, Deneke M, et al. Bradycardia during therapy for multiple myeloma with thalidomide. *Am J Cardiol.* 2004;93:1052–5.
21. López-de la Cruz I, Aguayo-González A, López-Karpovitch X. Bradicardia asociada al uso de talidomida en pacientes con enfermedades hematológicas: experiencia en una sola institución. *Rev Invest Clin.* 2006;58: 424–31.
22. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Geyer SM, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage mieloma. *Leukemia.* 2003;17:775–9.
23. Schlumbrecht M, Hehr K. Cisplatin-induced bradycardia and the importance of the QT interval. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21:157–60.
24. Yavas O, Aytemir K, Celik I. The prevalence of silent arrhythmia in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Turk J Cancer.* 2008;38:12–5.
25. Suter T, Ewer M. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013;34:1102–11.