

Insuficiencia cardíaca secundaria a levantinib. Un evento atípico: Reporte de caso.

Heart failure secondary to levatinib. An atypical event: Case Report.

Jorge Andrés Hernández-Navas^{1,c}, Luis Dulcey-Sarmiento^{2,a}, Jaime Gómez-Ayala^{3,a}, Juan Therán-León^{1,b}, Valentina Hernández-Navas^{1,c}.

Filiación:

1 Facultad de Medicina, Universidad de Santander. Bucaramanga, Colombia.

2 Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela.

3 Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.

a Médico especialista en Medicina Interna.

b Médico especialista en Medicina Familiar.

c Médico general investigador.

ORCID:

▪ Jorge Hernández Navas: <https://orcid.org/0009-0001-5758-5965>

▪ Luis Dulcey Sarmiento: <https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

▪ Jaime Gómez Ayala: <https://orcid.org/0000-0002-1103-9598>

▪ Juan Therán León: <https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

▪ Valentina Hernández Navas: <https://orcid.org/0009-0002-0057-8227>

Correspondencia:

Jorge Andrés Hernández Navas.

✉ jorgeandreshernandez2017@gmail.com

Conflictos de Interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento:

El estudio ha sido financiado por los autores.

Revisión de Pares:

Recibido: 10-02-2025

Aceptado: 07-06-2025

Citar como:

Hernández-Navas J, Dulcey-Sarmiento L, Gómez-Ayala J, Therán-León J, Hernández-Navas V. Insuficiencia cardíaca secundaria a levantinib. Un evento atípico: Reporte de caso. Rev méd Trujillo. 2025;20(2):79-81.

DOI: <https://doi.org/10.17268/rmt.2025.v20i2.6828>



2025. Publicado por Facultad de Medicina, UNT.

Este es un artículo de libre acceso, bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0.

DOI: <http://dx.doi.org/10.17268/rmt>

OJS: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/>

RESUMEN

En este reporte, presentamos el caso de una paciente de 73 años con carcinoma papilar infiltrante de tiroides tratada con lenvatinib, quien desarrolló insuficiencia cardíaca secundaria al fármaco. Inicialmente, presentó disnea progresiva sin antecedentes cardiovasculares previos. La evaluación ecocardiográfica mostró una fracción de eyección reducida al 40%, lo que, junto con la temporalidad de los síntomas, llevó a sospechar cardiotoxicidad inducida por lenvatinib. Se aplicó el algoritmo de Naranjo, estableciendo una relación probable. Se suspendió el fármaco e inició manejo con diuréticos, betabloqueadores e inhibidores del sistema renina-angiotensina, logrando mejoría clínica con recuperación parcial de la fracción de eyección al 50% y normalización del proBNP. Este caso subraya la necesidad de vigilancia cardiovascular en pacientes bajo terapia con inhibidores de tirosina quinasa, destacando la importancia de una detección temprana y el ajuste oportuno del tratamiento para prevenir complicaciones graves.

Palabras Clave: Insuficiencia cardíaca, Lenvatinib, Inhibidores de la tirosina quinasa. (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

In this report, we present the case of a 73-year-old female patient with infiltrative papillary thyroid carcinoma treated with lenvatinib, who developed heart failure secondary to the drug. Initially, she presented with progressive dyspnea without prior cardiovascular history. Echocardiographic evaluation revealed a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) of 40%, raising suspicion of lenvatinib-induced cardiotoxicity. The Naranjo algorithm was applied, indicating a probable causal relationship. Lenvatinib was discontinued, and heart failure management was initiated with diuretics, beta-blockers, and renin-angiotensin system inhibitors, leading to clinical improvement, LVEF recovery to 50%, and normalization of proBNP levels. This case highlights the importance of cardiovascular monitoring in patients undergoing treatment with tyrosine kinase inhibitors, emphasizing the need for early detection and timely therapeutic adjustments to prevent severe complications.

Key words: Heart Failure, Lenvatinib, Tyrosine Kinase Inhibitors. (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

Lenvatinib es un inhibidor de múltiples tirosina quinasa (ITK) con actividad contra los receptores del factor de crecimiento vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), RET y KIT. Se emplea en el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides refractario al radioyodo, el carcinoma hepatocelular avanzado y el carcinoma de células renales avanzado, mostrando eficacia en la inhibición del crecimiento tumoral y la angiogénesis [1].

El tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides avanzado ha experimentado importantes avances con la introducción de terapias dirigidas, como los ITK. Entre estos, el lenvatinib se ha posicionado como una opción terapéutica eficaz para pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides refractario al radioyodo. No obstante, su perfil de seguridad ha sido objeto de múltiples estudios debido a los eventos adversos cardiovasculares que puede inducir [1,2].

Uno de los efectos adversos documentados con el uso de lenvatinib es la hipertensión arterial, atribuida a su efecto inhibidor sobre la vía del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Sin embargo, la insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a este fármaco es un evento menos frecuente y caracterizado en la literatura, lo que hace que su reconocimiento temprano sea un desafío clínico [3-5].

El presente reporte de caso describe el desarrollo de insuficiencia cardíaca en una paciente de 73 años con antecedentes de carcinoma papilar infiltrante de tiroides tratado con lenvatinib, quien desarrolló síntomas de insuficiencia cardíaca tras 30 días de tratamiento. Este caso resalta la importancia de una vigilancia estrecha cardiovascular en pacientes sometidos a terapias dirigidas.

A través de este informe, se busca contribuir al conocimiento sobre los efectos adversos cardiovasculares de lenvatinib y la necesidad de una evaluación temprana para optimizar el manejo de estos pacientes. Se enfatiza en la necesidad de estrategias de seguimiento clínico y paraclínico para mitigar los riesgos asociados con este tratamiento.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente femenina de 73 años, con diagnóstico de carcinoma papilar infiltrante de tiroides, variante de células altas con mutación BRAF V600E, estadio T3NxMx. La paciente inició tratamiento con lenvatinib a una dosis de 10 mg/día.

Treinta días después del inicio del tratamiento, consultó al servicio de urgencias por disnea progresiva que inicialmente se manifestaba con pequeños esfuerzos, pero que evolucionó hasta presentarse en reposo, acompañada de fatiga y ortopnea. No refería antecedentes de enfermedad cardiovascular previa ni consumo de tabaco o alcohol. Fue atendida en condiciones hemodinámicamente estables, aunque con signos clínicos de sobrecarga de volumen, evidenciados por ingurgitación yugular y edema en miembros inferiores grado 1.

En la exploración física se encontró presión arterial de 120/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 79 lpm, frecuencia respiratoria de 24 rpm, saturación de oxígeno del 98% y un índice de masa corporal de 28.65 kg/m². La auscultación cardiopulmonar reveló ruidos cardíacos rítmicos sin soplos ni sobreaireados y ruidos respiratorios conservados sin agregados patológicos.

No se contaba con ecocardiograma previo reciente; sin embargo, en los controles pretratamiento no se documentaron antecedentes ni hallazgos sugestivos de disfunción ventricular. Al ingreso, se realizó un ecocardiograma transtorácico que evidenció deterioro de la función ventricular izquierda con fracción de eyección (FEVI) estimada en 40%. Se observó dilatación leve del ventrículo izquierdo, hipocinesia global moderada y patrón de disfunción diastólica tipo I. No se identificaron alteraciones valvulares significativas ni derrame pericárdico. Las cavidades derechas presentaban tamaño y función conservados, con presión sistólica pulmonar dentro de límites normales. En cuanto a biomarcadores, el péptido natriurético tipo B (proBNP) fue de 3.500 pg/mL, valor claramente sugestivo de insuficiencia cardíaca descompensada.

Se aplicó el algoritmo de Naranjo para evaluar la relación causal entre el lenvatinib y el evento cardiovascular, obteniéndose un puntaje de 6, lo cual indica una relación probable. Este puntaje se basó en la aparición temporal del evento posterior al inicio del fármaco, la mejoría clínica tras su suspensión y la ausencia de una causa alternativa clara. No se reintrodujo el medicamento ni se ajustó la dosis, por lo que no fue posible evaluar la reproducibilidad del efecto.

Ante esta evaluación, se suspendió lenvatinib y se instauró manejo con diuréticos del asa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueadores para optimizar la función cardíaca. La paciente firmó el consentimiento informado por escrito para la publicación del presente caso.

Tabla 1: Laboratorio relevante al ingreso.

| Examen | Resultado | Valores Referenciales |
|------------------|-------------|-----------------------|
| LDL | 116.2 mg/dL | < 100 mg/dL |
| Creatinina | 0.85 mg/dL | 0.7 – 1.2 mg/dL |
| Hemoglobina | 14.2 g/dL | 12 – 16 mg/dL |
| Microalbuminuria | 22.2 mg/g | < 30 mg/g |
| ProBNP | 3.500 pg/ml | |

LDL: lipoproteínas de baja densidad, ProBNP: Péptido natriurético tipo B

Tras 8 semanas de tratamiento optimizado, la paciente presentó mejoría progresiva de su clase funcional. Un nuevo ecocardiograma evidenció recuperación parcial de la FEVI, que pasó del 40% al 50%, con disminución de la hipocinesia global. Asimismo, los niveles de proBNP se normalizaron, sin evidencia clínica ni paraclínica de insuficiencia cardíaca activa.

Se programó seguimiento ambulatorio con ecocardiografía seriada y reevaluación por oncología para definir el plan terapéutico oncológico, valorando otras opciones terapéuticas en función de la recuperación cardiovascular y el control tumoral.

DISCUSIÓN

El presente caso subraya la relevancia del monitoreo cardiovascular en pacientes que reciben inhibidores de tirosina quinasa (ITK) como lenvatinib, particularmente en el contexto del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides avanzado. Aunque la eficacia oncológica de estos fármacos está bien establecida, su toxicidad cardiovascular representa un desafío significativo en la práctica clínica. La insuficiencia cardíaca inducida por ITK, si bien documentada en la literatura, sigue siendo un fenómeno con mecanismos fisiopatológicos no completamente esclarecidos. Se ha postulado que la inhibición del factor de crecimiento

endotelial vascular (VEGF) desempeña un papel central en esta disfunción, al inducir daño endotelial, alteraciones en la perfusión miocárdica y una respuesta inflamatoria exacerbada [5,6].

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca en esta paciente se basó en criterios clínicos, biomarcadores y hallazgos ecocardiográficos. La elevación del proBNP (3.500 pg/mL) fue consistente con disfunción ventricular izquierda significativa, mientras que el ecocardiograma evidenció una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 40 %, acompañada de hipocinesia global y disfunción diastólica tipo I. La aplicación del algoritmo de Naranjo permitió establecer una relación probable entre el uso de lenvatinib y la insuficiencia cardíaca, lo que llevó a la decisión de suspender el fármaco. La recuperación parcial de la función ventricular tras la instauración de tratamiento con diuréticos, betabloqueadores e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona refuerza la hipótesis de una cardiotoxicidad reversible en estos pacientes [7,8].

Diversos estudios han reportado una incidencia variable de insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con ITK, con tasas que oscilan entre el 3 % y el 15 %, dependiendo de la molécula específica y las características de la población estudiada. En el caso particular de lenvatinib, su perfil de toxicidad cardiovascular ha sido menos explorado en comparación con otros ITK, como sunitinib o pazopanib, lo que resalta la necesidad de una vigilancia estricta. La implementación de estrategias de monitoreo con ecocardiografía basal y seriada, así como la determinación periódica de biomarcadores cardíacos, puede facilitar la detección temprana de alteraciones subclínicas y permitir intervenciones oportunas antes del desarrollo de insuficiencia cardíaca manifiesta [4,5,7-10].

Desde una perspectiva terapéutica, la suspensión de ITK en pacientes con insuficiencia cardíaca debe ser cuidadosamente valorada en función del balance entre riesgo cardiovascular y control tumoral. En algunos casos, la reducción de la dosis o la optimización del tratamiento cardioprotector puede permitir la reintroducción del fármaco con menor impacto en la función miocárdica. Sin embargo, en escenarios donde el compromiso ventricular es significativo, como en el presente caso, la discontinuación definitiva puede ser la mejor estrategia para evitar deterioro clínico.

CONCLUSIONES

Este caso resalta la importancia del monitoreo cardiovascular estricto en pacientes tratados con inhibidores de tirosina quinasa como lenvatinib, especialmente en aquellos sin antecedentes cardiovasculares previos. La aparición de insuficiencia cardíaca en este contexto, aunque infrecuente, debe ser considerada como una posible manifestación adversa del tratamiento, lo que justifica una evaluación basal

y seguimiento seriado con ecocardiografía y biomarcadores cardíacos. Futuros estudios clínicos y traslacionales deberán profundizar en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a esta toxicidad y en el desarrollo de estrategias preventivas eficaces que permitan optimizar el balance entre eficacia oncológica y seguridad cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Yang H, Cheng J, Zhuang H, Xu H, Wang Y, Zhang T, et al. Pharmacogenomic profiling of intra-tumor heterogeneity using a large organoid biobank of liver cancer. *Cancer Cell*. 2024;42(4):535–551.e8.
- [2] Motzer RJ, Taylor MH, Evans TRJ, Okusaka T, Glen H, Lubiniecki GM, et al. Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022;22(4):383–400.
- [3] Muraoka N, Oyakawa T, Fujita A, Iida K, Yokota T, Kenmotsu H. Frequency of ischemic cardiac events in patients receiving long-term multikinase inhibitor: A report of three cases. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2024;12:100229.
- [4] Chung R, Tyebally S, Chen D, Kapil V, Walker JM, Addison D, et al. Hypertensive cardiotoxicity in cancer treatment: systematic analysis of adjunct, conventional chemotherapy, and novel therapies—epidemiology, incidence, and pathophysiology. *J Clin Med*. 2020;9(10):1–22.
- [5] Nagai H, Amanuma M, Mukozu T, Kobayashi K, Nagumo H, Mohri K, et al. Effects of lenvatinib on skeletal muscle volume and cardiac function in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2023;101(10):634–644.
- [6] Wassermann J, Bagnis CI, Leenhardt L, Ederhy S, Buffet C. Pre-therapeutic evaluation and practical management of cardiovascular and renal toxicities in patients with metastatic radioiodine-refractory thyroid cancer treated with lenvatinib. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(11):1401–1410.
- [7] Gunaydin Akyildiz A, Boran T, Jannuzzi AT, Alpertunga B. Mitochondrial dynamics imbalance and mitochondrial dysfunction contribute to the molecular cardiotoxic effects of lenvatinib. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2021;423:115567.
- [8] Kanbayashi Y, Kobayashi S, Kojima A, Wakabayashi H, Shimizu T, Uchida M. Disproportionality analysis of cardiac adverse events associated with lenvatinib using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(12):3857–3866.
- [9] Fleeman N, Houten R, Nevitt S, Mahon J, Beale S, Boland A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for untreated advanced renal cell carcinoma: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2024;28(49):1–190.
- [10] Hou W, Ding M, Li X, Zhou X, Zhu Q, Varela-Ramirez A, et al. Comparative evaluation of cardiovascular risks among nine FDA-approved VEGFR-TKIs in patients with solid tumors: a Bayesian network analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(8):2407–2420.