

# Tto con quimioterapia

Efectos a nivel cardíaco.

# Cardiotoxicidad:Definiciones.

## National Cancer Institute

- 1967 Niños q padecían leucemia, a tto con antraciclinas.
- “Toxicidad que afecta al corazón”

## Gpo Inv Trastuzumab

- 5 puntos
- 1 Cardiomiopatía
- 2 Síntomas
- 3 Signos
- 4 Fevi basal  $\downarrow 5\%$  o  $< 55\%$  con síntomas
- 5 Fevi basal  $\downarrow 10\%$  o  $< 55\%$  Sin síntomas

- Distintos escenarios.
- Enf metastásica y terminal
- Enf cronificada: Antes morían jóvenes, ahora se cronifican, más edad, más frcv, comorbilidades.
- Altas oportunidades de curación
- Factores de riesgo
- Q el ca de hoy no se transforme en la IC del mañana.
- 20% algún grado de afección cardíaca
- Efectos que pueden ser agudos o tardíos (hasta 10 años)

# Problema que crece

- La población que se estudia es mayor en edad a las primeras evaluadas.
- Los pacientes sobreviven más tiempo, se hacen más vulnerables, acumulan más comorbilidades
- La presentación actual del primer diagnóstico ocurre en población más longeva.

# Cancer de Mama

Supervivencia a 5 años

- Estadísticas EEUU
- 1975- 1977 50%
- 1999- 2005 68%

# Así lo clasifican los Oncólogos

- TOXICIDAD INMEDIATA
- (Horas-días tras QT)
- TOXICIDAD PRECOZ
- Días-semanas tras QT
- TOXICIDAD RETARDADA
- Semanas-meses tras QT
- TOXICIDAD TARDIA
- Meses-años tras QT

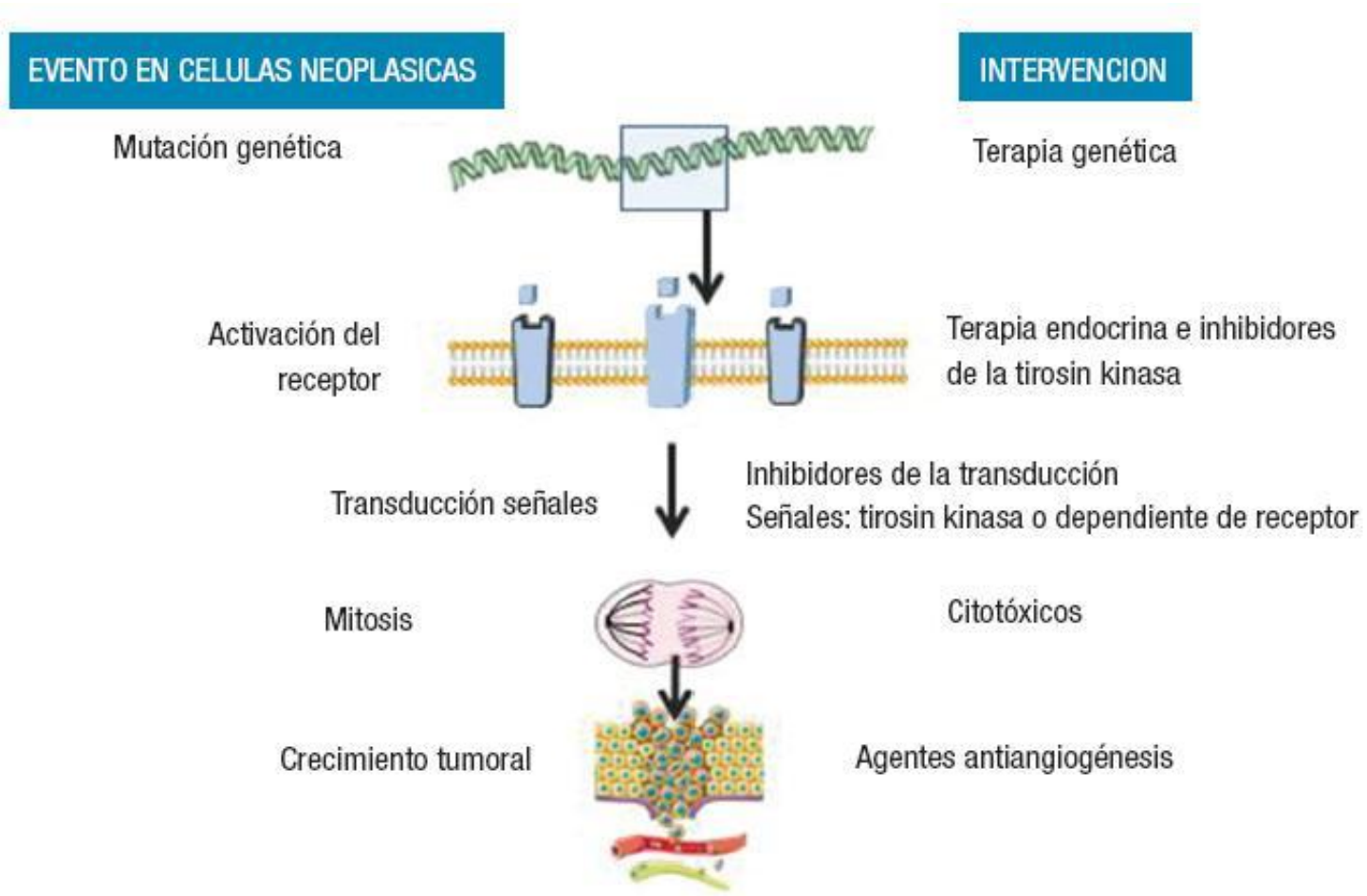
- Vómitos
  - Mucositis
  - Diarrea
  - Íleo paralítico
  - Hiperglucemia
  - Psicosis
  - Retención hídrica
  - Síndrome pseudogripal
  - Anemia
  - Aspermia
  - Pigmentación cutánea
  - Fibrosis pulmonar
  - Neuropatía periférica
  - **Cardiotoxicidad**
  - Fibrosis del conducto lagrimal
  - Ataxia cerebelosa
  - Daño hepatocelular
  - Fenómeno de Raynaud
  - Síndrome hemolítico-urémico
  - Hiperpigmentación cutánea
  - Leucemias agudas
  - Linfomas
  - Encefalopatía
  - Cataratas
  - Carcinogénesis
  - Menopausia precoz
  - Fibrosis hepática/cirrosis
  - Osteoporosis
  - Fiebre
  - Hiper/Hipotensión
  - Flebitis
  - Insuficiencia renal aguda
  - Reacciones alérgicas
  - Rash cutáneo
  - Cistitis hemorrágica
  - Necrosis tisular local
- Aplasia medular: leucopenia, anemia, trombopenia
- Ototoxicidad
- Hipogonadismo/esterilidad
- Alopecia

American Society of Clinical Oncology. Guidelines Chemoterapy an Radiation Update 2009

# Cancer de por sí.. Y la qt..

- Trosseau desde 1865..
- Hipercoagulabilidad
- Efectos directos sobre la coagulación, las plaquetas, reactividad endotelial

# Fisiopatogenia del Ca.





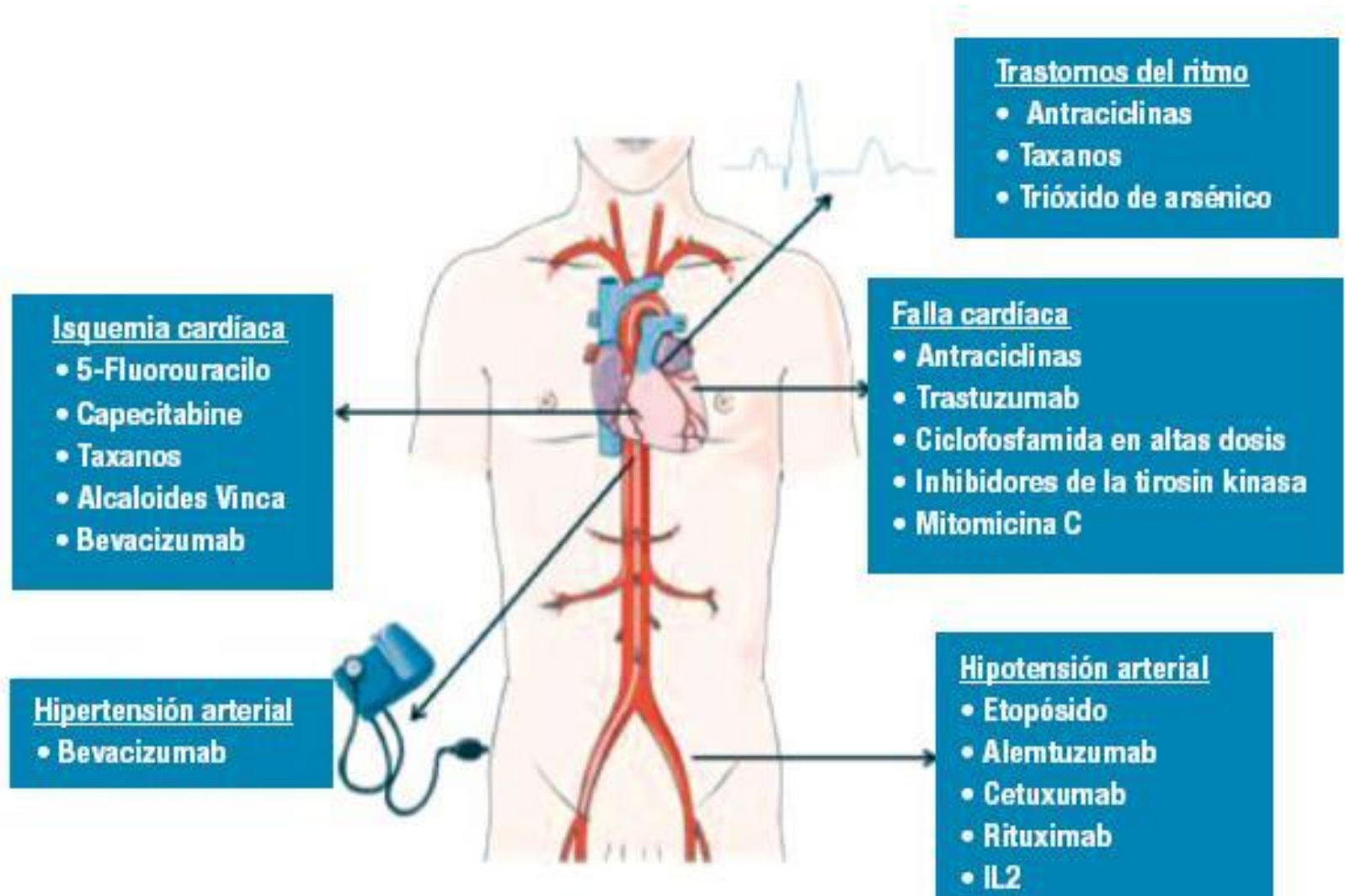
# Tipos de quimioterápicos que afectan al Corazón

- Antraciclinas
- Doxorubicina (Adriamycin<sup>®</sup>)
- **Daunorrubicina**
- **Mitoxantrone**
- **Idarubicina**
- **Ciclofosmadida**
- **5FU**
- Trastuzumab

# Consecuencias generales

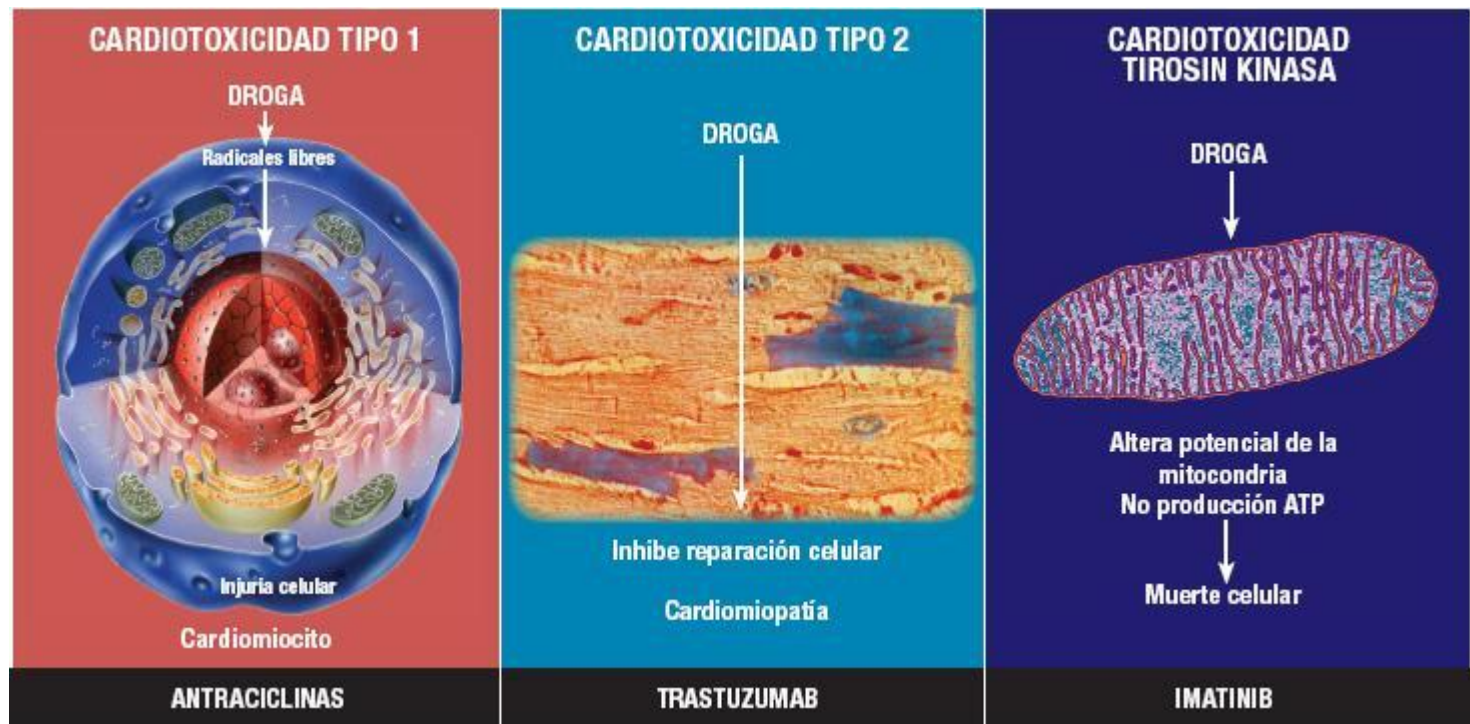
- Antimetabolitos
- Antiangiogénicos
  - (Bevacizumab; Sorafenib; Sunitib; Pazopanib)
- Antraciclicinas, trastuzumab, ciclofosfamida, 5 FU
- Prolongación del QT
- Arritmias
- Inducción de isquemia
- HTA tromboembolismo
- Disfunción Cardíaca, icc

# Distintos niveles de alteraciones



# Disfunción cardíaca

- Tipo I
- Prototipo Antraciclinas
- Tipo 2
- Prototipo Trastuzumab



# Mecanismos de acción

- Miocito consume grandes cantidades de ATP
- Modelos experimentales
- no tienen en cuenta transportadores
- Células endoteliales
- Fibroblastos.
- Agresión directa
- Agresión indirecta
- Déficit de suministro
- Inhibición de los mecanismos reparadores

# Mecanismos de Acción

LUGAR DEL EFECTO	FAMILIA	MEDICAMENTOS
Acción en receptores de crecimiento o factores de crecimiento	-Inhibidores de receptores de estrógeno -Inhibidores de receptor de andrógenos -Inhibidores de receptores crecimiento epidérmico involucrados con el crecimiento celular	-Tamoxifeno, inhibidores de aromatasas, fulvestrant -Acetato de ciproterona, flutamida y bicalutamida -Trastuzumab, cetuximab, lapatinib, erlotinib, ginitinib, lapatinib
Inhibición de la angiogénesis	-Inhibidores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el endotelio vascular -Inhibición de crecimiento endotelial	-Bevacizumab  -Talidomida
Acción sobre la transducción de señales tirosin kinasa involucrados en crecimiento	-Inhibidores de la activación de transducción señales por tirosin kinasas relacionadas con proliferación celular -Inhibición de la vía de transducción mTor	-Imatinib, dasatinib, sorafenib y sunitinib  -Everolimus y temsirolimus
Agentes que intervienen en mitosis independientes de fase del ciclo celular	-Alquilantes  -Platinos -Antibióticos	-Busulfan, mefalan, carmustina, temozolamida, ciclofosfamida, ifosfamida -Cisplatino, oxaliplatino y carboplatino -Antraciclinas
Dependientes de fase del ciclo celular		
Fase G1	-Inhibe la síntesis de proteínas	-L-asparaginasa
Fase S	-Inhibe la síntesis de ADN	-Antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa I y II
Fase G2	-Inhibe la síntesis de ADN, proteínas post fase S	-Bleomicina
Mitosis	-Inhibe la formación de huso mitótico	-Alcaloides de vinca y taxanos

# Antraciclinas

- Doxorubicina
- Epirubicina
- Linfomas
- Leucemias y Sarcomas
- Ca de mama temprano y avanzado
- Radicales libres
- Homeostasis del Fe
- Calcio intracelular
- Disfunción mitocondrial
- Vulnerabilidad dual
- Iatrogénica
- Propia



Wojnowski et al  
Circulation 2005;112:3754–3762.

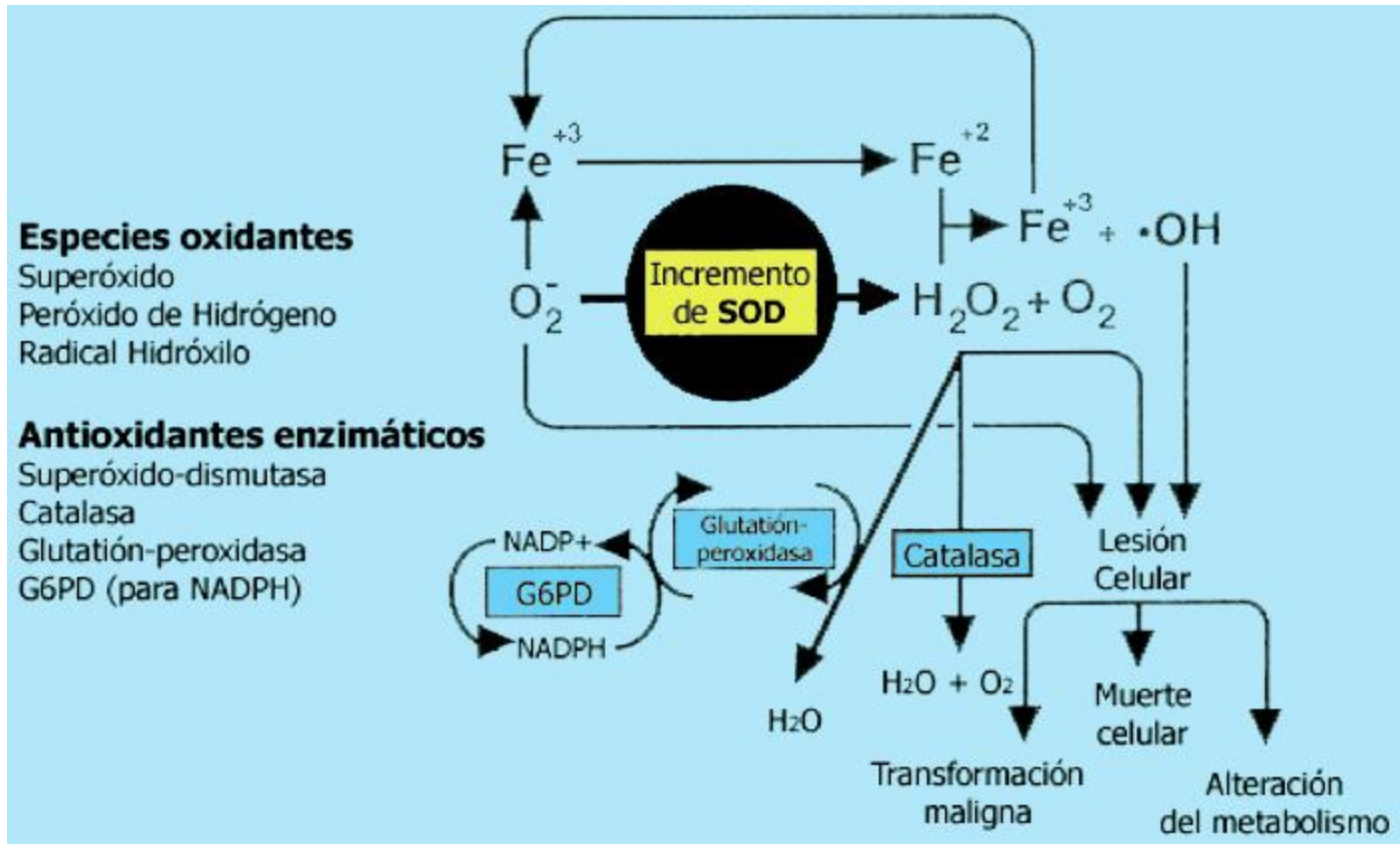
# Miocito: defensas contra radicales libres



Superoxido Dismutasa

• Glutation peroxidasa

• Catalasa





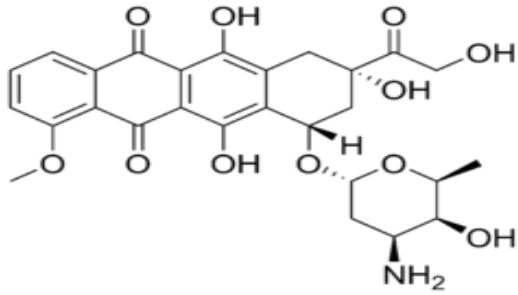
# Antraciclinas mecanismo íntimo

Peróxido de Hidrógeno: Miocito particularmente susceptible.  
Defensas contra R libres  
Superoxido dismutasa y Catalasa (de por sí cuenta con muy poca acción de estos).  
Glutation Peroxidasa (es la única defensa que tiene pero este tto la reduce)-----▶  
Provocan Disrupción del sarcómero.  
Apoptosis y Necrosis.  
Complejos Fe disrupción de membranas Mitocondriales, Sarcoplásmicas, reducción del Ca y de la contractilidad.



# Antraciclinas Otros mecanismos.

- Liberación de citoquinas proinflamatorias
- Liberación de Histamina
- Factor de Necrosis tumoral Alfa
- IL 2
- Inducción de Cardiopatía dilatada
- Disfunción Beta adrenérgica



# Dosis máximas

- 400-450 mg/m<sup>2</sup>
- 5% desarrollará Disf card.
- Si > 65 años 10 %
- Actualmente
- Doxo 240-360
- Epi 450- 600
- Niños gpo especial
- Daño ocurre durante la exposición
- La manifestación suele ser diferida.
- Mecanismos compensatorios se activan hasta que se agotan.

# Antraciclinas

- Factores de riesgo propios del paciente
- Edad > 70 años
- Cardiopatía previa
- Propios del TTO
- Inicio a edad temprana
- Asociadas a irradiación previa o concomitante
- Asociadas a otros especialmente trastuzumab.

Shan K et al Ann Internal Med 1996; 125

# Prevención

- Dexrazoxane
- Inhibidor de la catalasa, evita que se generen radicales libres .
- Actúa como quelante del Fe. Inhibe la peroxidación de membranas lipídicas.
- Evita Apoptosis
- Niveles de Troponina T
- FDA, Controles administrativos etc.
- Dosis de Doxo sup a 300 mg/m<sup>2</sup>



# HER 2 Receptor Humano crecimiento epidérmico

- Discutible efecto cardiotoxico individual
- Trastuzumab
- Anticuerpo monoclonal Ig G1, contra el receptor HER 2/neu.
- Ha demostrado: Reducción masa tumoral, Aumento de supervivencia, disminuye recurrencia
- Solo 3-7% de cardiopatía
- Asociado a Antraciclinas 27%



# HER 2 Trastuzumab Cardiopatía

## Elementos propios

- Miocardiopatía REVERSIBLE
- Susp en 1,5 años

## No tan propios

- Ancianos
- Cardiopatía previa
- Asociado a Antraciclinas
- En ttos previos con otros QT o Radioterapia.

# Trastuzumab

- Mecanismo no tan claro
- Pacientes que nunca han recibido tto con Antraciclinas
- Hipótesis actual: Al bloquear el HER 2 se bloquea la reparación celular.



# Ciclofosfamida

- Agente alquilante
- Dosis total de 170/180 mg/kg
- Cardiotoxicidad a los 10 días de exposición.
- Pericardio
- Miopericarditis, Taponamiento
- Arritmias

# Antiangiogénicos

- Corazón en estado de reposo no genera vasculatura
- Stress estimula la vía del VEGF –la misma que utilizará el tumor-
- Su uso genera enrarecimiento de la microvasculatura coronaria y + mech hibernación
- 15%
- Anticuerpos
- HTA incrementa el stress y el daño miocardico
- Puede estar vinculada a la destrucción de nefronas.
- Embolismos aa, venosos
- IAM.
- Bevacizumab AC monoclonal
- Talidomida

# Relacionados con la Isquemia

- Cisplatino: Dolor, ↑enzimas, palpitaciones
- Capecitabine
- Derivado del 5´Fu
- Ca colon y mama.
- Cardiopatía, arritmias, SCA, alt Ecg
- Mecanismo prob Vasoespasmo
- Prinzmetal..
- 5´fluorouracilo: SCA
- Desde AI hasta IAM.
- Según dosis y vel de infusión.
- Tto adecuado para el cuadro que presente
- Incidencia
- Sin antec 1,1%
- Con 5 %

Bevacizumab Ya comentado  
IAM.  
HTA

# Arritmias

- Taquicardias

Antraciclina sinusal,  
supraventriculares,  
cambios de la onda T,  
algunas veces TV.

- Bradicardias

Taxanos: 30%

Sinusal no hace falta susp  
tto

Grados diversos de  
bloqueo desde rama  
hasta 3º grado.

Prolongación del QT Trióxido de Arsénico

# Novedades

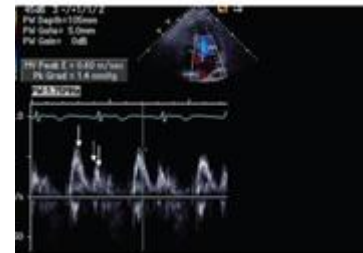
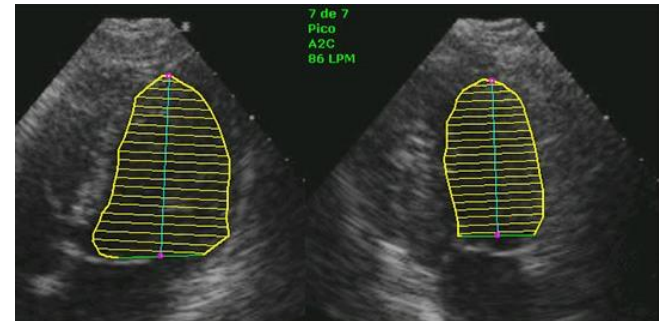
- Inhibidores de Histonas
- Leucemias y Linfomas.
- Al interactuar con la histona se relaja la cromatina y permite expresión de genes silenciosos
- Hta descontrolados. Mte súbita, Arritmia Ventricular.
- Depsipeptide

# Novedades

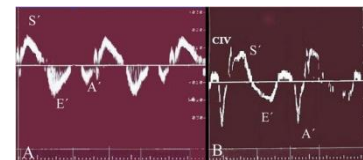
- Inhibidores de Phosphoinositide 3 Kinasa
- Vía de la rapamicina
- Señales cancerígenas similares a las que terminan en hipertrofia ventricular.
- Receptores tirosin kinasa. Resistentes a la Vía HER 2
- Clase I P110 alfa y beta.
- Mama, Colon,

# Detección Afección miocárdica

- Ecocardio
- Fevi: Parámetro tardío
- Disfunción diastólica
- Rel E/A, comparar tiempo de desaceleración, tiempo de relajación isovolumétrica
- Tisular, E/E'



A



# Ecocordio

- Tempranos
- Disfunción diastólica
- Tardíos
- Disfunción Sistólica

Problemas

Observador dependiente

Ventanas

post quirúrgicas

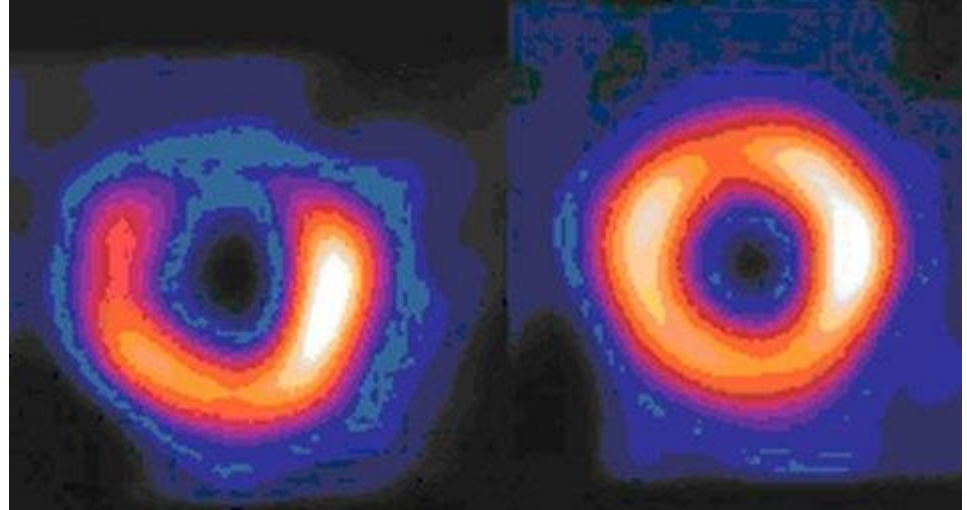
Post Radio

Derrames pleurales

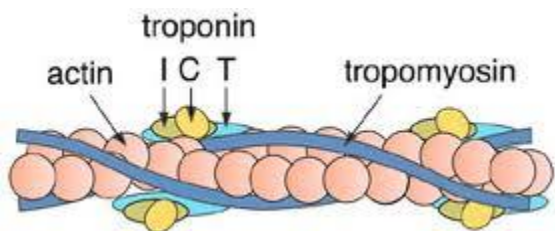


# Ventriculografía Cámara Gamma

- Reproducible
- No da información sobre las válvulas
- Irradia –más- al paciente

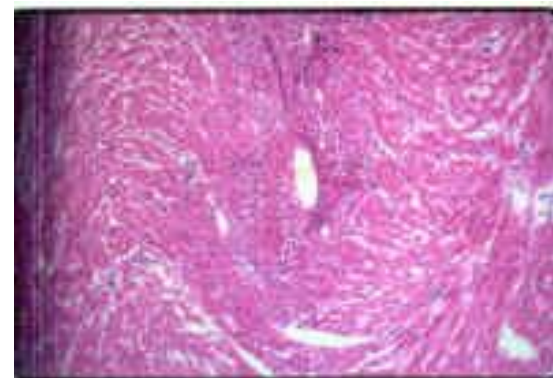
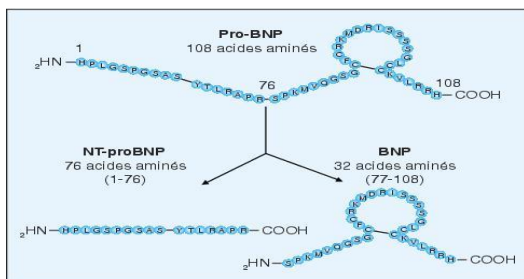


# Otros marcadores



- Troponinas
- Pueden utilizarse como marcador temprano de daño miocárdico y a la vez pronóstico de la enfermedad
- Péptidos Natriuréticos
- Bnp, proBnp
- Falla cardíaca sutil

- Patrón Oro: Biopsia
- Pérdida de miofibrillas
- Vacuolas
- Pérdida de Líneas Z
- Fibrosis



# Guías Europeas de Oncología

- A- Historia clínica detallada sobre factores de riesgo cv, y antecedentes.
- A-Monitorización durante la infusión (5 Fu, paclitaxel)
- B- Ecg, trastornos cción, medición QT, antes del tto con Antraciclinas; paclitaxel o inhib de tirosin kinasas
- A- Ecodoppler a > 60 años o con FRcv; Irradiación previa mediastino que van a ser ttados con Antraciclinas,Trastuzumab
- Fevi por Simpson parámetro más utilizado.
- Fevi > 54% parámetro de riesgo para tto con Trastuzumab.
- B – gammagrafia. Informa pero irradia.
- C- RNM para valoración de fevi, perfusión miocárdica y caracterización de tejidos.

ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010; Suppl 5,V277-282

- Pacientes Educados para la prevención de FRcv
- Eco periódico: Tto con antraciclinas y Trastuzumab
- Ecg periódico
- Cuando medir la Fevi:
- Antes; a la mitad de la dosis de antraciclinas
- O al llegar con
- Doxorrubicina 300 mg/m<sup>2</sup>
- Epirubicina 450 mg/m<sup>2</sup>
- Mitoxantrona 60 mg/m<sup>2</sup>
- Después de 3;6 y 12 meses de acabar los ciclos

# Evaluación

- Trastuzumab eco cada 12 semanas
- En < 15 años repetir eco a los 4 y 10 años post quimioterapia.
- La detección de FEVI
- ↓ 20% del basal
- O < 50% requiere reevaluación y suspensión del tto qt.
- No definido aún
- Pero ↑ troponina o BNP
- Señalan a pacientes en riesgo de cardiotoxicidad
- Troponina I: antes. Luego: 12;24;36;72 hs y 1 mes
- BNP antes; tras finalizar infusión y a las 72 hs.
- Excluir a los q presenten SIHAD.

# Una vez detectado que hacer

- Iniciar tto agresivo incluso en asintomáticos
- IECAS
- BBloqueantes
- En sintomáticos
- Diuréticos, Antialdosterónicos, etc

# Y si iniciásemos el tto antes..

- No se ha demostrado ningún beneficio.
- Se ha probado en Chicos.
- Enalapril al inicio del tto quimioterápico.

Lipshultz SE. Long Term Enalapril Therapy for left ventricular dysfunction In doxorubicin -treated survivors of childhood cancer. J Clin Oncol 2002. 20 (23);4517-4522

# Prevención

- Capsula liposomal
- El mayor tamaño le impide atravesar el endotelio normal y alcanzar el miocardio.
- Sí difunde al tumor.
- Actividad similar
- Menos falla cardíaca  
seguimiento por biopsia
- Epirubicina y Mitoxantrona menos eficaces, menos cardiotoxicos.
- Desrazoxane al iniciar el tto y al alcanzar los 300 mg/m<sup>2</sup>



# Conclusiones

- Probablemente haya que abordar este tema de manera más integral
- Cada centro deberá configurar un protocolo adecuado a sus posibilidades
- Habrá que tener en cuenta que el paciente oncológico añade un mecanismo patogénico más a los habituales de la población general, de la misma edad y género.