

CARDIOTOXICIDAD SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA

Gabriela Tirado Conte

| | Fármacos | Indicaciones | Efectos 2° CV |
|-----------------------------|--|--|---|
| Citostáticos | Antraciclinas Doxurubicina Daunorubicina Epirubicina | Linfoma/Leucemia Ca. mama Ca. ovario Sarcoma | Disfunción ventricular |
| | Antimetabolitos (analogos de pirimidina) Fluorouracilo Capecitabina | Ca. colorectal Ca. mama | Isquemia |
| | Agentes alquilantes Ciclofosfamida | Ca. mama Ca. genitourinario | Disfunción ventricular |
| | Agentes antimicrotúbulos Paclitaxel | Ca. mama Ca. colorectal | Bradicardia |
| Inhibidores de señalización | Anti-HER2 Trastuzumab Lapatinib | Ca. mama Ca. Gástrico | Disfunción ventricular (R) |
| | Inhibidores de la angiogénesis/Anti VEGF Bevacizumab Sunitinib Sorafenib | Ca. gastrointestinal Ca. células renales Ca. hepatocelular | HTA Daño endovascular |
| | Inhibidores BCR-ABL Imatinib Dasatinib Nilotinib | Leucemia Ca gástrico | Disfunción ventricular (R) Prolongación del QT |

Fármacos

Indicaciones

Efectos 2° CV

Citostáticos

Antraciclinas

- Doxurubicina
- Daunorubicina
- Epirubicina

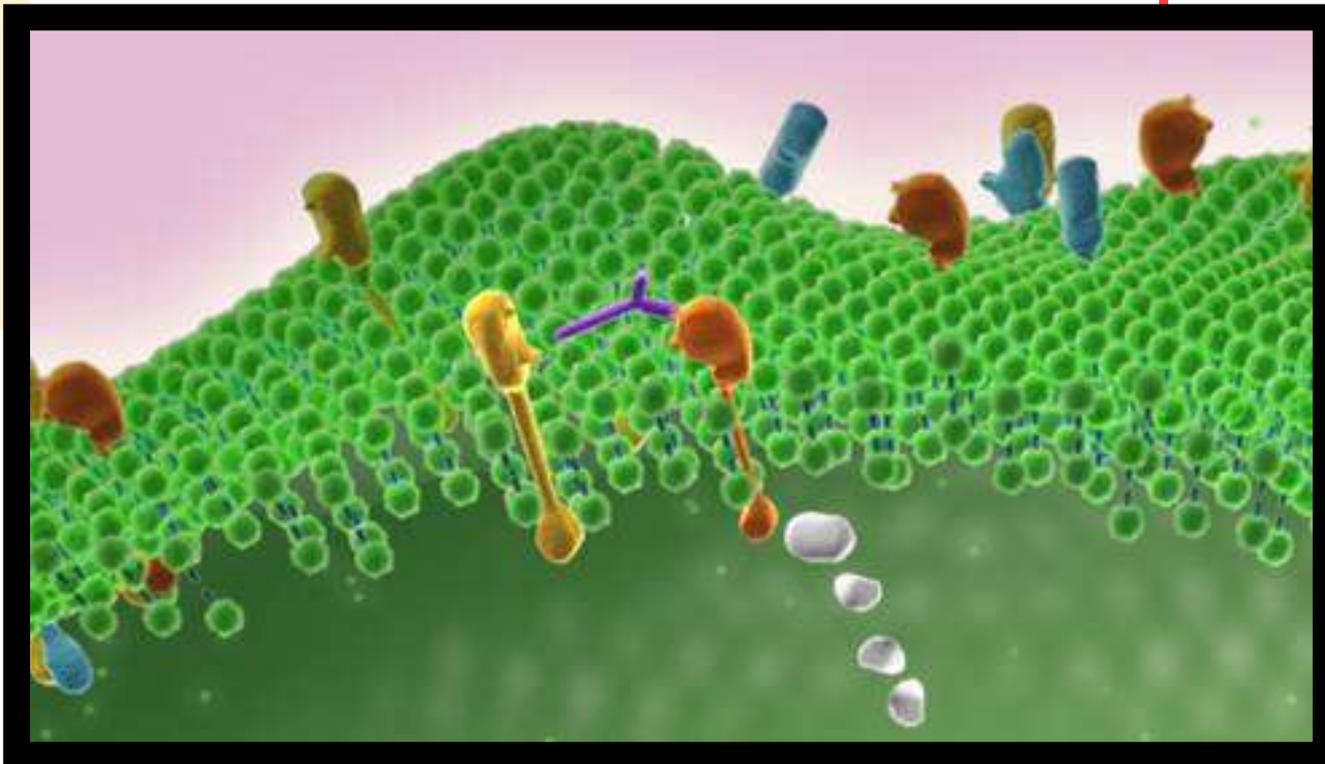
Linfoma/Leucemia

- Ca. mama
- Ca. ovario
- Sarcoma

Disfunción ventricular

Antimetabolitos (analogos de pirimidina)

Ca. colorectal



Inhibidores de señalización

- Imatinib
- Dasatinib
- Nilotinib

Ca gástrico

Distunción ventricular (R)
Prolongación del QT

Disfunción ventricular

Disfunción ventricular (R)

Disfunción vascular

Fármacos

Indicaciones

Efectos 2° CV

Citostáticos

Cardiotoxicidad tipo I

Irreversible

Inhibidores de
señalización

Cardiotoxicidad tipo II

Reversible

- Antraciclinas
- Antiangiogénesis (Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib)
- Alquilantes (ciclofosfamida, cisplatino)
- HER2 (Trastuzumab, Lapatinib)
- Imatinib

Disfunción
sistólica VI

- Antimetabolitos
- Cisplatino
- Taxanos
- Talidomida, Bevacizumab
- Radioterapia

Isquemia
miocárdica

HTA

- Antiangiogénesis (Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib)
- Cisplatino
- IL/INF

Prolongación
del QT

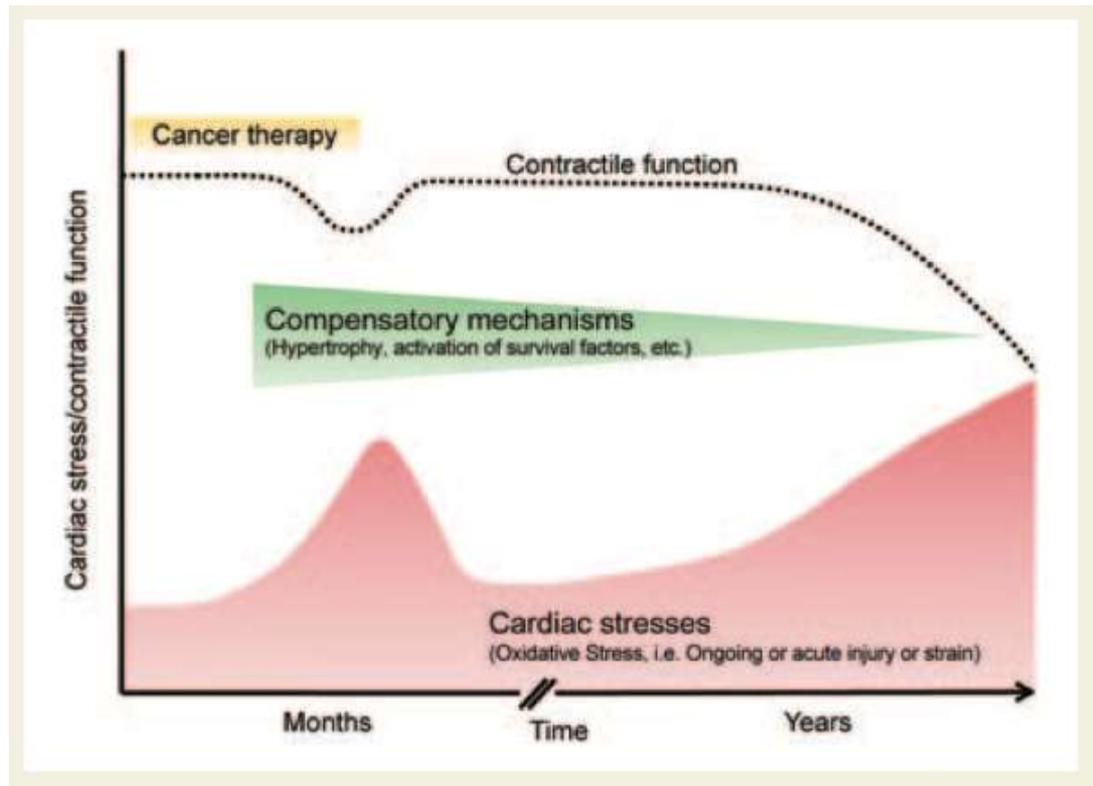
- Trióxido de arsénico
- Inhibidores de TK
- Antraciclinas
- Taxanos

Disfunción ventricular

- **Antraciclinas**
- **Antiangiogénesis**
(Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib)
- **Alquilantes**
(ciclofosfamida, cisplatino)
- **HER2** (Trastuzumab, Lapatinib)
- **Imatinib**

Disfunción
sistólica VI

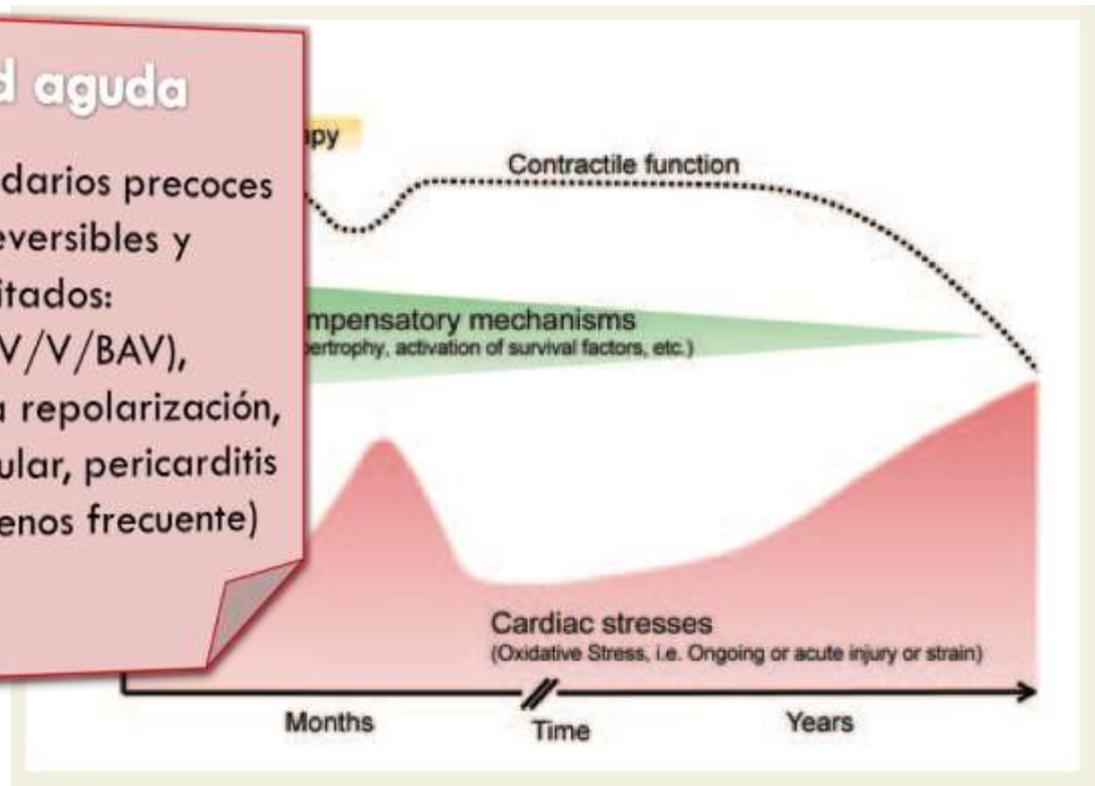
Antraciclinas



Antraciclinas

Toxicidad aguda

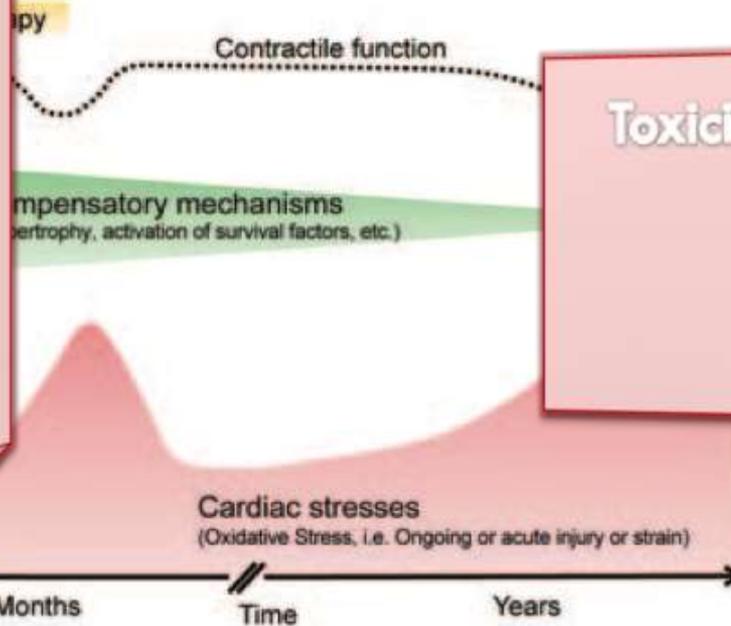
Los efectos secundarios precoces suelen ser reversibles y autolimitados:
Arritmias (SV/V/BAV),
alteraciones en la repolarización,
disfunción ventricular, pericarditis
y miocarditis (menos frecuente)



Antraciclinas

Toxicidad aguda

Los efectos secundarios precoces suelen ser reversibles y autolimitados:
Arritmias (SV/V/BAV),
alteraciones en la repolarización,
disfunción ventricular, pericarditis
y miocarditis (menos frecuente)

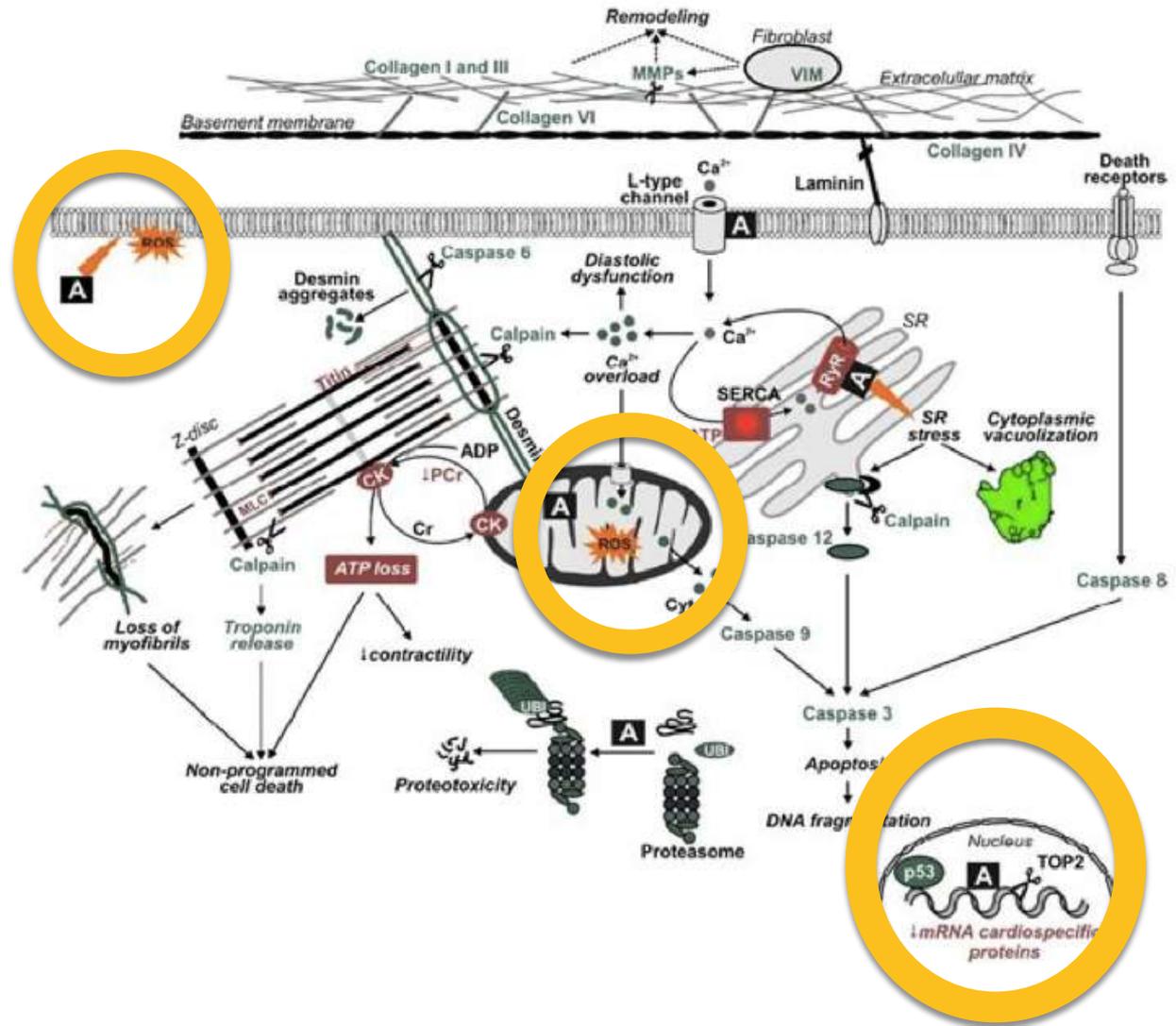


Toxicidad crónica

ICC
FEVI ↓

Antraciclinas

Mecanismo de cardiotoxicidad



Antraciclinas

- **Estrategias cardioprotectoras**
 - Alterar estructura de la antraciclina (Epirubicin)
 - Cambios en la farmacocinética (preparaciones liposomales)
 - Modificar la pauta de administración (Infusión continua 24-96 h Vs bolos)
 - Agentes cardioprotectores (dexrazoxano)
 - IECA

Antraciclinas

❑ **FACTORES DE RIESGO**

- ❑ Edad (Niños y > 65 años)
- ❑ Cardiopatía preexistente
- ❑ Radiación en mediastino
- ❑ Quimioterápicos asociados
- ❑ Dosis acumulada

❑ **Pronóstico**

- ❑ Mal pronóstico: mortalidad 60% a los 2 años

❑ **Tratamiento**

- ❑ Según las guías de IC

Antraciclinas

❑ **FACTORES DE RIESGO**

- ❑ Edad (Niños y > 65 años)
- ❑ Cardiopatía preexistente
- ❑ Radiación en mediastino
- ❑ Quimioterápicos asociados
- ❑ Dosis acumulada

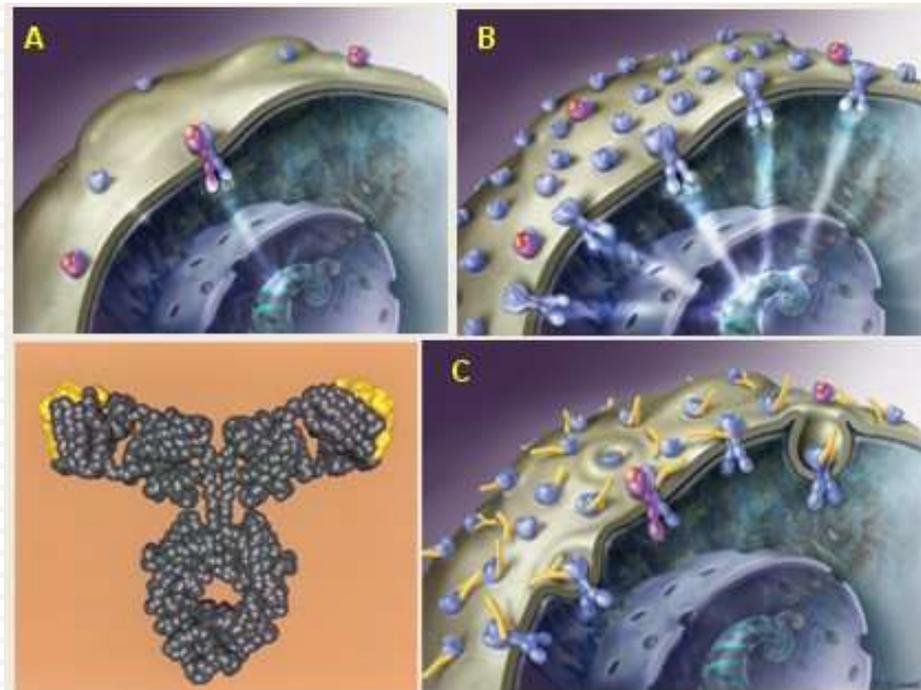
La incidencia de IC es dosis dependiente

Doxorubicina 300 mg/m² (500 epirubicina): Tasa de IC $< 2\%$

❑ **Tratamiento**

- ❑ Según las guías de IC

Trastuzumab



Cardiotoxicidad por trastuzumab

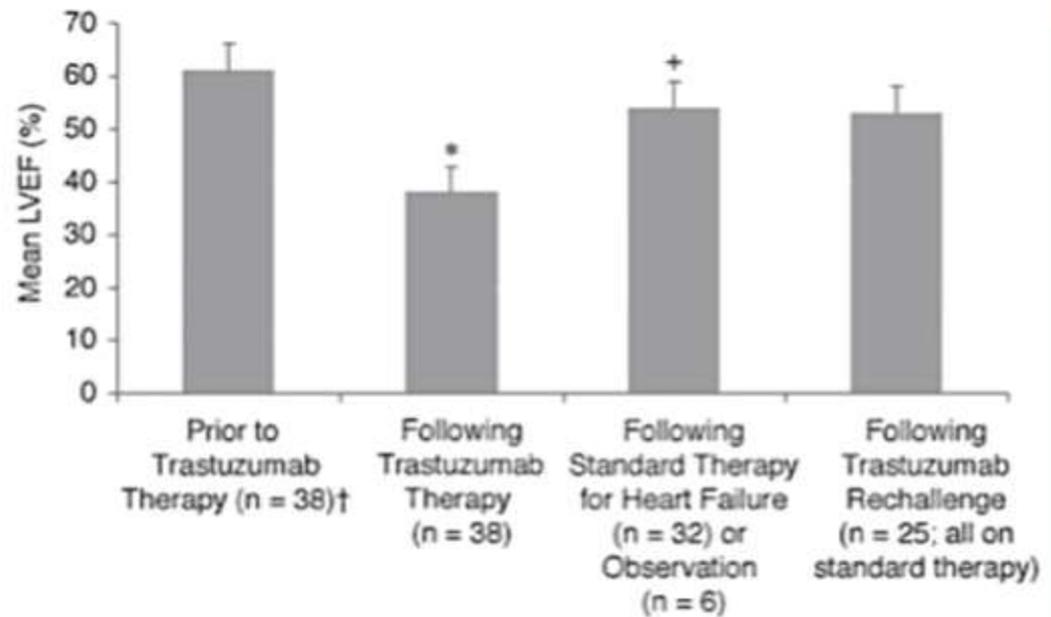
- ▣ Disminución de la FEVI asintomática
- ▣ Clínica de IC
- ▣ No se relaciona con la dosis acumulada
- ▣ Reversible (79%)
- ▣ Después de la recuperación puede administrarse nuevamente.
- ▣ **FACTORES DE RIESGO:**
 - Tto previo con AC
 - Edad > 50 años
 - FEVI < 55%

Cardiotoxicidad por trastuzumab

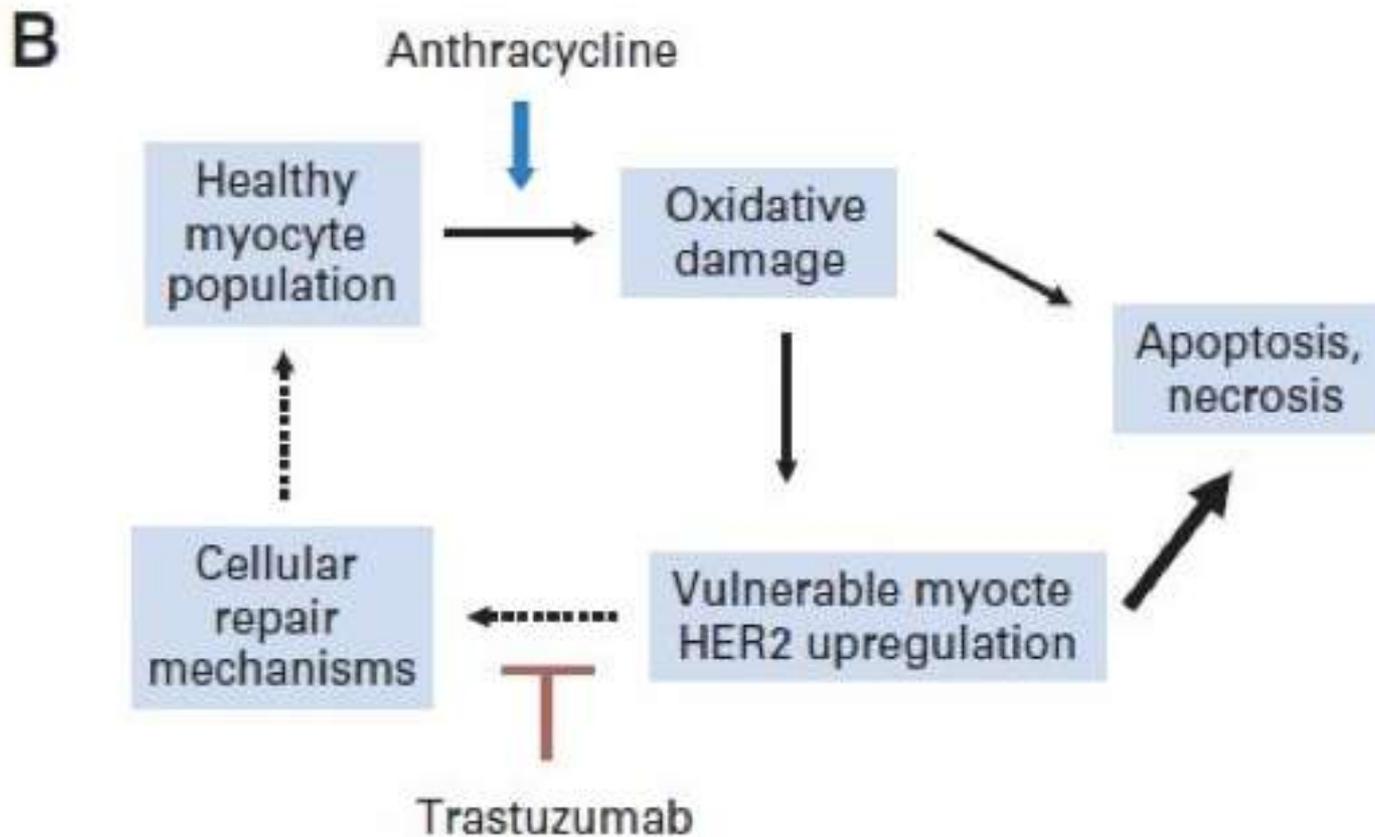
- Disminución de la FEVI asintomática
- Clínica de IC
- No se relaciona con la dosis acumulada
- Reversible (79%)
- Después de la reevaluación.

■ FACTORES DE RIESGO

- Tto previo con AC
- Edad > 50 años
- FEVI < 55%

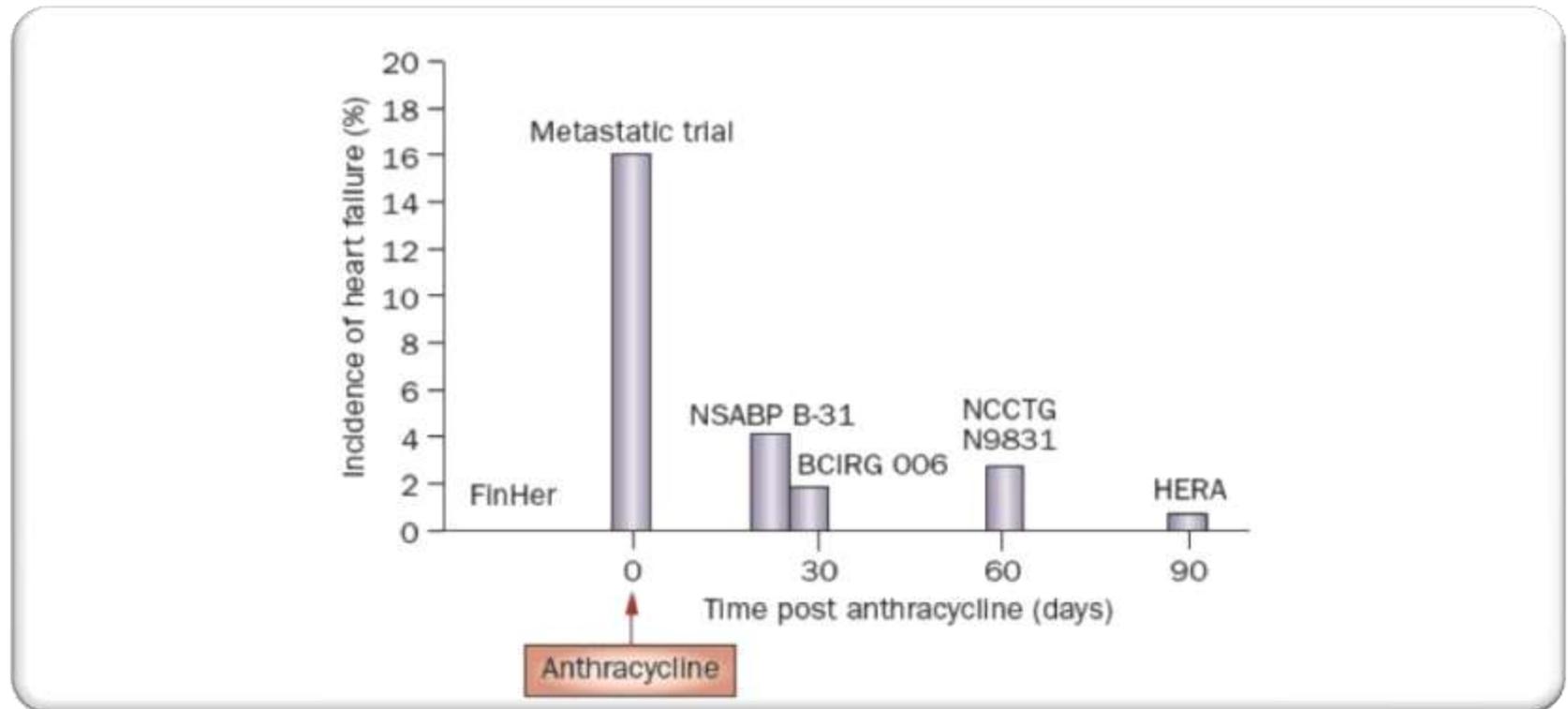


Mecanismo de cardiotoxicidad

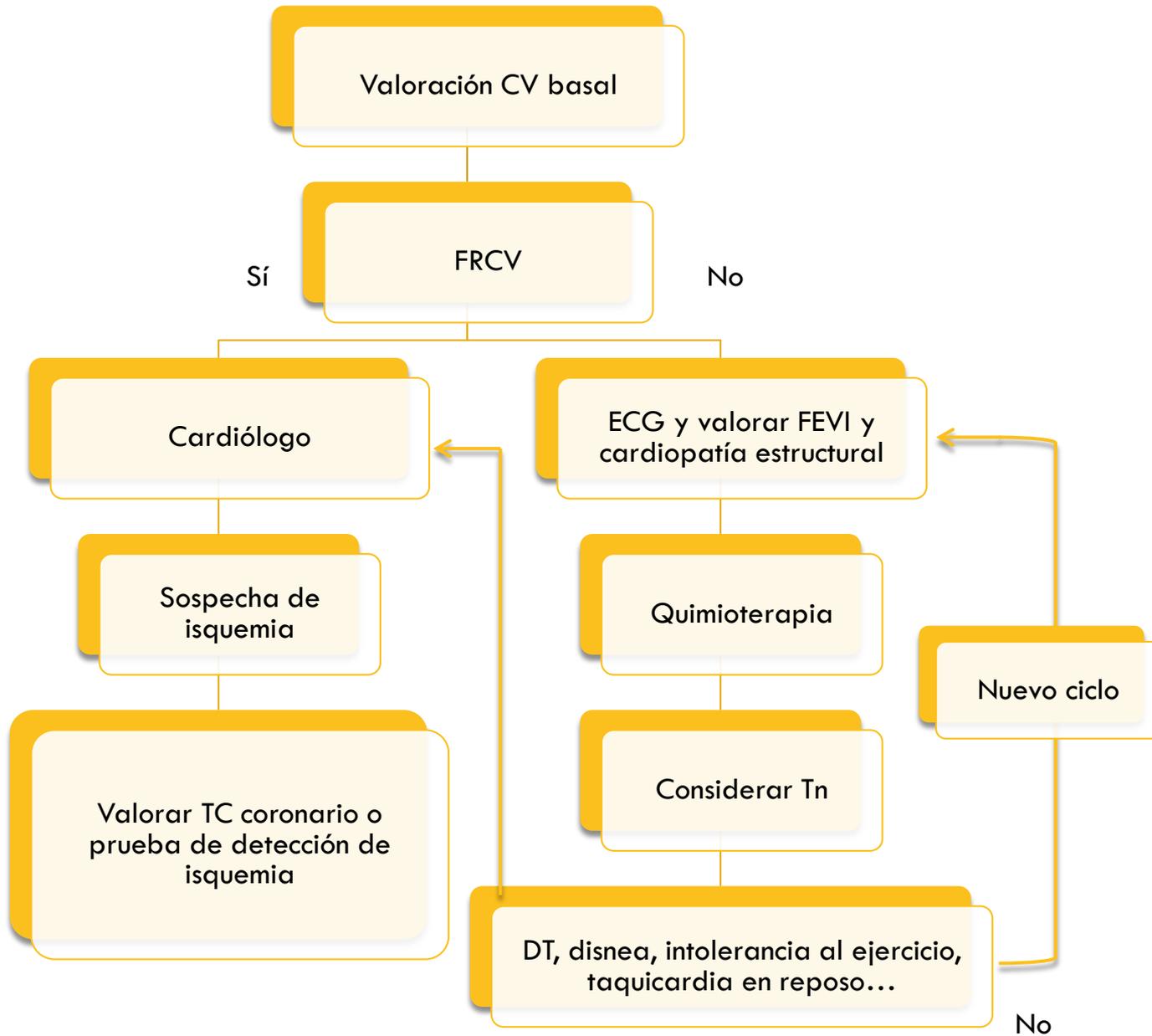


Trastuzumab (Anti HER2/erbB2)

- El uso concomitante de Trastuzumab+Antraciclinas aumenta el riesgo de cardiotoxicidad



Seguimiento



Valoración CV basal

FRCV

Sí

No

Ecocardiograma:

- FEVI (2D, 3D)
- Myocardial strain and strain rate (SR)
- Speckle tracking

Resonancia magnética cardíaca:

- ↑ volúmenes de VI
- ↓ FEVI
- Realce tardío

Antraciclinas

Ecocardiograma:

Basal

Dosis de doxurubicina:

- * 400 mg/m²
- * 500 mg/m²
- * luego c/50 mg/m²

Trastuzumab

Basal y c/3 meses una vez iniciado Trastuzumab.

Valoración CV basal

FRCV

Sí

No

SUSPENDER EL TRATAMIENTO SI:

1. Síntomas de insuficiencia cardiaca + disfunción sistólica
2. FEVI < 40%
3. En pacientes con FEVI 40-45% individualizar.



Published in final edited form as:

Am J Cardiol. 2011 May 1; 107(9): 1375–1380. doi:10.1016/j.amjcard.2011.01.006.

Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients

Heloisa Sawaya, MD, PhD^a, Igal A. Sebag, MD^d, Juan Carlos Plana, MD^f, James L. Januzzi, MD^a, Bonnie Ky, MD^g, Victor Cohen, MD^e, Sucheta Gosavi, MD^a, Joseph R. Carver, MD^g, Susan E. Wieggers, MD^g, Randolph P. Martin, MD^h, Michael H. Picard, MD^a, Robert E. Gerszten, MD^a, Elkan F. Halpern, PhD^c, Jonathan Passeri, MD^a, Irene Kuter, MD^b, and Marielle Scherrer-Crosbie, MD, PhD^{a,*}

Univariate analysis of predictors of cardiotoxicity

| Variable | Cardiotoxicity | | p Value (Prediction of Cardiotoxicity) | Odds Ratio | 95% Confidence Interval |
|---|----------------|-------------|--|------------|-------------------------|
| | No (n = 34) | Yes (n = 9) | | | |
| Change in the LVEF at 3 months (%) | 1.2 ± 9 | 5.6 ± 8 | 0.19 | 5.5 | 0.45–100 |
| Change in longitudinal strain at 3 months (%) | 3 ± 10 | 15 ± 8 | 0.01 | 500 | 6.7–110,000 |
| Change in radial strain at 3 months (%) | 2 ± 23 | 22 ± 22 | 0.02 | 250 | 4–40,000 |
| Change in NT-proBNP at 3 months (%) | 46 ± 240 | 56 ± 190 | 0.91 | 1 | 0.65–1.4 |
| Elevation hsTnI at 3 months | 6 (18%) | 6 (67%) | 0.006 | 9 | 1.8–50 |

Hipertensión arterial

HTA

- **Antiangiogenesis** (Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib)
- **Cisplatino**
- **IL/INF**

Inhibidores de la angiogénesis

- Bevacizumab, Sorafenib y Sunitinib
- Empeoramiento o HTA de novo
- Incidencia de HTA: 23%. HTA severa: 8%
- **↑ R:** HTA preexistente y Ca de células renales
- Mejora al suspender el tto.
- Sunitinib
 - ▣ HTA marcador de respuesta oncológica

Inhibidores de la angiogénesis

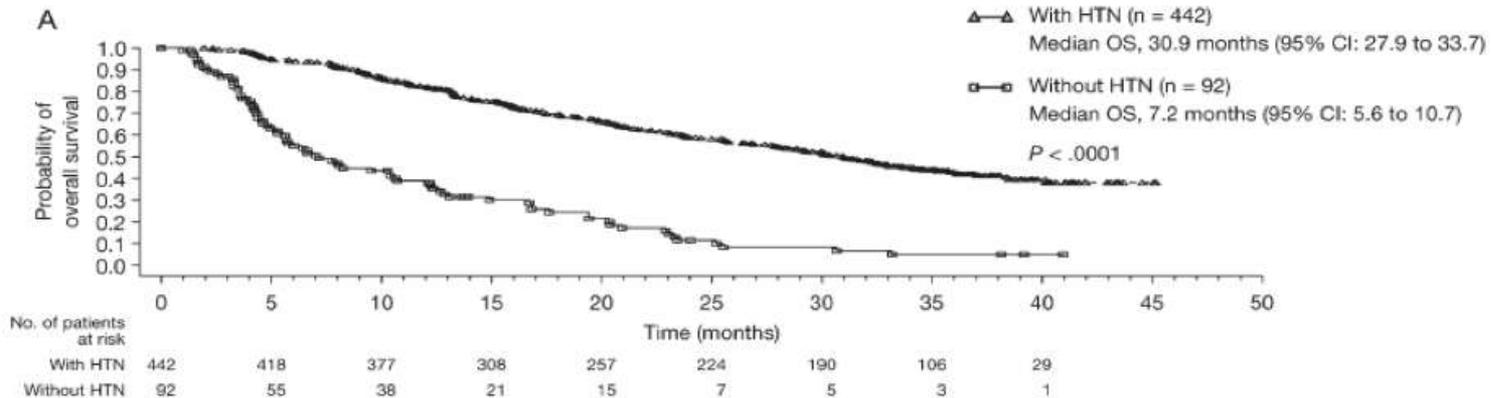
- Bevacizumab, Sorafenib y Sunitinib

MECANISMO DE INDUCCIÓN DE HTA

- VEGF participa en la adecuada función endotelial y en la síntesis de NO
- Inhibición de la señalización del VEGF-2:
 - Induce muerte de células endoteliales
 - Altera la vasodilatación

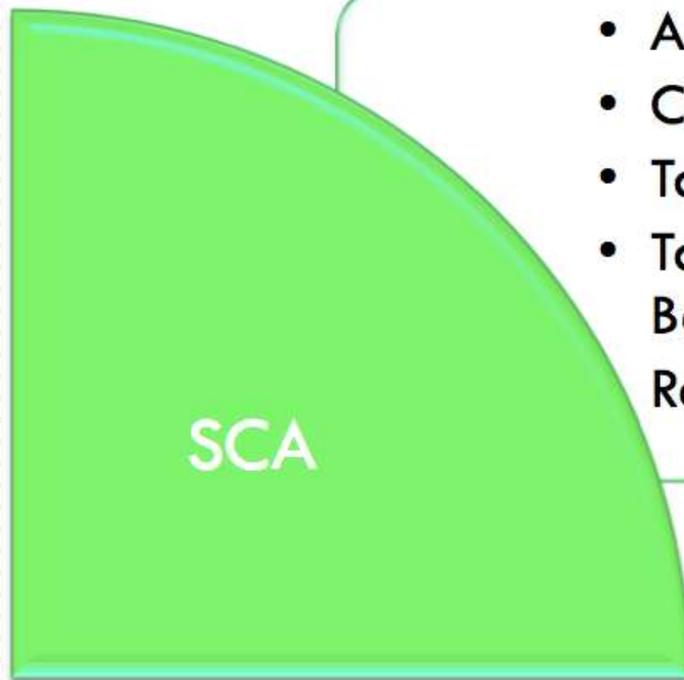
Inhibidores de la angiogénesis

Hypertension as a Biomarker of Efficacy in Patients With mRCC Treated With Sunitinib



Rini, JNCI 2011

Isquemia miocárdica



- Antimetabolitos
- Cisplatino
- Taxanos
- Talidomida,
Bevacizumab
Radioterapia

5-fluorouracil (FU) / Capecitabina

- Segunda causa más frecuente de cardiotoxicidad
- Clínica
 - Angina de pecho (45%)
 - IAM (22%)
 - Arritmias (23%): Bradicardia, prolongación QT y arritmias ventriculares
 - EAP (5%)
 - PCR (1.4%)
 - Pericarditis (2%)
- Incidencia de CT del 1 al 19%
- Mortalidad del 2.2 al 13.3%
- El 69% de los eventos cardiacos ocurren en las 72 h siguientes al 1º ciclo. La mayoría entre las 3-18h (mediana 12h).

5-fluorouracil (FU) / Capecitabina

FACTORES DE RIESGO

- Infusión > bolos
 - Enfermedad arterial coronaria
 - La mayoría de los casos ocurre en Pc sin enfermedad coronaria
-
- Mortalidad del 2.2 al 13.3%
 - El 69% de los eventos cardiacos ocurren en las 72 h siguientes al 1º ciclo. La mayoría entre las 3-18h (mediana 12h).

Mecanismo de cardiotoxicidad

Mecanismo de Cardiotoxicidad

Vasoespasmó coronario

Disfunción endotelial

Efecto trombogénico

Fenómenos autoinmunes

Toxicidad directa

Disfunción ventricular global

Acúmulo de metabolitos tóxicos

Mecanismo más frecuente
(1.2-18%)

Pacientes sin EAC

Dosis dependiente

Vasoconstricción in vitro
mediada por activación
proteína kinasa c

Buena respuesta a nitratos y

Ca antagonistas.

5- Fluorouracilo

| Tratamiento cardiotoxicidad por 5-FU | Re-administración* |
|---|--|
| INTERRUMPIR ADMINISTRACIÓN | Tratamiento con nitrato y calcio-antagonistas 24h antes, durante y 24h tras la administración del fármaco. |
| Empleo de nitratos y calcio-antagonistas | Monitorización continua con ECG. |
| Monitorización | |
| Seriación enzimática. Si ↑ vigilancia 72h UCI. | |

5- Fluorouracilo

Tratamiento cardiotoxicidad
por 5-FU

Re-administración*

INTERI
ADMIN

*No recomendado, sobretodo si IAM.

*Recurencia 82-100% según las series

*Tasa de mortalidad de hasta 18%

Empleo
antago

Monito

Seriaci

Si ↑ vigilancia 72h UCI.

tes,

o.

n

Prolongación del QT

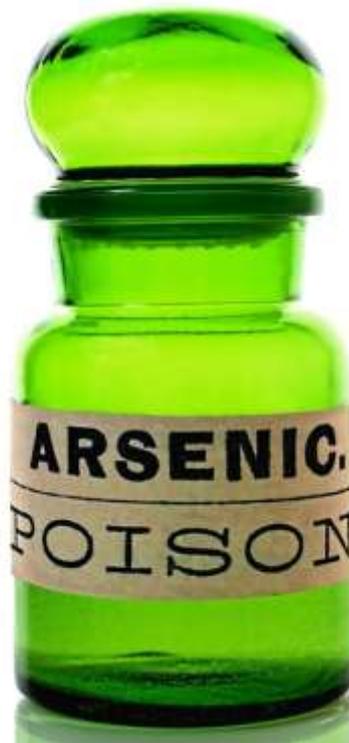
Prolongación del QT

- Trióxido de arsénico
- Inhibidores de TK
- Antraciclinas
- Taxanos

Tyrosine Kinase Inhibitors approved in U.S.

| Drug | Year | Target(s) | Indication(s) | CV toxicity (per label) |
|-------------|------|---|-----------------------------|--|
| Imatinib | 2001 | ABL, PDGFR (α/β), KIT | CML, GIST, B-ALL, CMML, CEL | CHF, LVEF decline, CM, arrhythmia, cardiac death |
| Erlotinib | 2004 | EGFR | NSCLC, pancreatic | MI/ ischemia |
| Sorafenib | 2005 | BRAF, VEGFRs, PDGFR (α/β), FLT3, KIT | RCC, HCC | Cardiac ischemia, HTN |
| Sunitinib | 2006 | BRAF, VEGFR2, PDGFR β , csf1R, FLT3, KIT | RCC, GIST, PNET | LVEF decline, <u>QT prolongation</u> , htn |
| Dasatinib | 2006 | ABL, PDGFR, KIT, SRC | CML | <u>QT prolongation</u> |
| Nilotinib | 2007 | ABL, KIT, PDGFR | CML | <u>QT prolongation</u> |
| Lapatinib | 2007 | EGFR, HER2 | HER2+ breast cancer | LVEF decline, <u>QT prolongation</u> |
| Pazopanib | 2009 | VEGFR, PDGFR, KIT | RCC | <u>QT prolongation</u> , <u>torsades</u> , MI, HTN |
| Vandetanib | 2010 | VEGFR, EGFR | Medullary Thyroid | <u>QT prolongation</u> , <u>torsades</u> , sudden death, ischemia, heart failure |
| Vemurafenib | 2011 | BRAF | BRAF + Melanoma | <u>QT prolongation</u> , MI, Afib |
| Crizotinib | 2011 | ALK, MET | ALK+ NSCLC | <u>QT prolongation</u> |

Trióxido de arsénico



Trióxido de arsénico

- Leucemia promielocítica aguda
- Bloqueo de las corrientes de K (canales I_{Kr} e I_{Ks})
- Los cambios del QT son graduales.
- La prolongación del QT no continua aumentando a partir del día 18 – 24.
- El riesgo aumenta si se asocian otros fármacos que prolongan el QT o si hay alteraciones hidroelectrolíticas.
- TV en 30% de los Pc tratados con As_2O_3 IV

Trióxido de arsénico

- Leuc
- Bloq
- Los c
- La p
- part
- El rie
- prole
- hidro
- TV e

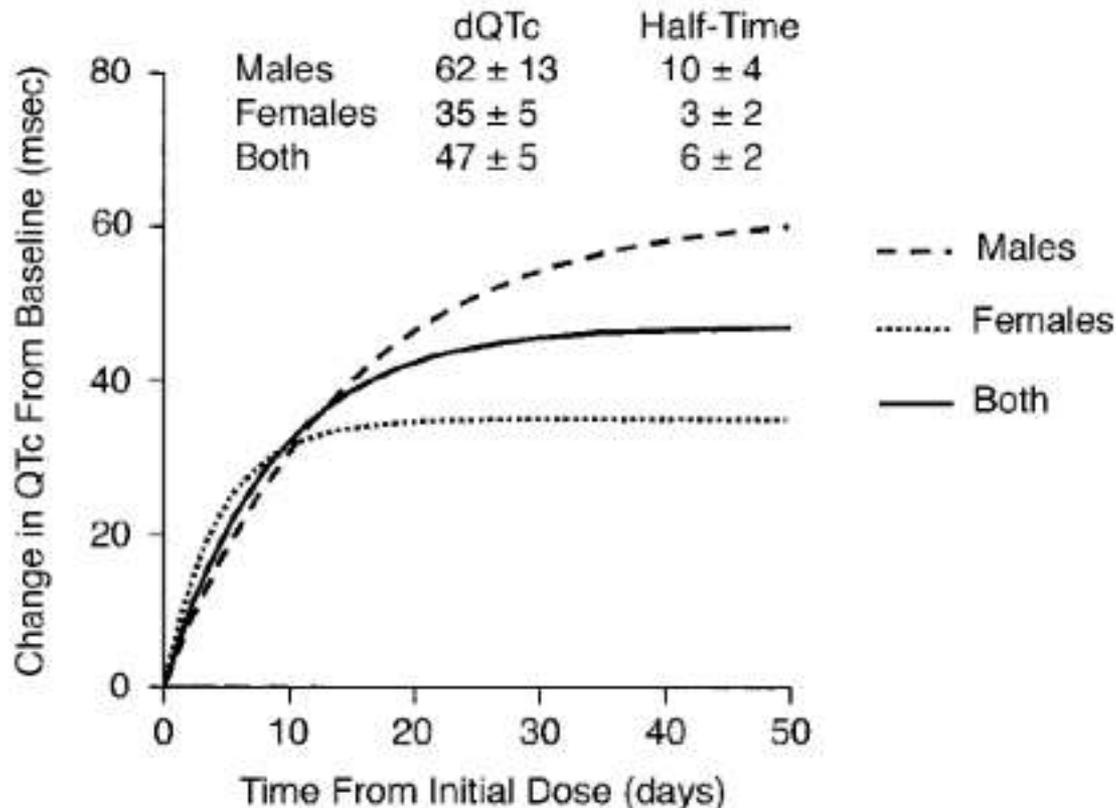


Fig 2. Heart rate-corrected QT (QTc) pharmacodynamics. Time course of the QTc response. dQTc, change in QTc relative to baseline; msec, milliseconds.

I_{Ks})

ndo a

os que

Conclusiones

- La cardiotoxicidad por antraciclinas puede verse hasta 10 años después del tto.
- Los inhibidores de señalización actúan sobre cascadas de activación en células tumorales y células sanas.
- Seguimiento y tratamiento de comorbilidades y cardiotoxicidad.
- Efecto antitumoral Vs cardiotoxicidad.

GRACIAS!