

TOXICIDAD CARDÍACA POR TERAPIA ONCOLOGICA

Rafael Porcile

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA

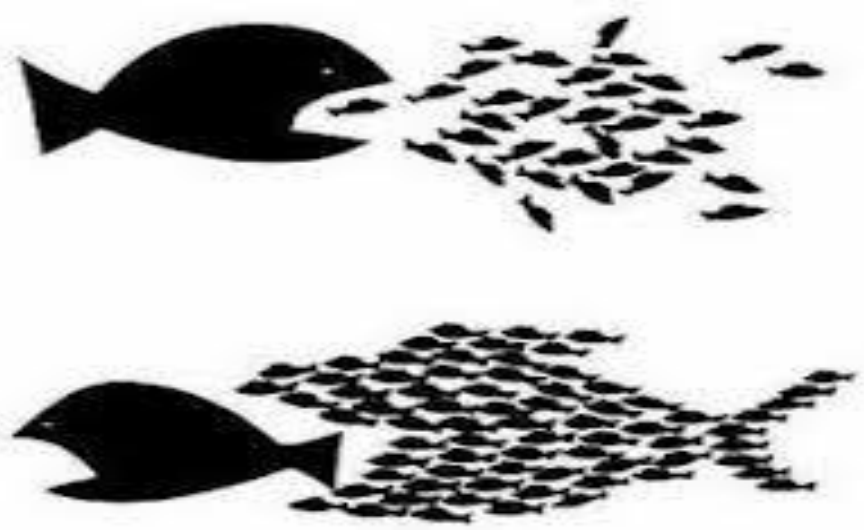
Carrera de especialista en cardiología



Argentina



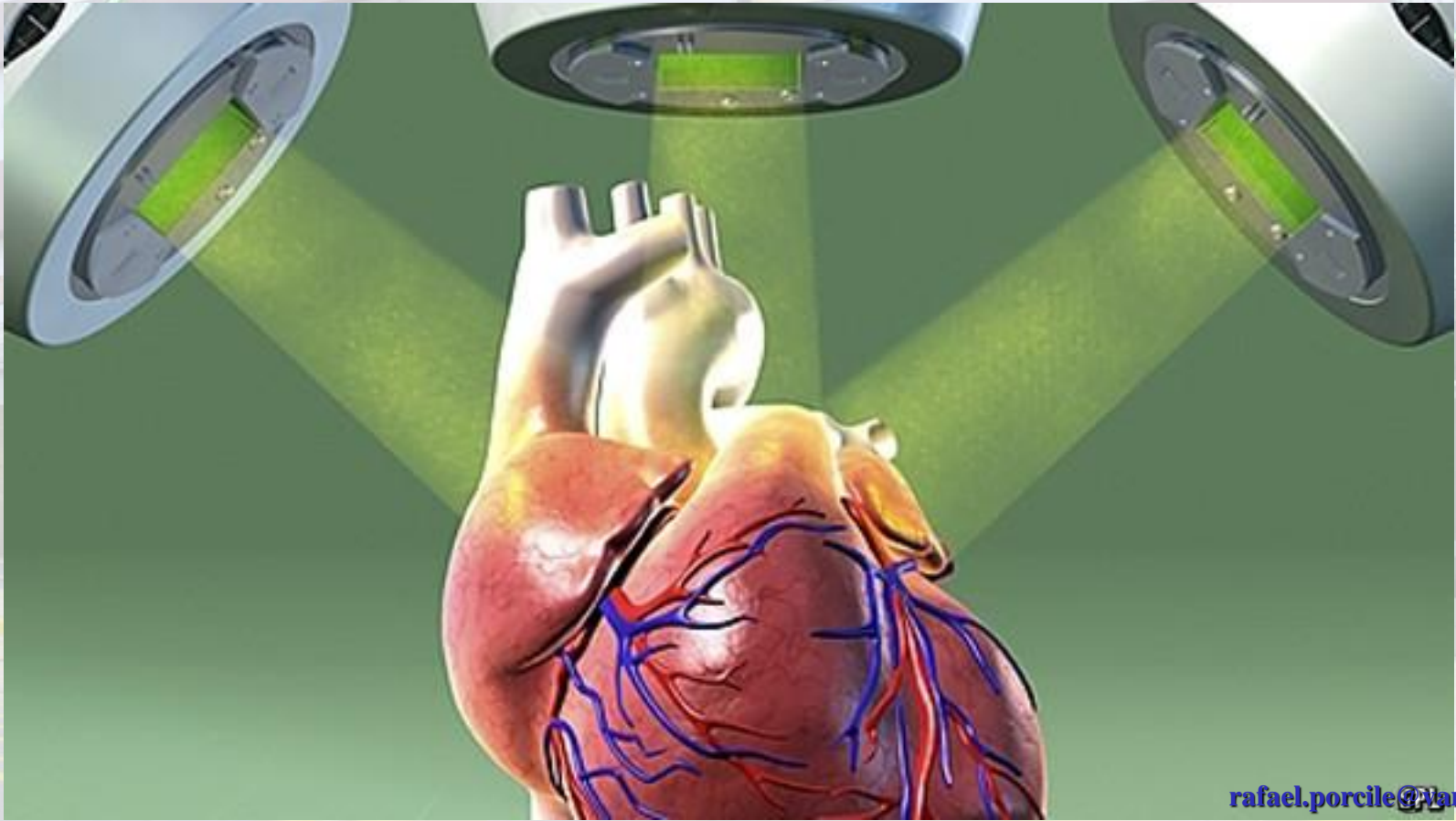
- En la Argentina,
- el cáncer es responsable de 143 muertes/100.000 habitantes, una cifra que, en menores de 70 años, llega a 75 muertes/100.000 habitantes
- 997 años potenciales de vida perdidos/100.000 habitantes.



- Mayor sobrevida en cáncer
- Mayor sobrevida cardiovascular

Mayor incidencia de
cardiotoxicidad por terapia
oncológica

RADIOTERAPIA Y CARDIOTOXICIDAD



La irradiación del mediastino en dosis altas (diaria mayor de 2 MC y total mayor de 30 MC), sobre todo en jóvenes (frecuentemente por linfoma de Hodgkin) aumentan el riesgo de enfermedad arterial coronaria

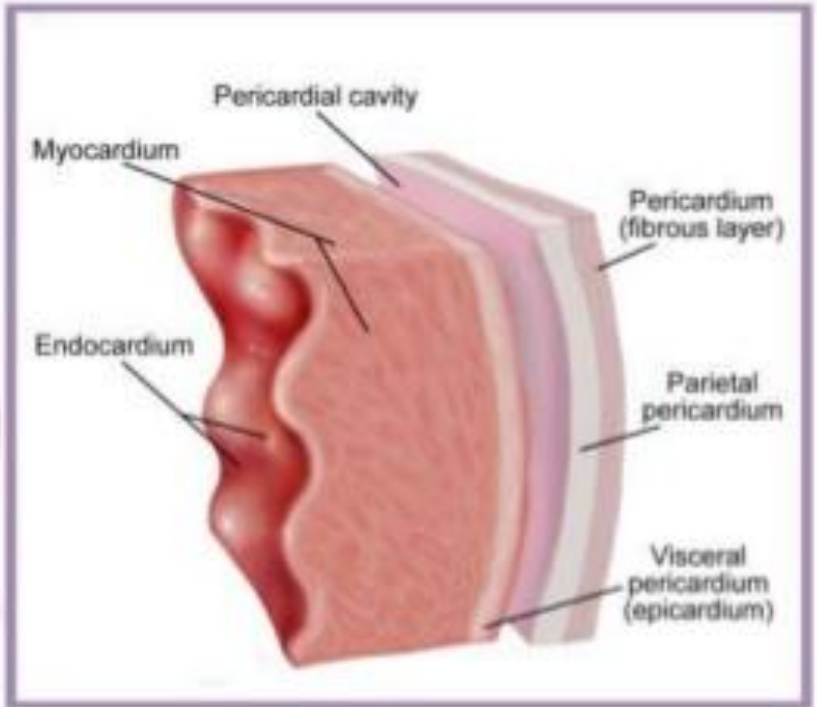
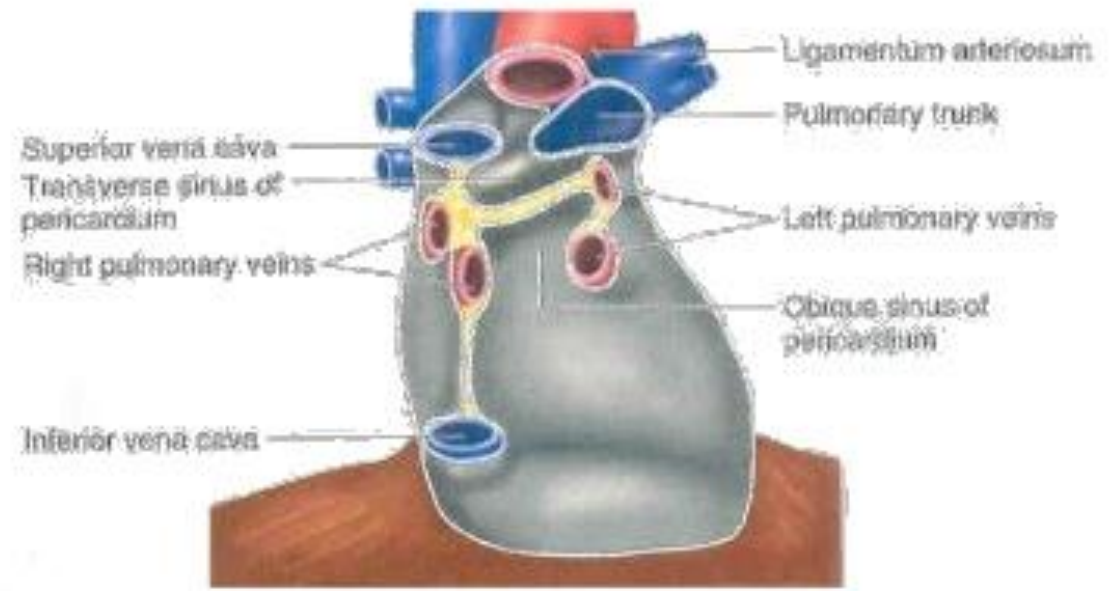
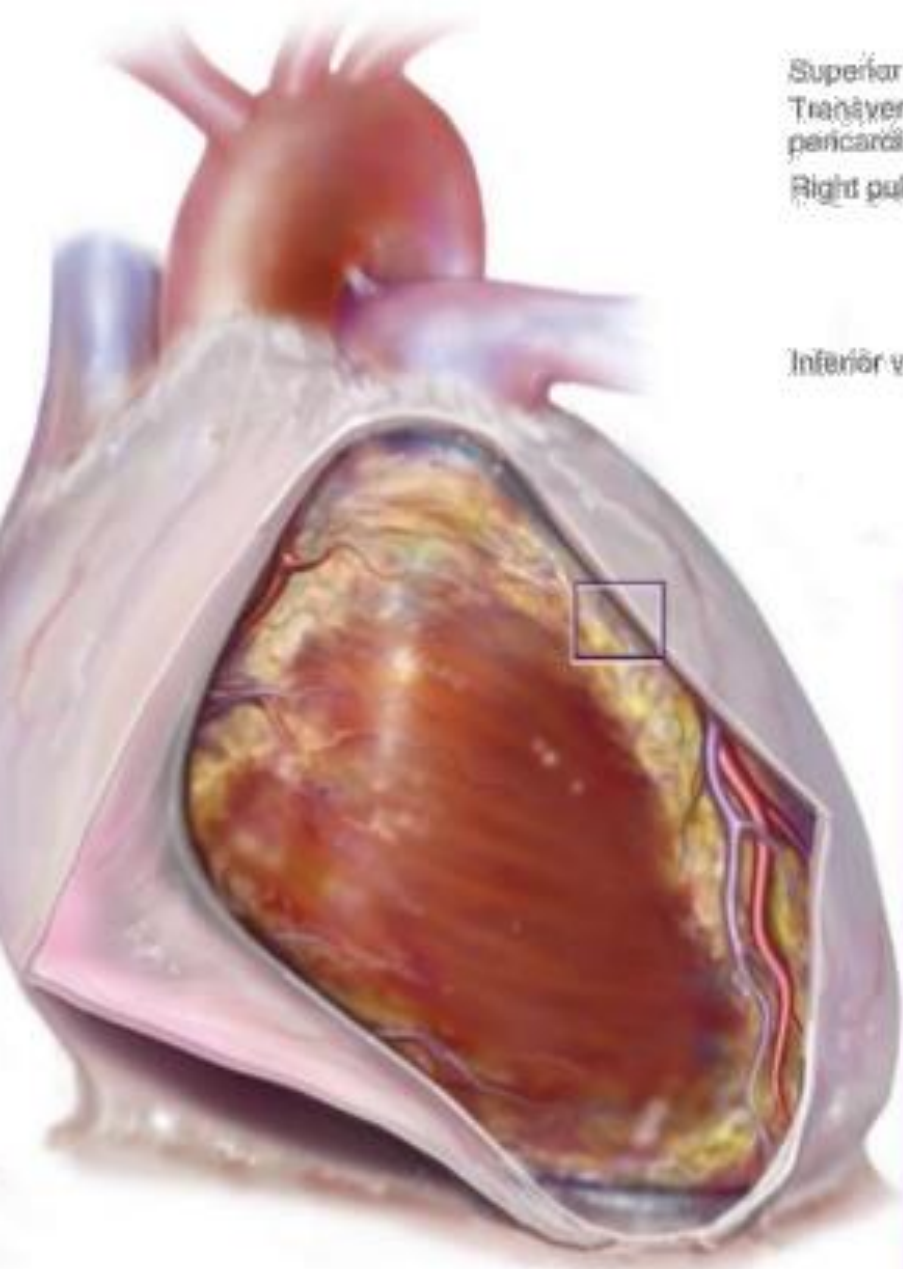
¿Cuanto tiempo después?

La mediana de tiempo hasta el diagnóstico de enfermedad cardíaca es de 19 años y hasta el diagnóstico de enfermedad carotídea es de 17 años postratamiento radiante.



Pericardio

- a) Pericarditis aguda: aparece semanas después del tratamiento (incidencia actual 2,5%).
- b) Pericarditis constrictiva o efusivo-constrictiva con compromiso principalmente del ventrículo derecho:
- aparece diez años o más después de haber finalizado el tratamiento.





CAUSES

- Idiopathic or viral → 42 - 49 %
- Post-cardiac surgery → 11 to 37 %
- Post-radiation therapy → 9 to 31 %, (Hodgkin or breast ca.)
- Connective tissue disorder → 3 to 7 %
- Postinfectious (tuberculous or purulent) → 3 to 6 %
- Miscellaneous causes → 1 to 10 %
 - (malignancy, trauma, drug-induced, asbestosis, sarcoidosis, uremic pericarditis)

Chest x-ray (lateral view) showing extensive pericardial calcifications.



Ehl N F et al. *Circulation*. 2011;124:e487-e491

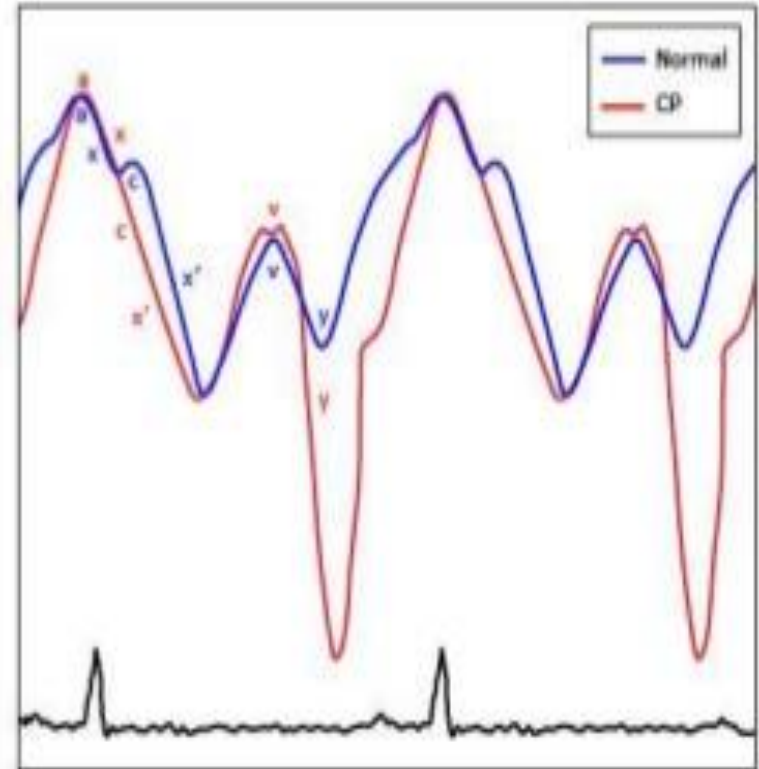
- Elevated JVP has been reported in 93%

- Pulsus paradoxus 20%

- Kussmaul's sign 13%-21%

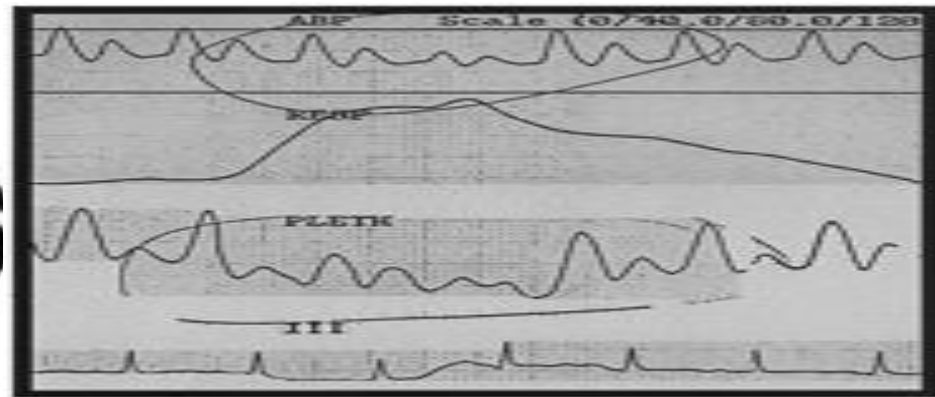
- A pericardial knock 47%

- Profound cachexia, peripheral edema, ascites, pulsatile hepatomegaly and **pleural effusion** are common findings .





Pulsus Paradoxus

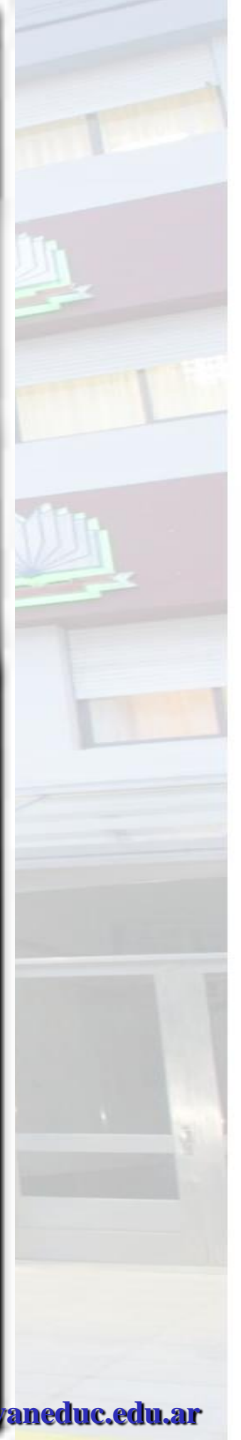


Normally intrapericardial pressure tracks intrathoracic pressure

Inspiration:

- -ve intrathoracic pressure is transmitted to the pericardial space
- ↓ IPP
- ↑ blood return to the right ventricle
- ↑ right ventricular volume & shifting of IVS towards the LV
- ↓ left ventricular volume
- ↓ LV stroke volume.

↓ blood pressure (>10mmHg) during inspiration.

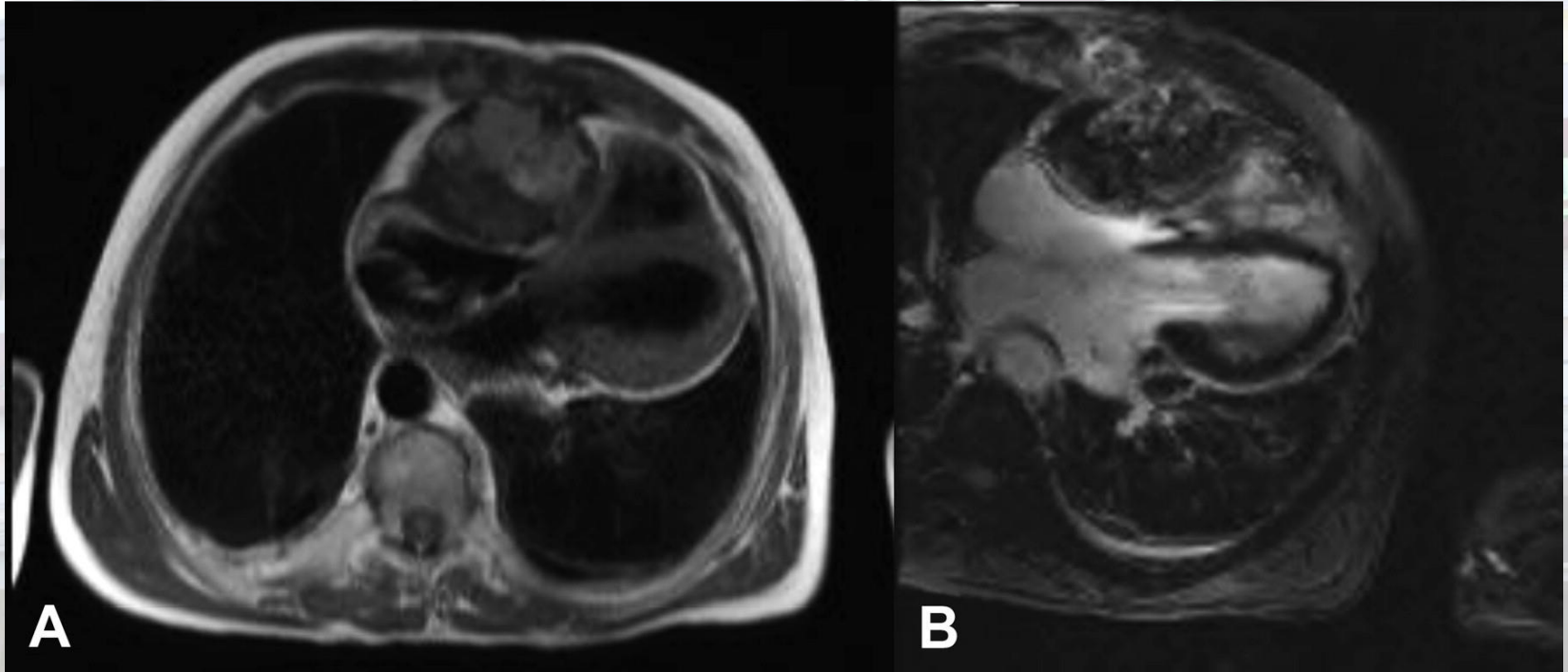




Kussumal's sign +ve in CP

- Kussumal's Sign is no reduction of mean column height JVP in inspiration
- RV fills only in early diastole irrespective of respiratory phase
- Because no communication between pericardial space and intra thoracic pressure change

Cardiac magnetic resonance imaging.



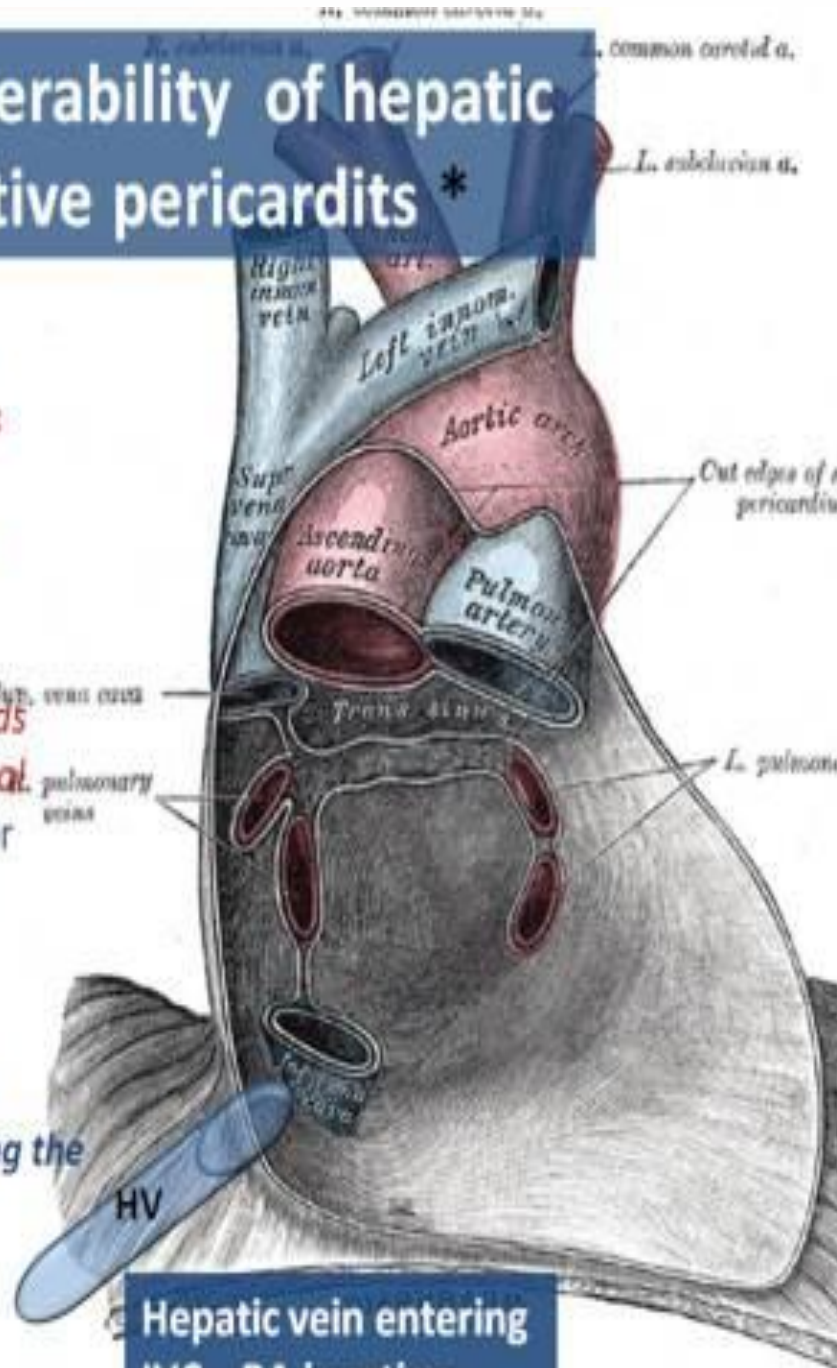
Ehli N F et al. *Circulation*. 2011;124:e487-e491

Anatomical vulnerability of hepatic veins in constrictive pericarditis *

Pericardium covers not only the heart, *the fibrous layers are reflected at least by 10mm* over the pulmonary artery, aorta, SVC and IVC*

At least one hepatic vein *ends very close to IVC –Right atrial junction*, making it prone for pericardial pathology spill over to it's ostium

* IVC has the least fibrous pericardial reflection among the great vessels.



Hepatic vein entering IVC – RA junction

Ingurgitación yugular (96%)

Hepatomegalia (92%)

Ascitis (71%)

Edemas (67%)

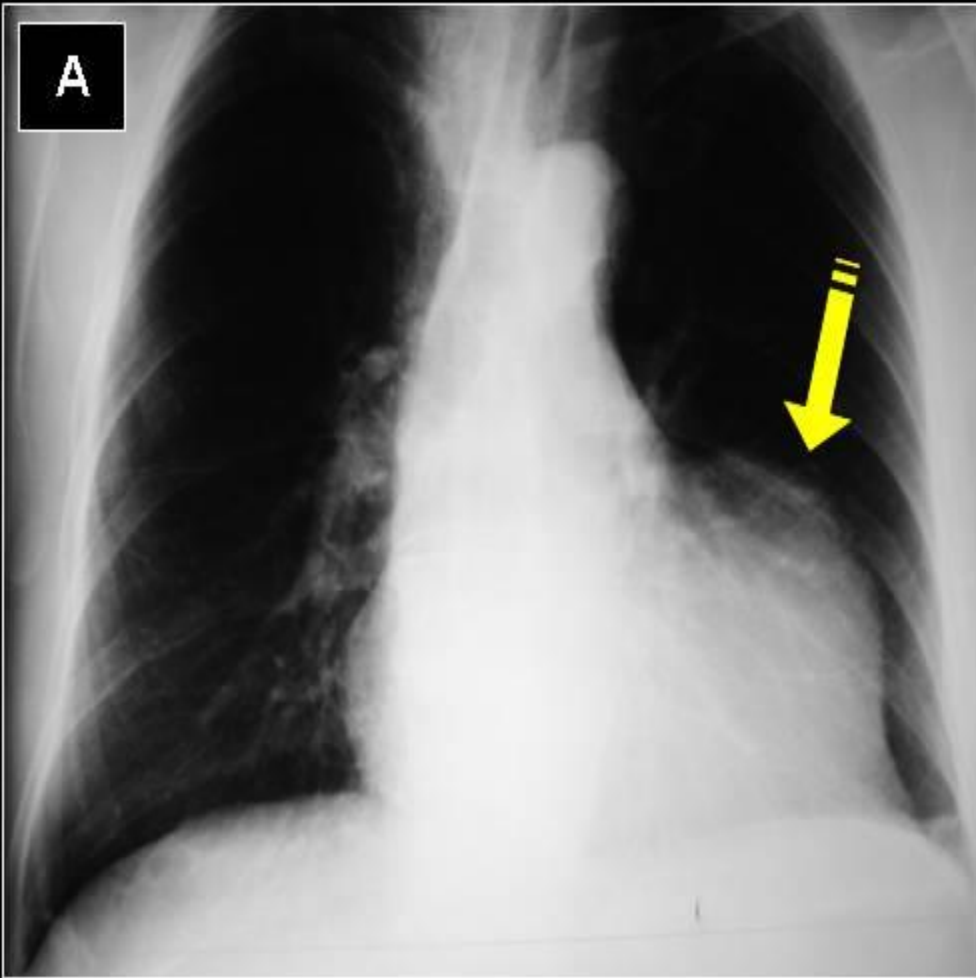
Disnea (77%)

Distensión abdominal (71%)

Manifestaciones clínicas de la pericarditis constrictiva

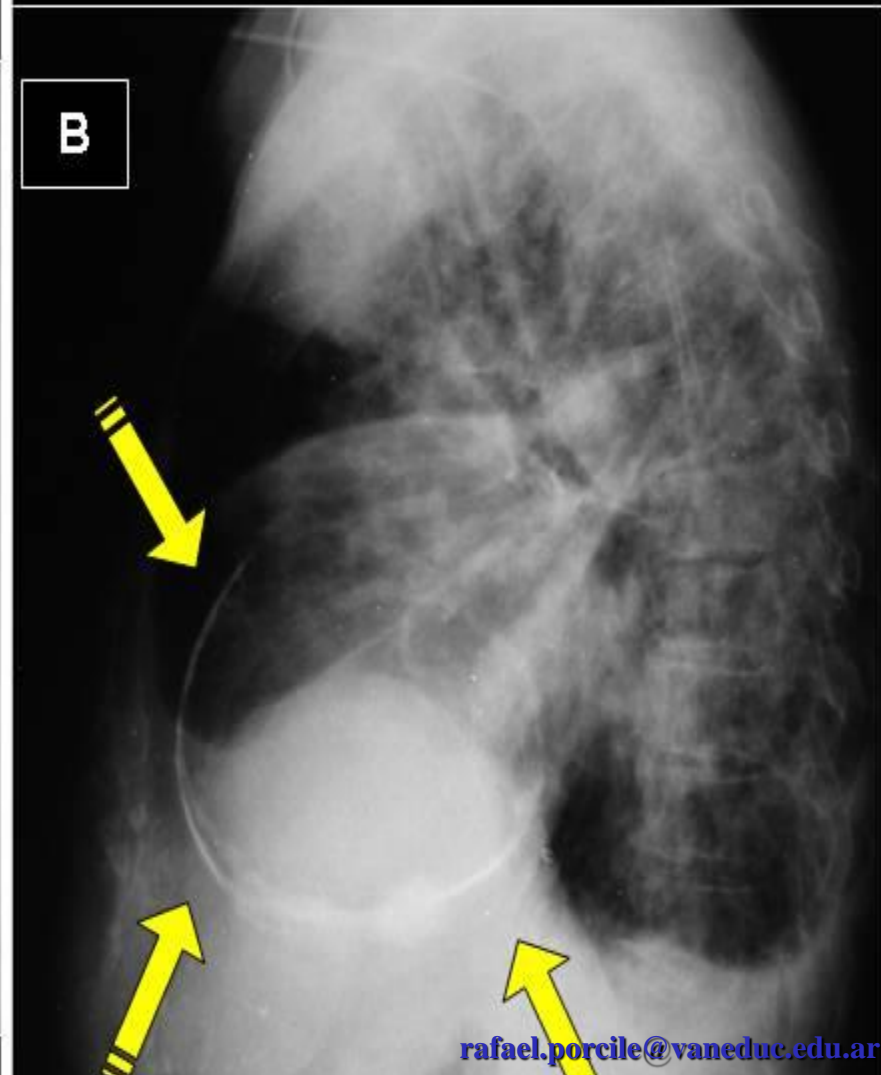
ANEURISMA
VENTRICULAR
IZQUIERDO

A



PERICARDITIS
CONSTRICTIVA

B



Echo Doppler- mitral inflow: Constriction

1. RV and LV inflow show prominent E wave due to rapid early diastolic filling
2. Short deceleration time of E wave as filling abruptly stops
3. Small A wave as little filling occurs in late diastole following atrial contraction
4. E/A ratio $>1.5:1$
5. DT $<160\text{ms}$
6. IVRT: $<60\text{ms}$

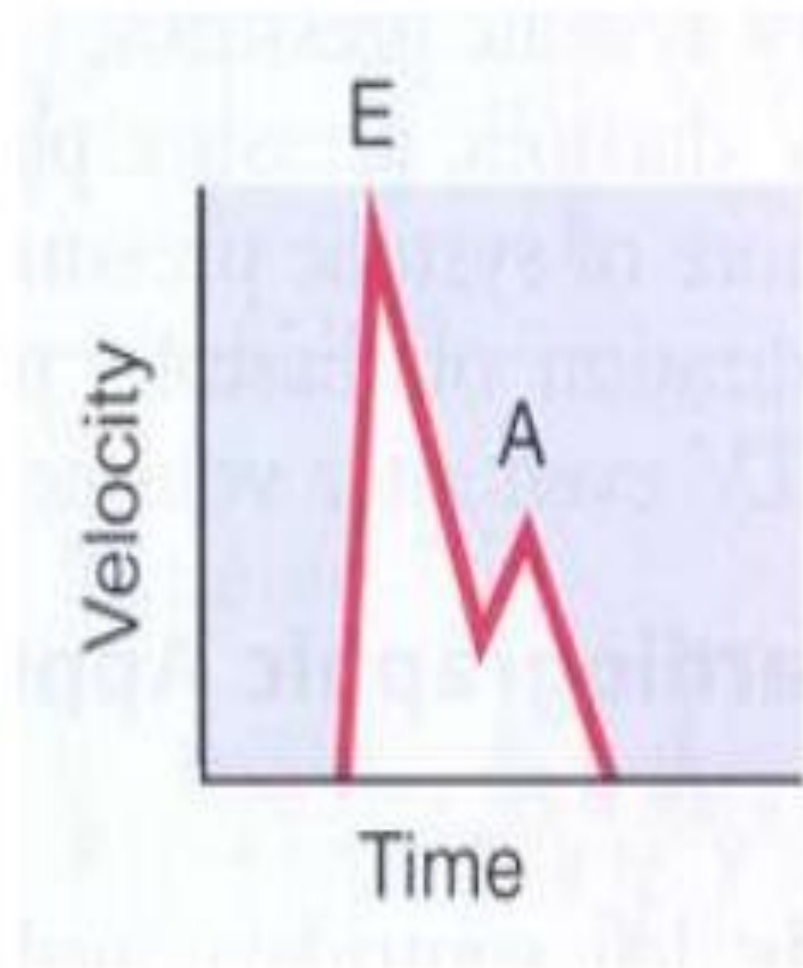




Fig. 1 - A – Las flechas apuntan, en la ecocardiografía transtorácica, la posible masa que afecta el tabique interventricular y el ventrículo derecho. B – La flechas apuntan, en la imagen tomográfica, la gran calcificación del pericardio y del tabique interventricular. VD - ventrículo derecho; VE alterar para VI - ventrículo izquierdo; AE por AI - atrio izquierdo; AD - atrio derecho.

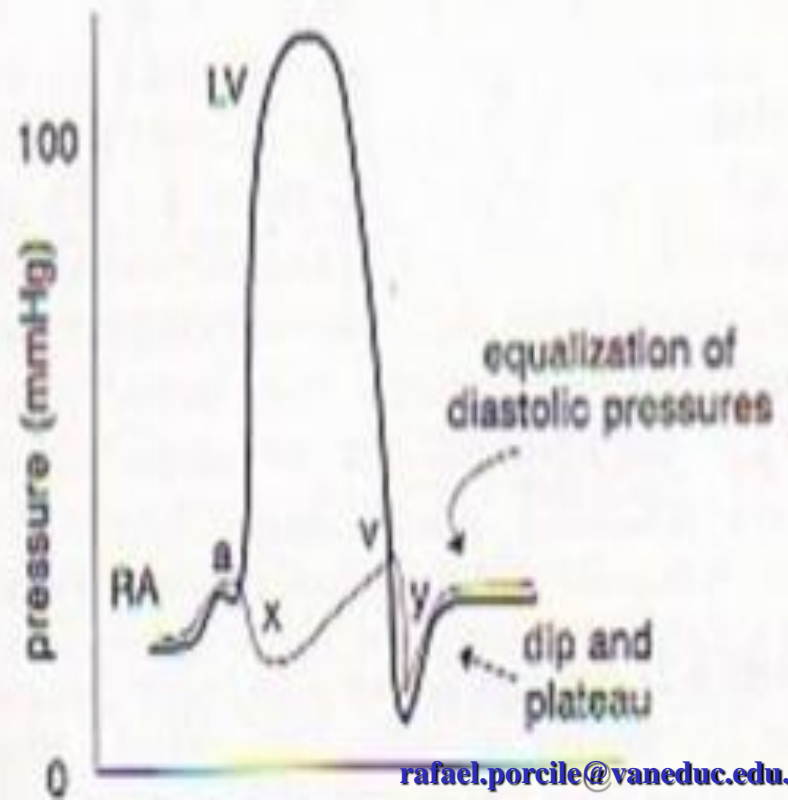
Right Heart Catheterization

Equalization of pressures

< 5 mm hg difference between mean RA, RV diastolic, PA diastolic, PCWP, LV diastolic and pericardial pressures in CP.

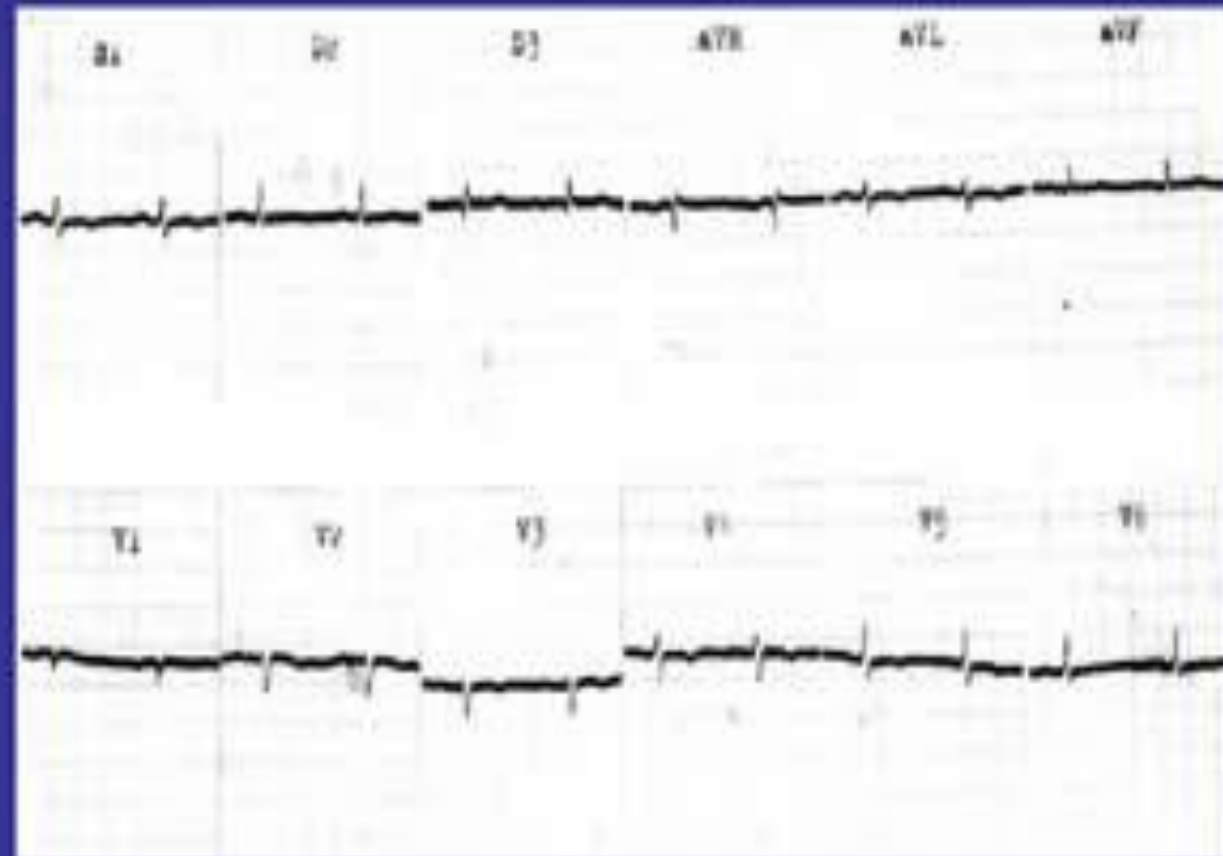
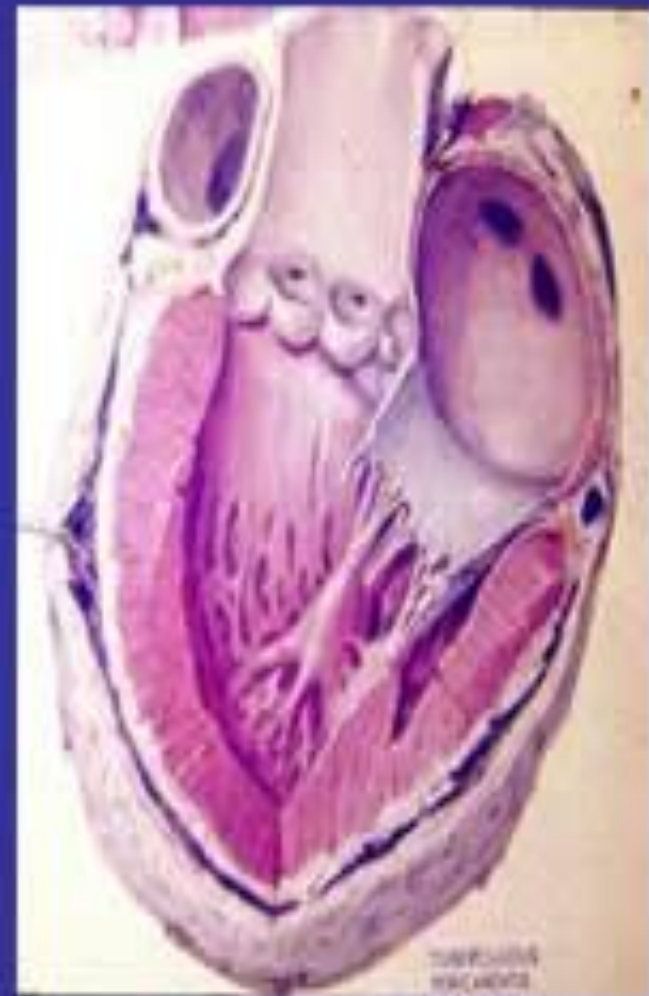
Diagnostic for CP (also seen in tamponade).

Constrictive Pericarditis



Pericarditis Constrictiva

Adulto, anasarca



RADIOTERAPIA Y CARDIOTOXICIDAD



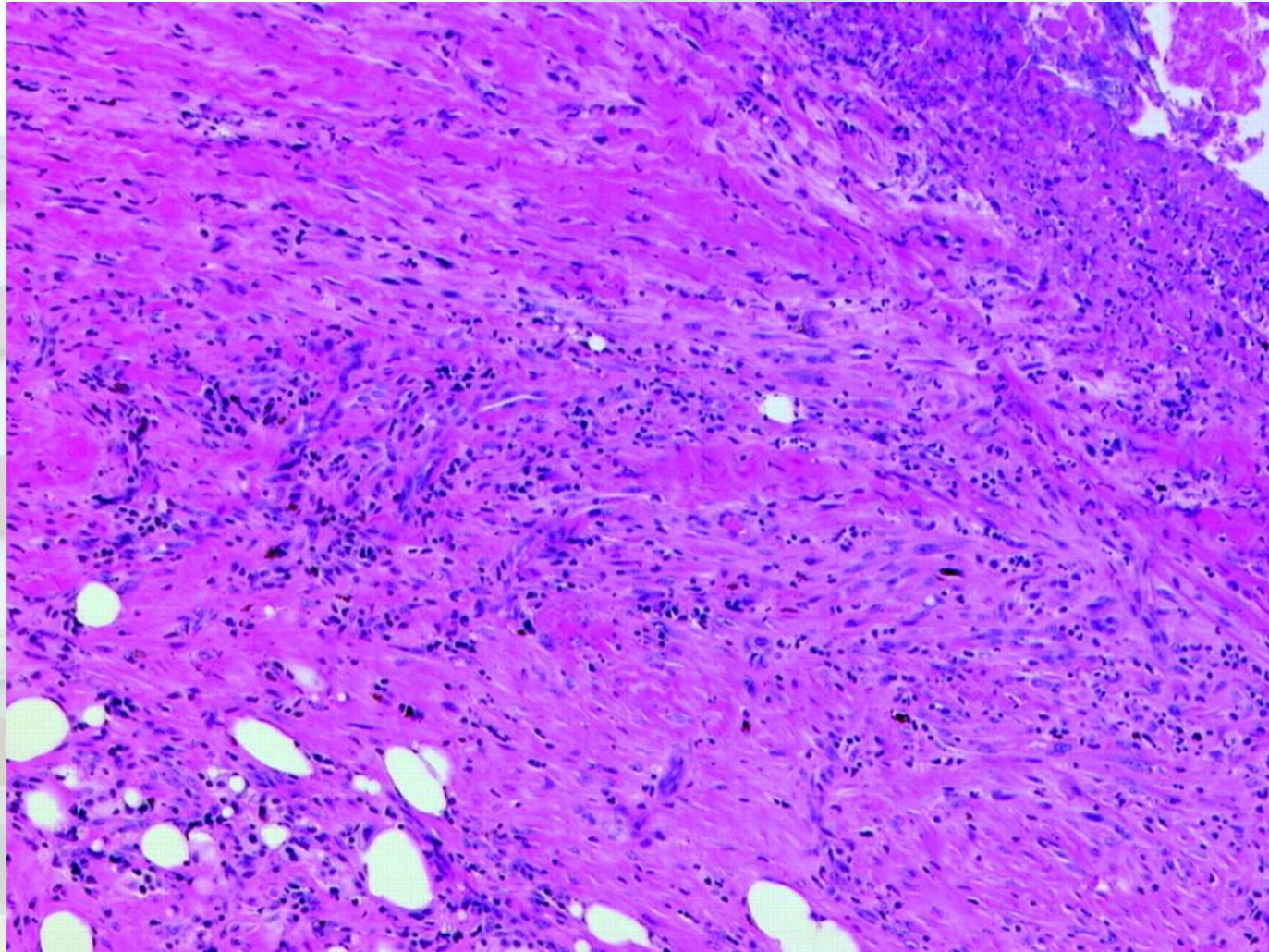
Miocardio

The image shows a 3D anatomical model of a human heart, viewed from the front. The heart is rendered in realistic colors, with the myocardium in shades of red and pink, and the coronary arteries and veins in blue and red. A green, cone-shaped beam of radiation is directed at the heart from a circular source above. The background is a light green gradient.

Miocardio

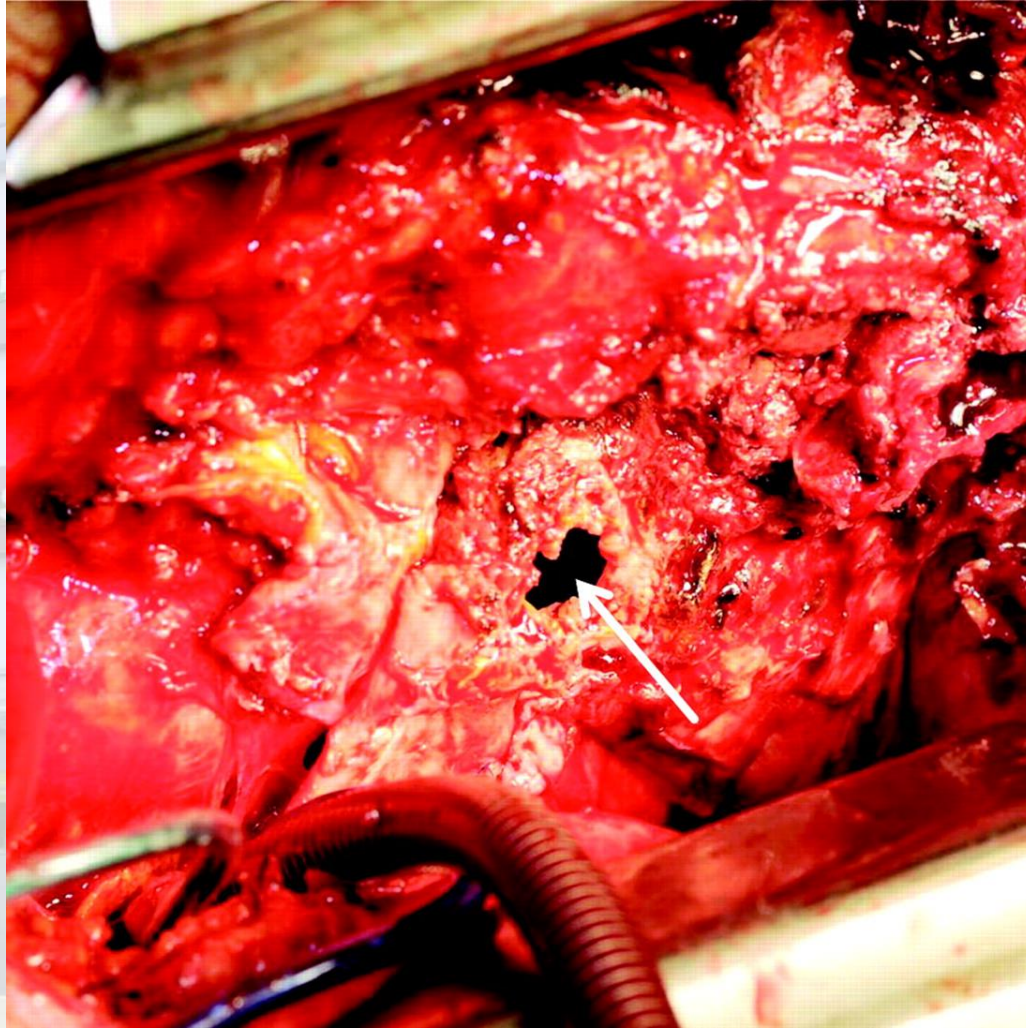
Se debe a la aparición de bandas de colágeno que reemplazan a los miocitos de la pared anterior del ventrículo izquierdo. La fibrosis miocárdica puede provocar insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica solamente o bien una miocardiopatía restrictiva. Se detectan unos 10 años luego del tratamiento

Hematoxylin and eosin–stained section demonstrating evidence of chronic inflammation and granulation tissue with fibroblasts, collagen fibers, and inflammatory cells (magnification ×50).

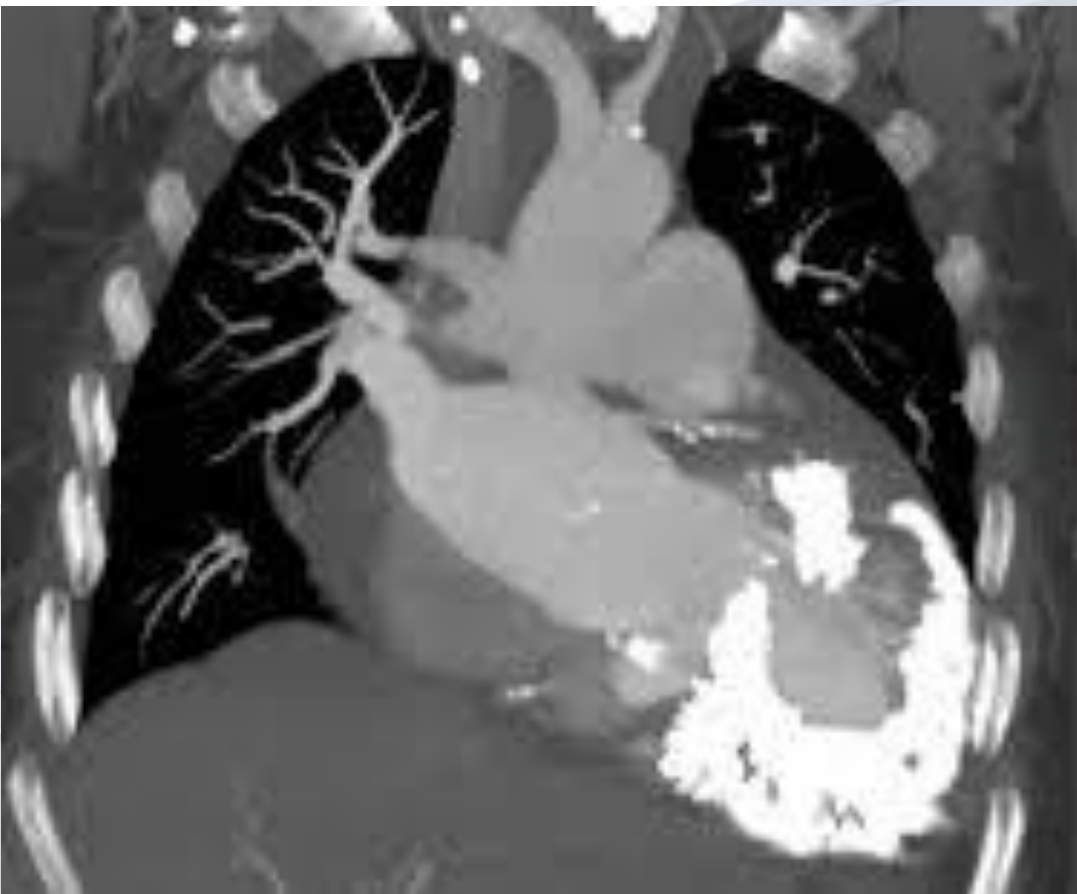


Ehl N F et al. *Circulation*. 2011;124:e487-e491

Intraoperative situs with opened calcified right atrium (arrow).



EhI N F et al. Circulation. 2011;124:e487-e491



RADIOTERAPIA Y CARDIOTOXICIDAD



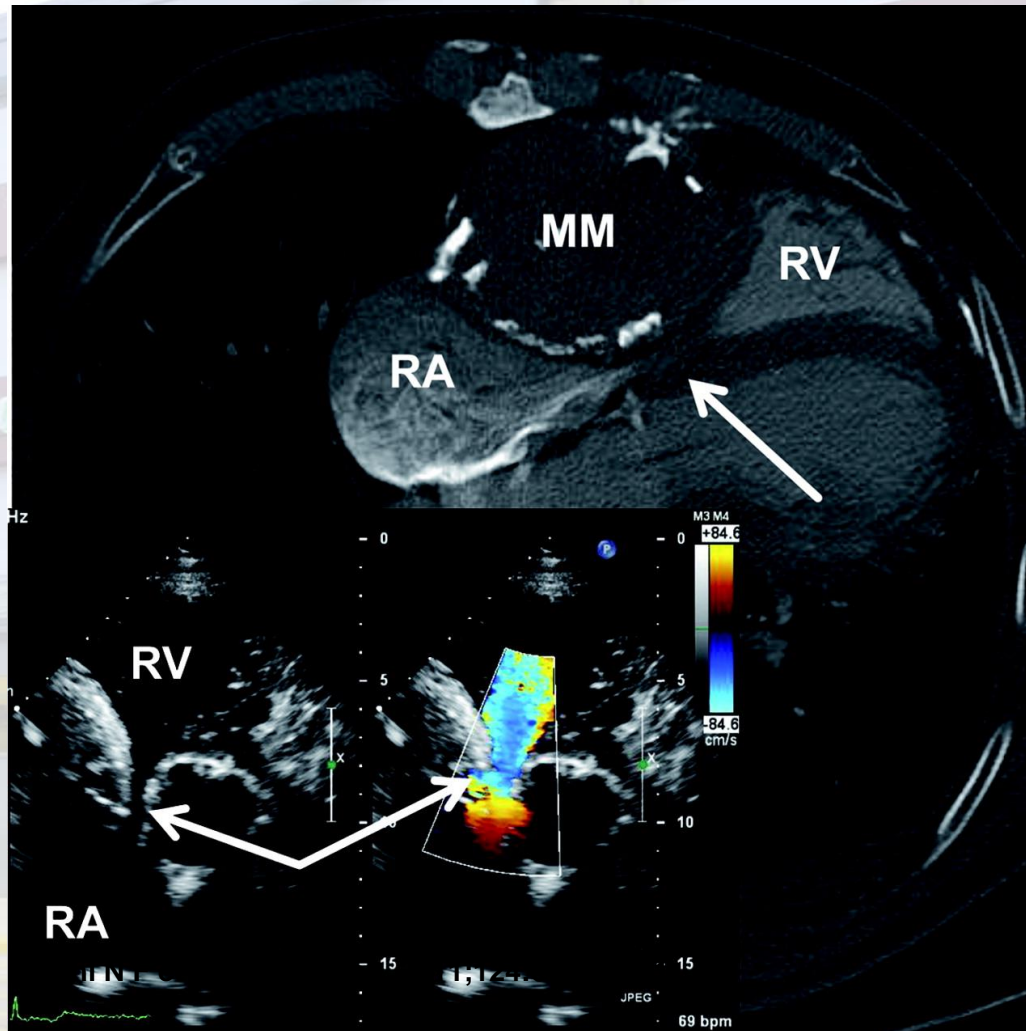
Valvulas

Válvulas

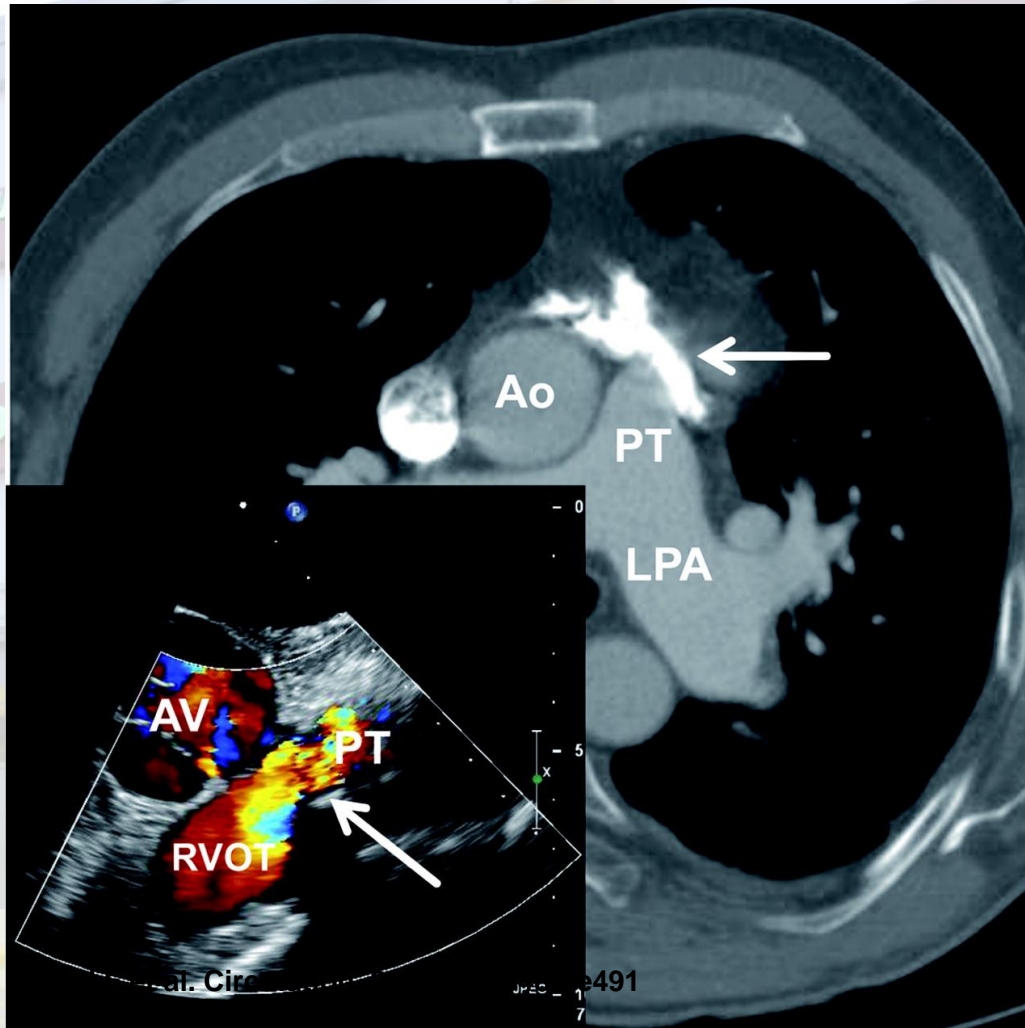
Aumento del riesgo de valvulopatía de entre el 6% y el 40%. La irradiación provoca fibrosis valvar, con estimulación de

- angiogénesis de reparación, calcificación y retracción de las valvas.
- Las lesiones aparecen unos 20 años luego de la irradiación

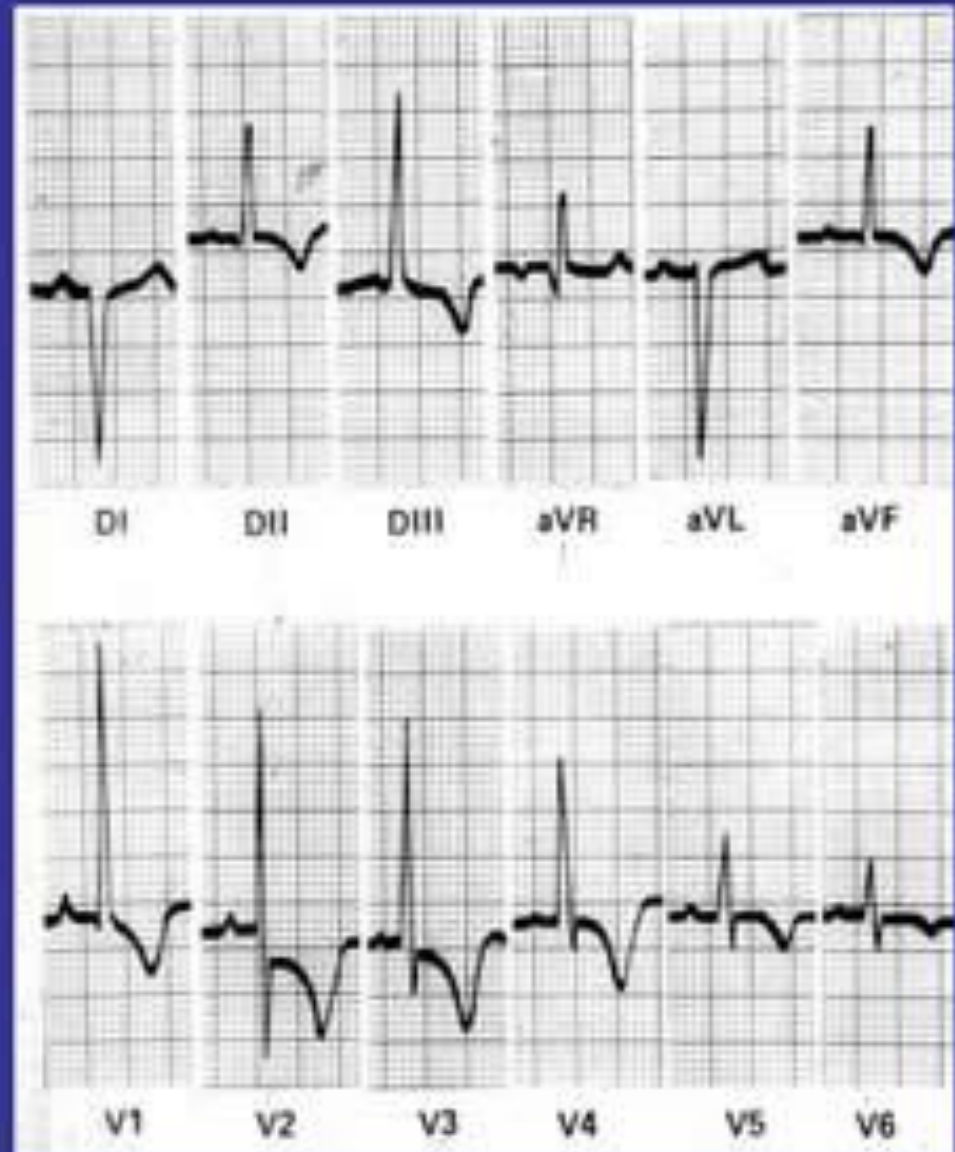
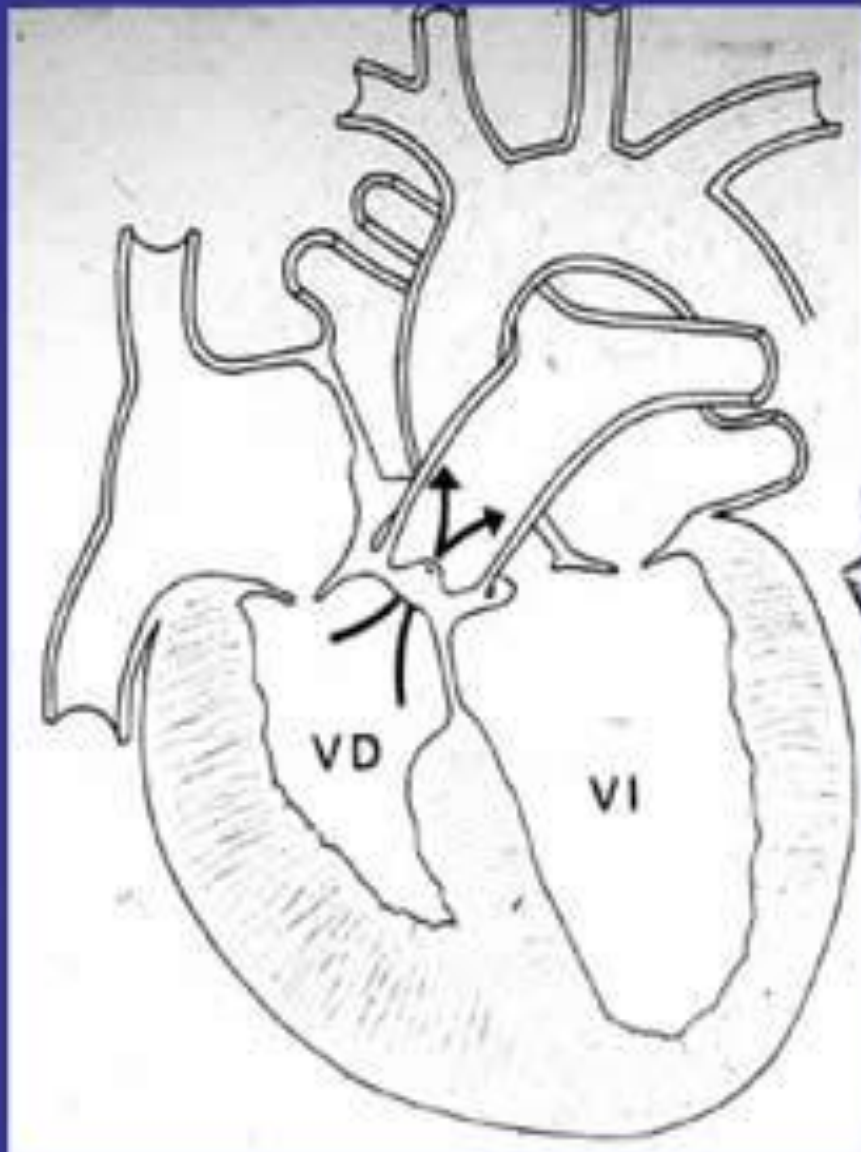
Computed tomography of the chest as well as transthoracic echocardiography showing tricuspid stenosis (arrows; mean diastolic pressure gradient 8 mm Hg) due to compression of right heart cavities (RA indicates right atrium; RV, right ventricle) by a large mediastinal mass (MM) with soft tissue density and multiple calcifications.



Computed tomography of the chest as well as transesophageal echocardiography showing pulmonary stenosis (peak systolic pressure gradient 20 mm Hg) due to a circular calcified plaque (arrows).

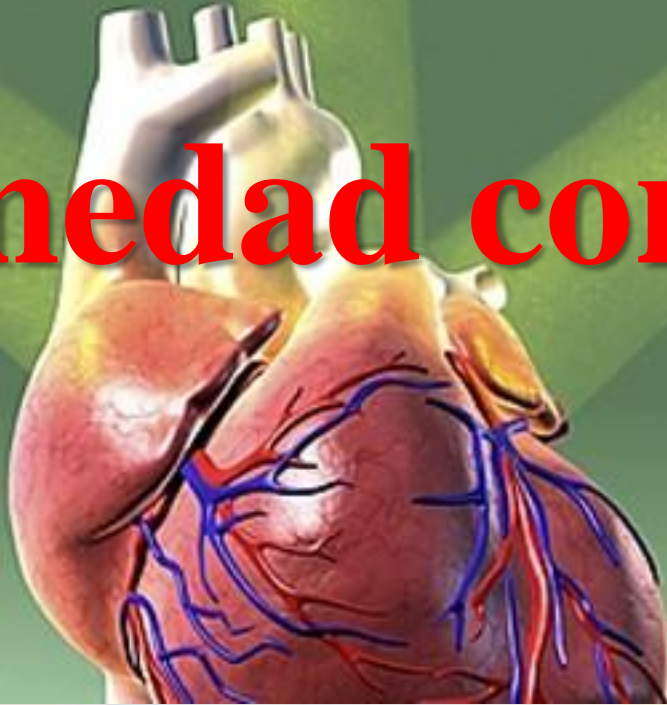


Estenosis Pulmonar



RADIOTERAPIA Y CARDIOTOXICIDAD

Enfermedad coronaria

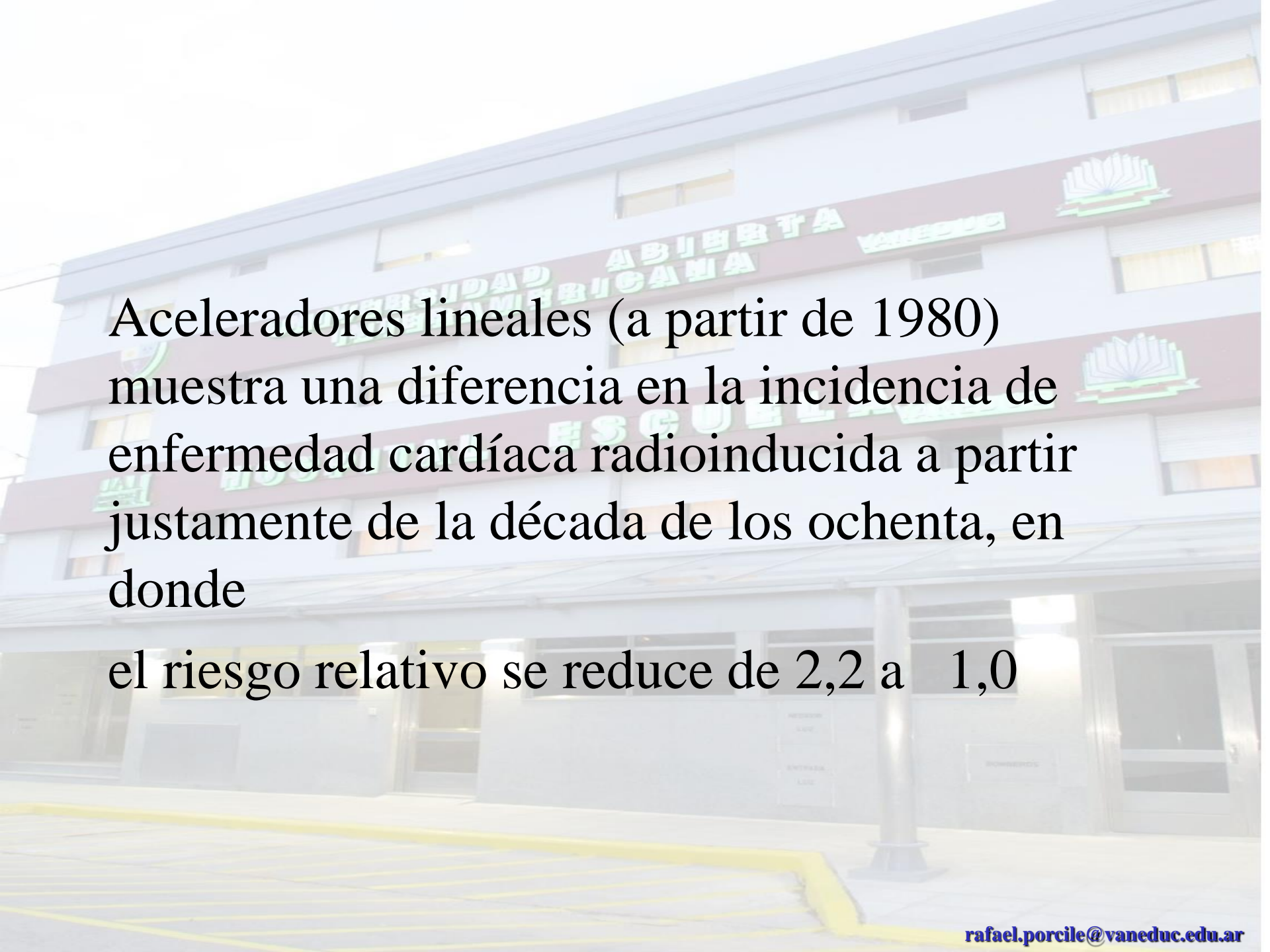


Enfermedad Coronaria

- La mortalidad por infarto agudo de miocardio es 2,2 a 7,6 veces mayor que en la población general en series históricas.
- La probabilidad de enfermedad crece cuanto más joven es el paciente al ser irradiado

1980



The background image shows the exterior of a multi-story building, identified by the text as Universidad Americana. The building has a light-colored facade with a prominent horizontal band in a darker shade. On this band, the name 'UNIVERSIDAD AMERICANA' is written in large, stylized letters. To the right of the name is a logo consisting of a stylized open book with rays emanating from it. The building has several windows with light-colored frames. In the foreground, there is a paved area with yellow painted lines, possibly a parking lot or a walkway. The overall scene is brightly lit, suggesting daytime.

Aceleradores lineales (a partir de 1980)
muestra una diferencia en la incidencia de
enfermedad cardíaca radioinducida a partir
justamente de la década de los ochenta, en
donde

el riesgo relativo se reduce de 2,2 a 1,0

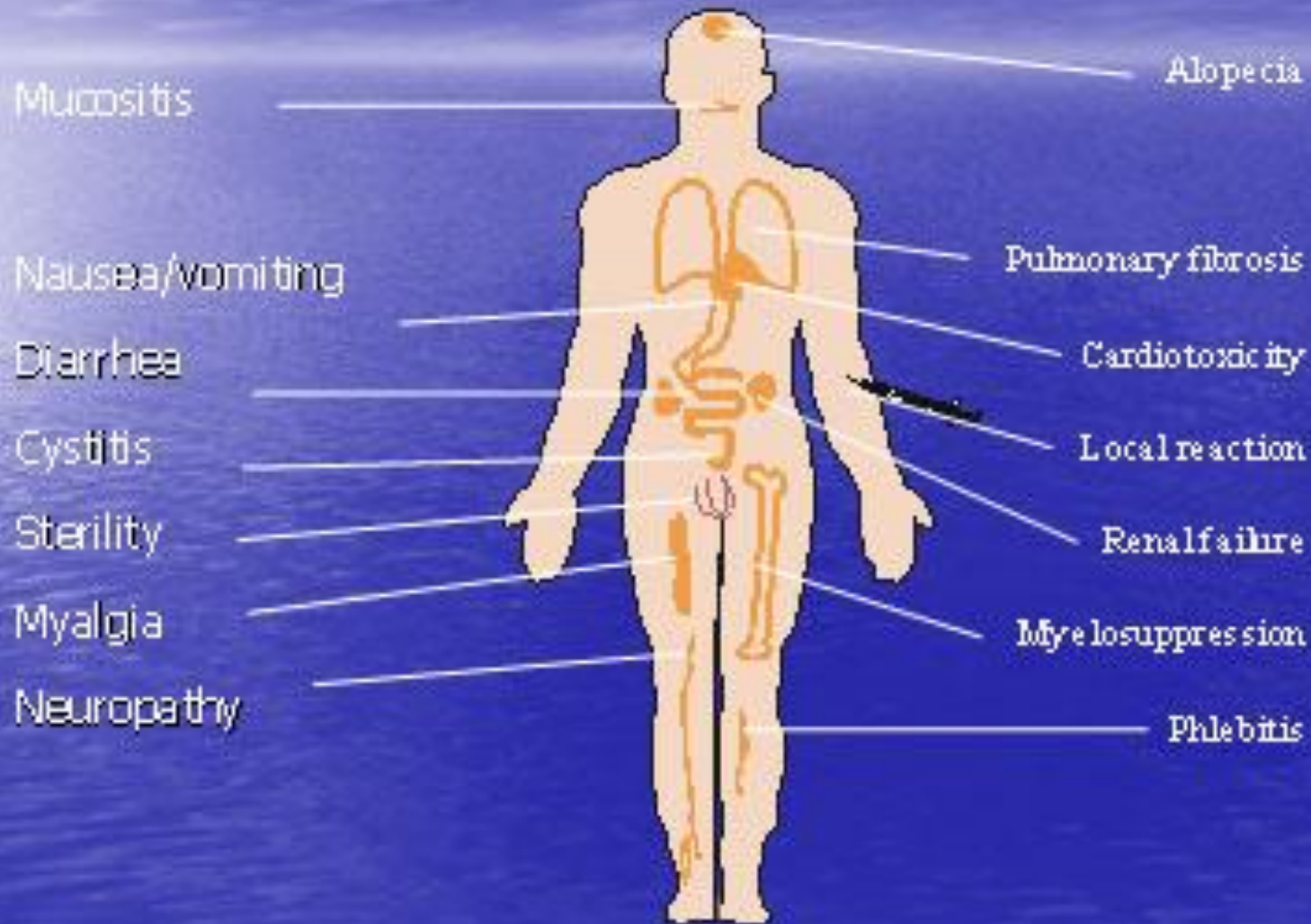


CAUTION

ESTABLISHED PROCEDURES.

CHEMOTHERAPY DRUG

Side effects of chemotherapy



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



Estimado Doctor:

La envío a mi paciente para su evaluación pre intra y post quimioterapia.....

DOCTOR, HACE UNA SEMANA QUE NO COMO, NO DUERMO, Y NO TOMO AGUA ¿QUE CREE QUE TENGO?

PUES, HAMBRE, SUEÑO Y SED.



**SE ESPERA DEL
CARDIOLOGO
UNA
RESPUESTA
UTIL**



JJ.AM



JJ.AM

Estimado Dr
Infórmame que
estrategia
quimioterapia va a
emplear con el
paciente

Tipos de cardiotoxicidad



Tipos clínicos

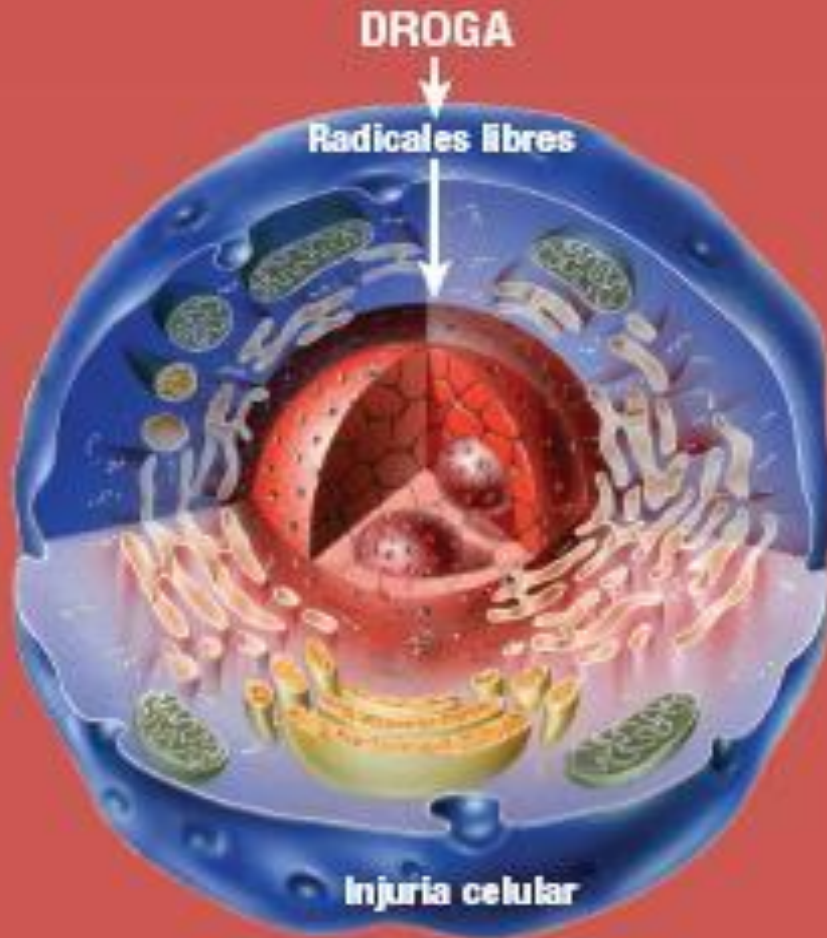
Tipo I: la cardiotoxicidad se produce por la **muerte celular**, por lo cual la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca pueden presentarse incluso varios años después de concluido el tratamiento antineoplásico. Es dependiente de la dosis, implica peor pronóstico y el paradigma de la medicación son las antraciclinas.



Tipos clínicos

Tipo II: en este caso se produce un compromiso de la función de los miocitos, sin pérdida de estos, por lo cual la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca **son reversibles**, sin dejar secuelas a largo plazo. El ejemplo es el tratamiento anti-HER2 con trastuzumab.

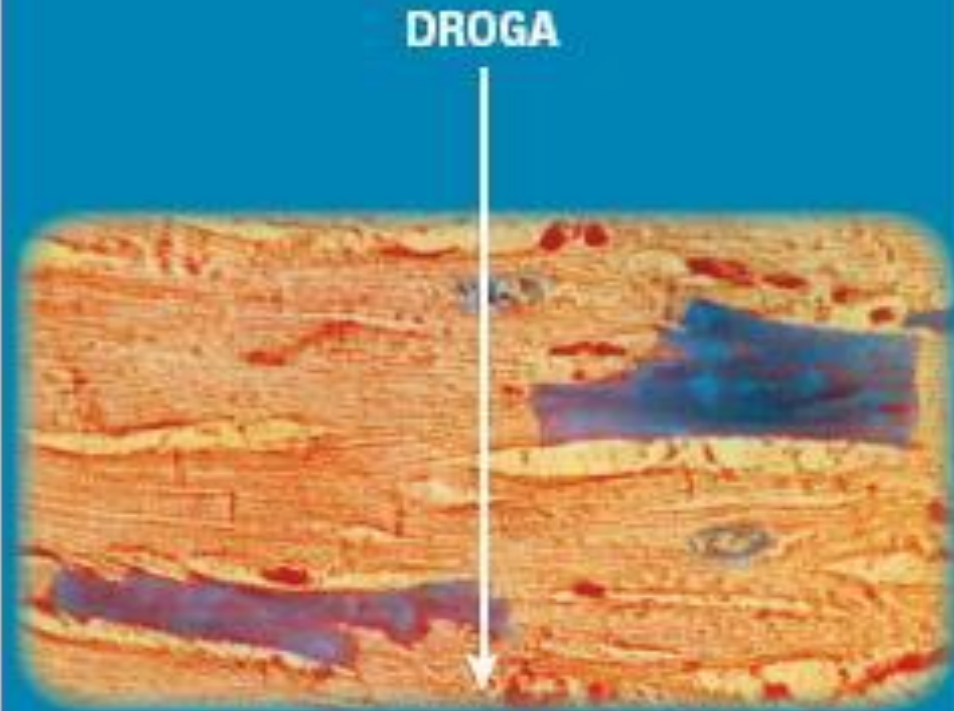
CARDIOTOXICIDAD TIPO 1



Cardiomiocito

ANTRACICLINAS

CARDIOTOXICIDAD TIPO 2

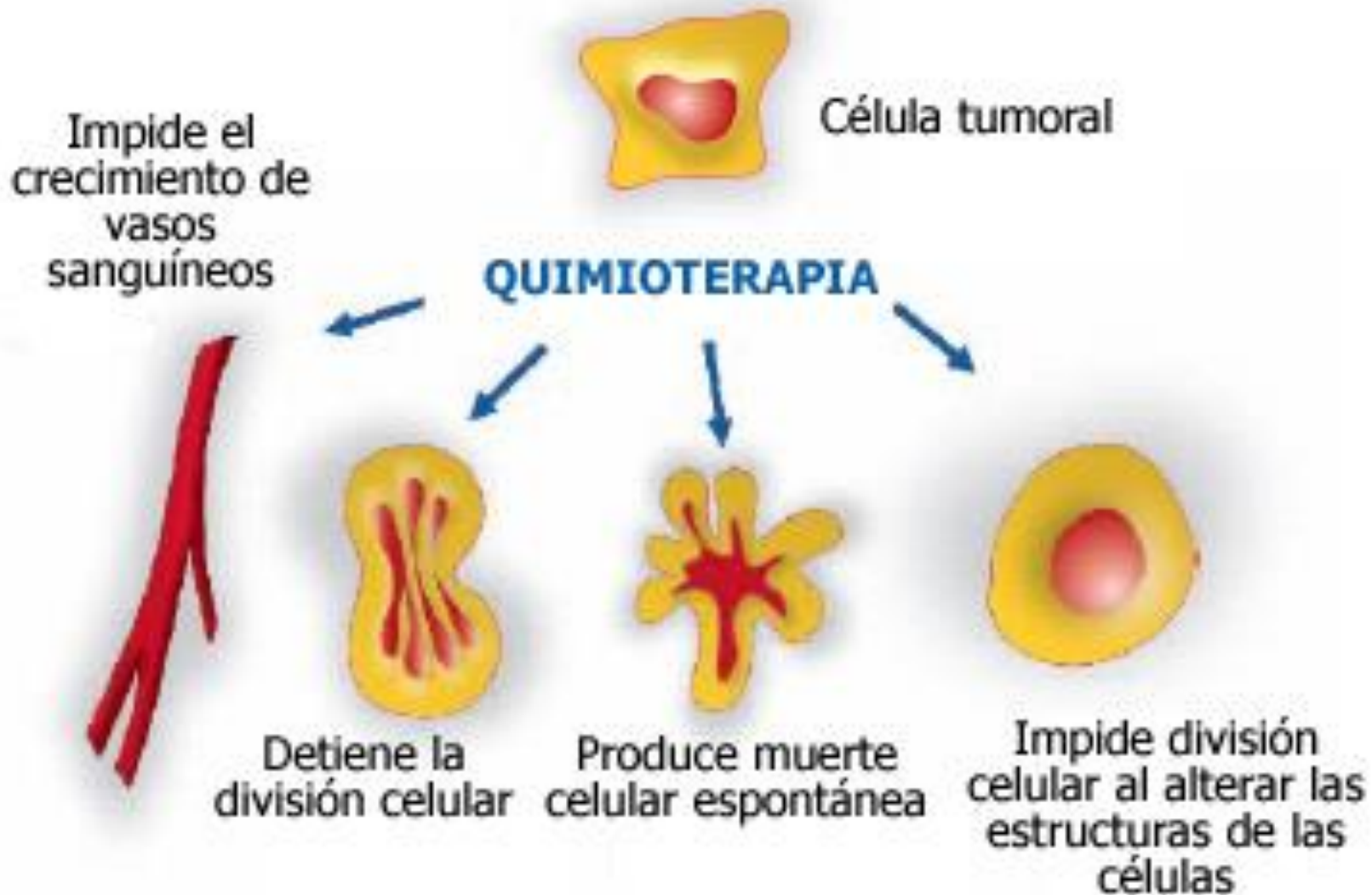


Inhibe reparación celular

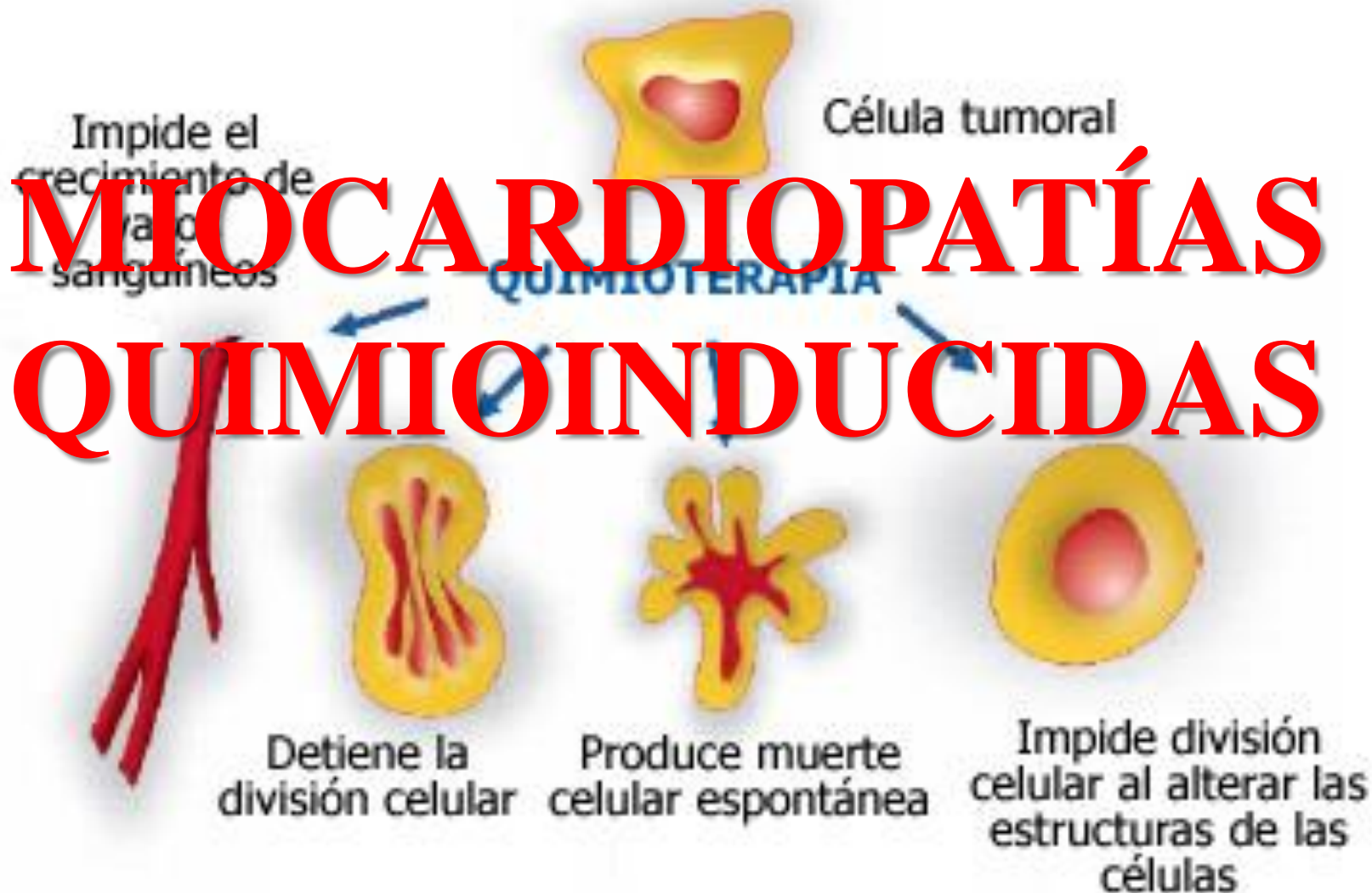
Cardiomiopatía

TRASTUZUMAB

Mecanismo de Acción de la Quimioterapia



Mecanismo de Acción de la Quimioterapia



MIOCARDIOPATÍAS QUIMIOINDUCIDAS



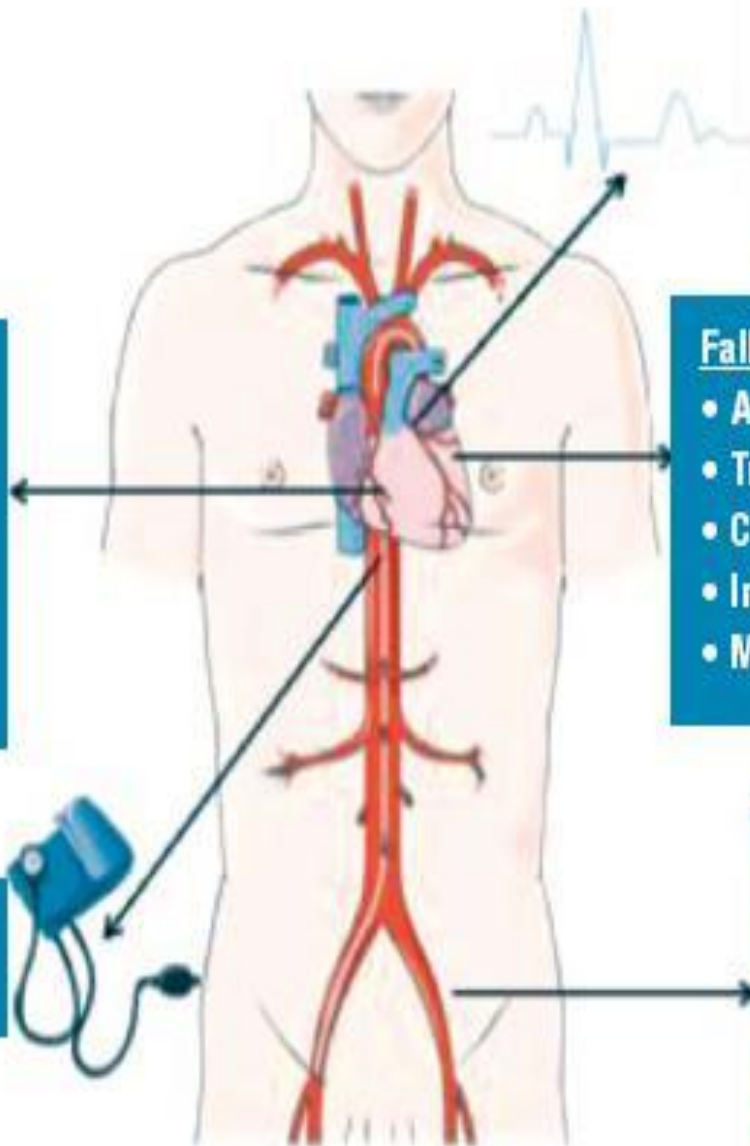
Toxicidad directa

Autoinmunidad

Vasculitis + miopericarditis



Clasificación de agentes quimioterápicos según tipo de daño cardíaco



Trastornos del ritmo

- Antraciclinas
- Taxanos
- Trióxido de arsénico

Isquemia cardíaca

- 5-Fluorouracilo
- Capecitabine
- Taxanos
- Alcaloides Vinca
- Bevacizumab

Falla cardíaca

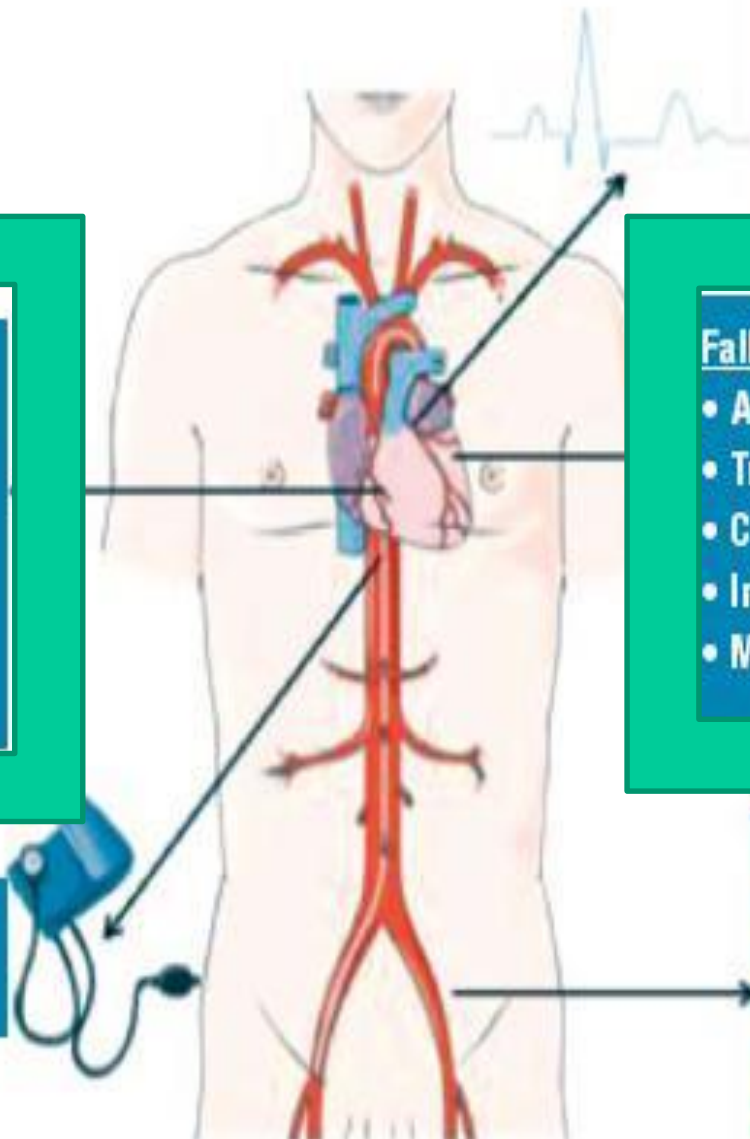
- Antraciclinas
- Trastuzumab
- Ciclofosfamida en altas dosis
- Inhibidores de la tirosin kinasa
- Mitomicina C

Hipertensión arterial

- Bevacizumab

Hipotensión arterial

- Etopósido
- Alemtuzumab
- Cetuxumab
- Rituximab
- IL2



Trastornos del ritmo

- Antraciclinas
- Taxanos
- Trióxido de arsénico

Falla cardíaca

- Antraciclinas
- Trastuzumab
- Ciclofosfamida en altas dosis
- Inhibidores de la tirosin kinasa
- Mitomicina C

Isquemia cardíaca

- 5-Fluorouracilo
- Capecitabine
- Taxanos
- Alcaloides Vinca
- Bevacizumab

Hipertensión arterial

- Bevacizumab

Hipotensión arterial

- Etopósido
- Alemtuzumab
- Cetuxumab
- Rituximab
- IL2

Agentes citostáticos cardiotoxicos y manifestaciones clínicas más frecuentes

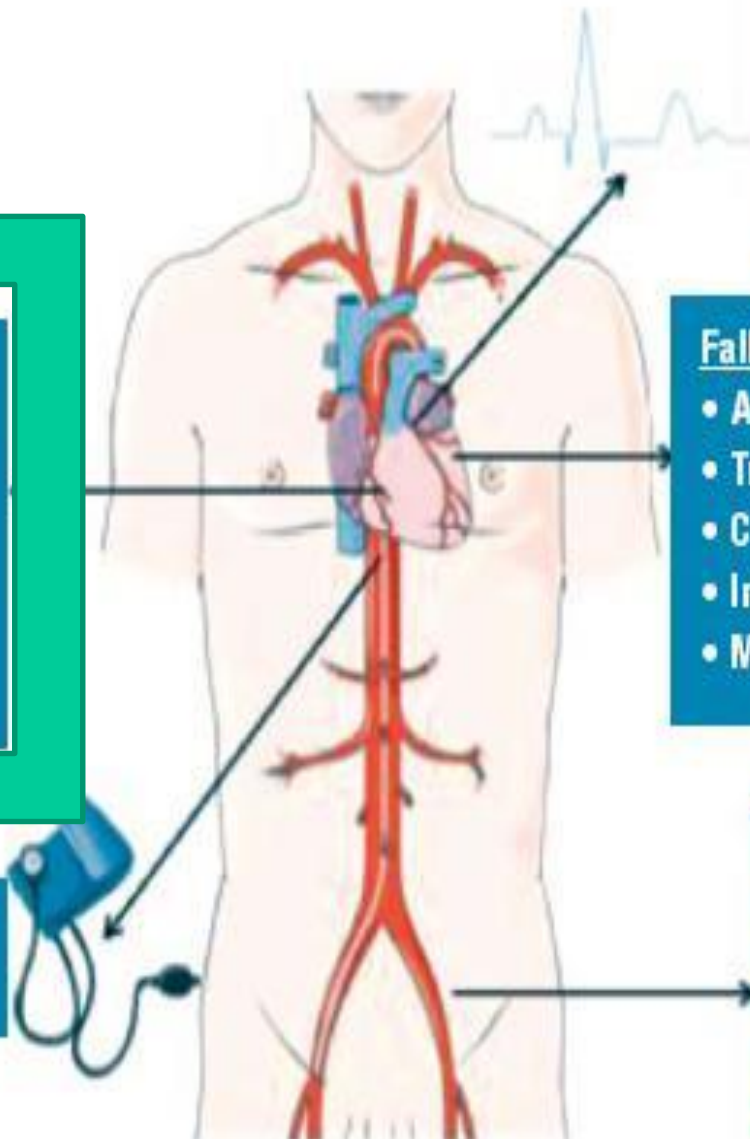
Citostáticos	Miocar- diopatía	Peri- carditis	Isquemia coronaria	Alteración ECG
Antraciclinas	+	+		+
Amsacrina	+		+	+
Alcaloides de la vinca			+	+
Ácido retinoico	+	+		
Bleomicina			+	
Busulfán	+			
Ciclofosfamida		+		
Cisplatino			+	+
Actinomicina-D		+		
Etopósido				+
Fluorouracilo			+	+
Ifosfamida				+
Interleucina	+	+		+
Interferón	+	+	+	+
Mostaza nitrogenada				+
Mitomicina-C				
Paclitaxel	+			+

Drogas quimioterapias mas frecuentemente cardiotoxica

- ISQUEMIA
 - 5 FLUOROURACILO
 - ALCALOIDES DE LA VINCA
 - BLEOMICINA
- DEPRESION MIOCARDICA
 - ANTRACICLINAS
 - DOXORRUBICINA (Adriamicina)
 - EPIRRUBICINA
 - IBARRUBICINA

QUIMIOTERAPICOS CARDIOTOXICOS MAS FRECUENTES

5-fluorouracilo



Isquemia cardíaca

- 5-Fluorouracilo
- Capecitabine
- Taxanos
- Alcaloides Vinca
- Bevacizumab

Hipertensión arterial

- Bevacizumab

Trastornos del ritmo

- Antraciclinas
- Taxanos
- Trióxido de arsénico

Falla cardíaca

- Antraciclinas
- Trastuzumab
- Ciclofosfamida en altas dosis
- Inhibidores de la tirosin kinasa
- Mitomicina C

Hipotensión arterial

- Etopósido
- Alemtuzumab
- Cetuxumab
- Rituximab
- IL2

ANTRACICLINAS

INSUFICIENCIA CARDIACA



TRASTUZUMAB

INSUFICIENCIA CARDIACA



CICLOFOSFAMIDA

EAP (en el TX MO)

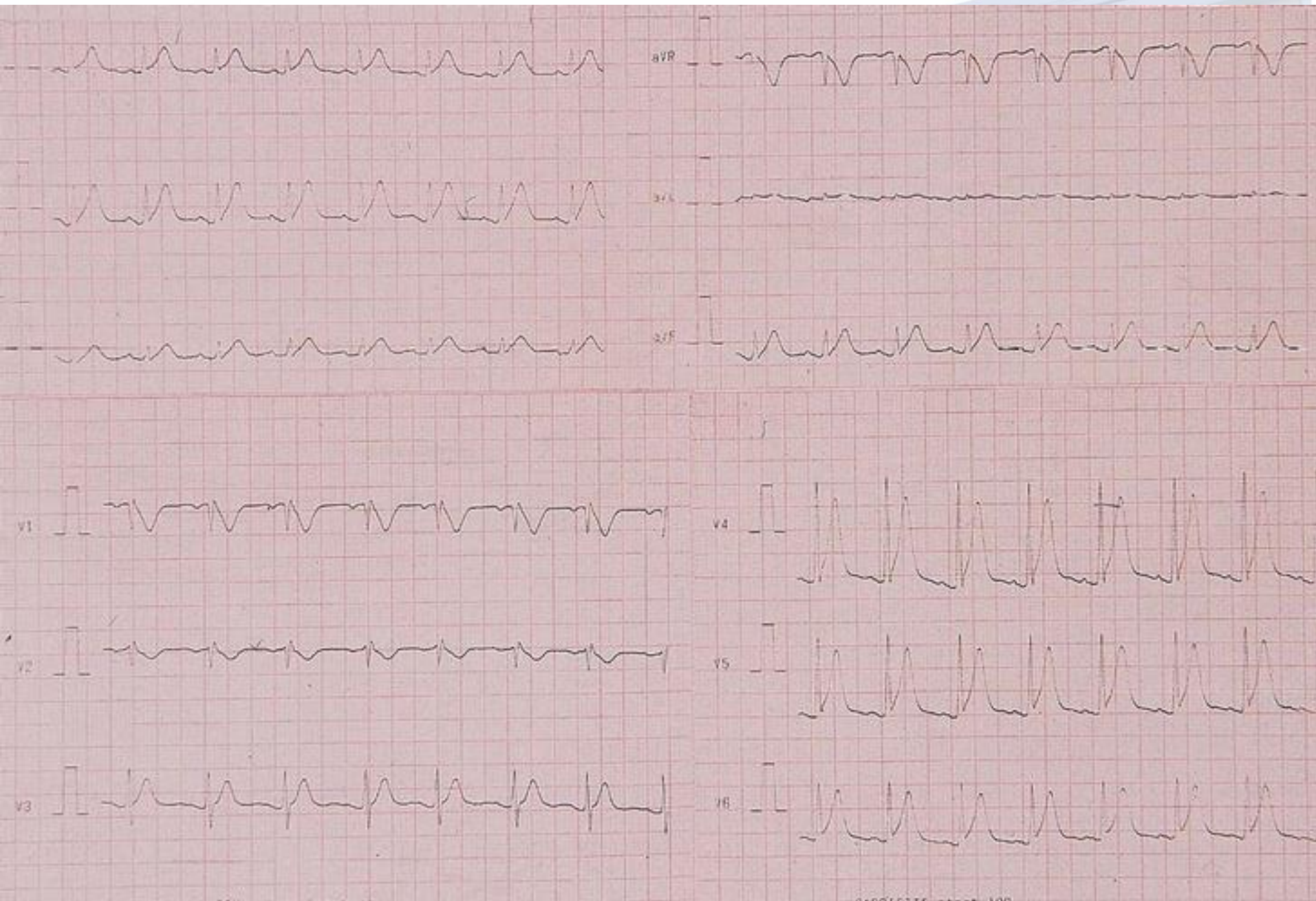


5-FU

DOLOR TORÁCICO

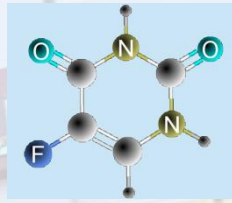
VASOESPASMO



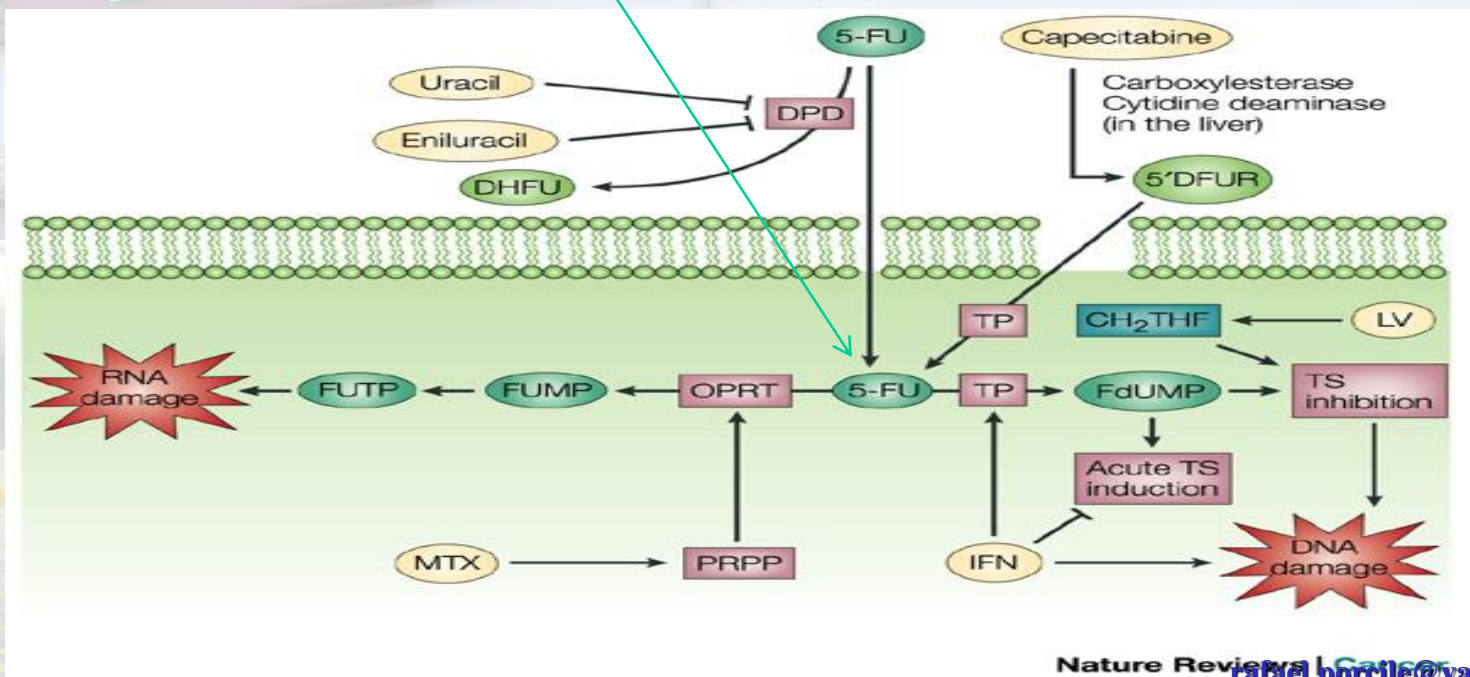




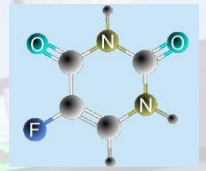
5-FLUOROURACILO



Mimetiza el tamaño y forma de la timina



5-FLUOROURACILO



Angina de pecho

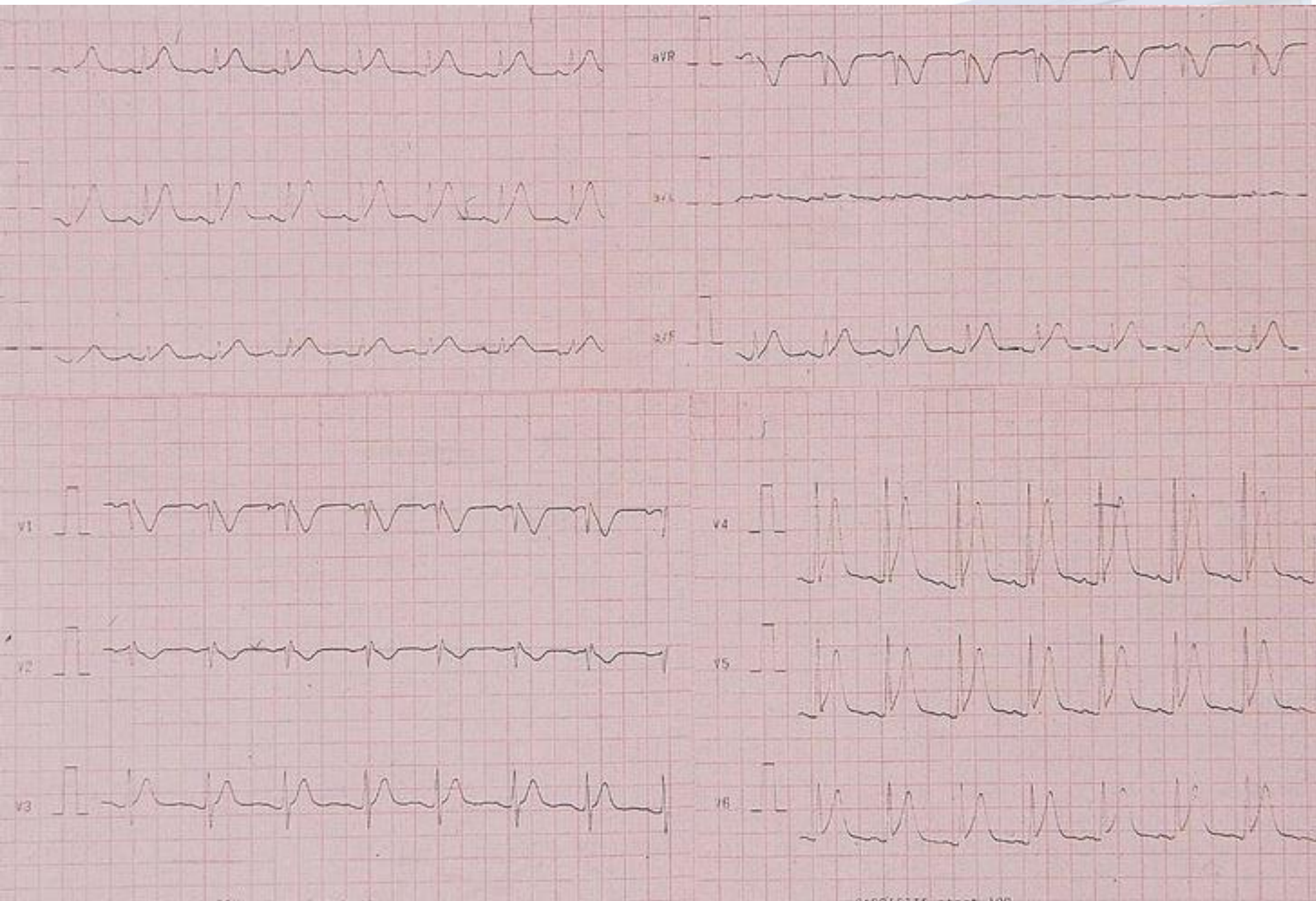
Vasculitis

Toxica?

Autoinmune?

Vasoespasmos

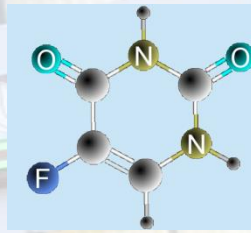




5-FLUOROURACILO

Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited

- Relacionada infusión continua
- Dentro de las 72 hs del primer ciclo
- 45% de los paciente angina de pecho
- 22% desarrollan algún grado de daño miocárdico desde la simple elevación enzimática hasta el infarto de miocardio



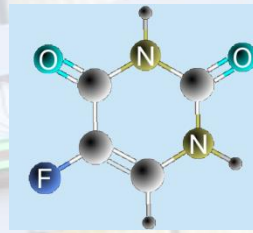
5-FLUOROURACILO

The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiopathy.

- La existencia de **distintos mecanismos** y posibles factores pre disponentes hace muy **difícil identificar a los pacientes con mayor riesgo** a desarrollar estos efectos secundarios



5-FLUOROURACILO



Angina en relación con 5-fluorouracilo

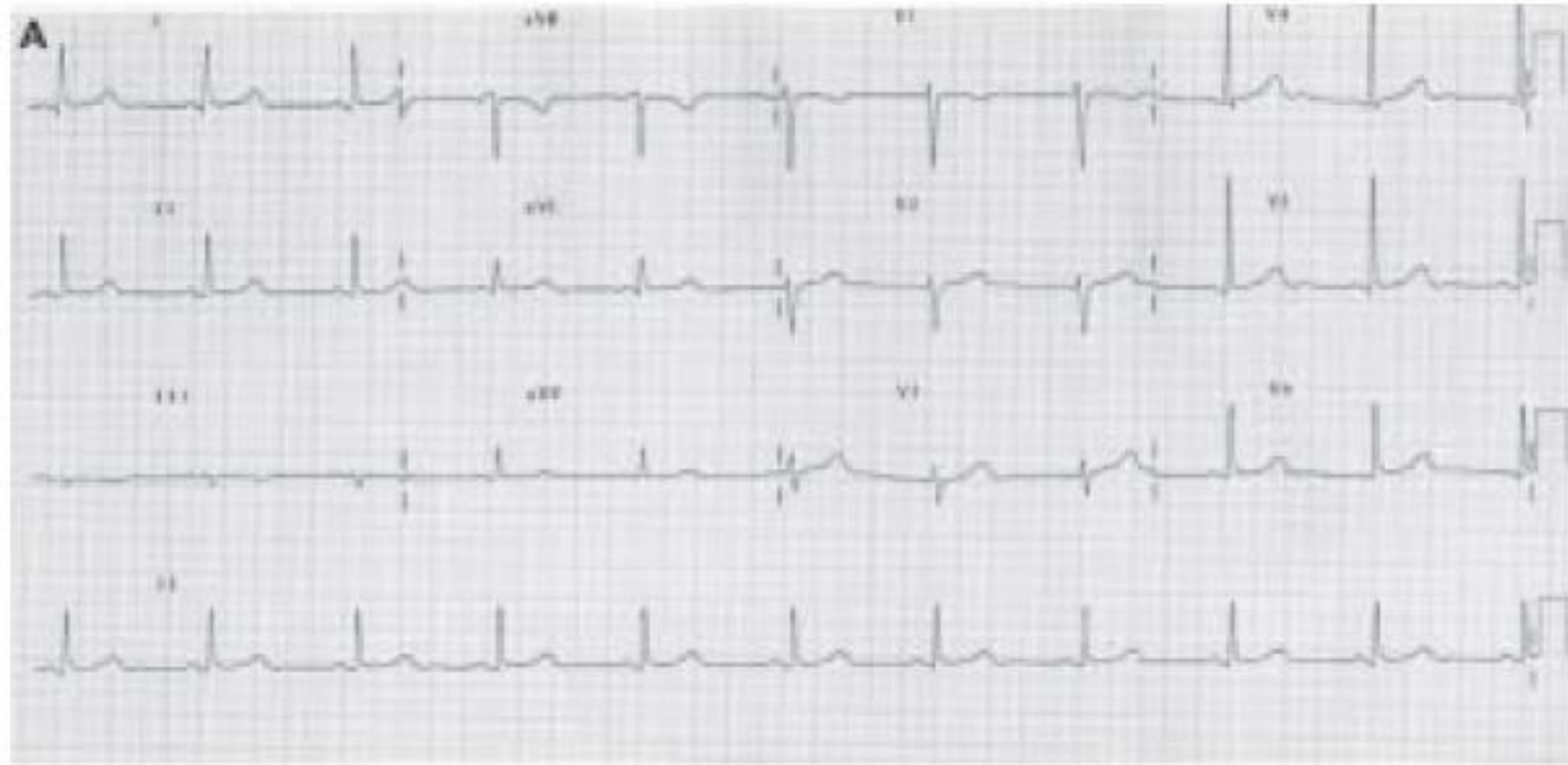
- Daño endotelial con efecto máximo en los primeros 3 días **POSIBLEMENTE AUTOINMUNE**
- Efecto tóxico isquémico por fluoroacetato en el ciclo de Krebs
- Vasoespasmo



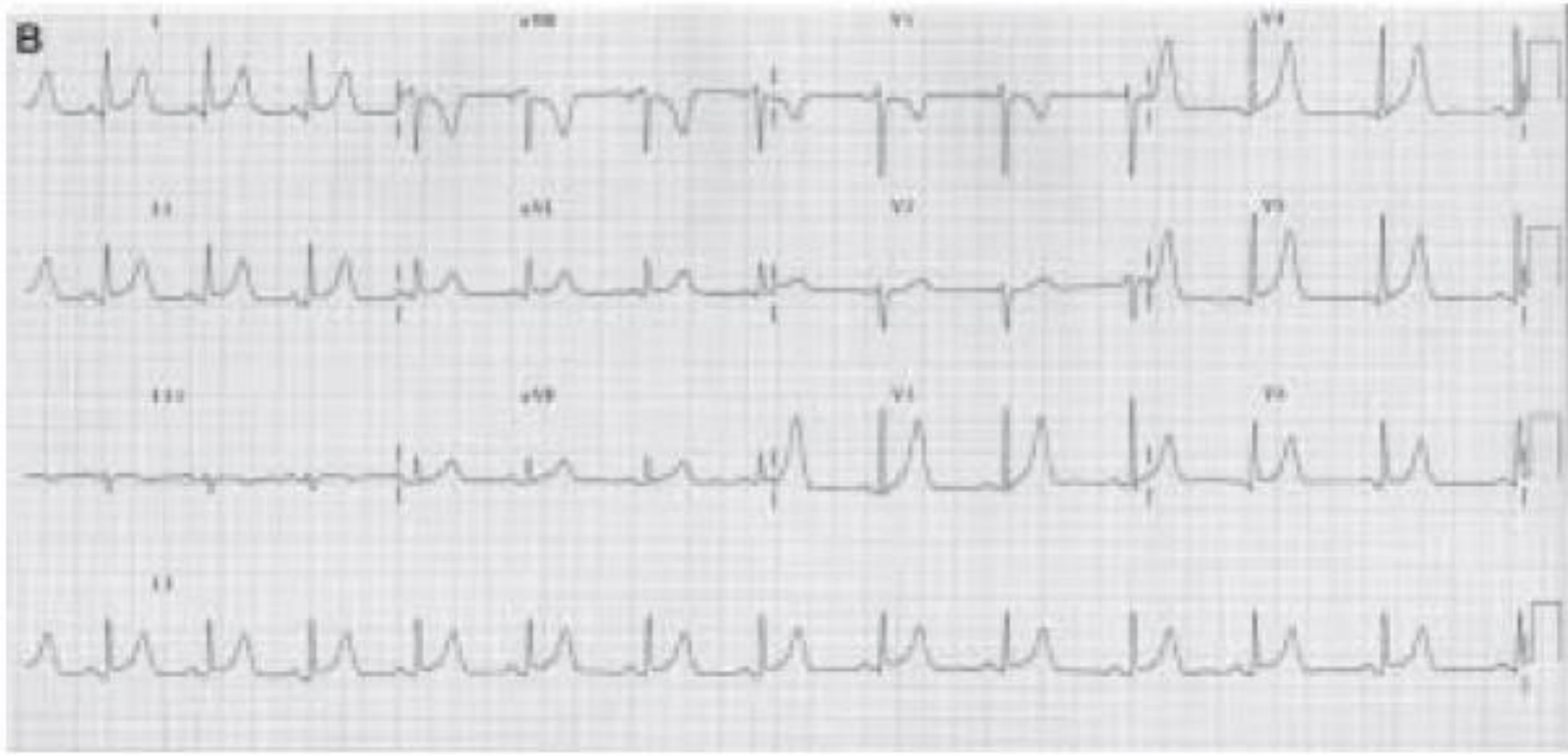
Caso 1

Paciente de sexo femenino de 39 años, sin antecedentes cardiovasculares, portadora de un carcinoma de cuello uterino epidermoide escasamente diferenciado con metástasis óseas en la columna lumbosacra y las crestas ilíacas. Como otros antecedentes presentaba cefalea crónica en tratamiento con ergotamina. Durante el primer ciclo de quimioterapia con 5-fluorouracilo evolucionó con dolor precordial intenso.

ECG basal de la paciente.



ECG durante la infusión de 5-fluorouracilo.



En el electrocardiograma (ECG) se observó elevación del ST en la cara anterior, que no respondió a la nitroglicerina y sólo luego del agregado de diltiazem endovenoso se resolvieron los síntomas y los cambios eléctricos. Posteriormente evolucionó con nuevos episodios anginosos recurrentes y refractarios al tratamiento, con nueva alteración en el ECG, sin elevación de troponina T. El ecocardiograma fuera de los episodios de dolor era normal. Ante la persistencia de la sintomatología y los cambios del ECG, se decidió realizar CCG que evidenció arterias coronarias angiográficamente normales

Caso 2

Paciente de 60 años, con múltiples factores de riesgo (hipertensión arterial, dislipidemia y ex tabaquismo), antecedentes de angina crónica estable, clase funcional II y dos neoplasias e intervenciones: nefrectomía por carcinoma renal derecho, esofagectomía total y gastrectomía parcial por cáncer de la unión esofagogástrica. A los dos días posteriores del inicio del tratamiento con 5-fluorouracilo presentó dolor precordial intenso opresivo, sin cambios en el ECG ni marcadores enzimáticos, asociado con hipotensión..

Se realizó estudio de perfusión miocárdica NORMAL y fue tratado con atenolol, clopidogrel, diltiazem, aspirina y alopurinol.

Al reiniciar la infusión presentó un nuevo episodio de dolor, en este caso con cambios en el ECG (elevación del ST en cara lateral), con troponina T negativa.

Se interpretó como una angina inestable progresiva de moderado riesgo, asociada con el uso de fluorouracilo.

En la coronariografía se observaron lesión severa, la descendente anterior (DA), y múltiples lesiones en otras arterias.

Por la gravedad de su enfermedad oncológica se descartó la cirugía y se decidió realizar angioplastia en la DA

Medicado con dosis altas de bloqueantes cálcicos pudo continuar luego con el tratamiento quimioterapéutico. Al año presentó nuevamente episodio de angor prolongado con cambios similares a los de los episodios previos y marcadores enzimáticos negativos. Se realizó CCG que evidenció *stent* permeable en la DA, sin cambios en el resto de las lesiones

Antraciclina



Antraciclina



* Como hacer el autoexamen frente al espejo



* Como hacer el autoexamen acostada:



RECORDA:

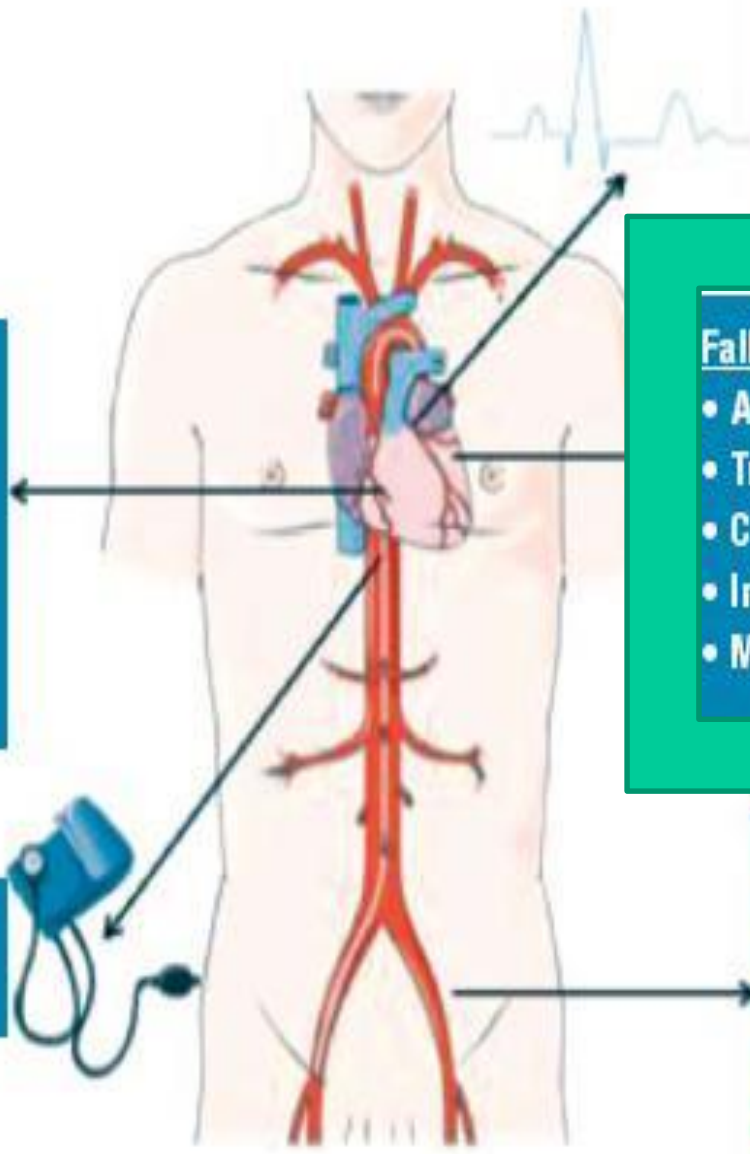
Detectar precozmente el Cáncer de Mama puede salvar tu vida.

✚ La inclusión de las antraciclina y en la actualidad de los taxanos han desplazado al CMF de la primera línea de tto del CMM

✚ Fármacos

✚ Antraciclina

rafael.porcile@vaneduc.edu.ar



Trastornos del ritmo

- Antraciclinas
- Taxanos
- Trióxido de arsénico

Isquemia cardíaca

- 5-Fluorouracilo
- Capecitabine
- Taxanos
- Alcaloides Vinca
- Bevacizumab

Falla cardíaca

- Antraciclinas
- Trastuzumab
- Ciclofosfamida en altas dosis
- Inhibidores de la tirosin kinasa
- Mitomicina C

Hipertensión arterial

- Bevacizumab

Hipotensión arterial

- Etopósido
- Alemtuzumab
- Cetuxumab
- Rituximab
- IL2

ANTRACICLINAS

INSUFICIENCIA CARDIACA



TRASTUZUMAB

INSUFICIENCIA CARDIACA



CICLOFOSFAMIDA

EAP (en el TX MO)



5-FU

DOLOR TORÁCICO

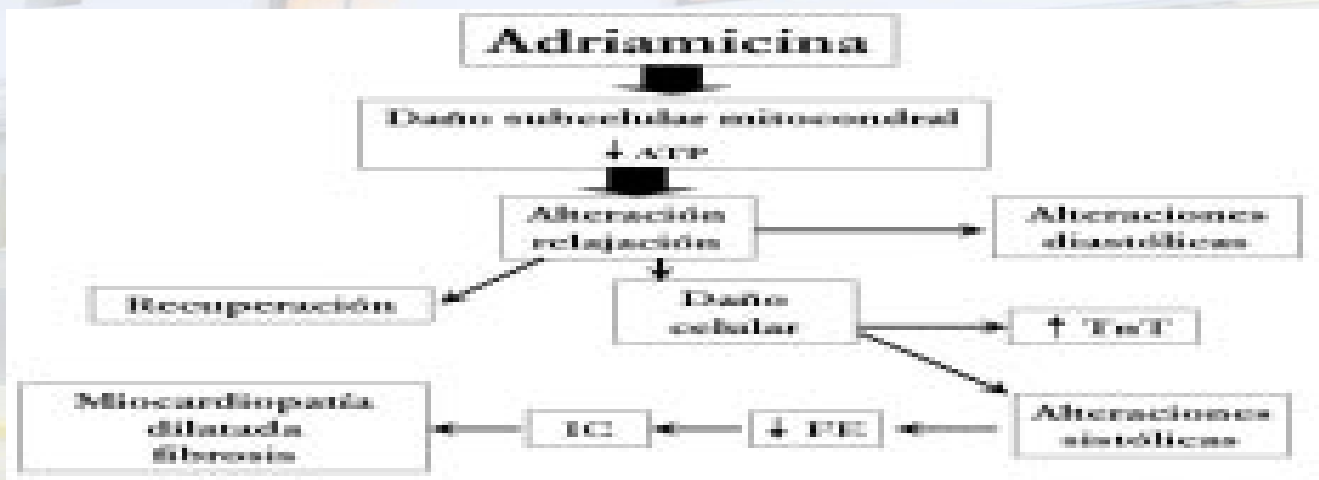
VASOESPASMO



	R_4	R_{14}	Otros	N
Daunorrubicina	OCH_3	H		2
Epirubicina	OCH_3	OH	isómero 4'epi	5
Epidaunorrubicina	OCH_3	H	isómero 4'epi	5
13-DHED	OCH_3	H	isómero 4'epi $R_{13} = OH$	
Idarrubicina	H	H		5

ANTRACICLINAS

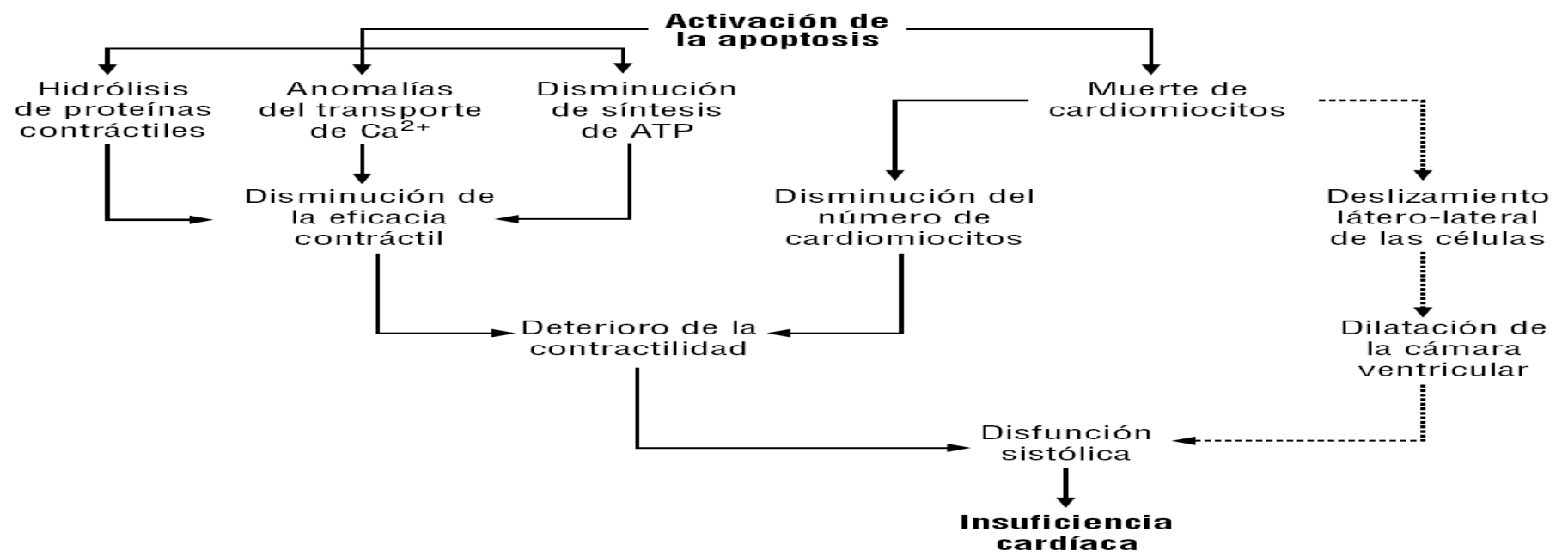
- Los antraciclínicos actúan sobre la cadena respiratoria mitocondrial con menor producción de energía **DAÑO SUBCELULAR MITOCONDRIAL**
- Dificultad de la relajación con la consiguiente alteración de la función sistodiastolica



ANTRACICLINAS

El proceso toxico involucra stress oxidativo y finalmente

APOPTOSIS



ANTRACICLINAS

Cardiac side-effects of cancer chemotherapy.

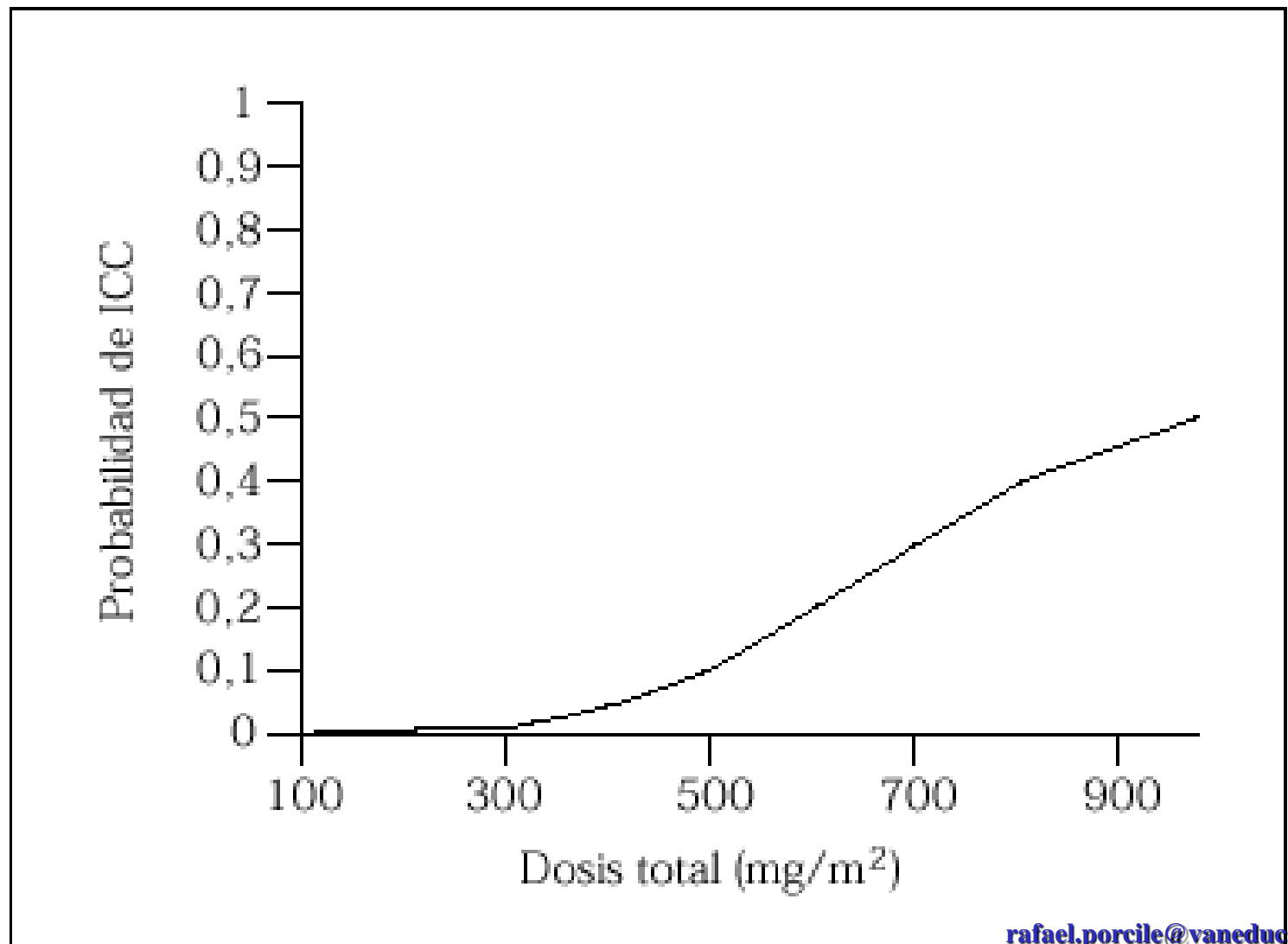
Early detection

-Tissue Doppler imaging

-Strain rate echocardiography

-Serial troponin and/or NT-proBNP levels

Probabilidad de daño cardíaco en relación con la dosis acumulativa de doxorubicina. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.



ANTRACICLINAS

Hasta el **40%** de los casos
pueden presentar algún grado
de deterioro de la fracción de
eyección

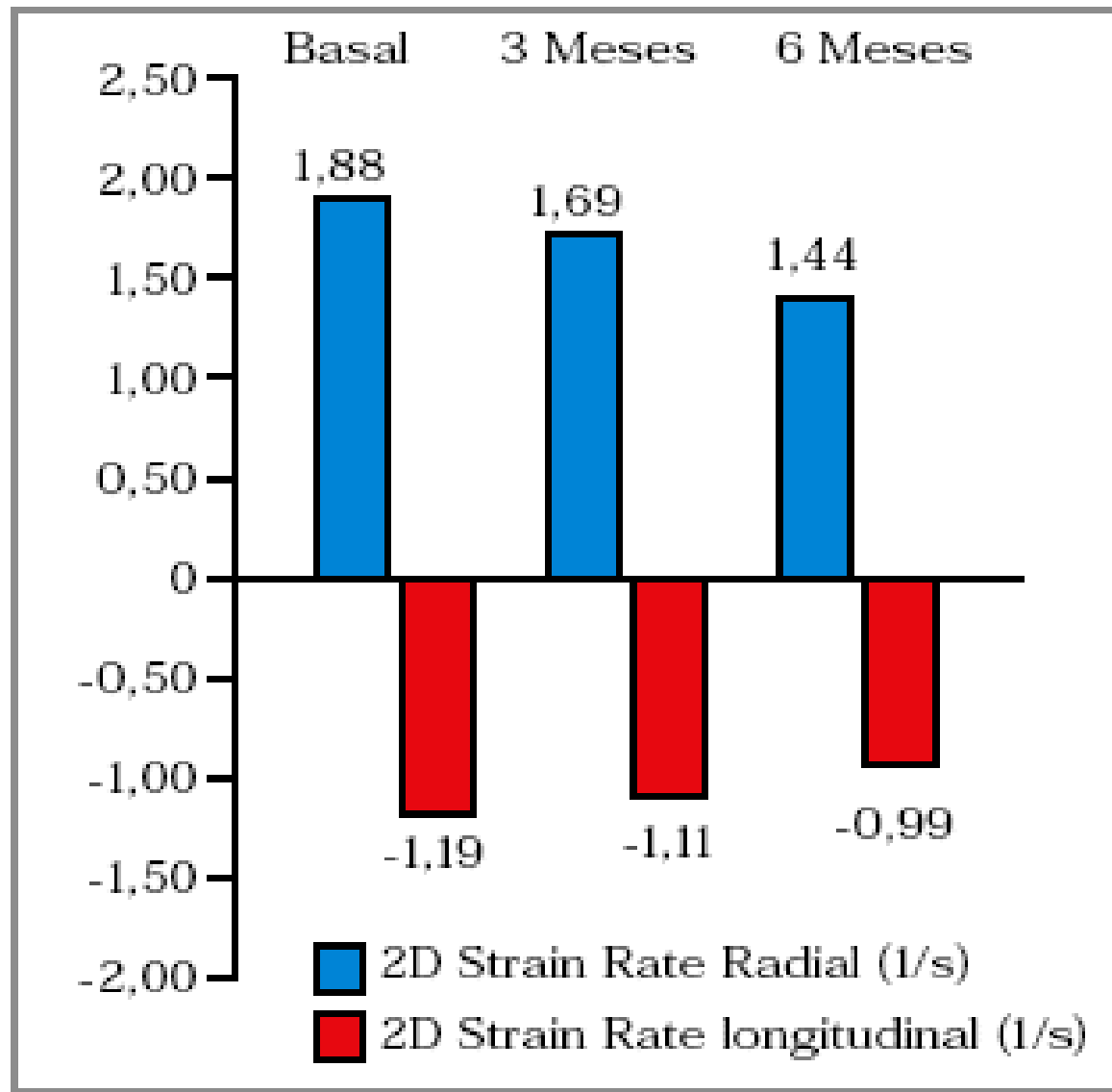


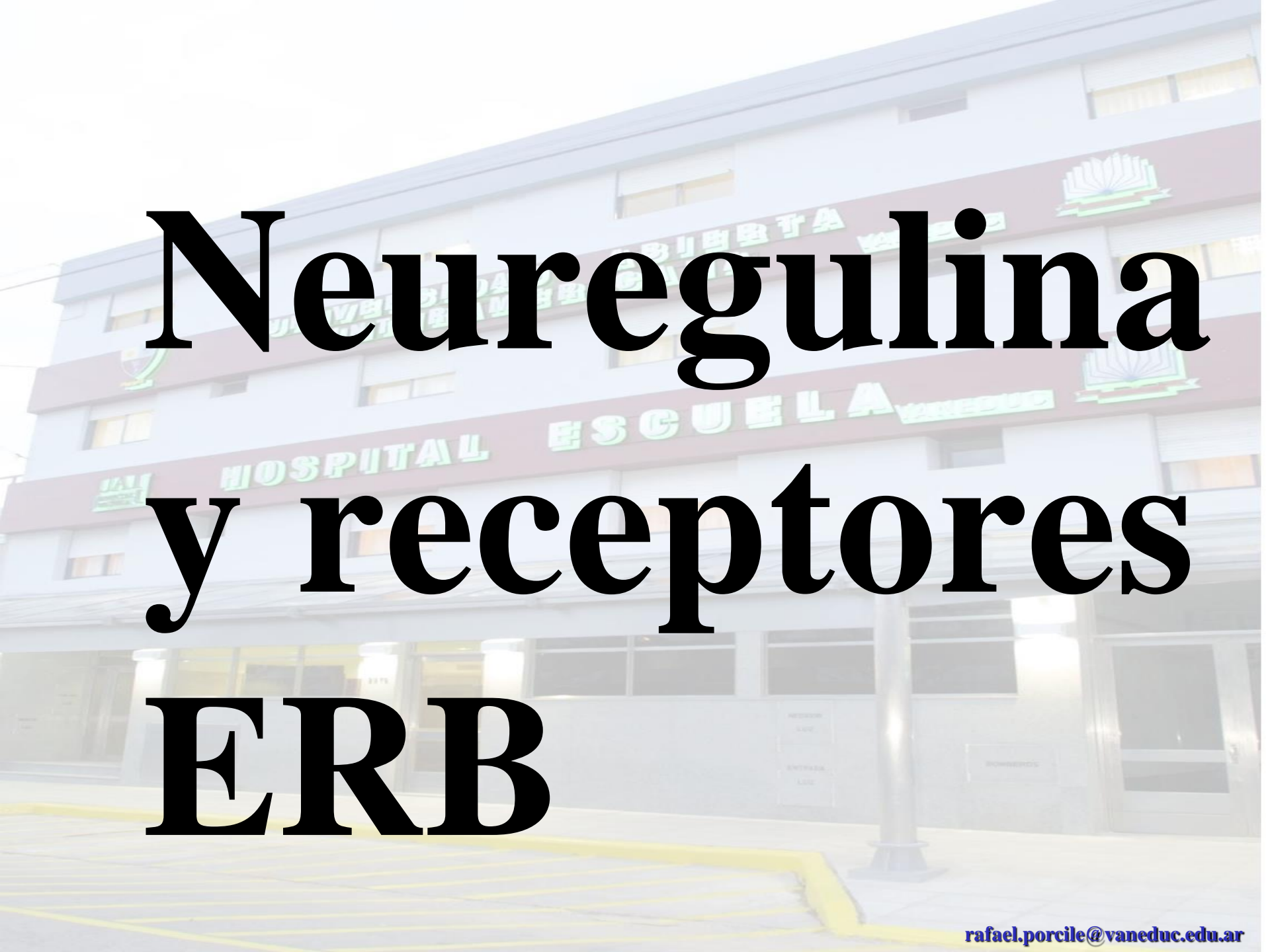
ANTRACICLINAS

Cariotoxicidad **subaguda y crónica**

- Meses o años después de la administración
- Mortalidad del 50% a los 2 años

FIGURA N° 2
Variación del Strain Rate radial y longitudinal en 6 meses de tratamiento.





Neuregulina y receptores ERB

Las neuregulinas son una familia de cuatro proteínas estructuralmente relacionadas que forman parte de la familia del EGF de las proteínas. Se ha demostrado que estas proteínas cumplen diversas funciones en el desarrollo del sistema nervioso y que desempeñan múltiples funciones esenciales en la embriogénesis de vertebrados, entre ellas: el desarrollo cardíaco, las células de Schwann y la diferenciación de los oligodendrocitos, algunos aspectos del desarrollo neuronal, así como la formación de las sinapsis neuromusculares

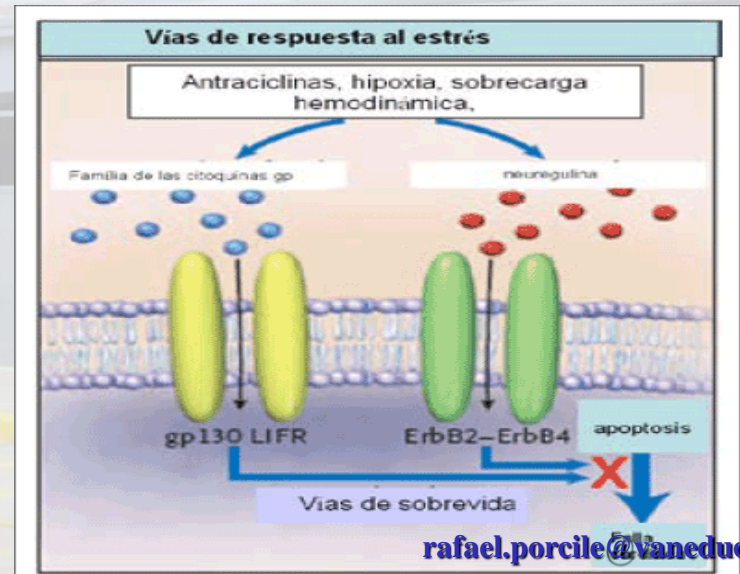
- Neuregulina y receptores ERB

Receptores ErbB

receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o ErbB

Receptores ErbB y carcinogénesis

Toda esta familia de receptores **está implicada en la carcinogénesis, particularmente EGFR y HER2**



La amplificación de HER2 en el
cáncer de mama se observa en el
25% al 30% de los casos, además
de correlacionarse con la sobrevida
libre de enfermedad y la sobrevida
global reducidas

Slamon DJ, Clark GM, Wong SG. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. Science. 1987; 235 (4785): 177-82

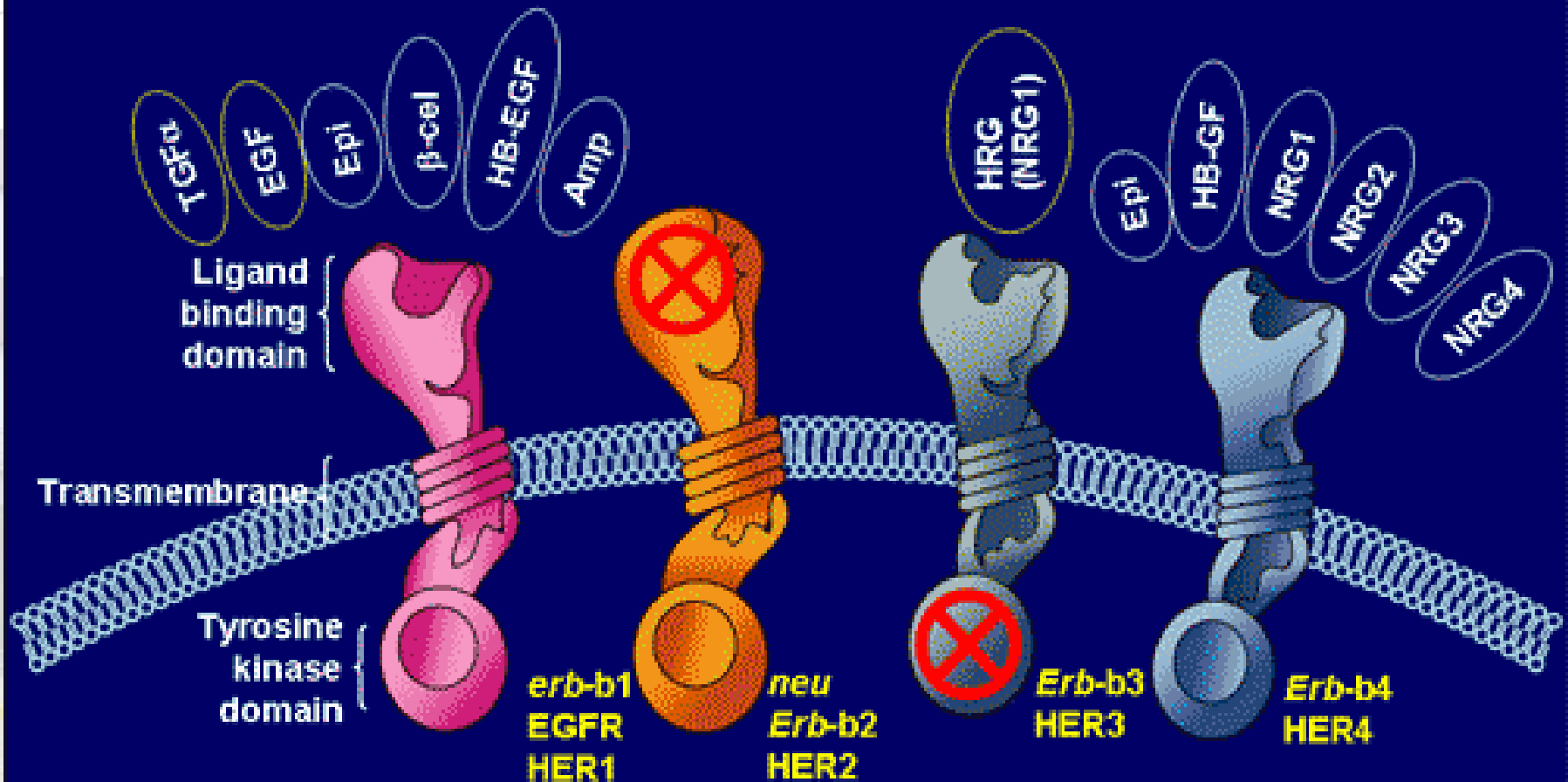
Receptores ErbB

Receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la Neuregulina 1

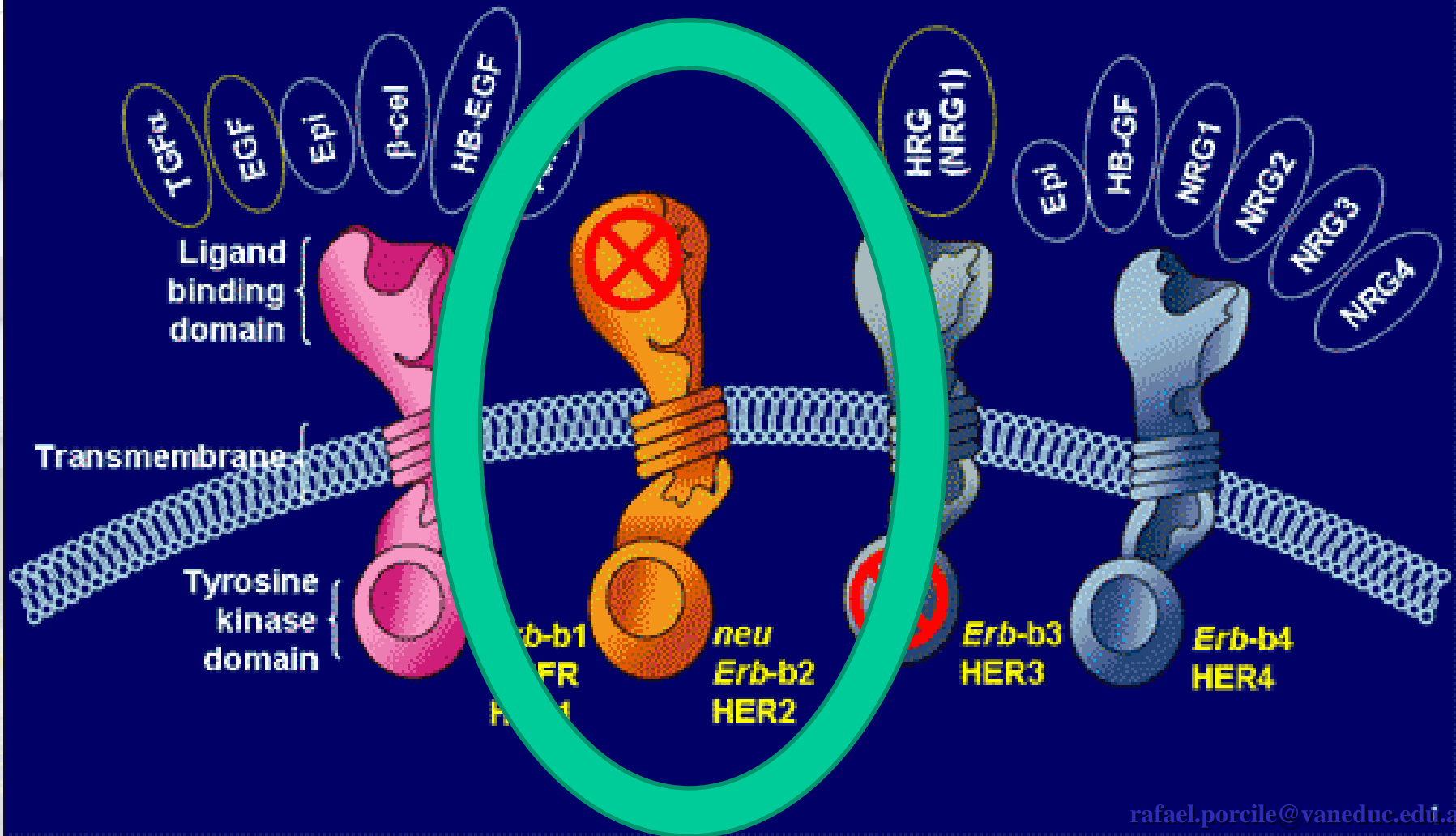
- * Fosforilación de residuos específicos de tirosina en el citoplasma.
- * Activación del crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la migración celular

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (ERBB2) es una glicoproteína transmembrana. Mediador importantes del crecimiento celular. Se sobre-expresa en el 25-30% de los cánceres de mama humanos. Es un marcador predictivo de mal pronóstico en la enfermedad metastásica. Durante los últimos años se han desarrollado nuevas terapias dirigidas a células tumorales mediante el bloqueo de HER-2 en la superficie celular de las células tumorales, inhibiendo así el crecimiento.

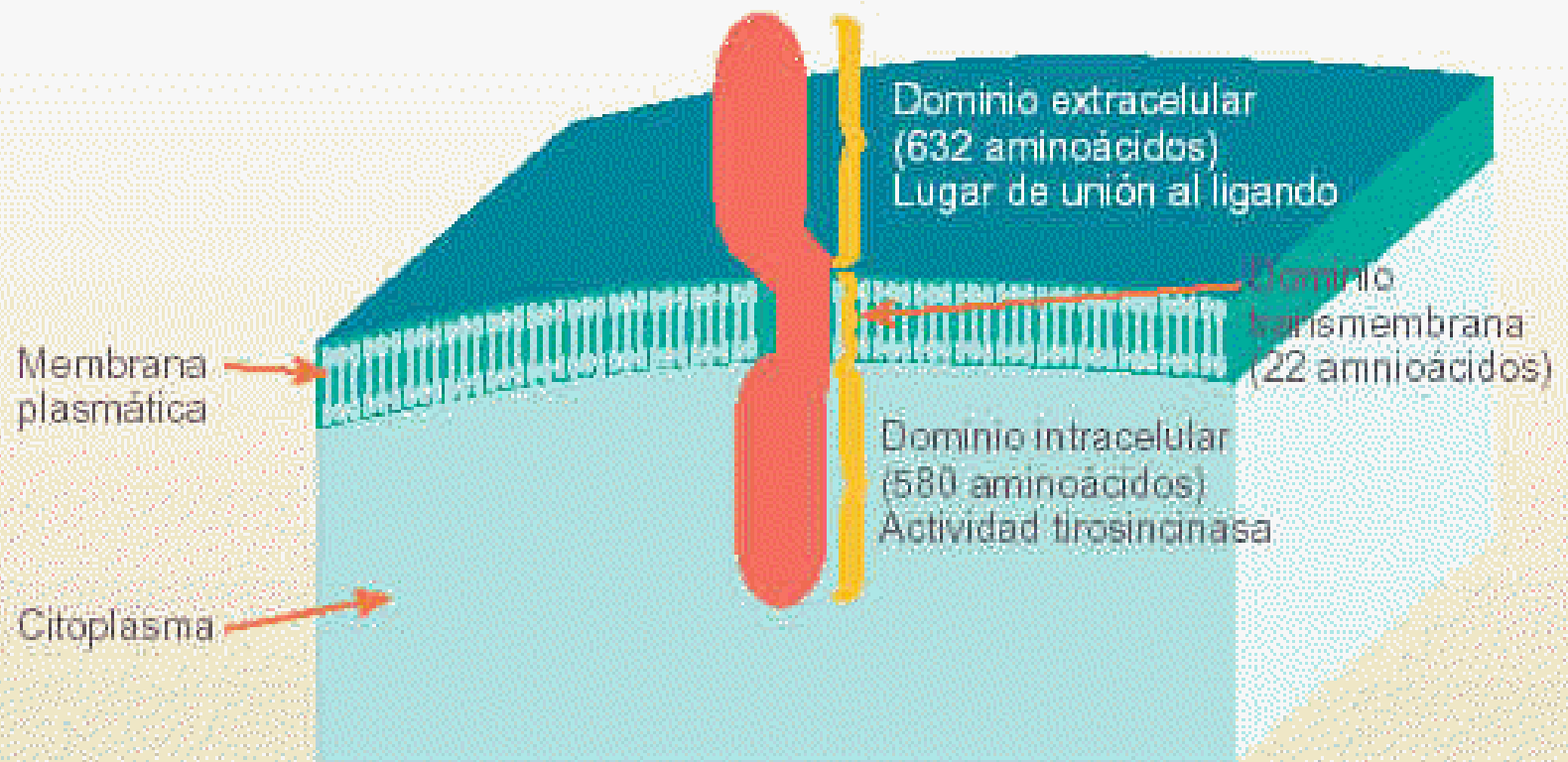
The HER Family



The HER Family



Modelo de la proteína HER2

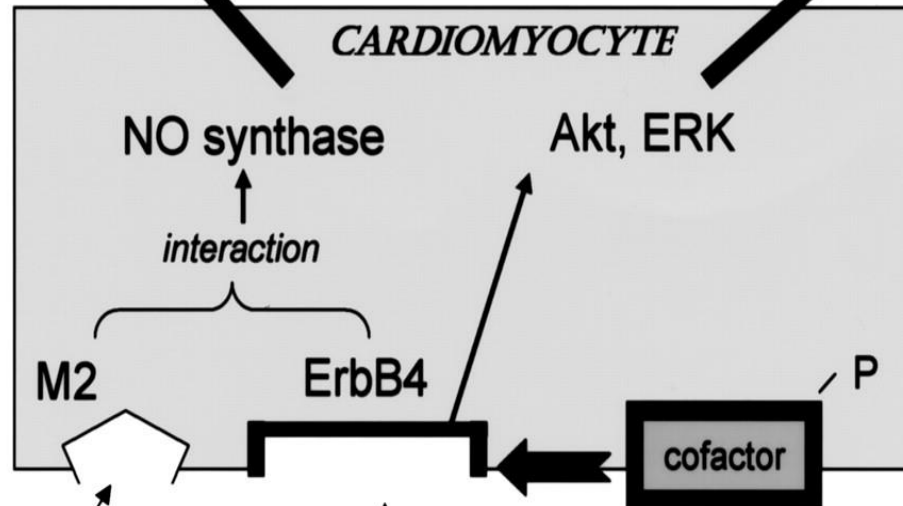


CONTRACTILITY

CELL GROWTH

anti-adrenergic effects

anti-apoptotic effects
pro-hypertrophic effects



acetylcholine

neuregulin-1

Herceptin

angiotensin II

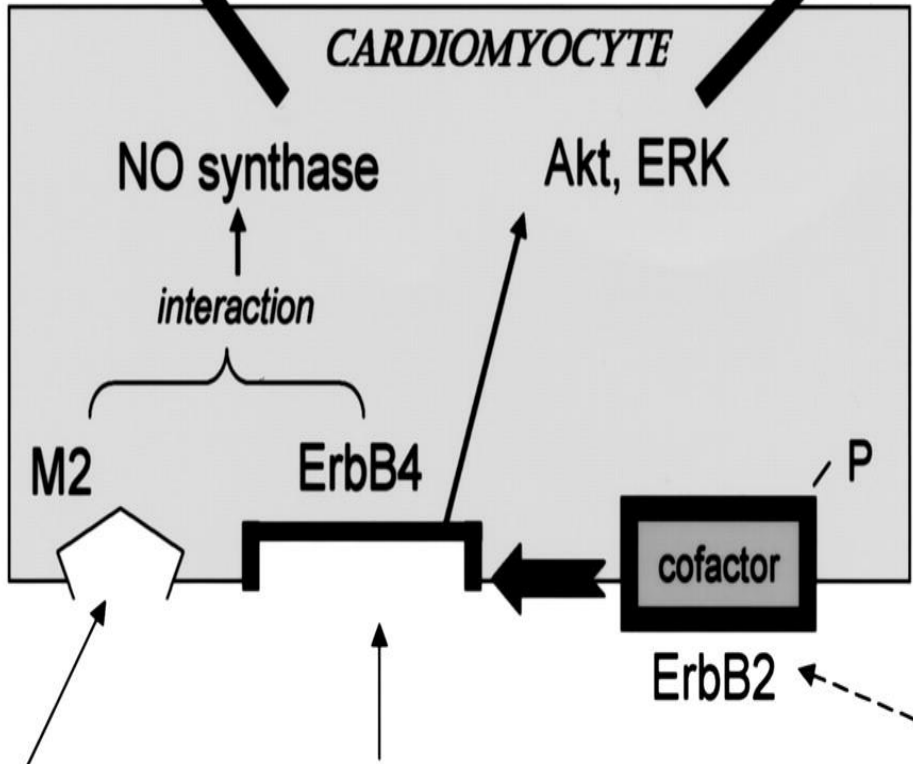
endothelin-1

Lemmens K et al. *Circulation* 2007;116:954-960

epinephrine

mechanical strain

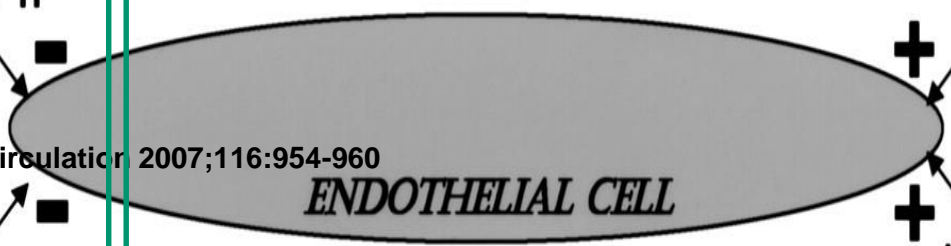
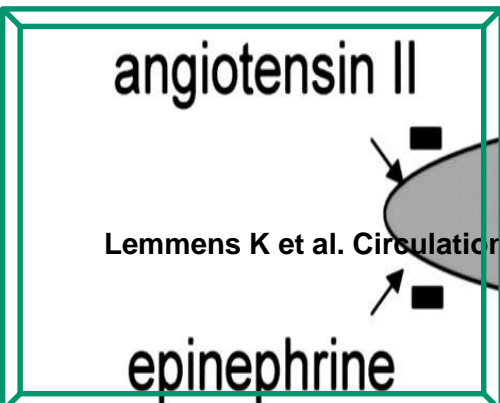
pro-hypertrophic effects



acetylcholine

neuregulin-1

Herceptin



endothelin-1

mechanical strain

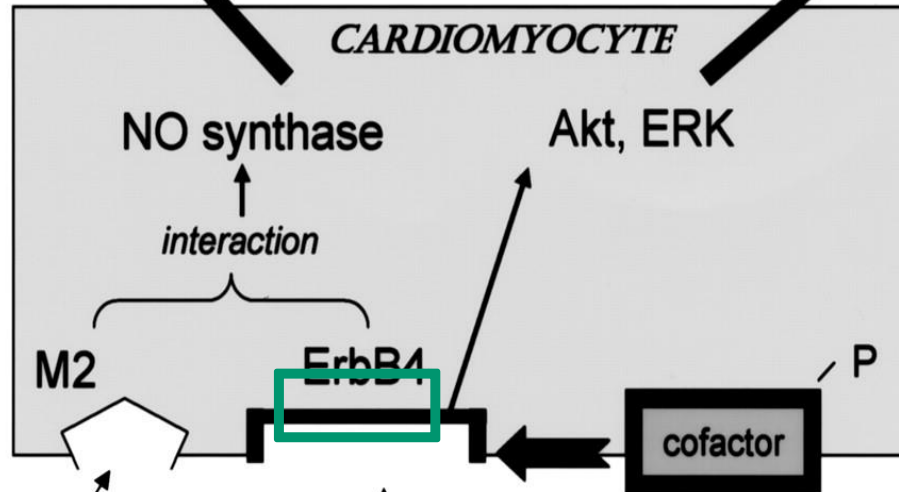
rafael.porcile@vameduc.edu.ar

CONTRACTILITY

anti-adrenergic effects

CELL GROWTH

anti-apoptotic effects
pro-hypertrophic effect



acetylcholine

neuregulin-1

Herceptin

angiotensin II

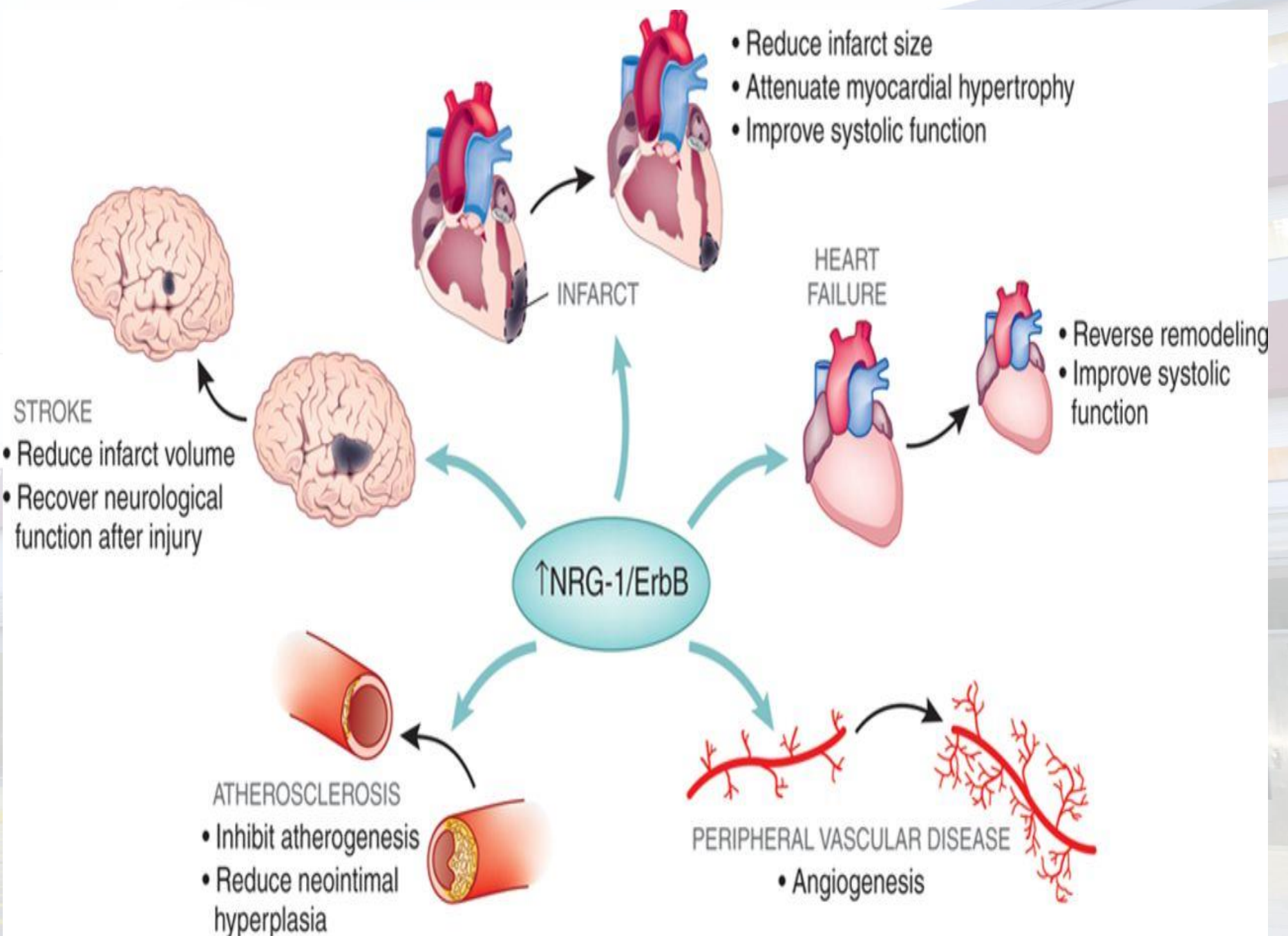
Lemmens K et al. Circulation 2007;116:954-960

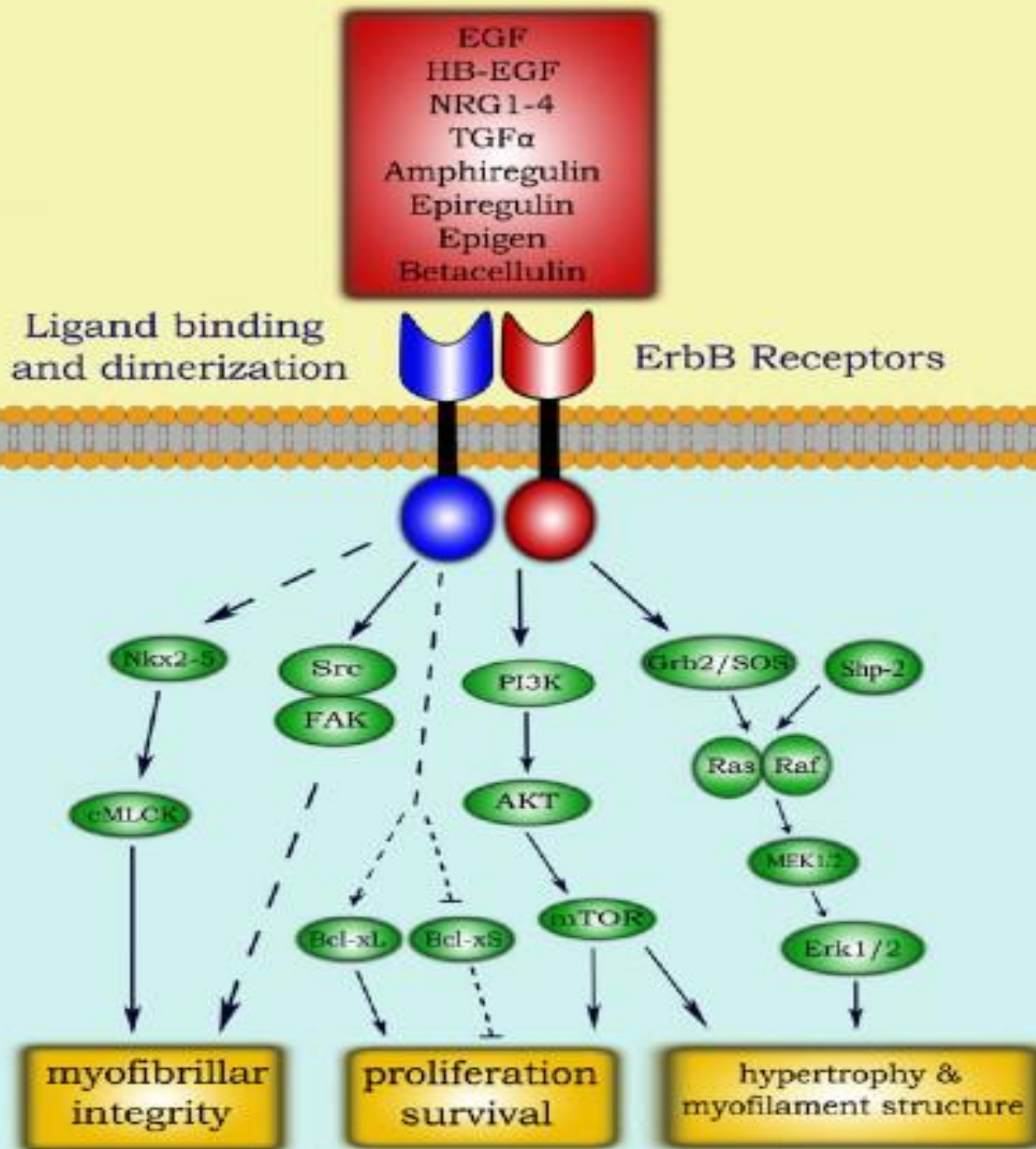
epinephrine

endothelin-1

mechanical strain

ENDOTHELIAL CELL



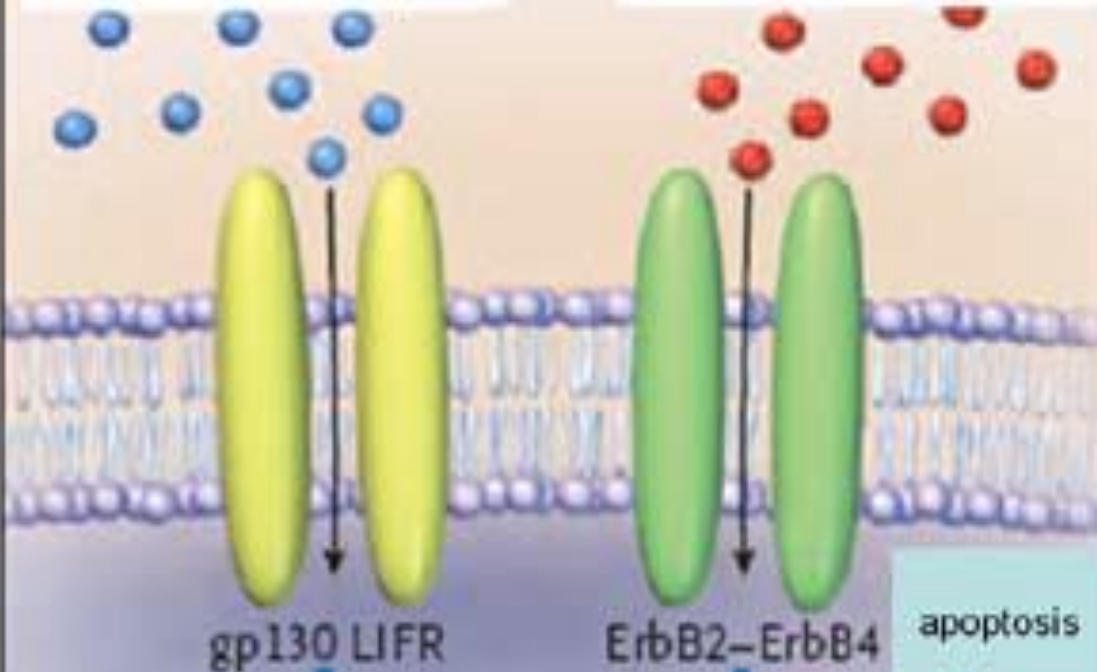


Vías de respuesta al estrés

Antraciclinas, hipoxia, sobrecarga hemodinámica,

Familia de las citoquinas gp

neuregulina



Vías de supervivencia

Falla cardíaca

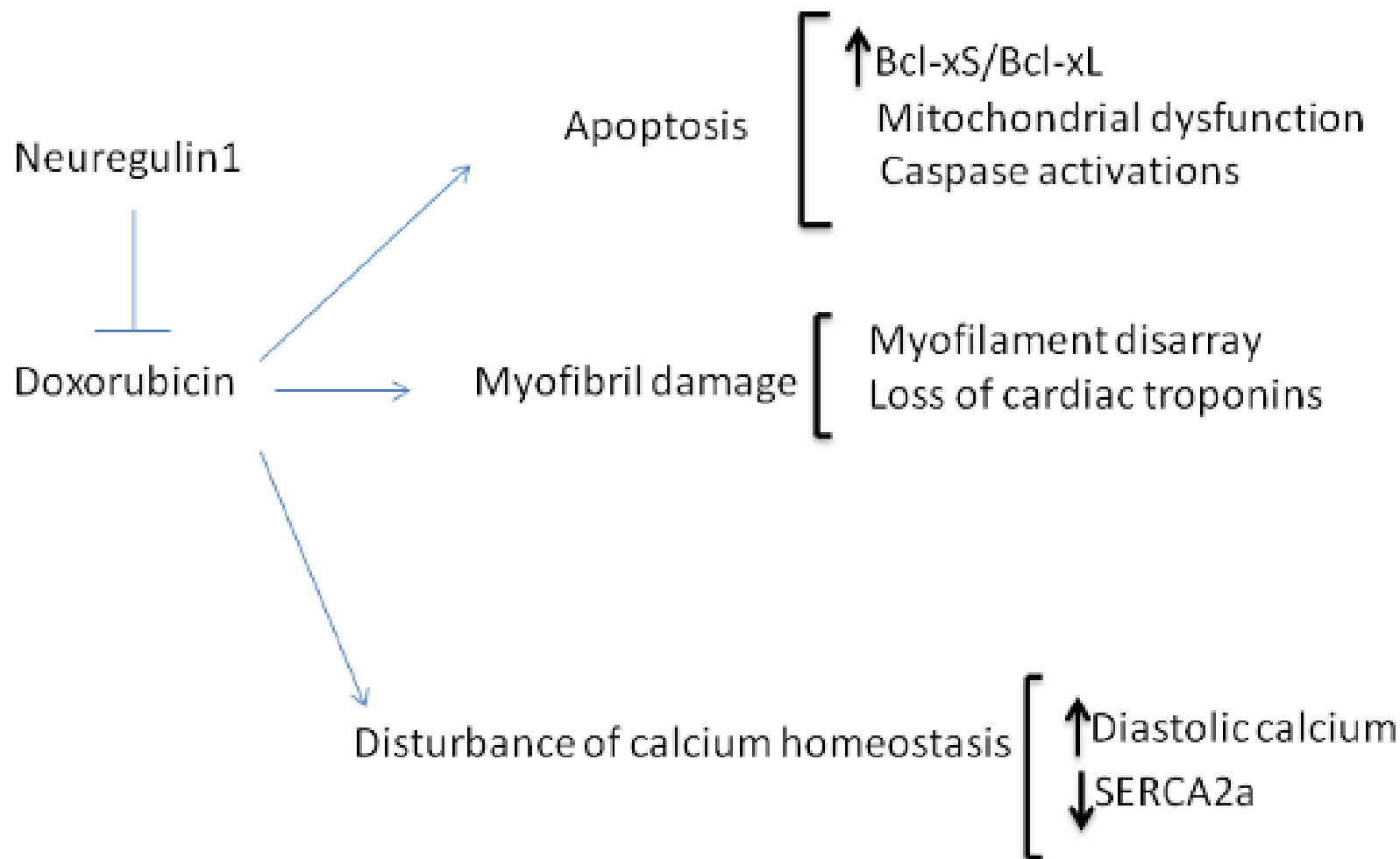
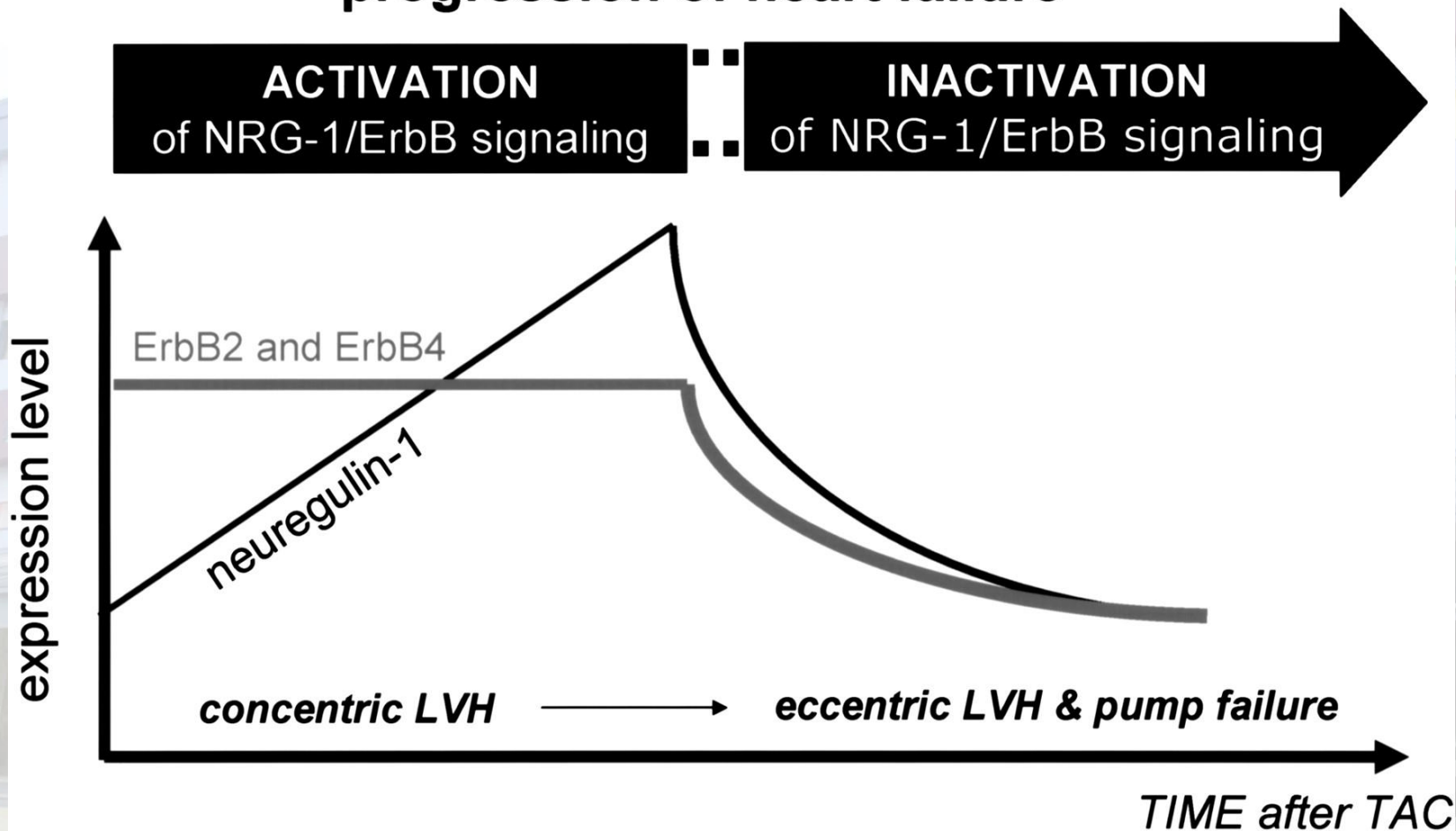


Figure 4. Role of NRG-1 in the pathogenesis of heart failure.

progression of heart failure



Lemmens K et al. *Circulation* 2007;116:954-960

En las situaciones de disfunción miocárdica hay bajos niveles de ErbB, con elevación de los mismos tras mejora del funcionamiento cardiaco con tratamiento convencional efectivo

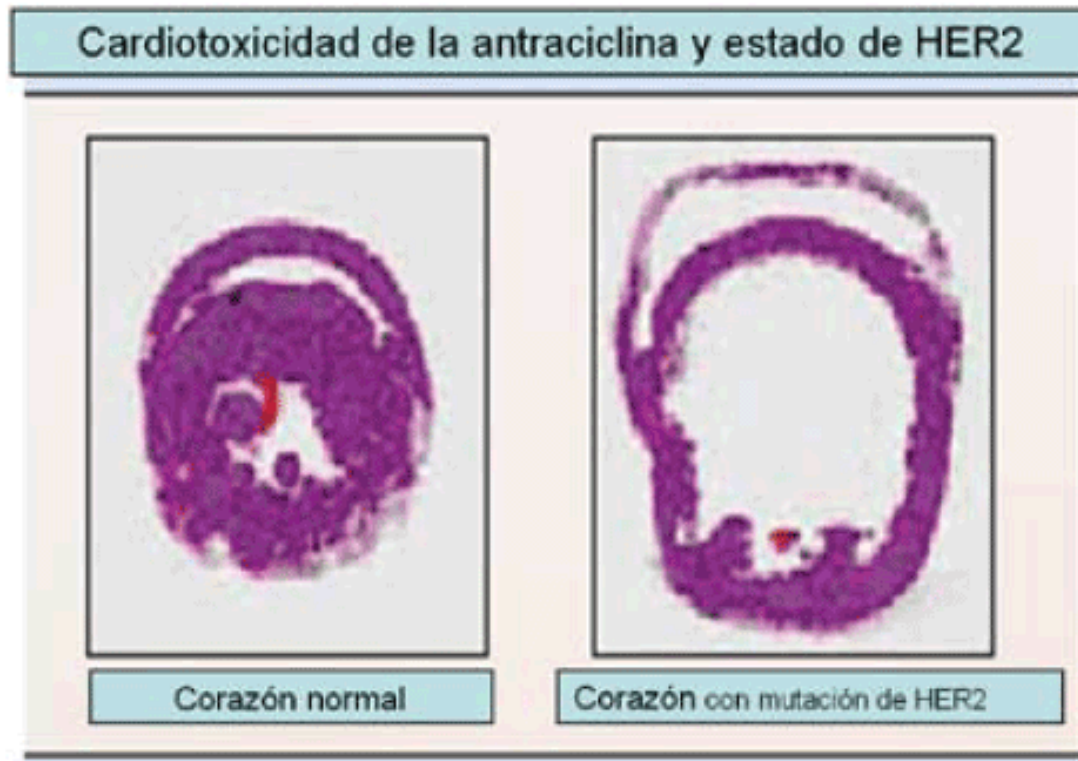


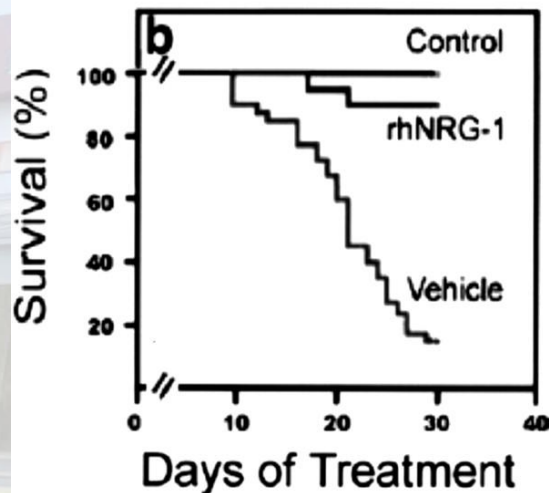
Fig. 2 - Desarrollo de dilatación cardiaca potencializada en rata con mutación de ErbB en respuesta a la exposición a antraciclinas. Cortes transversales de corazón de ratas con ErbB2 normal y con mutación de ErbB2, documentando que la pérdida de función de ErbB2 potencializa el riesgo de cardiotoxicidad, con dilatación cardiaca significativa tras stress cardiaco (en este caso, uso de antraciclina). Fuente: Chien, KR²⁴. rafael.porcile@vandeduc.edu.ar

Figure 5. Effects of activation and inactivation of NRG-1/ErbB signaling on cardiac function.

CHANGING CARDIAC NRG-1/ErbB SIGNALING

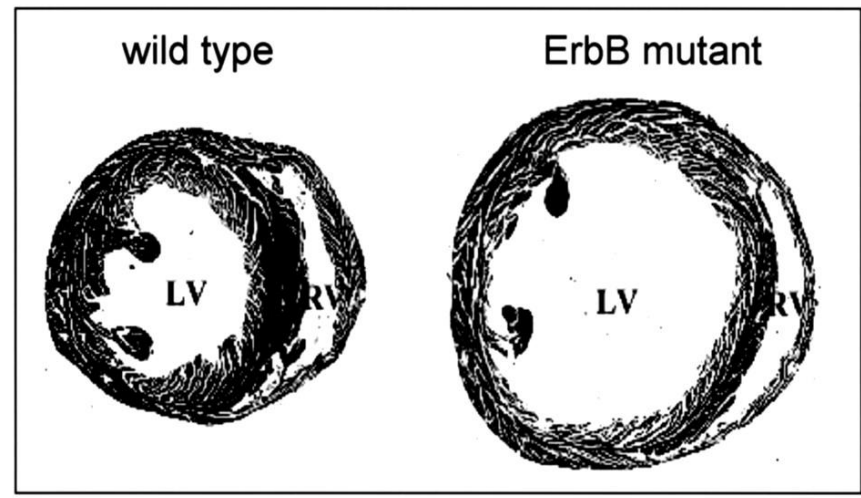
ACTIVATION

improved cardiac function and survival in heart failure



INACTIVATION

increased risk for development of heart failure



Lemmens K et al. Circulation 2007;116:954-960

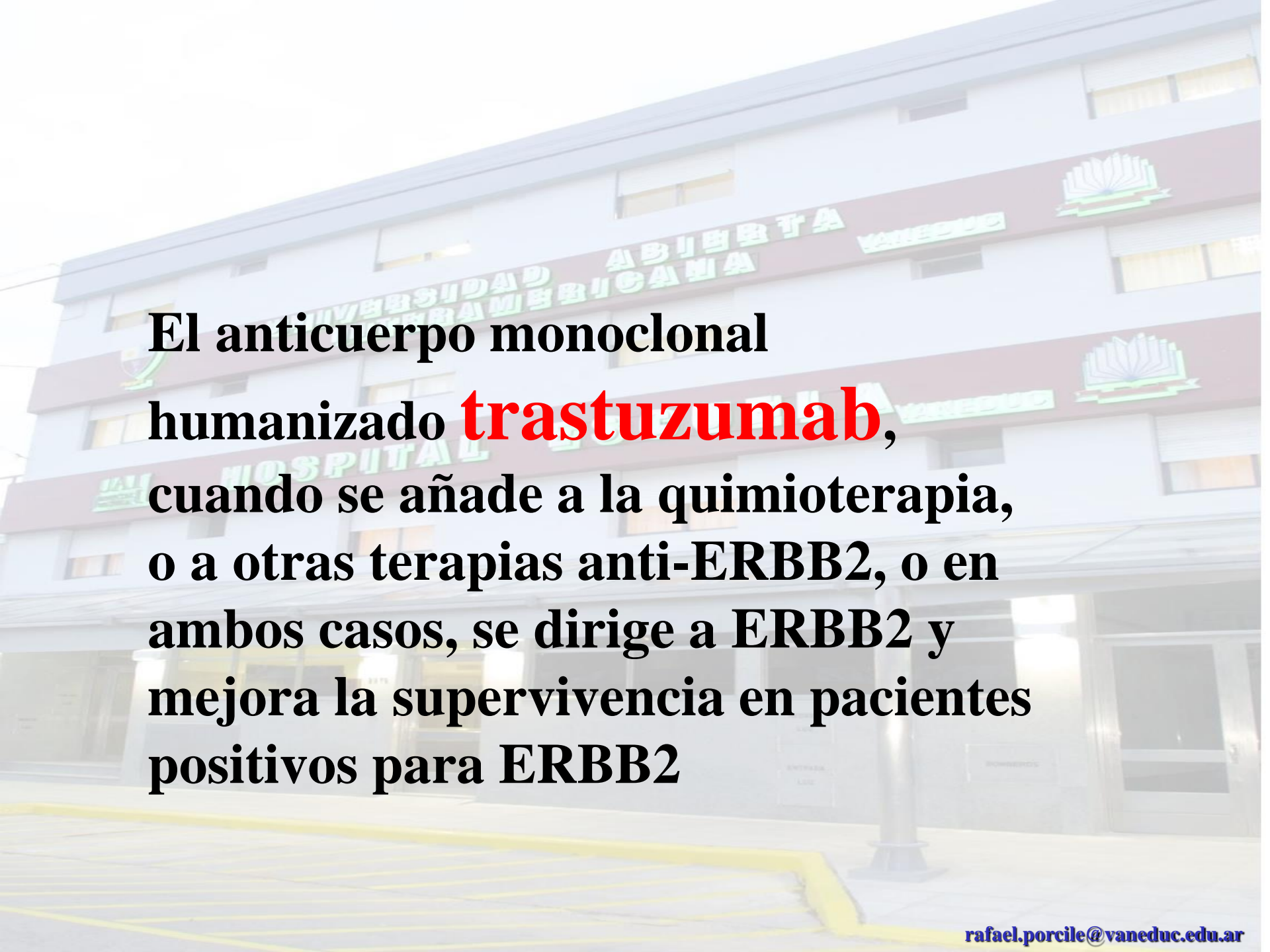
American Heart Association 

Trastuzumab

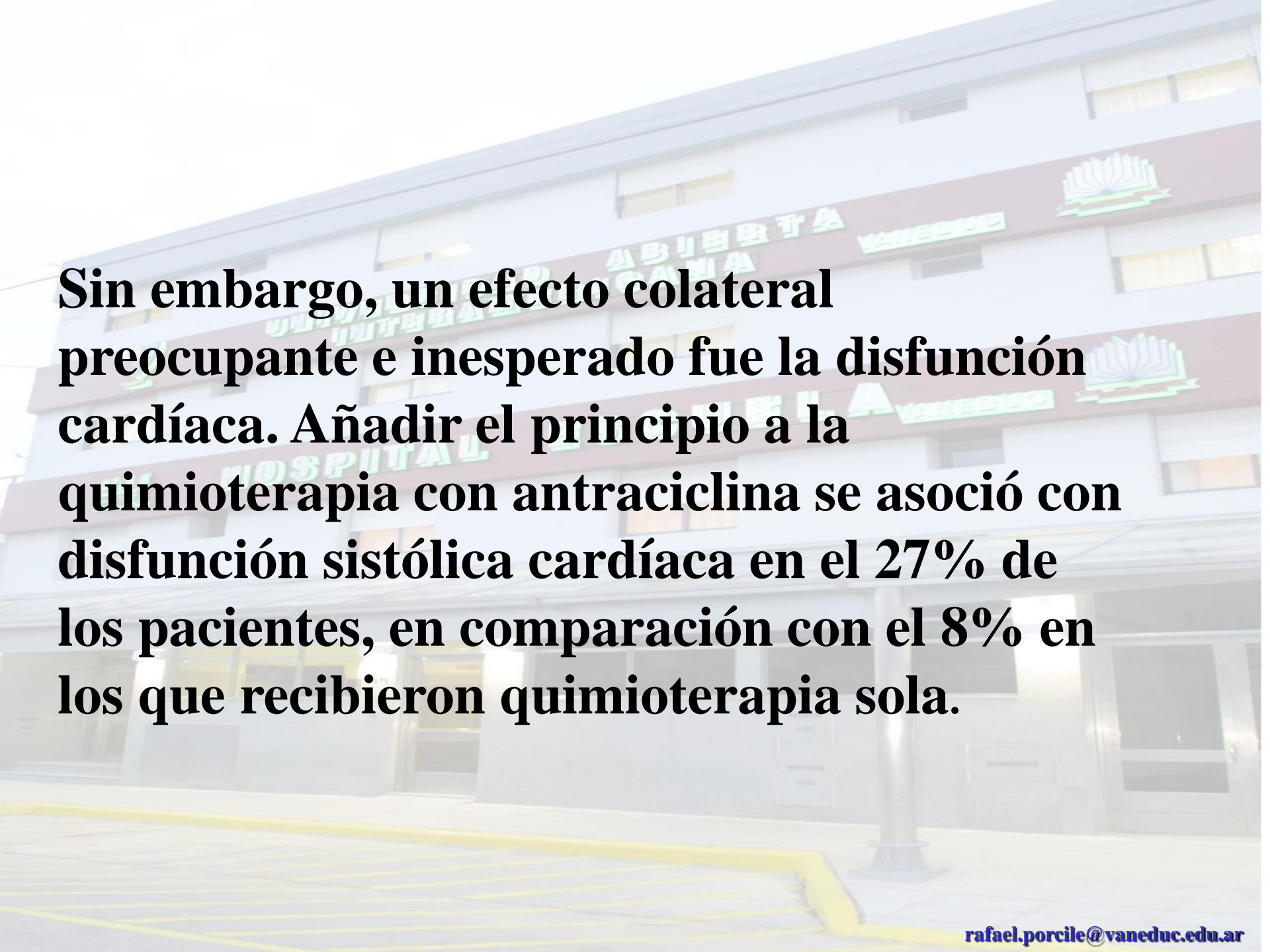
El trastuzumabe es un **anticuerpo monoclonal** humanizado direccionado contra la porción extracelular de HER2

Complemento terapéutico


Caida fracción de eyección del ventrículo izquierdo 3,5% y un 17,3% de las pacientes sometidas a estudios clínicos con el anticuerpo monoclonal asociado a la quimioterapia



El anticuerpo monoclonal humanizado **trastuzumab, cuando se añade a la quimioterapia, o a otras terapias anti-ERBB2, o en ambos casos, se dirige a ERBB2 y mejora la supervivencia en pacientes positivos para ERBB2**



Sin embargo, un efecto colateral preocupante e inesperado fue la disfunción cardíaca. Añadir el principio a la quimioterapia con antraciclina se asoció con disfunción sistólica cardíaca en el 27% de los pacientes, en comparación con el 8% en los que recibieron quimioterapia sola.



**En la mayoría, pero
no en todos, la
cardiotoxicidad
relacionada a
trastuzumab fue
reversible.**

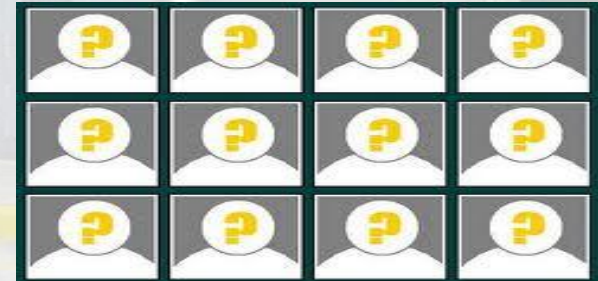


DETECCIÓN PRECOZ

Factores de riesgo

Cariotoxicidad subaguda y crónica

- Sexo femenino
- Radioterapia previa
- Cardiopatía previa
- Niños y Ancianos
- Dosis



Que debe chequear un cardiólogo

Lista de chequeo para la evaluación de los factores riesgo para desarrollar cardiotoxicidad

Factor de riesgo

Inicio de la quimioterapia a edades tempranas o en mayores de 70 años	SI	NO
---	----	----

Sexo femenino	SI	NO
---------------	----	----

Esquema de quimioterapia que requiere aplicación rápida de los medicamentos	SI	NO
---	----	----

Recibió irradiación mediastinal	SI	NO
---------------------------------	----	----

Tiene antecedentes de enfermedad cardiovascular	SI	NO
---	----	----

Trastornos hidroelectrolíticos:

Hipocalcemia	SI	NO
Hipomagnesemia		
Hipokalemia		

Dosis acumulativa que excede los siguientes límites de estas medicaciones:

Daunorrubicina 550-800 mg/m ²	SI	NO
Doxorrubicina 400-550 mg/m ²		
Epirubicina 900-1000 mg/m ²		
Mitoxantrona 100-140 mg/m ²		

ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO Y CONTROL

**EVALUACION
CLINICA+**

**DOSAJE DE
TROPONINA**

**ECG
+HOLTER**

ECOCARDIO

BIOPSIA



Se puede definir cardiotoxicidad en base al deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo:

- — **Grado I: reducción de la fracción de eyección del 10% al 20% con respecto a la basal.**
- — **Grado II: reducción mayor del 20% o caída por debajo de lo normal ($< 55\%$).**
- — **Grado III: aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.**

GRADOS DE DAÑO CARDÍACO

- **Toxicidad Ausente** **GRADO 0**
- **Leve** **GRADO 1**
- **Moderada** **GRADO 2**
- **Grave** **GRADO 3**
- **Riesgo de vida** **GRADO 4**

Toxicidad Leve **GRADO 1**

- Arritmia Asintomática, transitoria.
No requiere tratamiento
- Función cardíaca FEVI < 20% del valor
BASAL
EN PACEINTE ASINTOMATICO
- Isquemia cardíaca T inespecíficas
- Pericardio Derrame asintomático

Toxicidad MODERADA

GRADO 2

- Arritmia Recidivante o persistente.
No requiere tratamiento
- Función cardíaca FEVI $\geq 20\%$ del valor basal EN
PACIENTE ASINTOMÁTICO
- Isquemia cardíaca Alteraciones asintomáticas de
la onda t y del segmento ST
- Pericardio Pericarditis
Frote, dolor, fiebre

Toxicidad GRAVE

GRADO 3

- Arritmia Requiere tratamiento
- Función cardíaca IC leve, con respuesta con respuesta al tratamiento
- Isquemia cardíaca ANGINA
- Pericardio Derrame sintomático que requiere drenaje

Toxicidad RIESGO VITAL

GRADO 4

- Arritmia Ventricular potencialmente maligna
- Función cardíaca IC indicación de inotrópicos
- Isquemia cardíaca Infarto agudo de miocardio
- Pericardio Derrame sintomático que requiere drenaje

PREVENCIÓN CONTRA LA TOXICIDAD QUIMICA

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS

Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy.

infusion duration of **six hours or longer** reduces the risk of clinical heart failure and it seems to reduce the risk of subclinical cardiac damage

Dosis máximas recomendadas

- Antraciclina 450-550 m² (40-75 m²)
- Doxorubicina 550 mg/m² (20-120 mg/m²)
- Daunorubicina 900 m² (75-90 m²)
- Epirubicina 160 m² (10-12 m²)



QUELACION

Terapia Orthomolecular

QUELACION = DESINTOXICACIÓN DE VENENOS, METALES TÓXICOS, COLESTEROL Y PROBLEMAS CIRCULATORIOS



DEXRAZOXANE HYDROCHLORIDE COUPON

Pharmacy Instructions

Submit a primary claim using the following pharmacy processing information.
For processing questions and comments please call the Pharmacy Helpline below.

Drug Coupon

NEVER EXPIRES

Member ID: Enter Year & Time (Example: Year 2012; Time 9:14; Enter ID 2012914)

RxPCN: 7777

RxBIN: 610709

RxGRP: RXCPNCS

THIS IS NOT INSURANCE

Customer Service:
800-726-4232

Pharmacy Helpline:
877-321-6755





Drug Cou

Dexrazoxane has been used to protect the heart against the cardiotoxic side effects of anthracyclines, such as daunorubicin or doxorubicin

Information.
Helpline below.

Enter ID 2012914)

NEVER EXPIRES

RxBIN: 610709

RxGRP: RXCPNCS

THIS IS NOT INSURANCE

Customer Service:
800-726-4232

Pharmacy Helpline:
877-321-6755



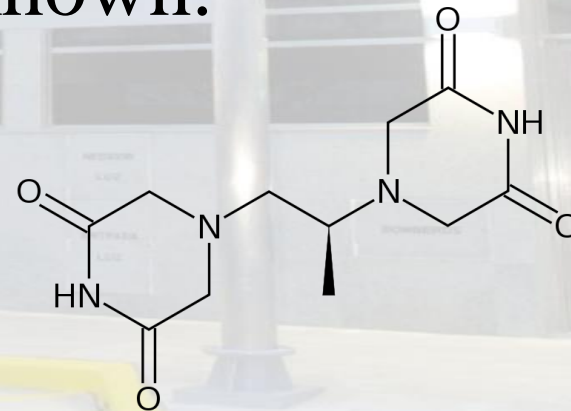
Cardiac side-effects of cancer chemotherapy

Dexrazoxane has proven effective in the prevention of **dose-related toxicity** in children and adults. High doses of the alkylating drugs cyclophosphamide and ifosfamide may result in a reversible heart failure and in life-threatening arrhythmias

Cardiac side-effects of cancer chemotherapy

Dexrazoxane hydrochloride

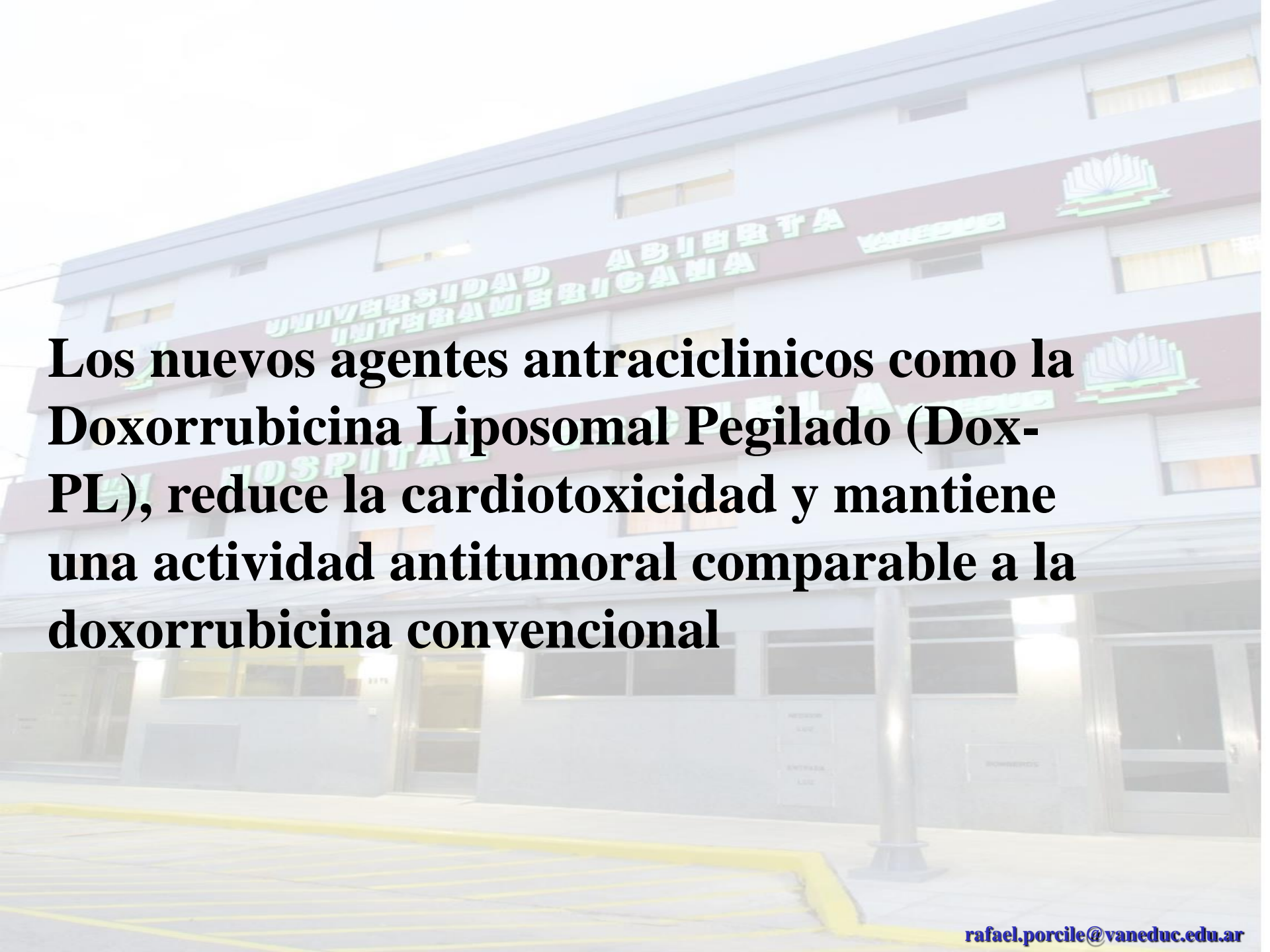
As a derivative of EDTA, dexrazoxane Chelates iron , but the precise mechanism by which it protects the heart is not known.



PREVENCIÓN CONTRA LA INMUNO TOXICIDAD

¿Futuro?

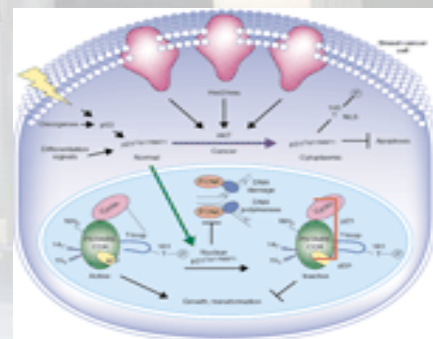


The background image shows the exterior of a modern, multi-story building, identified as the Universidad Americana Hospital. The building has a light-colored facade with a prominent red horizontal band across the middle. On this band, the name 'UNIVERSIDAD AMERICANA' is written in large, green, stylized letters. To the right of the name is a logo consisting of a stylized green and white flower or leaf design. Below the red band, the word 'HOSPITAL' is visible in green letters. The building has several windows and a glass entrance area on the ground floor. The overall scene is brightly lit, suggesting daytime.

Los nuevos agentes antraciclínicos como la Doxorubicina Liposomal Pegilado (Dox-PL), reduce la cardiotoxicidad y mantiene una actividad antitumoral comparable a la doxorubicina convencional

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS

Vaccination with a plasmid DNA encoding HER-2/neu together with low doses of GM-CSF and IL-2 in patients with metastatic breast carcinoma: a pilot clinical trial



J Transl Med. 2010; 8: 53.
Published online 2010 June 7.
doi: [10.1186/1479-5876-8-53](https://doi.org/10.1186/1479-5876-8-53).

Vaccination with a plasmid DNA encoding HER2/neu together with low doses of GM-CSF and IL-2 in patients with metastatic breast carcinoma: a pilot clinical trial

Factor estimulante de granulocitos +
interleukina 2 (IL)-2

J Transl Med. 2010; 8: 53.
Published online 2010 June 7.
doi: [10.1186/1479-5876-8-53](https://doi.org/10.1186/1479-5876-8-53).

Vaccination with a plasmid DNA encoding HER2/neu together with low doses of GM-CSF and IL-2 in patients with metastatic breast carcinoma: a pilot clinical trial

Induced specific endogenous antibody responses as well as late-onset **CD4+** T-cell responses in patients with advanced breast cancer.

J Transl Med. 2010; 8: 53.
Published online 2010 June 7.
doi: [10.1186/1479-5876-8-53](https://doi.org/10.1186/1479-5876-8-53).

Vaccination with a plasmid DNA encoding HER2/neu together with low doses of GM-CSF and IL-2 in patients with metastatic breast carcinoma: a pilot clinical trial

Oncogene Her2

No clinical manifestations of acute toxicity, autoimmunity or cardiotoxicity were observed after administration of Her2-pDNA

J Transl Med. 2010; 8: 53.
Published online 2010 June 7.
doi: [10.1186/1479-5876-8-53](https://doi.org/10.1186/1479-5876-8-53).

**MUCHAS GRACIAS POR SU
ATENCIÓN**

rafael.porcile@vandeduc.edu.ar

**Departamento de
Cardiología**

