

# CARDIOLOGÍA *hoy*

## CARDIOONCOLOGÍA: PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE CON CÁNCER

### **Coordinación científica:**

**Pilar Mazón Ramos**

Jefa de Sección del Servicio de Cardiología, Profesora Asociada de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña.



# sumario

## COORDINACIÓN CIENTÍFICA:

Pilar Mazón Ramos

Jefa de Sección del Servicio de Cardiología, Profesora Asociada de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña.

P. 02

## ACTUALIZACIÓN

Pilar Mazón Ramos

La “cardiooncología” es una disciplina relativamente reciente dedicada a la prevención, diagnóstico y tratamiento de las complicaciones cardiovasculares derivadas de los tratamientos oncológicos. La autora se centra en algunas de las manifestaciones de la cardiotoxicidad que merecen una especial atención tanto por su frecuencia como por su gravedad: insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, hipertensión arterial, prolongación del intervalo QTc y miocarditis. Por último, da unas pinceladas de la organización de la cardiooncología teniendo en cuenta la importancia de la cooperación entre equipos de distintas especialidades.

P. 13

## PUESTA AL DÍA

Campia U, et al.

*Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association.*

*Circulation.* 2019 Mar 26;139(13):e579-e602.

Lancellotti P, et al.

*Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation* *Eur Heart J.* 2018 Aug 6. doi: 10.1093/eurheartj/ehy453.

López-Fernández T, et al

*Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations.*

*Rev Esp Cardiol.* 2017;70(6):474-86

P. 19

## IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

Imágenes cardiológicas con diferentes técnicas proporcionadas por la Dra. Pilar Mazón: tomografía por emisión de positrones con FDG-tomografía computarizada miocárdica y resonancia magnética y tomografía computarizada.

P. 20

## ENTREVISTA

Dra. Teresa López-Fernández

Cardióloga, Unidad de Imagen Cardíaca, Hospital La Paz, Madrid.

Coordinadora del Grupo de Trabajo de Cardio-Oncología de la Sección de Cardiología Clínica de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y Presidenta de la Sección de Imagen Cardíaca de la SEC.

## Cardiooncología: protección cardiovascular en el paciente con cáncer

**Pilar Mazón Ramos**

Jefa de Sección del Servicio de Cardiología, Profesora Asociada de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña.

### ■ Introducción

La “cardiooncología” se ha desarrollado para prestar atención a los pacientes en riesgo de presentar cardiotoxicidad como efecto adverso de un tratamiento antitumoral. Los continuos avances diagnósticos y terapéuticos en el manejo del cáncer han logrado una mayor supervivencia e incluso la curación de muchos pacientes. El lado negativo es que algunos tratamientos pueden provocar diferente daño en el sistema cardiovascular. Afortunadamente, la mayoría de las veces se puede prevenir (o al menos detectar precozmente) e iniciar tratamiento específico.

No solo es el potencial efecto cardiotóxico de los fármacos o la radioterapia lo que aconseja un control específico, sino que hay que tener en cuenta el envejecimiento de la población, la presencia de factores de riesgo comunes a enfermedad cardiovascular y cáncer, así como la mayor supervivencia de las cardiopatías; por lo que muchos pacientes diagnosticados de cáncer ya tienen un elevado riesgo o presentan patologías cardiovasculares previas al inicio del tratamiento del tumor.

Es necesario poner en marcha programas de prevención, detección precoz y tratamiento de la cardiotoxicidad que eviten la interrupción del tratamiento del cáncer, con la evidente repercusión pronóstica que esto conllevaría. Es imprescindible la coordinación entre los diferentes servicios implicados (cardiología, oncología, hematología y radioterapia) con la participación de otros servicios de apoyo como medicina nuclear, radiodiagnóstico, laboratorio y, desde luego, atención primaria. Además el problema no se circunscribe al periodo de tratamiento activo, sino que puede aparecer años después y se debe vigilar a los supervivientes.

Aunque hace tiempo que en los grandes centros monográficos del cáncer de países como Estados Unidos ya había departamentos de cardiología dedicados a este problema, recientemente se está intentando generalizar la implantación de consultas especializadas, al menos en los hospitales con alto volumen de pacientes oncológicos. La complejidad del nivel organizativo de esta actividad dependerá de la capacidad local y del ámbito sanitario.

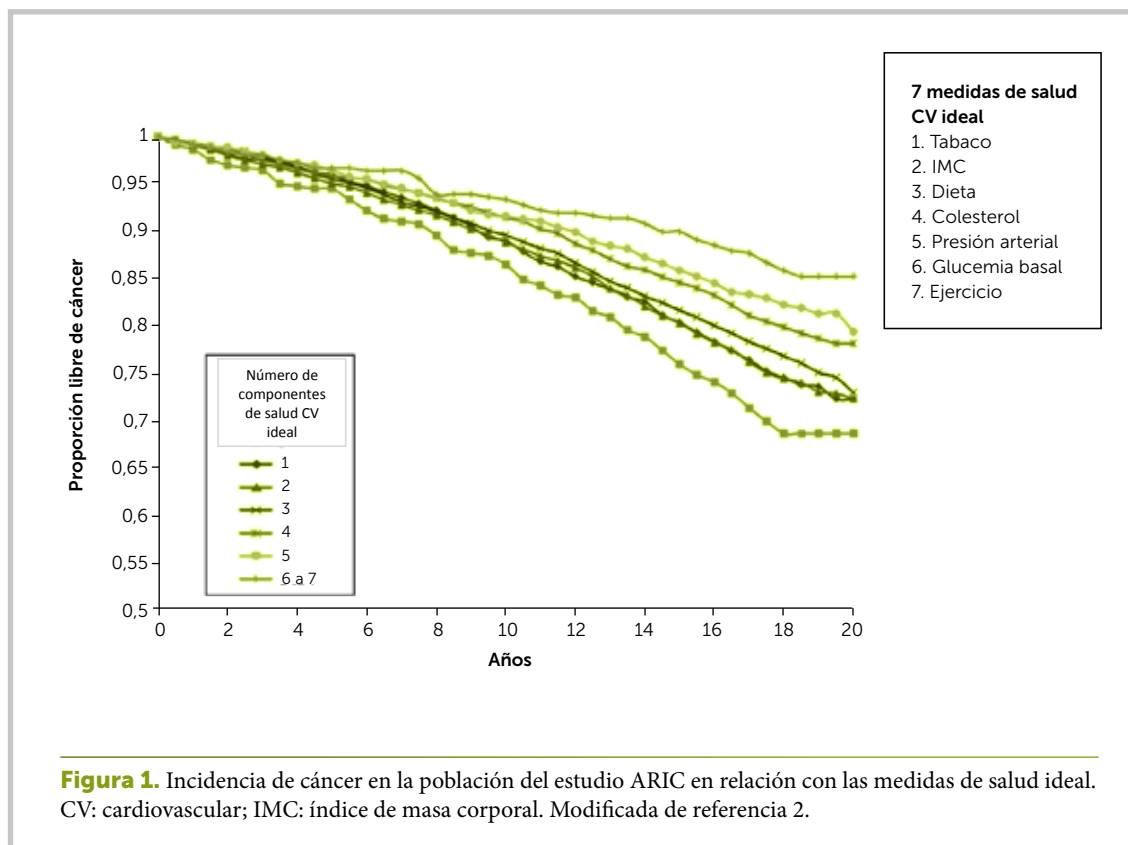
## ■ Factores de riesgo

La mayoría de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se ha relacionado también con la posibilidad de presentar un cáncer. Así, se deberían aprovechar las campañas de detección de cáncer o de valoración del riesgo cardiovascular para poner en marcha estrategias conjuntas de prevención que consigan un mayor beneficio para la población<sup>1</sup>.

En cuanto al riesgo común, tanto de enfermedad cardiovascular como de cáncer, hay evidencia de que las 7 medidas de salud cardiovascular ideales (*Ideal Cardiovascular Health Metrics*) definidas por la *American Heart Association* (AHA) se relacionan inversamente con la probabilidad no solo de desarrollar una patología cardiovascular, sino también de presentar un proceso oncológico. Así, tras un seguimiento de 17 a 19 años de una población de 13.253, en el estudio *Atherosclerosis Risk in Communities* se diagnosticaron 2.880 cánceres (excluyendo los cutáneos); el riesgo fue la mitad en las personas que cumplían 6-7 medidas frente a las que no cumplían ninguna. Si no se tenía en cuenta

el tabaco, una puntuación de 5-6 se acompañaba de una reducción del 25% del riesgo de tener cáncer (**Figura 1**)<sup>2</sup>.

También hay diversos factores de riesgo tanto de enfermedad cardiovascular como de cáncer que influyen en el desarrollo de cardiotoxicidad. Son los factores que se consideran dependientes del paciente y que permiten establecer de antemano quién necesitará un seguimiento más estrecho y unas medidas preventivas más intensas. Por otro lado, el tipo de tratamiento —ya sea sistémico (quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia o terapias dirigidas) o radioterapia— se acompañará de diferente riesgo de dañar el corazón o el resto del sistema cardiovascular. A partir de las características del paciente (factores de riesgo o antecedente de cardiopatía) y el tratamiento indicado o que ha recibido previamente, se pueden definir categorías de mayor peligro e incluso se ha intentado generar algunos *scores* específicos, como el *Cardiotoxicity Risk Score* de la Clínica Mayo<sup>3</sup>. Asimismo, la Sociedad Europea de Cardiología también incluye una tabla similar en su documento de posicionamiento de 2016<sup>4</sup>.



## ■ Cardiotoxicidad

El término “cardiotoxicidad” se utiliza en los pacientes con cáncer para referirse a cualquier patología cardiovascular provocada o favorecida por el tratamiento antitumoral. Clásicamente se centraba en la disfunción ventricular (DV) izquierda, pero hay otros efectos adversos que afectan al sistema cardiovascular sin deteriorar la función miocárdica, como son algunas arritmias, hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica y otros<sup>5</sup>.

Con el imparable avance en el desarrollo de las estrategias terapéuticas contra el cáncer, es muy difícil estar al día y conocer todos sus posibles efectos secundarios. Muchos de ellos están recogidos en la clasificación CTCAE (*Common Terminology Criteria Adverse Events*) del *National Cancer Institute*, que en sus sucesivas versiones va incorporando nuevos eventos adversos, pues algunos no se conocen cuando se comercializan los fármacos, ya que se han estudiado en el marco de ensayos clínicos con pacientes seleccionados y muy controlados, y los problemas van surgiendo cuando se extiende su uso.

### Fármacos potencialmente cardiotoxicos

El arsenal terapéutico farmacológico frente al cáncer incluye en la actualidad cuatro grandes grupos: quimioterapia, terapias dirigidas, hormonoterapia e inmunoterapia. Con muchos de estos fármacos se ha descrito algún tipo de toxicidad cardiovascular. Un mismo fármaco puede provocar varios eventos adversos y también cada evento adverso puede ser originado por diferentes fármacos. En las **Tablas 1 y 2** se exponen los potenciales efectos cardiotoxicos de los fármacos más utilizados y las patologías cardiovasculares más frecuentes que pueden ser originadas por algunos tratamientos. No en todos los casos se conoce el mecanismo por el que se produce el daño. Resulta imposible hacer una lista exhaustiva de todos los fármacos, tanto por su número como por la necesidad de una continua actualización en el tema<sup>4,6,7</sup>.

### Efectos de la radioterapia

La radioterapia sobre el tórax puede afectar al corazón, provocando lesiones a nivel coronario, miocárdico, pericárdico y/o valvular. La cardio-

toxicidad inducida por radioterapia puede aparecer muchos años después de haberla recibido, y el riesgo es mayor dependiendo de la dosis acumulada (más si > 30 Gy), de la edad (mayor riesgo en los más jóvenes), de los tratamientos antitumorales concomitantes y de la localización superficial de las estructuras radiadas. La enfermedad coronaria secundaria a radioterapia se caracteriza por estenosis largas, concéntricas y tubulares en los segmentos proximales con mayor engrosamiento endotelial y menor acúmulo de lípidos y macrófagos. Aunque el tratamiento es similar al de la cardiopatía isquémica en general, son peores los resultados de la revascularización tanto percutánea como quirúrgica. La radioterapia incrementa el riesgo de DV asociado a quimioterapia y también se han descrito casos de pericarditis tanto aguda como crónica y daño del endocardio valvular con fibrosis, engrosamiento y calcificación. Las valvulopatías más frecuentes son insuficiencia mitral y estenosis aórtica. Las indicaciones de tratamientos no difieren de otros pacientes valvulares, pero el antecedente de radioterapia incrementa el riesgo de la cirugía cardíaca y el tipo de lesión dificulta la reparación valvular. Se sabe que la cardiotoxicidad debida a radioterapia puede manifestarse hasta décadas después, por lo que hay que programar un seguimiento a largo plazo de estos pacientes<sup>8</sup>.

En la actualidad es posible encontrar pacientes con secuelas de radioterapia recibida hace años, pero es previsible que en el futuro la situación mejore sustancialmente, pues las más modernas técnicas de radioterapia han reducido de forma significativa la exposición del corazón.

## ■ Cardiotoxicidad: patologías cardiovasculares

A continuación nos centraremos en las manifestaciones de la cardiotoxicidad que merecen una especial atención, tanto por su frecuencia como por su gravedad; pero no hay que olvidar que existen también otras patologías no estrictamente cardiológicas que pueden afectar a los pacientes, como la arteriopatía periférica, la enfermedad tromboembólica venosa, etc.

**TABLA 1**

Grupos farmacológicos y toxicidad cardiovascular

Clase farmacológica	Agentes y toxicidad cardiovascular
Alquilantes	Ciclofosfamida: miocarditis, pericarditis, arritmias, hipertensión pulmonar venooclusiva, hipertrigliceridemia
Derivados del platino	Cisplatino: espasmo o trombosis arterial, isquemia coronaria, cerebral, mesentérica, periférica, hipotensión o hipertensión arterial, arritmia
Antimetabolitos	5-fluorouracilo, capecitabina: espasmo coronario, angina o infarto de miocardio, arritmias, hipotensión arterial
Agentes sobre topoisomerasa	Doxorubicina: IC, miopericarditis, fibrilación auricular, extrasistolia supraventricular, alteraciones del ECG, prolongación de QT, bradiarritmias Epirubicina: arritmias, embolia arterial, alteraciones del ECG Mitoxantrona: arritmias, alteraciones del ECG, isquemia miocárdica, HTA
Inhibidores de tirosinasa (moléculas pequeñas)	Imatinib: derrame pericárdico, anasarca, arritmias, HTA, fenómeno de Raynaud Sunitinib: HTA, trombosis arterial y venosa, disección de aorta, arritmias, prolongación QTc Sorafenib: HTA, trombosis, infarto de miocardio, espasmo coronario Lapatinib: prolongación de QTc, angina vasospástica Dasatinib: derrame pericárdico, hipertensión pulmonar, prolongación de QTc, HTA, arritmias Ponatinib/nilotinib: enfermedad arterial periférica o cerebral, trombosis arterial o venosa Ibrutinib: fibrilación auricular, eventos tromboembólicos
Anticuerpos monoclonales	Bevacizumab: HTA, trombosis venosa o arterial Trastuzumab: IC, HTA/hipotensión arterial, arritmias, trombosis vascular
ICI	Ipilimumab (CTLA-4), nivolumab (PD-1), pembrolizumab (PD-1), atezolizumab (PD-L1), avelumab (PD-L1), durvalumab (PD-L1): miocarditis
Inhibidores de proteosoma	Bortezomib y carfilzomib: bradicardia, isquemia, IC
Trióxido de arsénico	Trióxido de arsénico: prolongación de QTc, TC ventricular tipo <i>torsade des pointes</i>

ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; ICI: inhibidores punto control inmune (*immune checkpoint inhibitors*); TC: tomografía computarizada.

Modificada de referencias 4, 6 y 7.

**TABLA 2**

Patologías cardiovasculares más frecuentes y fármacos potencialmente cardiotoxicos

Toxicidad cardiovascular	Grupos farmacológicos	Fármacos asociados con mayor frecuencia a toxicidad cardiovascular
Insuficiencia cardíaca	Antraciclinas Alquilantes (mostazas nitrogenadas) Antimicrotúbulos (taxanos) Anticuerpos monoclonales Inhibidores de tirosincinasa Inhibidores de proteosomas	Doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, epirubicina, mitoxantrona Ciclofosfamida, ifosfamida Docetaxel Trastuzumab, bevacizumab Sunitinib, pazopanib, sorafenib, imatinib, dasatinib, lapatinib, nilotinib Carfilzomib, bortezomib
Cardiopatía isquémica	Antimetabolitos (análogos de pirimidina) Alquilantes (platinos) Antimicrotúbulos (taxanos) Inhibidores de tirosincinasa Inhibidores topoisomerasa II Antibiótico antitumoral	5-fluorouracilo, capecitabina Cisplatino Paclitaxel, docetaxel Bevacizumab, sorafenib, sunitinib Etopósido Bleomicina
Fibrilación auricular	Alquilantes (mostazas nitrogenadas) Antraciclinas Antimetabolitos (análogos de pirimidina) Anticuerpos monoclonales Inhibidores de tirosincinasa Inhibidores topoisomerasa II Antimicrotúbulos (taxanos) Inhibidores de proteosomas Inhibidores de histonas Otros	Cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán Doxorubicina Capecitabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina Rituximab Ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib Etopósido Paclitaxel Bortezomib Romidepsina Interleucina 2, interferón
Hipertensión arterial	Anticuerpos monoclonales Inhibidores de tirosincinasa	Bevacizumab Sorafenib, sunitinib, axitinib, vandetanib, regorafenib
Miocarditis	Inhibidores de punto de control inmune	Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab y durvalumab
Prolongación intervalo QTc	Antraciclinas Inhibidores de histonas Inhibidores de la tirosincinasa Otros	Doxorubicina Depsipéptido, vorinostat Axitinib, cabozantinib, crizotinib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib Trióxido de arsénico

Modificada de referencias 4, 6 y 7.



## Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) sigue siendo la principal complicación cardiovascular de los tratamientos oncológicos y la que genera más atención en estos pacientes, tanto por el avance en las estrategias preventivas y terapéuticas como por la posibilidad de detección subclínica y diagnóstico precoz. Desde que se describió este efecto secundario a las antraciclinas, hace más de 4 décadas, ha habido un impresionante desarrollo de fármacos y otras terapias para tratar el cáncer, pero sigue existiendo el riesgo de aparición de IC por diferentes mecanismos fisiopatológicos.

El diagnóstico de DV secundaria al tratamiento oncológico, o secundaria a cardiotóxicos (DV-CTOX), se basa en la reducción de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) > 10% hasta valores inferiores al límite bajo de la normalidad (FEVI 53%)<sup>9</sup>. Cuando el ecocardiograma no es definitivo, se puede recurrir a otras técnicas de imagen como la ventriculografía isotópica o la resonancia magnética cardíaca<sup>4</sup>. Tras asociar el tratamiento indicado, la DV-CTOX puede ser: *a*) reversible: si la FEVI se recupera hasta una diferencia menor del 5% respecto a la basal; *b*) parcialmente reversible: cuando la FEVI se recupera más del 10% pero mantiene una reducción mayor del 5% respecto a la basal, o *c*) irreversible: si la FEVI no mejora o si lo hace menos del 10%.

Además de las técnicas de imagen, el diagnóstico de la DV se puede basar en la determinación de biomarcadores sanguíneos. La mayoría de la información se basa en el nivel de troponina, ya que su elevación se comporta como predictor del daño miocárdico y de su reversibilidad. No existe la misma evidencia con los cambios en el nivel de péptido natriurético.

La incidencia de DV-CTOX es muy variable y depende tanto de factores relacionados con el paciente como de aquellos debidos al fármaco o fármacos que recibe el paciente. Los más frecuentemente implicados son las antraciclinas, los anti-HER-2 y los inhibidores la tirosinasa (ITK). Actualmente no queda tan clara la distinción entre DV-CTOX tipo I (irreversible, por antraciclinas) o tipo II (reversible, por anti-HER-2), ya que es habitual que los pacientes reciban varias líneas de tratamiento combinando agentes con diferente mecanismo de acción anti-

tumoral y potencialmente cardiotóxico. Es muy importante la prevención y, si no se consigue evitar el deterioro de la FEVI, iniciar cuanto antes el tratamiento cardioprotector; pues se ha demostrado que cuanto antes se empieza es más probable que el daño sea reversible<sup>10</sup>. Siguiendo la clasificación de la IC de las sociedades estadounidenses (ACC/AHA/HFSA)<sup>11</sup> el tratamiento con un fármaco potencialmente cardiotóxico ya sitúa al paciente en un estadio A y si se detecta reducción de la FEVI (asintomática) ya en estadio B (ambos en riesgo de IC); la aparición de síntomas se corresponde con estadio C y, si la IC es refractaria al tratamiento indicado, estadio D. En cada una de estas fases hay unas recomendaciones terapéuticas específicas<sup>11</sup>.

Las principales sociedades científicas implicadas han elaborado guías para la atención a los pacientes en riesgo que incluyen protocolos de prevención cardiovascular, de detección precoz de cardiotoxicidad y las indicaciones diagnósticas y terapéuticas en cada situación; estableciendo las circunstancias en las que puede ser necesario interrumpir, al menos temporalmente, un tratamiento cardiotóxico y definiendo el seguimiento y monitorización adecuados a cada caso. En España, el Grupo de Trabajo de Cardio-Oncología de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), junto con otras sociedades científicas, ha publicado un documento de consenso en el que se recogen estas recomendaciones<sup>8</sup>.

El reto al que nos enfrentamos es la posibilidad real de prevenir la cardiotoxicidad, pero todavía no se ha demostrado de forma definitiva que el inicio del tratamiento “cardioprotector” antes de que haya signos de DV-CTOX sea la estrategia apropiada. Hay en marcha estudios sobre la práctica de ejercicio físico en el contexto de programas de rehabilitación cardíaca y su posible efecto beneficioso cardiovascular. Se sabe que el ejercicio minimiza algunos efectos secundarios de la quimioterapia, permite completar los tratamientos antineoplásicos y mejora la calidad de vida y el pronóstico del cáncer.

## Cardiopatía isquémica

Como ya se ha comentado previamente, la aterosclerosis y el cáncer comparten factores de riesgo; por lo que no es raro que coexistan ambas patologías. Esta circunstancia es habitual en el caso de los tumores relacionados con

el tabaco, como son los localizados en pulmón, vejiga, cabeza y cuello. Más allá de insistir en el control estricto de los factores de riesgo, en el mantenimiento del tratamiento previo (salvo interacciones demostradas) o la revascularización en los casos en que el paciente no esté estable, no existen protocolos definidos para los pacientes con cardiopatía isquémica que vayan a recibir tratamiento oncológico.

Por otro lado, algunos tratamientos antitumorales pueden provocar isquemia incluso en pacientes sin patología coronaria previa, como es el caso de las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo, entre otros) que debido a daño endotelial y/o vasoespasmos coronario pueden provocar isquemia (en ocasiones asintomática), o el cisplatino que genera un estado procoagulante con riesgo de trombosis arterial o los inhibidores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (antiangiogénicos) con los que se ha descrito daño endotelial, trombosis arterial y ruptura de placa. En función de estos diferentes mecanismos, la presentación clínica puede ser en forma de angina estable o como síndrome coronario agudo (SCA). Cuando se indican estos fármacos, sobre todo en los pacientes de más riesgo, debe programarse un seguimiento estrecho para detectar precozmente posibles complicaciones y también seleccionarse pautas de administración y combinaciones con menos potencial cardiotoxico. En pacientes que presenten angina, se iniciará el tratamiento antiisquémico indicado, tanto médico como intervencionista si es necesario. Si no hay otras alternativas terapéuticas antitumorales, en los pacientes con enfermedad coronaria estable puede considerarse el tratamiento con nitratos y antagonistas del calcio para prevenir nuevas crisis.

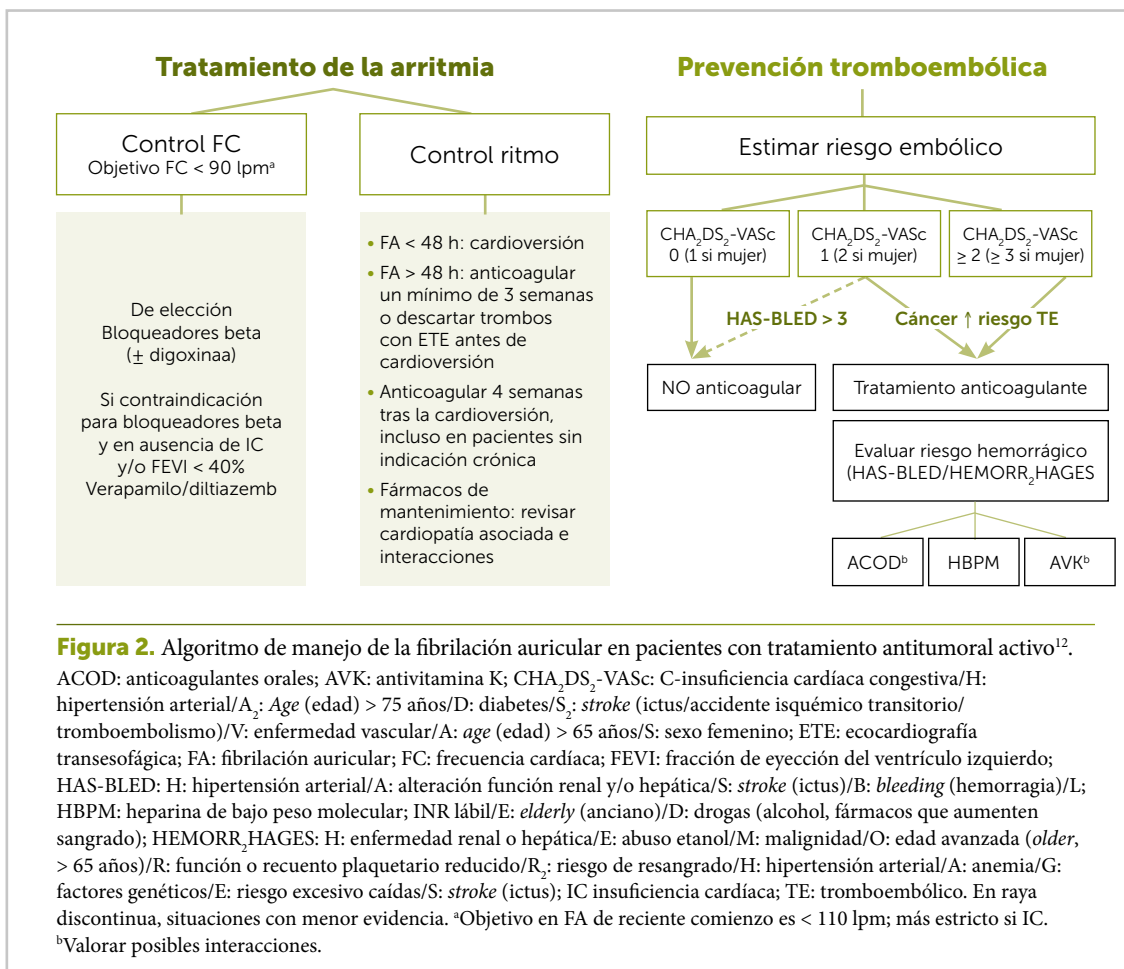
En los pacientes con cáncer que presentan un SCA, la estrategia terapéutica será, en principio, la misma que en el resto de la población, aunque hay que tener en cuenta algunos condicionantes que pueden afectar a la indicación de revascularización coronaria. La implantación de *stents* obliga a prescribir tratamiento antiagregante plaquetario, y este puede estar contraindicado (de forma absoluta o relativa) en pacientes con elevado riesgo de hemorragia, plaquetopenia grave o que estén pendientes de una cirugía inaplazable. En estos pacientes es imprescindible llevar a cabo una valoración escrupulosa del riesgo/beneficio, individualizando la estrategia de revascula-

rización y el régimen antitrombótico. El resto del tratamiento tras un SCA —estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y bloqueadores beta— debe prescribirse en todos los pacientes si no presentan interacciones o una situación clínica que los desaconsejen (fragilidad, hipotensión, etc.)<sup>7</sup>.

## Fibrilación auricular

Por las mismas razones que coexisten el cáncer y otras cardiopatías, no es infrecuente el antecedente de fibrilación auricular (FA) en pacientes con procesos oncológicos, sobre todo en edades avanzadas. Pero también se ha descrito la aparición de FA *de novo* como efecto adverso de algunos tratamientos antineoplásicos, pudiendo considerarse una manifestación de cardiotoxicidad, y además parece haber otros fenómenos no bien conocidos relacionados con el propio tumor que favorecerían la arritmia; lo que en conjunto se traduce en una mayor prevalencia de FA. En algunos estudios epidemiológicos se ha encontrado un riesgo un 20% mayor respecto a los pacientes no oncológicos. En cuanto a los fármacos que influyen en el desarrollo de FA, unos de los más conocidos es ibrutinib (fármaco ITK de Bruton). Está indicado en el tratamiento de algunas patologías oncohematológicas y sobre su uso se ha publicado una incidencia de nueva FA del 6% en los 6 primeros meses de tratamiento que supera el 10% a los 2 años. Además, el riesgo de FA aumenta con la edad (hay que tener en cuenta que la mayoría de estos pacientes tienen más de 65 años) y con la presencia de factores predisponentes como HTA, enfermedad valvular, diabetes, obesidad o IC.

El problema no se limita a la FA como cardiotoxicidad secundaria al tratamiento antitumoral, sino que es un reto el manejo tanto de la propia arritmia como del tratamiento anticoagulante, sobre todo de este último. En la **Figura 2** (reproducida del reciente documento de consenso de expertos y recomendaciones elaborado por varias sociedades científicas españolas) se indica cómo proceder en esta situación. La verdadera dificultad radica en la selección del tratamiento anticoagulante en FA no valvular. Hay que tener en cuenta que muchos pacientes reciben tratamiento oncológico durante años (incluso toda su vida desde el diagnóstico del cáncer), por lo que es imprescindible que el tra-



tamiento anticoagulante, si va a ser de forma indefinida, se tolere lo mejor posible; evitando (salvo contraindicación absoluta de los fármacos orales) las complicaciones y molestias de la administración subcutánea de heparina de bajo peso molecular durante intervalos prolongados de tiempo<sup>12</sup>.

### Hipertensión arterial

La HTA es el factor de riesgo más prevalente en la población general, como también sucede en los pacientes con cáncer, en los que se añade la elevación de la presión arterial (PA) como efecto adverso frecuente de algunos tratamientos. La incidencia de HTA es mayor en algunos tipos de cáncer (particularmente renal), en algunos grupos étnicos (más en japoneses), en mayores de 60 años y en quienes presentan otros FRCV como tabaquismo, hiperlipemia u obesidad. El mecanismo por el que se eleva la PA puede ser variable, siendo el más frecuente

el que se debe a la acción de los fármacos que inhiben la angiogénesis, interactuando con los VEGF y disminuyendo la síntesis y la liberación de óxido nítrico. Precisamente en los pacientes que reciben estos tratamientos, el aumento de las cifras tensionales (hasta en el 80% de los casos) puede ser una manifestación de la eficacia “antiangiogénica” del fármaco, por lo que este no debe suspenderse excepto en situaciones excepcionales<sup>7</sup>.

Es importante optimizar el control de la PA para evitar complicaciones cardiovasculares e interrupciones terapéuticas; además, la normalización de la PA no modifica el efecto anticancerígeno de estos fármacos. Se mantiene el objetivo general de alcanzar unas cifras de PA <math>< 140/90 \text{ mmHg}</math>, aunque tras las últimas guías de práctica clínica podría valorarse conseguir una cifra de PA <math>< 130/80 \text{ mmHg}</math>, siempre que se tolere bien el tratamiento. En combinación con las medidas de estilo de vida, se aconseja tratamiento con IECA (o antagonistas de los

receptores de la angiotensina II) o bloqueadores beta por tratarse de fármacos “cardioprotectores” que pueden prevenir la aparición de IC. Cuando no se logra el objetivo, se asociará amlodipino y antialdosterónicos y se utilizará con precaución otros diuréticos por el riesgo de hipopotasemia y prolongación del QTc, y evitando los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo) por el peligro de deterioro de la FEVI y por las interacciones farmacológicas (inhibidores del citocromo p450)<sup>8</sup>.

### Prolongación del intervalo QTc

Uno de los efectos adversos “cardiotóxicos” del tratamiento oncológico, conocido desde hace tiempo, es la acción de algunos fármacos sobre la repolarización cardíaca prolongando el intervalo QTc; lo que se relaciona con el peligro de arritmias ventriculares potencialmente letales como la *torsade de pointes* y la muerte súbita cardíaca. La incidencia es difícil de conocer (variable en función del fármaco, hasta el 20%

en algunas series con quimioterapia clásica y con las nuevas terapias dirigidas), aunque la aparición de arritmias ventriculares y muerte es excepcional. El mecanismo por el que se prolonga el QTc no se conoce bien y podría variar según el fármaco que se analice. Así, el trióxido de arsénico y los ITK parece que interaccionan con la función del canal hERG (*human ether-a-go-go related gene*) de potasio de los cardiomiocitos; pero no se sabe si esto puede suceder con otros fármacos. Es posible que también influya la predisposición genética. En la **Tabla 3** se resumen las precauciones que hay que tener en cuenta para minimizar el riesgo de prolongación del QTc<sup>13</sup>.

### Miocarditis

La reciente incorporación de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer está siendo una auténtica revolución, pero uno de los problemas derivados de su acción al alterar la inmunorregulación es la aparición de efectos inmunomediados

**TABLA 3**

Precauciones para minimizar el riesgo de prolongación del intervalo QTc

Evitar fármacos que prolonguen el QTc si basalmente es > 450 ms
Suspender fármacos que prolonguen QTc si es > 500 ms o > 550 ms en presencia de QRS basal ancho (> 120 ms, debido a marcapasos o bloqueo de rama)
Reducir dosis o suspender fármacos que prolonguen QTc si aumenta > 60 ms respecto al basal
Mantener niveles normales de electrolitos: potasio, calcio y magnesio
Evitar interacciones farmacológicas importantes conocidas
Ajustar dosis, según el filtrado glomerular, de los fármacos que prolonguen QTc de eliminación renal
Evitar la administración rápida vía intravenosa de fármacos que prolonguen QTc
No administrar más de un fármaco con potencial prolongación de QTc
Evitar fármacos que prolonguen QTc en pacientes con antecedentes de TdP inducida farmacológicamente o resucitados de muerte súbita cardíaca
Evitar fármacos que prolonguen QTc en pacientes diagnosticados de un síndrome de QT largo congénito
Control frecuente ECG, en función del tratamiento administrado, concentración y cambios de dosis de los fármacos que prolonguen QTc
Si el paciente presenta síncope/presíncope o palpitaciones y en ECG se detecta QTc > 500 ms y/o frecuencia cardíaca < 60 por min, debe monitorizarse urgentemente su ritmo cardíaco, y según la situación clínica programar controles diarios ECG hasta que se normalice QTc

Modificada de referencia 13.

entre los que destaca, por su gravedad, la miocarditis. Esta manifestación de cardiotoxicidad se relaciona con los agentes inhibidores de puntos de control inmune (ICI, *immune checkpoints inhibitors*) hasta en el 1,4% de los pacientes, de los que el 46% presenta complicaciones graves. Se han publicado series de pocos casos en los que se demuestra que existe más riesgo en pacientes con FRCV, especialmente con diabetes y en los que recibieron una combinación de varios ICI. La miocarditis ocurre sobre todo en los primeros meses de tratamiento (el 81% en los 3 primeros meses) y en casi todos los casos se detectan alteraciones en el electrocardiograma y aumento del nivel de troponina (el 89 y el 94%, respectivamente), pero la FEVI se deteriora solo en la mitad de los pacientes. A diferencia de lo que ocurre en la miocarditis de otras etiologías, más de un tercio de los pacientes sin DV presentaron eventos cardiovasculares mayores y curso fulminante. Se trata de un tipo de miocarditis muy agresivo y se recomienda tratamiento precoz con dosis altas de corticoides. En los casos de mala evolución se ha probado tratamiento inmunosupresor con inmunoglobulinas intravenosas, micofenolato, globulina antitimocito o infliximab, además de las medidas terapéuticas cardiológicas necesarias, incluyendo terapia de soporte con asistencia ventricular; no como puente al trasplante cardiaco contraindicado en estos pacientes por lo avanzado de su proceso oncológico, sino por la posibilidad de que se trate de un cuadro clínico reversible<sup>14</sup>.

### ■ Organización de la cardiooncología

La cardiooncología es un ejemplo de asistencia multidisciplinar que implica a los diferentes profesionales sanitarios que intervienen en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la cardiotoxicidad. Se organizará en función de las particularidades de los centros en los que se desarrolle la actividad asistencial, adecuándola al volumen de pacientes, a la complejidad de estos y a la disponibilidad de técnicas diagnósticas y terapéuticas, tanto en relación con la patología oncohematológica como con la cardiovascular.

Naturalmente, no todos los pacientes tratados por un cáncer tienen riesgo de cardiotoxicidad; por lo que no todos son susceptibles de una consulta especializada de cardiooncología. Según los protocolos de cada hospital, se establecerán criterios de derivación basados en las características del paciente y del tratamiento planificado.

El *Council* de Cardio-Oncología de la Sociedad Europea de Cardiología ha publicado un documento sobre la justificación, la organización y la implementación de los “servicios” de cardiooncología en el que se establece quién debe formar parte de los equipos, qué dotación han de tener las clínicas y qué otras actividades deben realizar los servicios<sup>15</sup>.

La SEC ha creado un Grupo de Trabajo de Cardio-Oncología que dedica un gran esfuerzo a la formación y divulgación de los continuos avances que hay en dicha área. Desde este grupo se ha impulsado la elaboración de los mencionados documentos de consenso con otras sociedades científicas, como son la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), la SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica) y la SEHH (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia)<sup>8,12</sup>.

Asimismo, debe organizarse el seguimiento de los supervivientes a un cáncer, pues en ocasiones las manifestaciones de la cardiotoxicidad pueden aparecer mucho tiempo después de haber recibido el tratamiento<sup>16</sup>. Se calcula que en España hay más de un millón de personas en esta situación y es importante definir quiénes son candidatos a un seguimiento específico por su especial riesgo, sin descuidar la prevención cardiovascular dirigida a toda la población.

En esta organización es fundamental la participación de atención primaria. En este sentido, la SEC ha puesto en marcha —dentro del Proyecto SEC-PRIMARIA— el Proceso Cardio-Onco-Hematología en el que, entre otros aspectos, se establece la ruta asistencial del paciente con cáncer y se define la participación de cada profesional a lo largo del proceso asistencial.

## CONCLUSIONES

La “cardiooncología” es una disciplina relativamente reciente dedicada a la prevención, diagnóstico y tratamiento de las complicaciones cardiovasculares derivadas de los tratamientos oncológicos.

El riesgo de cardiotoxicidad está aumentado no solo por los avances en el tratamiento del cáncer, sino también por las características de los pacientes tratados. La buena noticia es que cada vez hay disponibles más estrategias diagnósticas y terapéuticas para evitarla y combatirla.

La cardiotoxicidad no se limita a la disfunción ventricular, también se manifiesta como otras patologías cardiovasculares. Los mecanismos por los que el tratamiento antitumoral puede dañar el sistema cardiovascular son múltiples y muchas veces desconocidos.

Es imprescindible la coordinación entre niveles asistenciales y entre los diferentes profesionales sanitarios responsables de la atención de estos pacientes. No deben descuidarse las medidas de prevención cardiovascular mientras los pacientes reciben tratamiento para el cáncer, sino que deben reforzarse y mantenerse para toda la vida por tratarse de pacientes de especial riesgo.

## Bibliografía

- Handy CE, Quispe R, Pinto X, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED, *et al.* Synergistic Opportunities in the Interplay Between Cancer Screening and Cardiovascular Disease Risk Assessment. Together We Are Stronger. *Circulation*. 2018;138:727-34.
- Rasmussen-Torvik LJ, Shay CM, Abramson JG, Friedrich CA, Nettleton JA, Prizment AE, *et al.* Ideal cardiovascular health is inversely associated with incident cancer. the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation*. 2013;127:1270-5.
- Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clinic Proc*. 2014;89:1287-306.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2768-801.
- Babiker HM, McBride A, Newton M, Boehmer LM, Drucker AG, Gowan M, *et al.* Cardiotoxic effects of chemotherapy: A review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;126:186-200.
- Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, Barac A, Beckman JA, Chism DD, *et al.* Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic. Perspectives. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e579-602.
- Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, *et al.* Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New—An Evolving Avenue. *Circulation*. 2016;133:1272-89.
- López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis A, García Sanz R, Mazón Ramos P, *et al.* Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:474-86.
- López-Fernández T, Martínez-Monzónis A, Pérez-David E, Valbuena-López S. Imagen en Cardio-Oncología: técnicas de imagen en el diagnóstico y seguimiento de pacientes oncológicos. *RETIC*. 2016;1:1-10.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, *et al.* Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:213-20.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137-61.
- López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, Mitroi C, Mazón Ramos P, Díez-Villanueva P, *et al.* Abordaje de la fibrilación auricular en pacientes con cáncer activo. Documento de consenso de expertos y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.03.017>
- Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, *et al.* Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e007724.
- Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, *et al.* Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;7116:755-64.
- Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, *et al.* Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J*. 2019;40:1756-63.
- Shapiro CL. Cancer Survivorship. *N Engl J Med*. 2018; 379:2438-50.

# Puesta al día

## 01

---

### **DECLARACIÓN CIENTÍFICA DE LA AMERICAN HEART ASSOCIATION REFERIDA A LA CARDIOONCOLOGÍA**

Campia U, *et al.*

*Circulation*. 2019 Mar 26;139(13):e579-e602.

Se plantean nuevos paradigmas en el campo de la cardiooncología revisando las complicaciones más habituales, tanto vasculares como metabólicas, de las terapias oncológicas tradicionales, de las terapias dirigidas y de la radioterapia.

## 02

---

### **JUSTIFICACIÓN, ORGANIZACIÓN E IMPLEMENTACIÓN DE LOS SERVICIOS DE CARDIOONCOLOGÍA**

Lancellotti P, *et al.*

*Eur Heart J*. 2018 Aug 6. doi: 10.1093/eurheartj/ehy453

Se presentan los motivos para crear servicios de cardiooncología y cómo organizarlos: cómo deben ser los servicios, cuáles deben ser sus objetivos, con qué criterios se selecciona a los pacientes, qué requerimientos deberían tener las clínicas cardiooncológicas, etc.

## 03

---

### **CARDIOONCOHEMATOLOGÍA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

López-Fernández T, *et al.*

*Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):474-86.

## DECLARACIÓN CIENTÍFICA DE LA AMERICAN HEART ASSOCIATION REFERIDA A LA CARDIOONCOLOGÍA

*Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association.*

### AUTORES:

Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, Barac A, Beckman JA, Chism DD, et al.

### REFERENCIA:

*Circulation.* 2019 Mar 26;139(13):e579-e602.



### ANTECEDENTES

- La cardiooncología se ha desarrollado como una nueva disciplina dentro de la medicina cardiovascular como resultado de las secuelas adversas cardíacas y vasculares de los principales avances en el tratamiento del cáncer.
- El cáncer en sí mismo es un factor de riesgo para la enfermedad vascular, especialmente al aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.
- Clínicamente, los desafíos emergentes se abordan mejor mediante un enfoque multidisciplinario en el que los especialistas en medicina cardiovascular y los biólogos vasculares trabajan en estrecha colaboración con los oncólogos.
- Este nuevo enfoque hace realidad el objetivo de brindar una mejor atención a través de la creación de servicios consultivos de cardiooncología y la capacitación de una nueva generación de especialistas cardiovasculares con una amplia comprensión de los tratamientos del cáncer.



### OBJETIVO DEL ESTUDIO

Plantear los nuevos paradigmas en el campo de la cardiooncología.



### RESULTADOS PRINCIPALES

#### Complicaciones vasculares de las terapias oncológicas tradicionales

Las terapias oncológicas tradicionales (fluoropirimidinas, taxanos, vincristina, vinblastina, compuestos de platino, ciclofosfamida, antraciclina, bleomicina e IL-2) pueden potencialmente provocar dolor torácico, isquemia miocárdica/infarto, hipertensión, enfermedad tromboembólica venosa,

acontecimientos cerebrovasculares, fenómeno de Raynaud, neuropatía periférica, enfermedad hepática venooclusiva, hipertensión pulmonar y síndrome de fuga vascular.

#### Complicaciones vasculares con terapias dirigidas

Las terapias dirigidas como bevacizumab, ramucirumab, aflibercept, sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, regorafenib, cabozantinib, vandetanib, lenvatinib, nilotinib, ponatinib, dasatinib, bortezomib, carfilzomib, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab pueden potencialmente provocar acontecimientos cerebrovasculares, isquemia miocárdica/infarto, hipertensión arterial y pulmonar, enfermedad tromboembólica venosa, proteinuria, microangiopatía trombótica renal, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, miocarditis y vasculitis.

#### Radioterapia

- Las estructuras vasculares dentro del campo de radiación son vulnerables a lesiones.
- La radioterapia (RT) torácica se asocia con un mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura. Esto se ha observado en supervivientes de linfoma de Hodgkin y cáncer de mama.
- La RT en cabeza y cuello confiere un riesgo significativamente mayor de enfermedad carotídea, ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular isquémico.
- También puede causar vasculopatía de vasos medianos y grandes, como lo demuestra la estenosis de la arteria axilar después de la RT a la axila en pacientes con cáncer de mama.

#### Complicaciones metabólicas con terapias oncológicas

- No debería sorprender que las terapias que afectan adversamente al metabolismo también puedan asociarse con secuelas cardíacas y vasculares.
- En un gran estudio poblacional en varones mayores, la terapia de privación de andrógenos (ADT) utilizada para el cáncer de próstata se asoció con un riesgo significativamente mayor de diabetes mellitus, enfermedad coronaria, infarto de miocardio y muerte súbita cardíaca.
- Los inhibidores de molécula pequeña que se dirigen a PI3K han sido aprobados para tipos específicos de cáncer. La glucosa podría verse afectada por la inhibición de PI3K.



- Copanlisib, que está indicado para el tratamiento de adultos con linfoma folicular recidivante que han recibido al menos 2 terapias sistémicas anteriores, se suele asociar con hiperglucemia.
- Los inhibidores de moléculas pequeñas que se dirigen a VEGF (factores de crecimiento del endotelio vascular) y las vías de señalización del factor de crecimiento derivado de plaquetas (p. ej. sunitinib y sorafenib) parecen mejorar la glucemia.
- Imatinib mejora la glucemia, mientras que el nilotinib puede empeorarla.

#### PUNTOS CLAVE

- 】 Los tratamientos tradicionales y nuevos del cáncer, incluyendo varias terapias dirigidas, se asocian con lesión vascular y complicaciones metabólicas.
- 】 Estos efectos adversos aumentan el riesgo a corto y largo plazo de eventos cardiovasculares por encima y más allá del riesgo ya elevado a menudo presente en pacientes con cáncer y supervivientes de cáncer.
- 】 Una mejor comprensión de los mecanismos de toxicidad de estas terapias puede llevar a la identificación de nuevos objetivos para reducir las complicaciones vasculares, a la vez que proporciona información biológica sobre la fisiopatología cardiovascular e informa de nuevas plataformas para el descubrimiento de fármacos.
- 】 Clínicamente, el manejo óptimo de los pacientes con cáncer y los supervivientes de cáncer se aborda mejor con un enfoque multidisciplinario mediante el cual los especialistas en medicina cardiovascular colaboren estrechamente con los oncólogos para evaluar el riesgo cardiovascular, minimizar la toxicidad vascular y controlar los efectos adversos a largo plazo.
- 】 Este enfoque multidisciplinario requerirá la creación de servicios de cardiooncología y la capacitación de una nueva generación de especialistas cardiovasculares con una amplia comprensión de los tratamientos del cáncer.

## JUSTIFICACIÓN, ORGANIZACIÓN E IMPLEMENTACIÓN DE LOS SERVICIOS DE CARDIOONCOLOGÍA

*Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation*

### AUTORES:

Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, et al.

### REFERENCIA:

*Eur Heart J.* 2018 Aug 6. doi: 10.1093/eurheartj/ehy453.



### ANTECEDENTES

- Las terapias contra el cáncer han prolongado la vida de millones de pacientes con neoplasias malignas, pero en algunos casos este beneficio se ve atenuado por la aparición de efectos cardiovasculares (CV) adversos.
- Después del inicio o finalización del tratamiento oncológico, la cardiotoxicidad puede aparecer pronto o tarde.



### OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Proporcionar los motivos para crear en Europa servicios de cardiooncología basándose en la opinión de expertos.



### RESULTADOS PRINCIPALES

#### Servicios de cardiooncología

- Abordan la prevención, detección, monitorización y tratamiento de pacientes con cáncer en riesgo de cardiotoxicidad y/o con enfermedades CV concomitantes.
- Deben concebirse como una alianza de profesionales para brindar una evaluación multidisciplinaria especializada y una atención constante, coordinada y rentable durante el proceso del cáncer.
- El conocimiento de los efectos secundarios cardíacos de los agentes contra el cáncer y la radioterapia junto con el conocimiento sobre la historia natural de la malignidad y los beneficios de los tratamientos oncológicos, ofrece la mayor oportunidad para una supervivencia a largo plazo sin enfermedad.

#### Objetivos de los equipos de cardiooncología

*Antes de la terapia contra el cáncer:*

- Identificación de los posibles factores de riesgo que conducen a complicaciones CV relacionadas con el tratamiento del cáncer, optimiza-

ción de la salud CV para garantizar una cirugía segura del cáncer y permitir una terapia local y sistémica óptima contra el cáncer.

*Durante el tratamiento del cáncer:*

- Identificación temprana y tratamiento adecuado de las complicaciones CV y discusión interdisciplinaria para tomar decisiones clínicas en pacientes que experimentan efectos secundarios CV.

*Después del tratamiento contra el cáncer:*

- Optimización de las estrategias preventivas, cribado de las complicaciones al inicio del tratamiento y reevaluación del riesgo de complicaciones CV en pacientes que necesitan tratamiento para cánceres secundarios.

#### Pacientes elegibles

- Pacientes que reciben tratamiento potencialmente cardiotoxico.
- Antes de cirugía de cáncer, pacientes que tienen enfermedades CV previas o aquellos en los que se espera que reciban tratamiento adicional contra el cáncer.
- Pacientes que desarrollan síntomas CV durante los tratamientos oncológicos.
- Pacientes que reciben tratamiento contra el cáncer y que desarrollan recientemente una función cardíaca reducida asintomática.
- Pacientes con tratamiento previo contra cáncer infantil antes de planificar el embarazo o de desarrollar síntomas CV durante el embarazo.

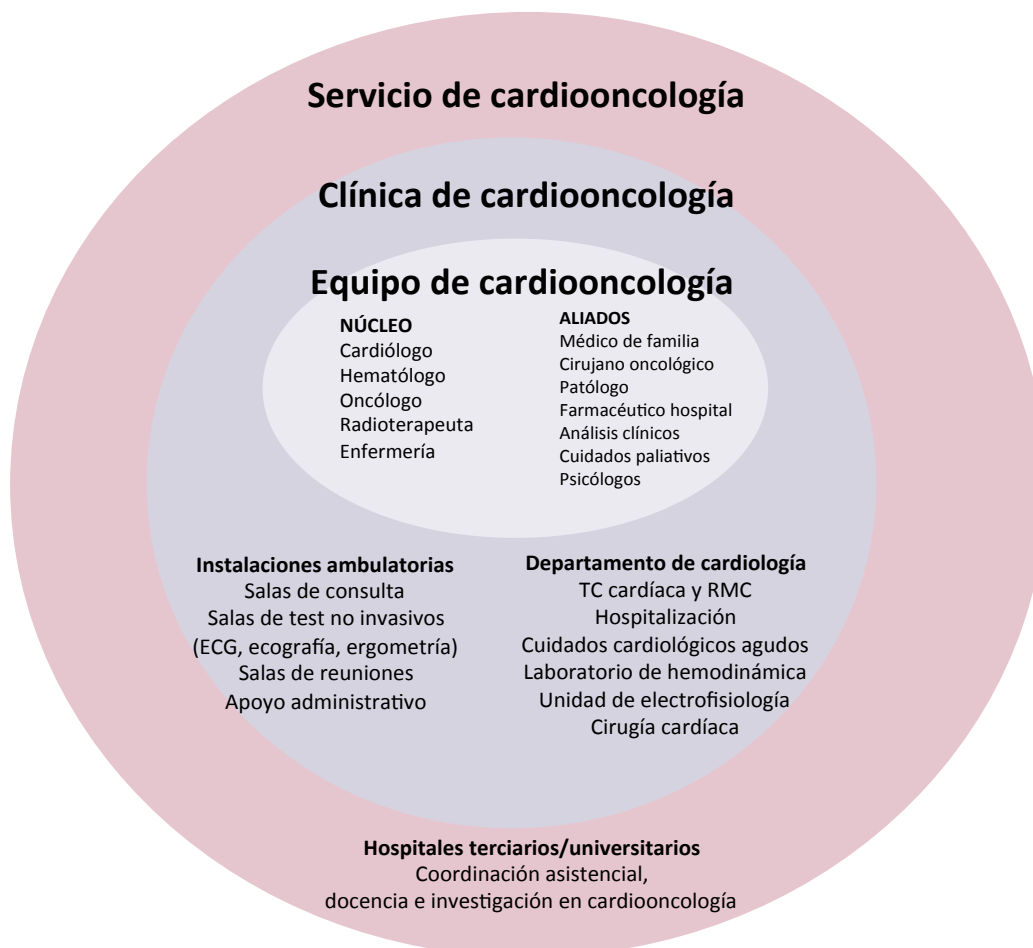
#### Requerimientos especiales de las clínicas cardio-oncológicas

- Estos servicios requieren un equipo cardio-oncológico multidisciplinario para abordar el complejo impacto clínico y psicológico tanto del cáncer como de las enfermedades cardíacas.
- Generalmente, cardiólogos con un interés especial en cardiooncología, en insuficiencia cardíaca y en imagen cardíaca avanzada lideran el servicio con el apoyo de cardiólogos con otra experiencia especializada como electrofisiología, intervención, cardiopatía congénita, enfermedad vascular, hipertensión arterial o pulmonar.
- Las reuniones periódicas multidisciplinarias del equipo cardio-oncológico proporcionan una estructura adecuada para revisar a pacientes complejos.

#### Programa para pacientes supervivientes de cáncer

- La gama de problemas de salud a los que se enfrentan los supervivientes de cáncer relacionados con su enfermedad y el tratamiento es amplia.

- En la actualidad, muchos centros de oncología ofrecen programas de supervivencia de cáncer.
- Un tema esencial de la cardiooncología es asegurar una supervivencia segura a largo plazo sin el desarrollo de una enfermedad cardiovascular una vez vencido un cáncer.



Estructura de la asistencia en cardiooncología. ECG: electrocardiograma; RMC: resonancia magnética cardíaca; TC: tomografía computarizada.

### PUNTOS CLAVE

- 】 Existe una creciente conciencia e interés clínico en la seguridad cardíaca durante la terapia contra el cáncer, así como en abordar de manera óptima los problemas cardíacos en los supervivientes de cáncer.
- 】 Los programas multidisciplinarios de cardiooncología se han organizado recientemente en servicios de cardiooncología dedicados a diagnosticar y prevenir la cardiotoxicidad y a mejorar la atención, el bienestar y los resultados a largo plazo de los pacientes con cáncer.
- 】 Son muchos los departamentos de cardiología que no cuentan con un departamento cardiooncológico especializado, pero es probable que esta “disciplina” se convierta en una subespecialidad cada vez más relevante.
- 】 Todo hospital grande debería tener instalaciones de cardiooncología. Y los pequeños hospitales deberían tener un equipo cardiooncológico con la posibilidad de seguir y abordar al menos los principales problemas cardíacos relacionados con el tratamiento oncológico de los pacientes con cáncer.

## CARDIOONCOHEMATOLOGÍA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

*Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations*

### AUTORES:

López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al.

### REFERENCIA:

*Rev Esp Cardiol. 2017;70(6):474-86.*



### ANTECEDENTES

- Mejorar el pronóstico de un paciente oncológico no es solo curar el tumor, también prevenir, diagnosticar y tratar eficazmente las complicaciones derivadas de las terapias oncohematológicas.
- La toxicidad cardiovascular es un problema ampliamente reconocido que aparece con múltiples esquemas terapéuticos.
- Una preocupación excesiva por la aparición de toxicidad cardiovascular puede impedir terapias potencialmente curativas, mientras que la subestimación de este riesgo compromete el pronóstico vital a largo plazo.



### OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Actualizar los conocimientos aplicables a la práctica clínica diaria de la cardiooncohematología y promover el desarrollo de equipos multidisciplinares locales que mejoren la salud cardiovascular de los pacientes con cáncer.



### RESULTADOS PRINCIPALES

#### Definición de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos oncohematológicos

- La cardiotoxicidad se define como el conjunto de enfermedades cardiovasculares derivadas de los tratamientos oncohematológicos, con criterios diagnósticos similares a los utilizados en la población general.

#### Evaluación del riesgo de cardiotoxicidad

- Se recomienda estratificar el riesgo cardiovascular (RCV) con las tablas SCORE antes de iniciar

el tratamiento antitumoral y evaluar la presencia de los factores que aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares durante el tratamiento antitumoral.

#### Estrategias para la prevención de la cardiotoxicidad

- Promoción de un estilo de vida cardiosaludable con programas de ejercicio físico regular.
- Identificación y control estricto de los factores de RCV (FRCV) antes, durante y después del tratamiento.
- Reducción del efecto cardiotoxico directo mediante la utilización de esquemas terapéuticos menos cardiotoxicos.
- En los pacientes con cáncer no se recomienda iniciar cardioprotectores sistemáticamente, pero sí optimizar su uso si hay una cardiopatía previa y/o hipertensión arterial.
- Los agentes cardioprotectores recomendados en prevención primaria son dexrazoxano, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, terapias de combinación y estatinas.

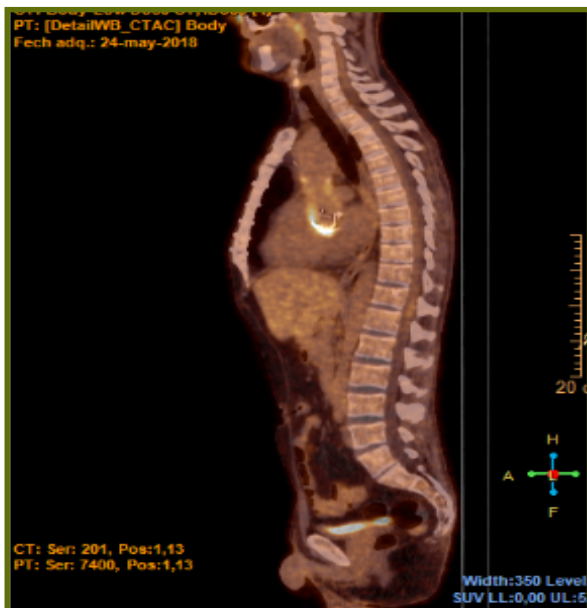
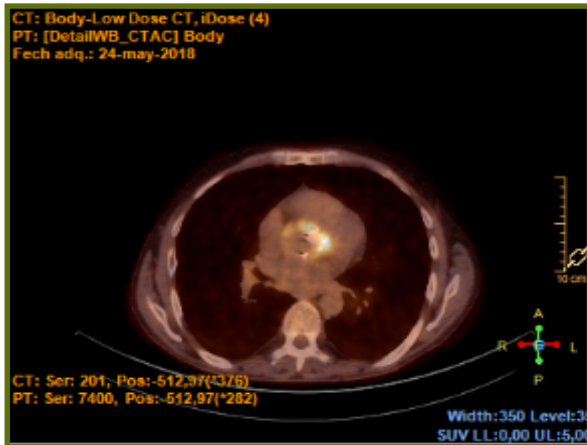
#### Seguimiento clínico

- Los equipos de cardiooncohematología deben coordinar la monitorización de los tratamientos antitumorales para identificar y tratar precozmente posibles complicaciones cardiovasculares.
- Se recomienda remitir a cardiología a aquellos pacientes con mal control de FRCV, alteraciones significativas en estudios de imagen o biomarcadores y/o síntomas indicativos de cardiopatía, para evaluar la necesidad de tratamiento cardiológico y/o monitorización intensiva.

### PUNTOS CLAVE

- 】 Este documento une por primera vez a expertos de todas las sociedades científicas españolas implicadas en la atención de los pacientes con cáncer y resume las recomendaciones más significativas aplicables al cuidado de la salud de pacientes oncohematológicos que van a recibir tratamientos antitumorales potencialmente cardiotoxicos.
- 】 Como la evidencia científica es escasa en muchos aspectos, es imprescindible crear grupos multidisciplinarios de cardiooncohematología locales que permitan optimizar el tratamiento, profundizar en los mecanismos de desarrollo de la enfermedad cardiovascular y potenciar la investigación y la creación de registros de cardiotoxicidad.

# Imágenes en cardiología



**Figura 1. Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada miocárdica con FDG**

Sospecha de endocarditis en paciente portador de bioprótesis aórtica y tubo aórtico de Dacron.

*Se observa captación parcheada e intensa en el anillo valvular aórtico y captación más difusa a lo largo del tubo. Hallazgos compatibles desde el punto de vista metabólico con patología infecciosa a ese nivel.*



**Figura 2. Resonancia magnética y tomografía computarizada**

Paciente intervenido de sarcoma de extremidad inferior izquierda.

*Se observa masa de 5 cm que infiltra pared libre del ventrículo derecho en su porción media y apical indicativa de metástasis.*

# E entrevista

“Una monitorización más estrecha de los efectos de los tratamientos antitumorales permitirá reducir la cardiotoxicidad a largo plazo”

## **Dra. Teresa López-Fernández**

Cardióloga, Unidad de Imagen Cardíaca, Hospital La Paz, Madrid.

Coordinadora del Grupo de Trabajo de Cardio-Oncología de la Sección de Cardiología Clínica de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y Presidenta de la Sección de Imagen Cardíaca de la SEC.



Desarrolla su trabajo en la Unidad de Imagen Cardíaca del Hospital La Paz y es responsable de la cardiooncología del mismo hospital. Es una “pionera” en la cardiooncología española y también en el seno de la Sociedad Europea de Cardiología. Es la primera autora de varios documentos de consenso nacionales y también es coautora de algunos internacionales.

### **¿De qué depende el riesgo de cardiotoxicidad del tratamiento en pacientes oncológicos?**

El riesgo de cardiotoxicidad de los tratamientos oncológicos depende de varios factores. Por supuesto, por una parte, depende del tipo de tratamiento. Hay algunos antineoplásicos que tienen toxicidad directa sobre el sistema cardiovascular y pueden producir insuficiencia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo, arritmias, eventos tromboticos

tanto arteriales como venosos o hipertensión, y pueden favorecer el desarrollo de diabetes o dislipemia. Sin embargo, el riesgo de que se produzcan estos eventos no solo depende del fármaco sino de la situación cardiovascular del paciente, de modo que los pacientes que presentan enfermedad cardiovascular previa tienen más probabilidad de desarrollar efectos adversos por el tratamiento antitumoral. Y además intervienen mecanismos, que no están del todo claros, que dependen del propio tumor,

dando lugar a una situación proinflamatoria que puede favorecer el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

**Se ha sugerido que existen factores de riesgo comunes en el cáncer y la enfermedad cardiovascular. ¿Qué opina al respecto?**

Estoy totalmente de acuerdo. Desde el punto de vista epidemiológico cáncer y enfermedad cardiovascular coinciden en áreas geográficas. En las regiones en las que hay mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares, se observa también una mayor prevalencia de enfermedades oncológicas. Y esto es así porque la mayoría de los pacientes que se enfrentan a un nuevo diagnóstico oncohematológico tienen más de 65 años, una edad en la que ya hay más riesgo cardiovascular, de modo que, en el momento del diagnóstico del tumor, uno de cada 3 pacientes tiene algún factor de riesgo cardiovascular o tiene ya enfermedad cardiovascular. Además, los factores del riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (hipertensión, obesidad, sedentarismo, tabaquismo) son también factores de riesgo para el desarrollo de tumores.

**¿Es posible prevenir las complicaciones derivadas de la cardiotoxicidad de los tratamientos antineoplásicos?**

No podemos afirmar que seamos capaces de prevenirlas al 100%, pero sabemos que la valoración de la situación cardiovascular del paciente antes de iniciar el tratamiento antitumoral y una monitorización protocolizada durante y al final del tratamiento nos permite adelantarnos al problema, y diagnosticarlo cuando es potencialmente reversible.

Se han hecho algunos estudios clínicos sobre estrategias de prevención primaria y los resultados son un poco dispares porque, probablemente, han seleccionado población de bajo riesgo; lo que hace difícil demostrar beneficio de alguna estrategia farmacológica proactiva. Lo que sí es cierto es que tanto la dieta como el ejercicio físico realizado de forma moderada o intensa reducen de forma importante el riesgo de insuficiencia cardíaca durante los tratamientos oncohematológicos y además mejoran tanto la adherencia como la tolerancia al tratamiento,

y por tanto el pronóstico oncohematológico.

**¿Qué papel desempeñan las técnicas de imagen en la monitorización de estos pacientes?**

Las técnicas de imagen son claves en la monitorización de los tratamientos antitumorales. Desde hace varios años hay un interés especial en prevenir el desarrollo de disfunción ventricular y, en este campo, tanto la ecocardiografía como la resonancia cardíaca nos permiten evaluar de forma muy precisa posibles consecuencias adversas del tratamiento. Es imprescindible la valoración de la situación cardiovascular basal del paciente para poder optimizar el manejo de la patología cardíaca y programar la monitorización del tratamiento. Durante la fase activa de tratamiento estas técnicas permiten una cuantificación avanzada de la función ventricular que permite detectar fases precoces y potencialmente reversibles de disfunción ventricular para empezar a tratarlas a la vez que se continúa el tratamiento oncohematológico.

**¿En qué se diferencian las lesiones vasculares de pacientes oncológicos y no oncológicos?**

No lo sabemos. Es cierto que la aterosclerosis clásica, la del paciente con factores de riesgo y que de repente tiene un infarto, probablemente sea diferente del proceso aterosclerótico que se desencadena por el daño endotelial causado por los antitumorales o por la radioterapia. Pero no tenemos ahora misma información suficiente como para separar, desde el punto de vista del manejo clínico, estas entidades.

**¿Cuáles son las alteraciones metabólicas más frecuentes en estos pacientes?**

En general los tratamientos antitumorales aumentan la vulnerabilidad del sistema cardiovascular a medio y largo plazo. De hecho, los supervivientes de cáncer tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo con respecto a la población general de la misma edad y sexo. Muchos tratamientos favorecen el desarrollo de diabetes o deterioran el control metabólico de pacientes diabéticos.

Otro problema que nos encontramos con frecuencia, sobre todo en pacientes hematológicos, es el desarrollo de dislipemia grave.

Y en los largos supervivientes, sobre todo en aquellos que han recibido radioterapia a nivel mediastínico o abdominal, hay mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico e hipertrigliceridemia o diabetes de forma más precoz que en la población general. Es como si los tratamientos adelantaran la edad vascular.

**Las complicaciones cardíacas en pacientes oncológicos ¿requieren un manejo distinto al de pacientes no oncológicos?**

En realidad, no. En un paciente que desarrolla insuficiencia cardíaca, sufre un infarto o tiene fibrilación auricular, las recomendaciones son las habituales para el manejo de estas complicaciones. En lo que probablemente requieren un manejo diferente es en la monitorización y prevención de estas complicaciones.

**Entre los pacientes que han superado un cáncer, ¿es necesario hacer un seguimiento de su salud cardiovascular? ¿Hasta cuándo?**

Es imprescindible. Muchas de las toxicidades a largo plazo que vemos son en pacientes que vienen de una época en la que la monitorización de los tratamientos no era rutinaria, ya que la máxima preocupación era mejorar la expectativa de vida. La mejoría actual en el pronóstico oncológico ha puesto de relevancia la necesidad de prevenir complicaciones cardiovasculares. Con la monitorización más estrecha de los efectos de estos tratamientos, vamos a reducir la toxicidad a largo plazo.

En cualquier caso, los tratamientos antitumorales dejan una impronta en el sistema cardiovascular y lo hacen más vulnerable a los problemas que pueden aparecer a lo largo de la vida del paciente. Por tanto, son pacientes especialmente sensibles para presentar com-

plicaciones cardiovasculares, y el control de todos los factores de riesgo monitorizables es imprescindible. También lo es en la población general, pero en estos pacientes con mayor intensidad.

**¿Son reversibles los daños causados por la cardiotoxicidad asociada a los tratamientos antineoplásicos?**

Depende. En el campo de la insuficiencia cardíaca, si somos capaces de diagnosticar la disfunción ventricular en etapas asintomáticas, las posibilidades de recuperación son muy altas, pero si la diagnosticamos en etapas más avanzadas, las posibilidades de recuperación son muy limitadas.

En todo caso, la monitorización es imprescindible, sobre todo en pacientes con factores de riesgo que han recibido diferentes terapias antitumorales, y que van sumando riesgo potencial de efectos secundarios.

**¿Cree que es necesaria la implementación de servicios de cardiooncología para una atención más integral de los pacientes con cáncer?**

Yo creo que es imprescindible. Evidentemente, esto debe estar dimensionado según las características de cada centro, de modo que en centros grandes tiene más sentido que haya varios profesionales dedicados al manejo de las complicaciones cardiovasculares de pacientes oncológicos y tal vez en centros más pequeños es suficiente que haya una persona de referencia para manejar el volumen de pacientes. Pero incluir a los pacientes oncológicos dentro de nuestra cartera de pacientes es imprescindible y es una práctica que debe expandirse a todos los centros donde los cardiólogos, hematólogos y oncólogos convivan.



Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2019 Los Autores  
© 2019 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.  
Imagen de cubierta: @oundum101/Freepik

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, los Autores, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de los Autores o las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.

Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



**Springer Healthcare Ibérica, S.L.**  
Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España  
Tel: +34 91 555 40 62  
[www.springerhealthcare.com](http://www.springerhealthcare.com)  
[www.springernature.com](http://www.springernature.com)

Part of the Springer Nature group

