

Tercera Reunión Anual del grupo:



## ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

# Documento de consenso y recomendaciones en Onco-Cardiología

**Teresa López Fernández**





Sociedad Española de  
Hematología y Hemoterapia

Artículo especial

## Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones



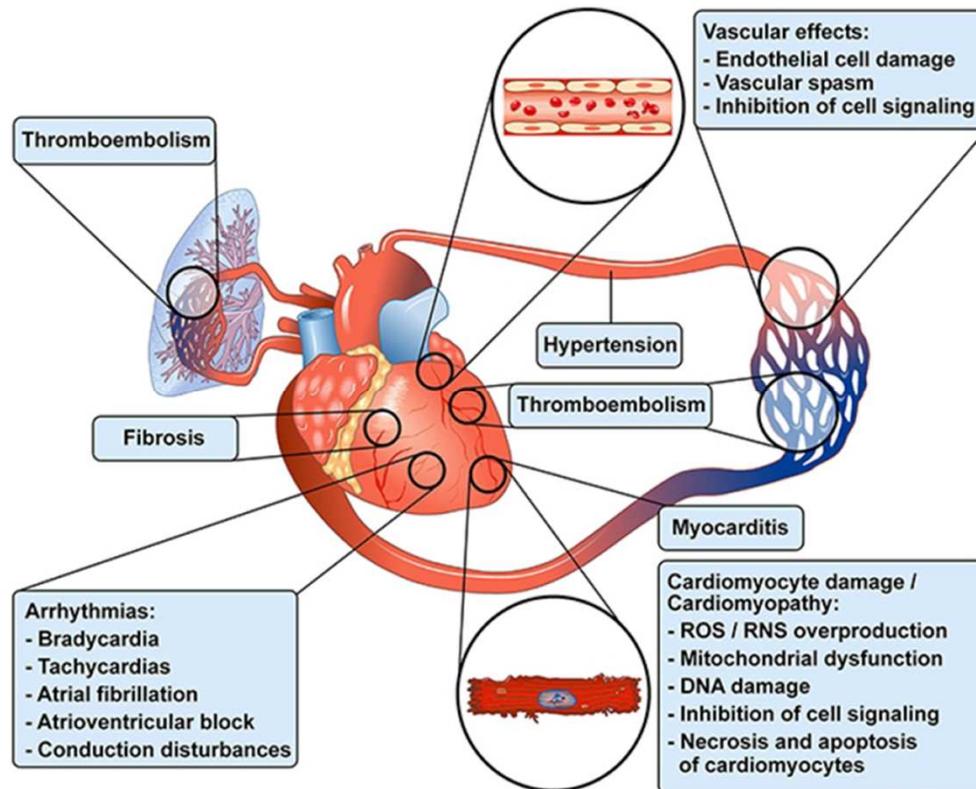
Teresa López-Fernández<sup>a,b,\*</sup>, Ana Martín García<sup>b,c</sup>, Ana Santaballa Beltrán<sup>b,d</sup>, Ángel Montero Luis<sup>b,e</sup>, Ramón García Sanz<sup>b,f</sup>, Pilar Mazón Ramos<sup>g</sup>, Sonia Velasco del Castillo<sup>h</sup>, Esteban López de Sá Areses<sup>a</sup>, Manuel Barreiro-Pérez<sup>c</sup>, Rocío Hinojar Baydes<sup>i</sup>, Leopoldo Pérez de Isla<sup>j</sup>, Silvia Cayetana Valbuena López<sup>a</sup>, Regina Dalmau González-Gallarza<sup>a</sup>, Francisco Calvo-Iglesias<sup>k</sup>, Juan José González Ferrer<sup>b,j</sup>, Antonio Castro Fernández<sup>l</sup>, Eva González-Caballero<sup>m</sup>, Cristina Mitroi<sup>b,n</sup>, Meritxell Arenas<sup>b,o</sup>, Juan Antonio Virizuela Echaburu<sup>b,p</sup>, Pascual Marco Vera<sup>b,q</sup>, Andrés Íñiguez Romo<sup>k</sup>, José Luis Zamorano<sup>i,1</sup>, Juan Carlos Plana Gómez<sup>r,1</sup> y José Luis López Sendón Henchel<sup>a,1</sup>

Rev Esp Cardiol 2017;70:474–86.

- Definición de cardiotoxicidad
- Equipos multidisciplinares
- Evaluación del riesgo y estrategias de prevención
- Monitorización y diagnóstico de la cardiotoxicidad
- Manejo clínico de las complicaciones
- Monitorización a largo plazo

- Definición de cardiotoxicidad
- Equipos multidisciplinares
- Evaluación del riesgo y estrategias de prevención
- Monitorización y diagnóstico de la cardiotoxicidad
- Manejo clínico de las complicaciones
- Monitorización a largo plazo

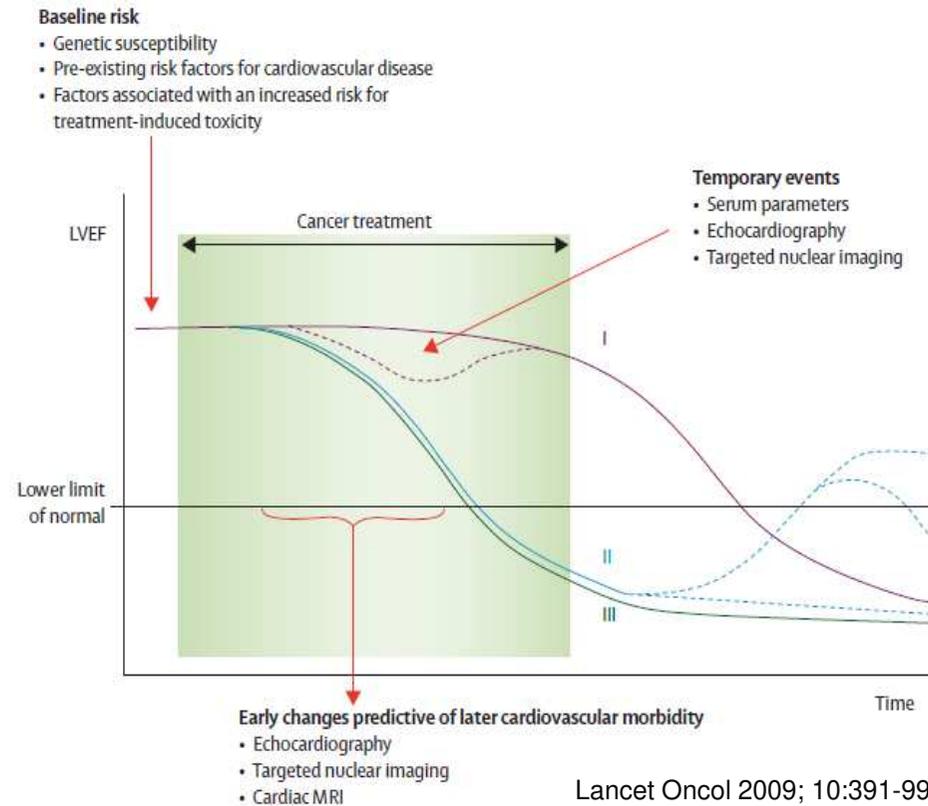
# Toxicidad cardiovascular por antitumorales



1. Disfunción cardiaca e IC
2. Enfermedad coronaria
3. Enfermedad valvular
4. Arritmias
5. HTA
6. EVTE
7. Enfermedad vascular arterial
8. HT pulmonar
9. Complicaciones pericárdicas

Varricchi G, Tocchetti Cg et al. Front Physiol 2018; Zamorano J et al. Eur H J 2016; 37:2768-2801; López-Fernández et al. Rev Esp Cardiol 2017;70:474-86

# Toxicidad cardiovascular por antitumorales

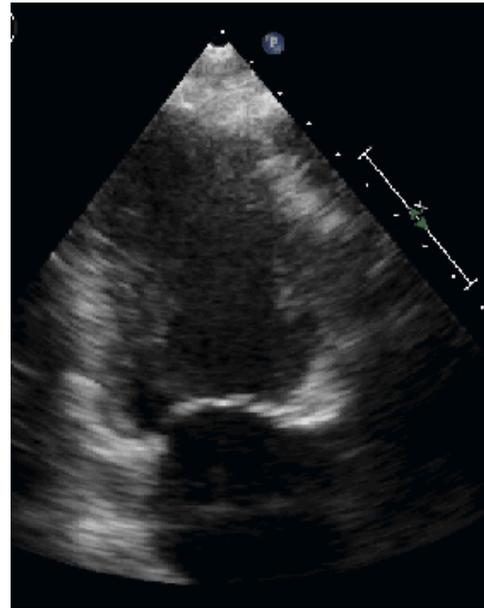
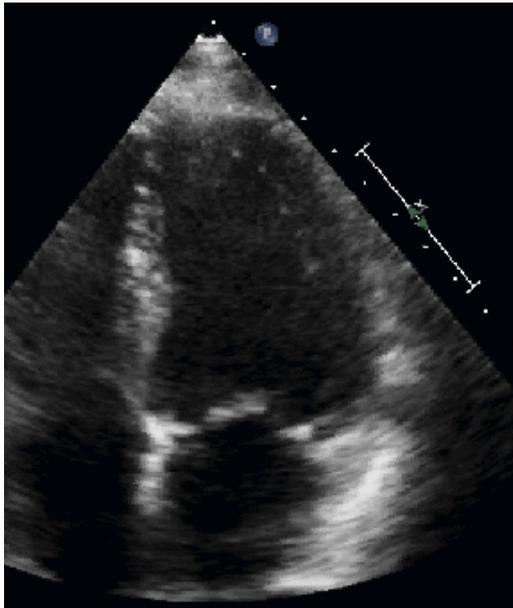


↑Mortalidad Oncológica y CV

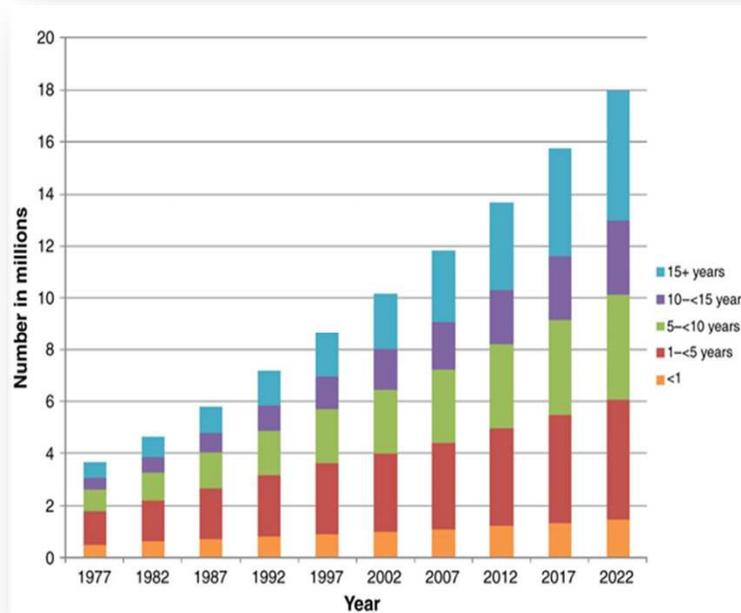
# Disfunción ventricular por cardiotoxícos

↓ **FEVI**  $\geq 10\%$  + **FEVI**  $< 53\%$

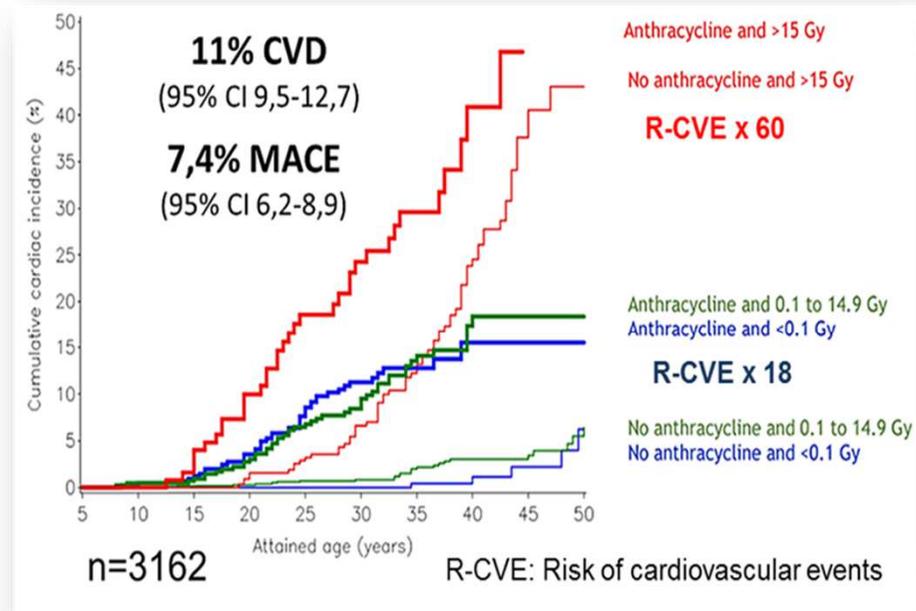
J Am Soc Echocardiogr 2014;27:911-39; Can J Cardiology 2016; 32:831-841 Rev Esp Cardiol 2017;70:474–86.



# Cardio-Oncología en números

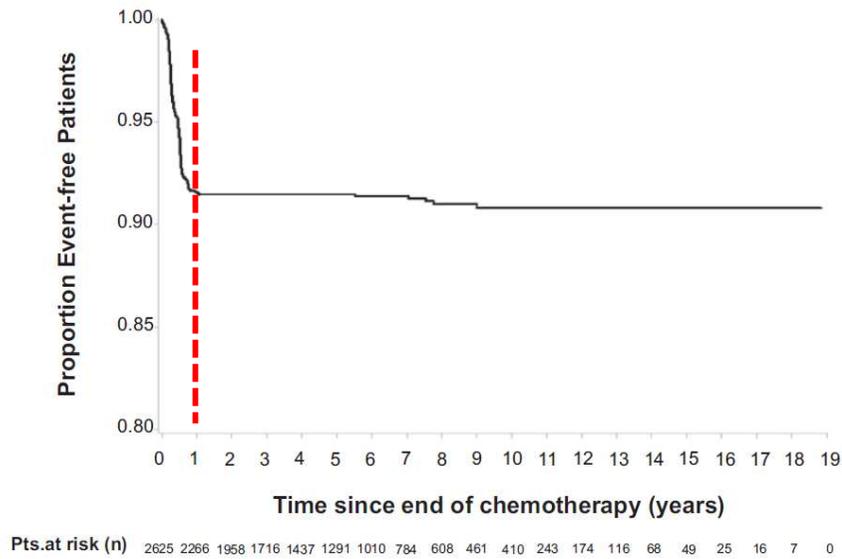


CA Cancer J Clin 2016;66:271-2891

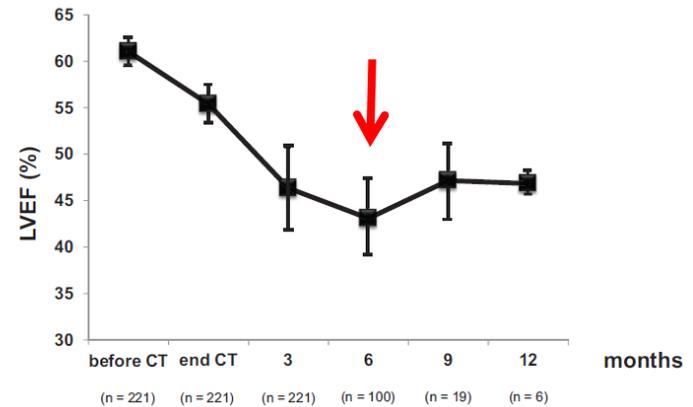


Circulation. 2016;133:31-38

# Cardio-Oncología en números

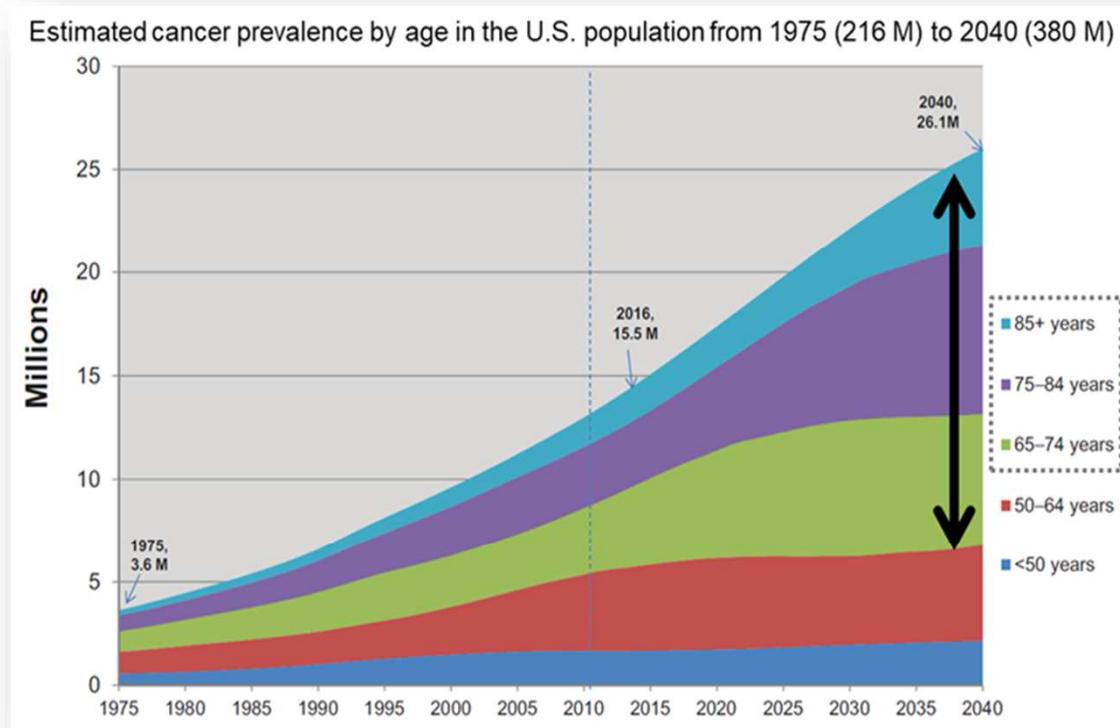


2625 pacientes  
**Incidencia CTOX 9%**  
**98% en el primer año**  
**81% NYHA I-II**



Pacientes con CTOX

# Cardio-Oncología en números



- Tratamientos prolongados
- 2/3 pp >65
- **30% ECV previa**

Bluthmann et al. Cancer Epid Biomarkers Prev 2016; 25: 1029-36 Mayo Clin Proc. 2016;91(1):81-83 Eur H J 2016; 37:2768-2801

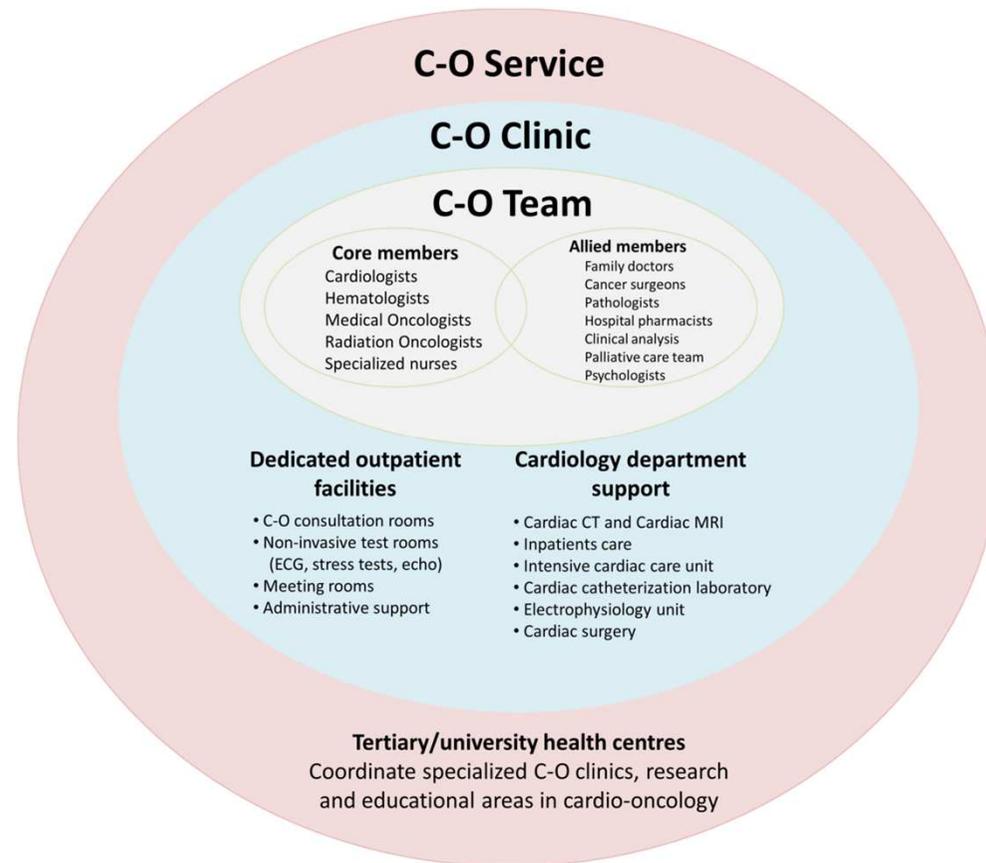
- Definición de cardiotoxicidad
- **Equipos multidisciplinares**
- Evaluación del riesgo y estrategias de prevención
- Monitorización y diagnóstico de la cardiotoxicidad
- Manejo clínico de las complicaciones
- Monitorización a largo plazo

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



## A report from the ESC Cardio-Oncology council

Lancellotti P, Suter T, López-Fernández T et al. European Heart Journal (2018) 00, 1–8



# Equipos de Cardio-Oncología

1. Minimizar interrupciones/retrasos tratamiento
2. Reducir las complicaciones CV
3. Mejorar la salud CV de largos supervivientes
4. Formación
5. Promover investigación

- Definición de cardiotoxicidad
- Equipos multidisciplinares
- **Evaluación del riesgo y estrategias de prevención**
- Monitorización y diagnóstico de la cardiotoxicidad
- Manejo clínico de las complicaciones
- Monitorización a largo plazo

# Cardio-Oncología



————— Riesgo de cardiotoxicidad —————>

← **Optimizar RCV/ECV** ————— **Estrategias de prevención** →

# Factores de riesgo de cardiotoxicidad

Genética; mujeres ; **<15 o >65 años**

**Tratamiento del cáncer** (tratamientos previos) → optimizar esquema en función del riesgo/beneficio/pronóstico

# Prevención de cardiotoxicidad



- Dosis acumuladas
- Protocolos de infusión
- Tratamientos secuenciales
- Formulaciones liposomales
- Técnicas modernas de RT

## Interacciones farmacológicas

# Factores de riesgo de cardiotoxicidad

Genética; mujeres ; **<15 o >65 años**

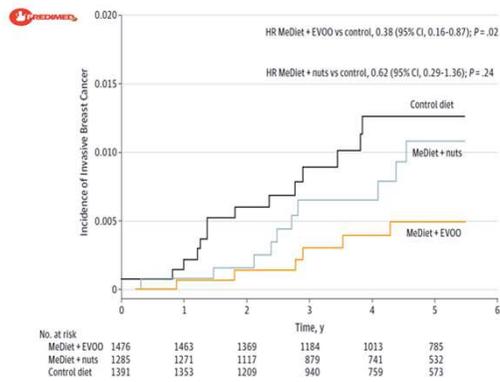
**Tratamiento del cáncer** (tratamientos previos) → optimizar esquema en función del riesgo/beneficio/pronóstico

**Estilo de vida y FRCV → Educar a pacientes**

- Dieta, tabaco, obesidad, sedentarismo
- Hipertensión, diabetes, dislipemia

# Prevención de cardiotoxicidad

## Prevención cardiovascular



Toledo E et al. JAMA Intern Med. 2015;175:1752-60

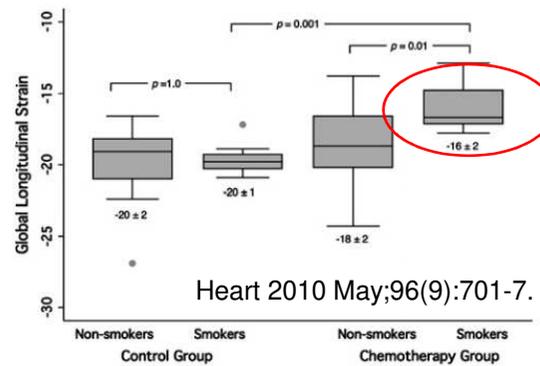


Figure 2 Box and whisker plots showing global two-dimensional.

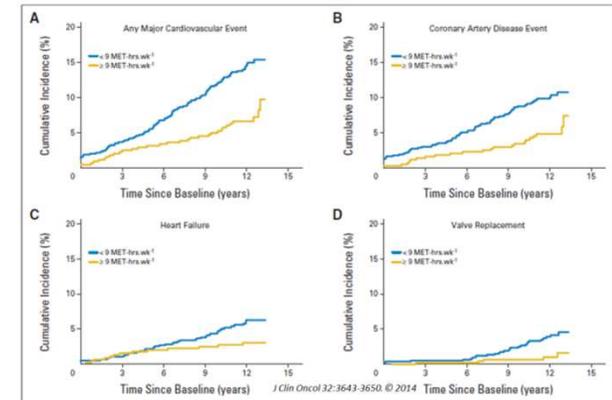


Fig 2. Cumulative incidence of (A) any major cardiovascular event ( $P < .001$ ), (B) coronary artery disease ( $P = .002$ ), (C) heart failure ( $P = .028$ ), and (D) valve replacement ( $P = .008$ ) according to meeting national guidelines for vigorous intensity exercise ( $\ge 9 \text{ v } < 9 \text{ MET-hrs/week}^{-1}$ ).

Dieta mediterránea  
 ↓ riesgo Ca.mama

Tabaco ↑ CTox en  
 el seguimiento

Ejercicio  
 moderado/intenso

# Factores de riesgo de cardiotoxicidad

Genética; mujeres ; <15 o >65 años

**Tratamiento del cáncer** (tratamientos previos) → optimizar esquema en función del riesgo/beneficio/pronóstico

**Estilo de vida y FRCV → Educar a pacientes**

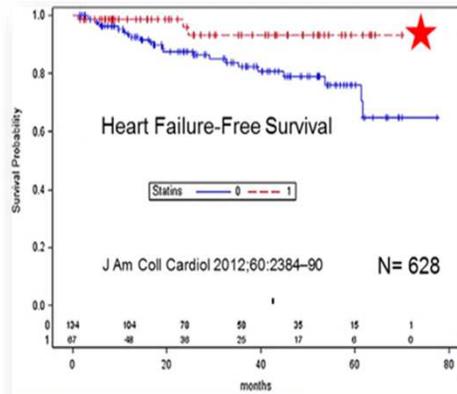
- Dieta, tabaco, obesidad, sedentarismo
- Hipertensión, diabetes, dislipemia

**Cardiopatía previa → Optimizar tratamiento**

- ICC; cardiopatía isquémica; valvulopatía moderada-severa; arritmias (fibrilación auricular)
- FEVI en rango bajo normal (FEVI 50-55%)

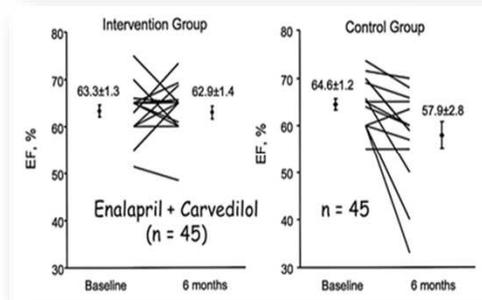
# Prevención de cardiotoxicidad

## Estatinas



## B-Bloq + IECAs

### OVERCOME



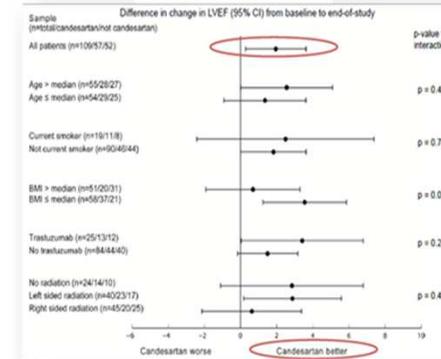
50 ± 13 años

↓ IC/Muerte/FE < 45% a 6 m (p=0,02)

Boch et al. J Am Coll Cardiol 2013;61:2355-62

## B-Bloq + ARAII

### PRADA



N=120 Ca de mama

↓ DSVI con candesartan

European Heart Journal (2016) 37, 1671-1680

Actualmente no se recomienda iniciar cardioprotectores sistemáticamente en todos los pacientes con cáncer, pero sí optimizar su uso si hay una cardiopatía previa y/o hipertensión arterial (HTA). Podría considerarse el tratamiento en prevención primaria para pacientes con RCV alto o muy alto o que hayan recibido fármacos cardiotoxicos en el pasado y precisen nuevos tratamientos antitumorales<sup>9,18</sup>.

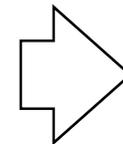
# Evaluación del riesgo y prevención



Estilo de vida

Evaluar riesgo basal

Optimizar tto CV y oncológico



Plan terapéutico

Riesgo/beneficio

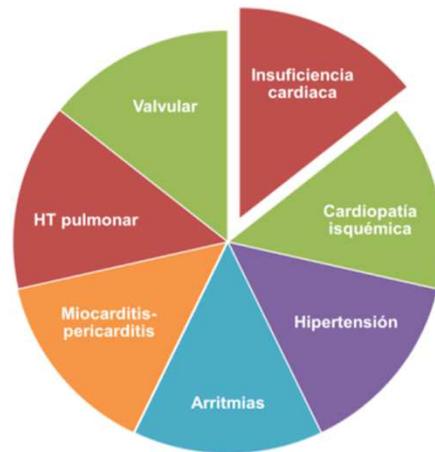
**Monitorización activa**

**Manejo precoz: guías**

**Largos supervivientes**

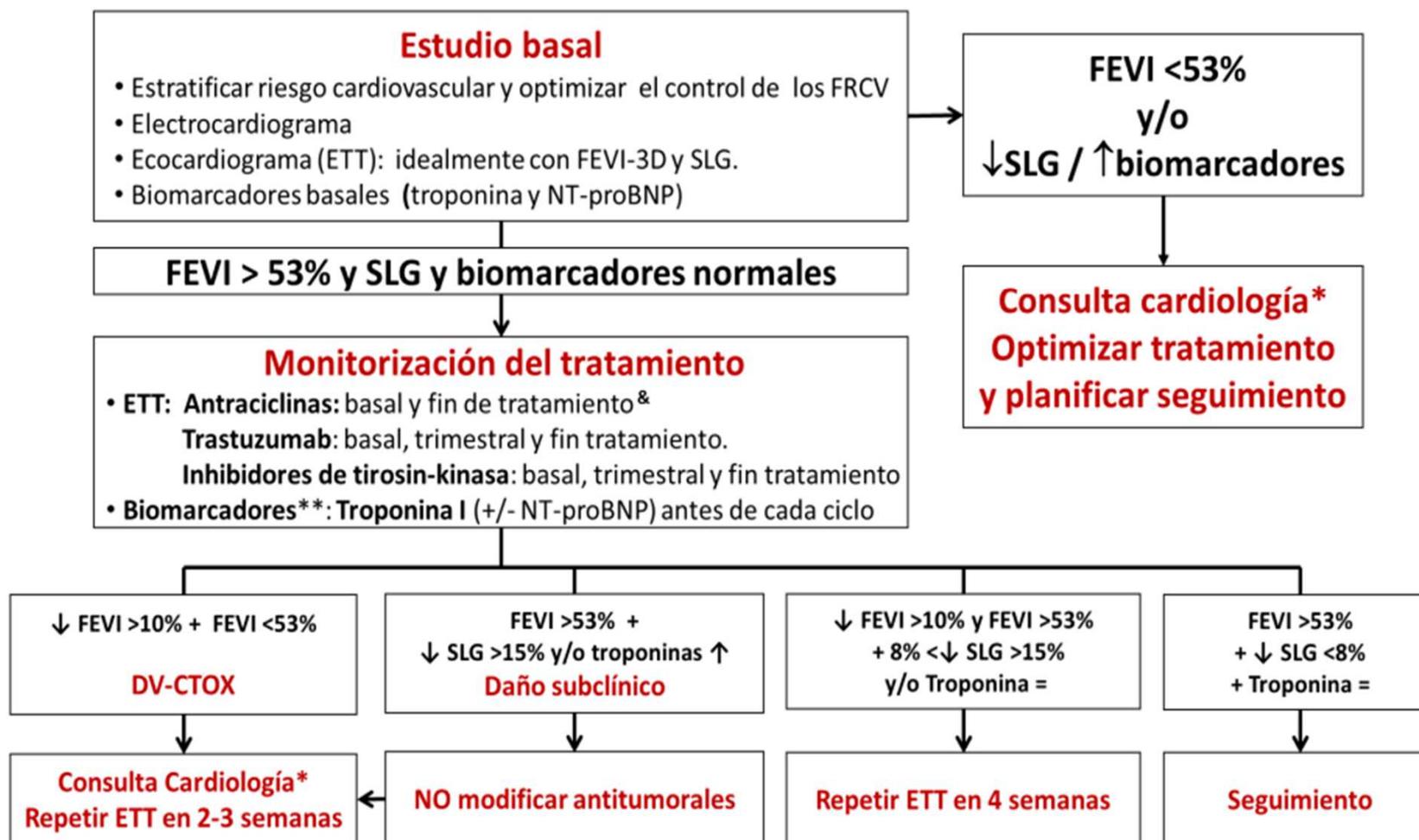
- Definición de cardiotoxicidad
- Equipos multidisciplinares
- Evaluación del riesgo y estrategias de prevención
- **Monitorización y diagnóstico de la cardiotoxicidad**
- **Manejo clínico de las complicaciones**
- Monitorización a largo plazo

# Monitorización del tratamiento



1. Clínica (síntomas + FRCV)
2. Adaptada al esquema terapéutico y disponibilidad
- 3. Facilitar decisiones clínicas**
- 4. Alteración cardiaca  $\neq$  retirar tto**

# Monitorización del tratamiento

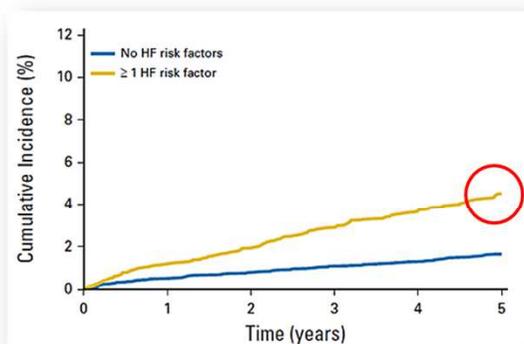


# Monitorización del tratamiento

18444 mujeres con cáncer mama seguidas 5 años, edad media 55 años

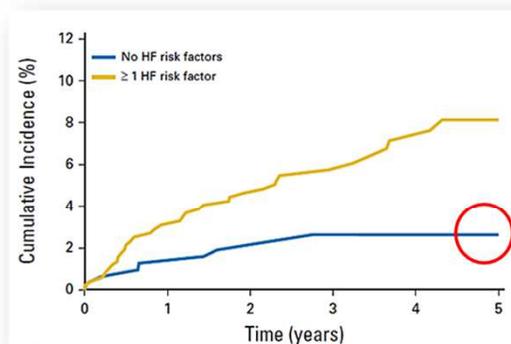
## Incidencia de IC relacionada con FRCV

### Antraciclinas



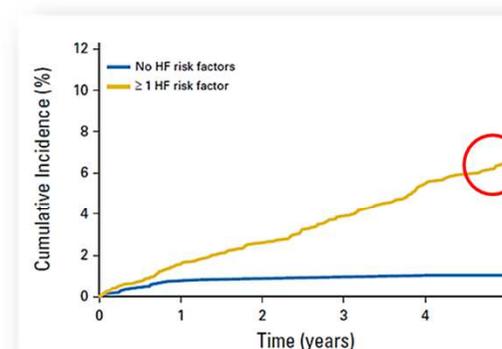
4.5% de IC a 5 años  
73% seguimiento con eco

### Trastuzumab



2.6% de IC a 5 años  
94% seguimiento con eco

### Otros



6.5% de IC a 5 años  
20% seguimiento con eco

## Unidad de Cardio-Oncología



### Monitorización de pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia

#### Cardiología

Dr. José Luis López Sendón  
 Dra. Mar Moreno Yangtuela  
 Dra. Teresa López-Fernández  
 Dra. Silvia Valbuena

#### Hematología

Dr. Miguel Canales  
 Dra. Patricia Baltasar  
 Dra. Pilar Gómez

#### Oncología Radioterápica

Dra. Ana Mañas  
 Dra. Isabel Rodríguez  
 Dra. Lara Miralles  
 Dra. Belén Belinchón  
 Dra. Aurea Manso

#### Farmacología Clínica

Dra. Elena Ramírez

#### Oncología Médica

Dr. Jaime Feliú  
 Dr. Enrique Espinosa  
 Dra. Pilar Zamora  
 Dra. Virginia Martínez

#### Análisis Clínicos

Dr. Antonio Buño  
 Dra. Olaia Rodríguez  
 Dra. Paloma Oliver Sáez

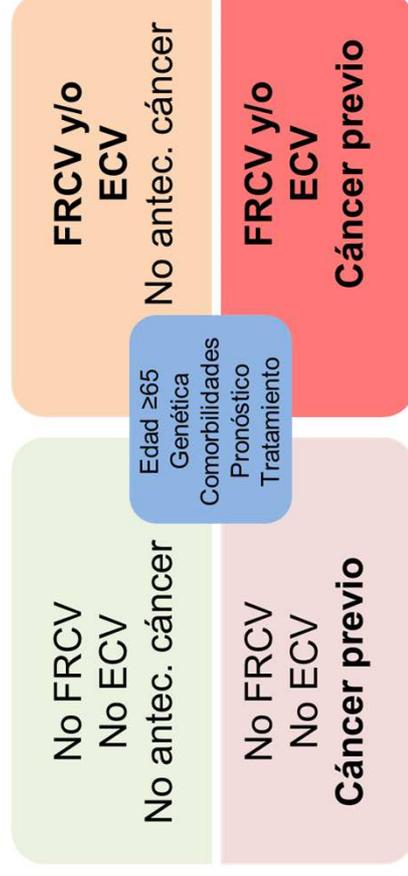
#### Farmacia Hospitalaria

Dra. Alicia Herrero  
 Dra. Gema Casado

#### H. día de Onco-Hematología

Araceli Hernández Verde  
 Esperanza del Toro Villar

## Escenarios Clínicos



# Visita Basal

## Factores de riesgo cardiovascular

- Fumador/exfumador  No  Si
- Hipercolesterolemia (Objetivo LDL < 100)  No  Si
- Hipertensión arterial (Objetivo < 140/90 mm Hg)  No  Si
- Diabetes (Objetivo HbA1C <7,5-8)  No  Si
- Insuficiencia renal moderada-severa  No  Si

**Optimizar tratamiento**  
(solicitar interconsulta electrónica rápida en caso necesario)

## Antecedentes de

- Quimioterapia cardiotoxica  No  Si
  - Esquema.....
- Radioterapia torácica  No  Si
  - Fecha fin tratamiento.....
- Cardiotoxicidad  No  Si
- Cardiopatía conocida  No  Si
- Sospecha cardiopatía  No  Si
  - Disnea de esfuerzo       Síncope o presíncope
  - Edemas                       Dolor precordial

Cualquier respuesta Si

Enviar a **consulta de Cardio-Oncología** (3CAR07)

Seguir protocolos específicos según patología

## Pruebas complementarias basales

- Todos
  - Analítica basal +
    - Troponina
    - Perfil lipídico
    - Hb A1c
  - ECG basal
- Ecocardiograma si:
  - >65 años
  - > 2 FRCV

- Si ECG o ECO anormal
- Si Troponina o NT-proBNP elevados



# Seguimiento durante el tratamiento

## Pruebas complementarias

**TnI antes de cada ciclo iv / trimestral en tratamientos orales si antracilinas, anti HER2, TKI**

## Factores de riesgo cardiovascular

- Fumador/exfumador  No  Si
- Hipercolesterolemia (Objetivo LDL < 100)  No  Si
- Hipertensión arterial (Objetivo < 140/90 mm Hg)  No  Si
- Diabetes (Objetivo HbA1C <7,5-8)  No  Si
- Insuficiencia renal moderada-severa  No  Si
- Síntomas nuevos con sospecha de cardiopatía  No  Si  
(disnea de esfuerzo, arritmias, síncope, edemas, dolor precordial)
- Elevación de TnI  No  Si

**Optimizar tratamiento**  
(solicitar interconsulta electrónica rápida en caso necesario)

Cualquier respuesta Si  
Enviar a **consulta de Cardio-Oncología** (3CAR07)

## Otras pruebas complementarias durante el tratamiento

### ECG

- En tratamientos que prolonguen el QT seguimiento individualizado
- Fin de tratamiento

### Ecocardiograma:

- Cada 6 m en pacientes con >2FRCV y tratamiento prolongado con antracilinas, trastuzumab o TKI
- Previo a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y a los 100 días
- Fin de tratamiento a todos (en los siguientes 6-8 meses)

## Pacientes tratados sólo con radioterapia torácica

- **Visita inicio:** Check List de FRCV, cardiopatía y tratamientos previos
  - Analítica (Perfil lipídico y Hb A1c)     ECG
  - ECO (alteraciones ECG, cardiopatía o tratamientos antitumorales previos)
- **Seguimiento clínico.** Control de FRCV. Si sospecha de cardiopatía remitir al cardiólogo
- **Fin de tratamiento:** ECG y ECO al año

## Largos supervivientes

- Control estricto de FRCV
- **ECG** 1, 2 y 5 años post tratamiento
- **ECO** a los 5 años si FRCV, antracilinas, radioterapia torácica o tratamiento con <15 años.
- **Interconsulta a la unidad de cardio-oncología**
  1. Cáncer + síntomas nuevos o mal control de FRCV a pesar de ajuste de medicación
  2. Alteraciones nuevas en el ECG
  3. Tratamiento con cardiotoxícos sin monitorización específica durante el tratamiento
  4. Antes de una gestación



# Cardiopatía isquémica y antitumorales

Agent	Pathophysiological mechanism	Risk of coronary artery disease and acute coronary syndrome
Eur H J 2016; 37: 2768–2801		
Fluoropyrimidines (5-FU, capecitabine, gemcitabine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endothelial injury</li> <li>• Vasospasm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Up to 18% manifest myocardial ischaemia</li> <li>• Up to 7–10%: silent myocardial ischaemia</li> </ul>
Platinum compounds (cisplatin)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procoagulant status</li> <li>• Arterial thrombosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20-year absolute risk of up to 8% after testicular cancer</li> <li>• 2% risk of arterial thrombosis</li> </ul>
VEGF inhibitors (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procoagulant status</li> <li>• Arterial thrombosis</li> <li>• Endothelial injury</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risk of arterial thrombosis: bevacizumab 3.8%, sorafenib 1.7%, sunitinib 1.4%</li> </ul>

Mas frecuentes:

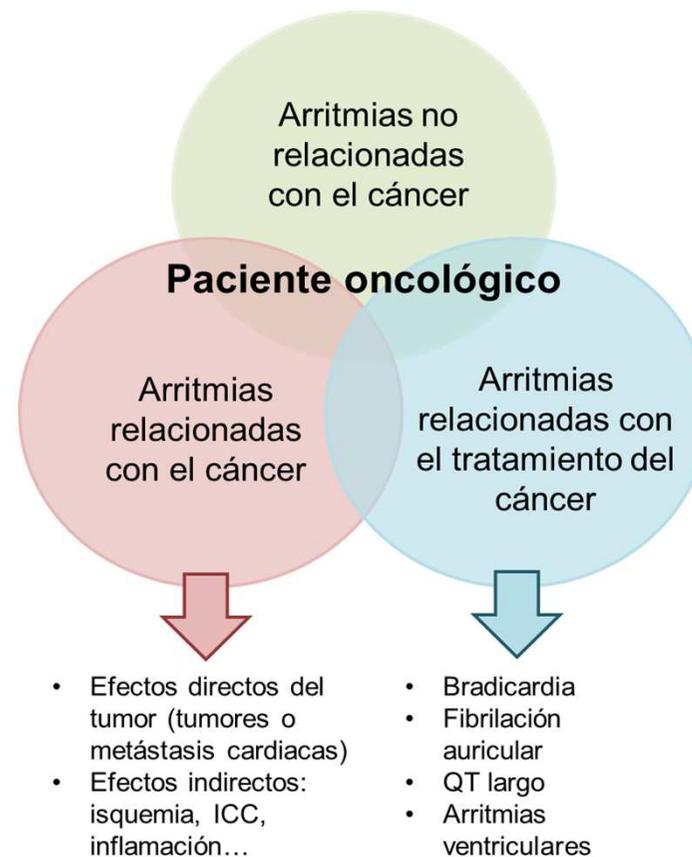
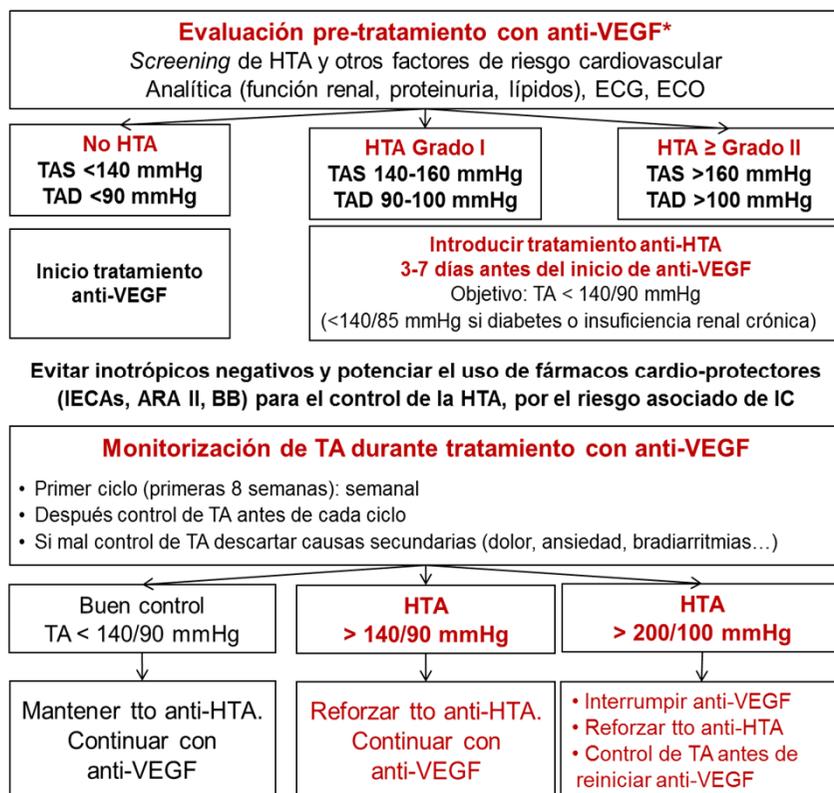
- ≥ 65 años
- DM, HTA, DL
- CI o Enf. Art. Periférica

- Alta sospecha diagnóstica
- **Control FRCV**
- **Revisar antiagregación**
- Seguimiento supervivientes



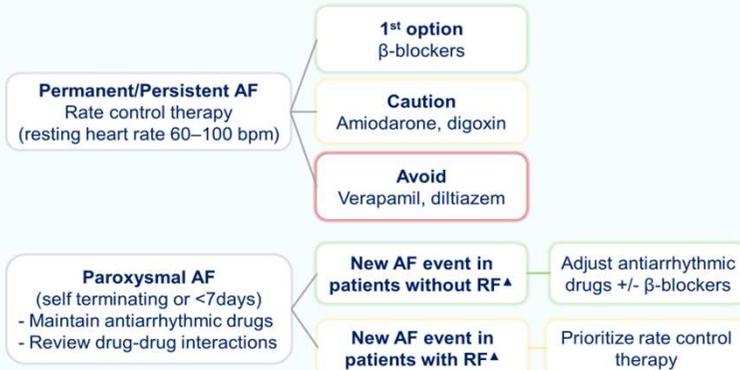
# Hipertensión arterial y arritmias

## Monitorización del tratamiento con anti-VEGF



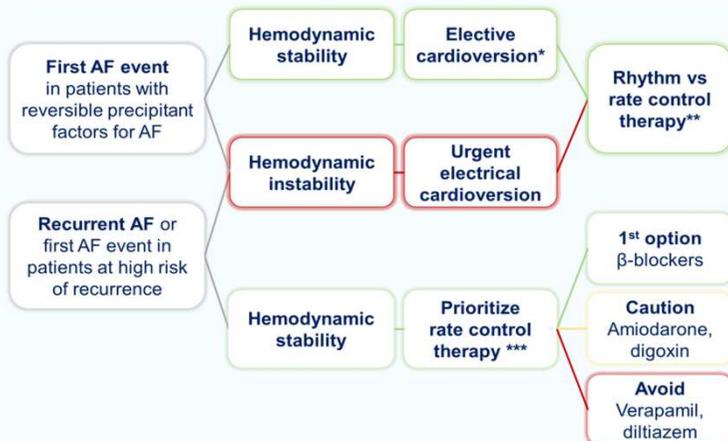
# Ibrutinib y FA

## A. Patients with pre-existing atrial fibrillation



<sup>▲</sup> RF= Atrial fibrillation risk factors: >65 years-old, men, obesity, diabetes, hyperthyroidism, moderate to severe chronic obstructive lung disease, heart failure, moderate to severe valvular heart disease

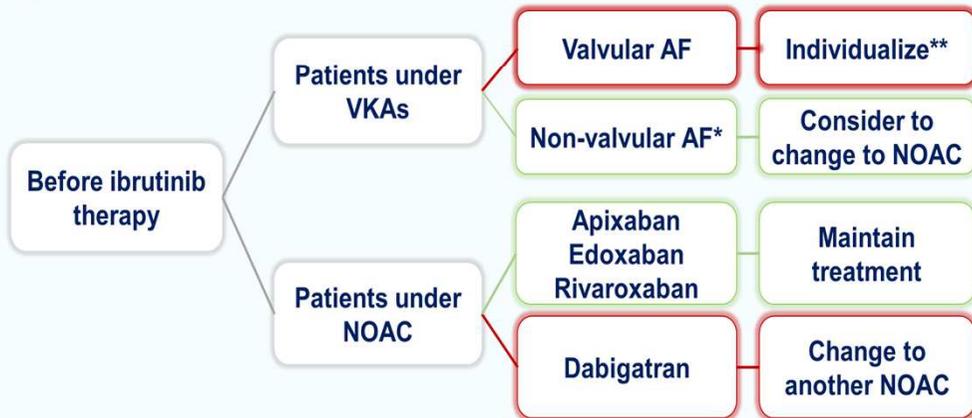
## B. Incident atrial fibrillation under ibrutinib



## Anticoagulation management based on CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score

**First option in non-valvular AF\*:** apixaban, edoxaban or rivaroxaban

- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc = 0 → ibrutinib without concomitant therapy
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc = 1(men) or 2(women) → consider anticoagulant therapy
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc = 2(men) or >2(men and women) → ibrutinib + anticoagulant therapy
- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≥ 2 and HASBLED>3 or previous mayor hemorrhagic event → consider left atrial appendage closure



\* Non-valvular AF refers to AF in the absence of a mechanical prosthetic heart valve or moderate/severe mitral stenosis (usually of rheumatic origin)

\*\* Consider keeping VKAs (in patients with stable INR control) vs low molecular weight heparin

# Anticoagulación, cáncer y FA

**Table 4** Anticipated effects of common anticancer drugs on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants plasma levels

	Via <sup>142</sup>	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
<b>P-gp substrate</b>		Yes	Yes	Yes	Yes
<b>CYP3A4 substrate</b>		No	Yes (≈25%)	No (<4%)	Yes (≈18%)
<b>Antimitotic agents</b>					
Paclitaxel	Moderate CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp competition				
Vinblastine	Strong P-gp induction; CYP3A4/P-gp competition				
Docetaxel, Vincristine	Mild CYP3A4 induction; CYP3A4/P-gp				

# FR para QT largo por antitumorales

Risk factors for QT prolongation	
Correctable	Non-correctable
<b>Electrolyte imbalance</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nausea and emesis</li><li>• Diarrhoea</li><li>• Treatment with loop diuretics</li><li>• Hypokalaemia (<math>\leq 3.5</math> mEq/L)</li><li>• Hypomagnesaemia (<math>\leq 1.6</math> mg/dL)</li><li>• Hypocalcaemia (<math>\leq 8.5</math> mg/dL)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Family history of sudden death (occult congenital LQTS or genetic polymorphisms)</li><li>• Personal history of syncope</li><li>• Baseline QTc interval prolongation</li><li>• Female gender</li><li>• Advanced age</li><li>• Heart disease</li><li>• Myocardial infarction</li><li>• Impaired renal function</li><li>• Impaired hepatic drug metabolism</li></ul>
<b>Hypothyroidism</b>	
<b>Concurrent use of QT-prolonging drugs</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Antiarrhythmic</li><li>• Anti-infective</li><li>• Antibiotic</li><li>• Antifungal</li><li>• Psychotropic</li><li>• Antidepressant</li><li>• Antipsychotic</li><li>• Antiemetic</li><li>• Antihistamine</li></ul>	

- Edad avanzada
- Mujeres
- ICC-C.isquémica
- Alteraciones iónicas
- **Interacciones medicamentosas**

## Riesgo teórico de arritmias

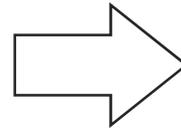
QTcF  $> 500$  ms (QTcF  $> 550$  ms si QRS  $> 120$ ms)

QTcF  $> 60$  ms vs basal

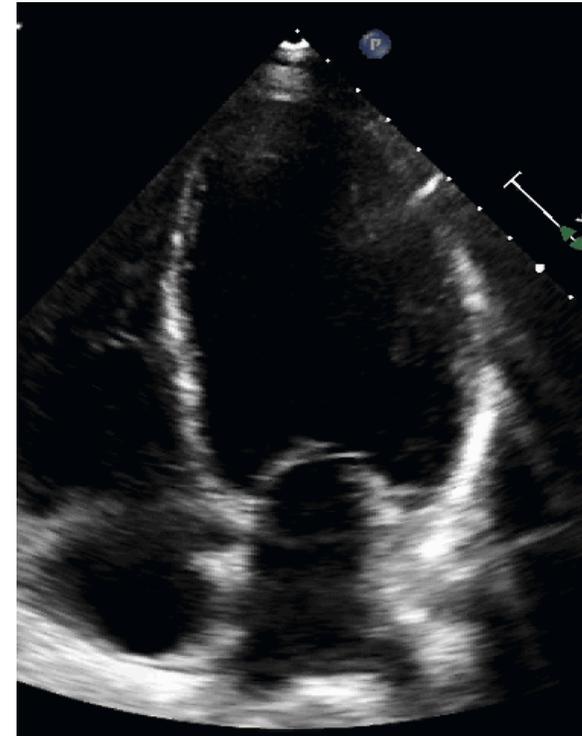
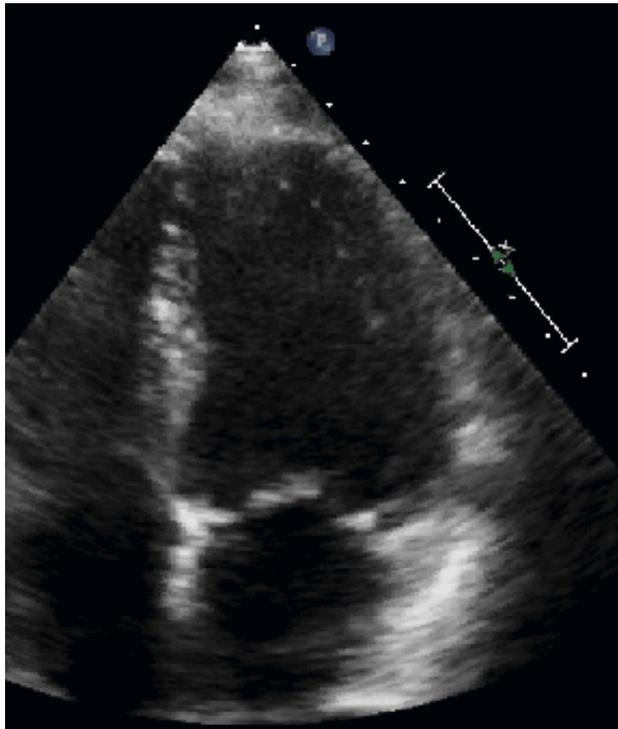
- Definición de cardiotoxicidad
- Equipos multidisciplinares
- Evaluación del riesgo y estrategias de prevención
- Monitorización y diagnóstico de la cardiotoxicidad
- Manejo clínico de las complicaciones
- **Monitorización a largo plazo**

# Monitorización a largo plazo

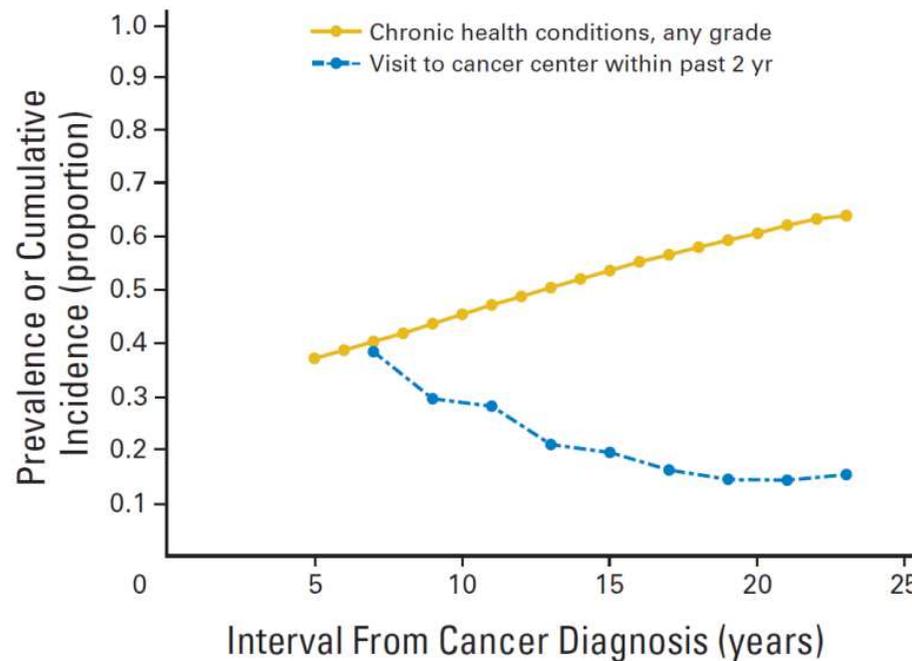
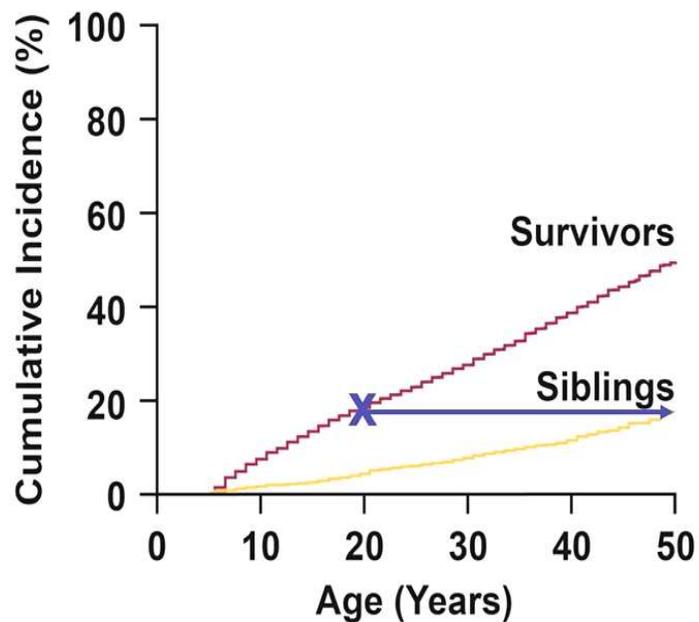
**Linfoma de  
Hodgkin (1989)**



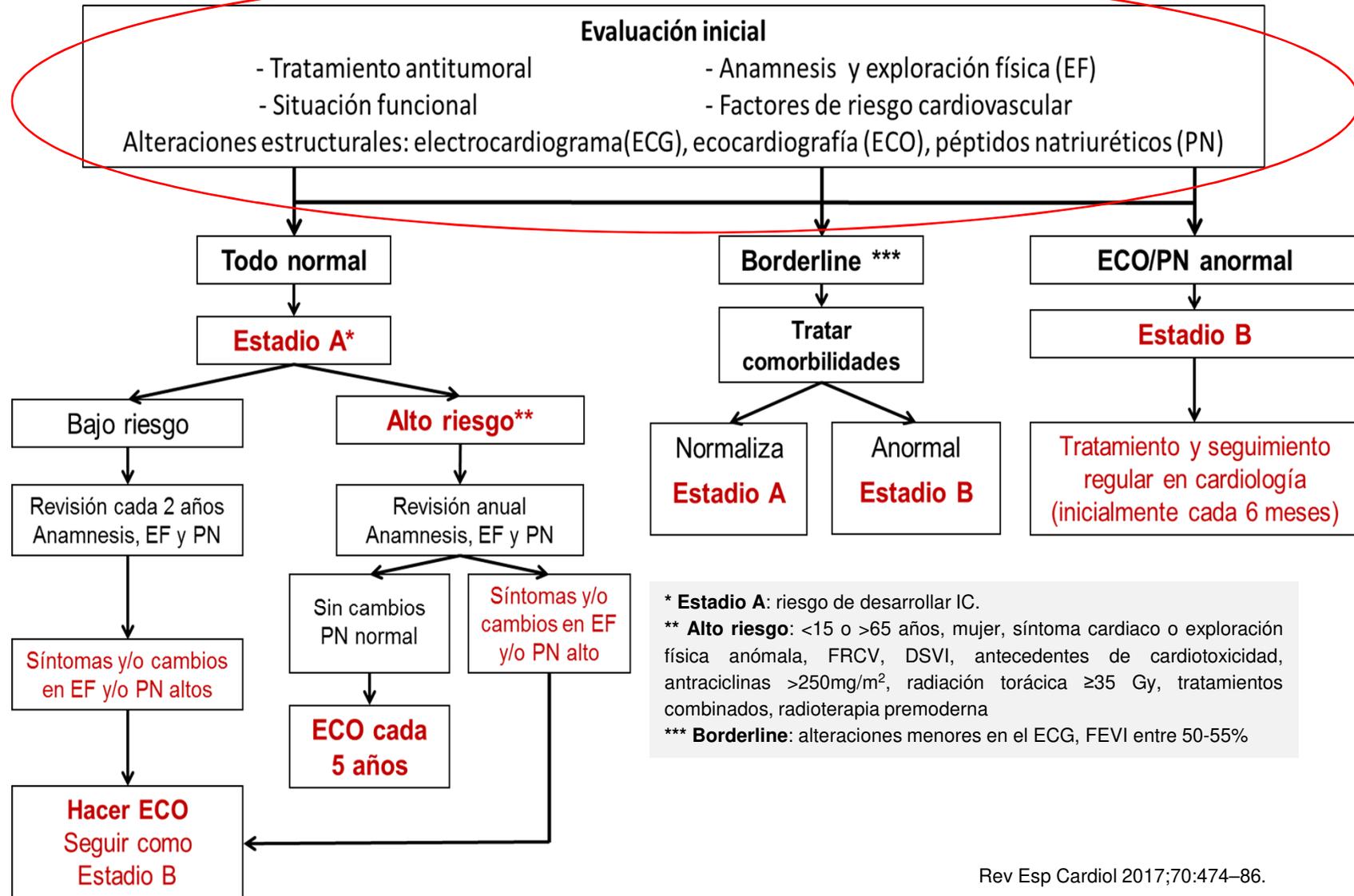
**MCD  
(2017)**



# Monitorización a largo plazo



# Largos supervivientes



# Para casa

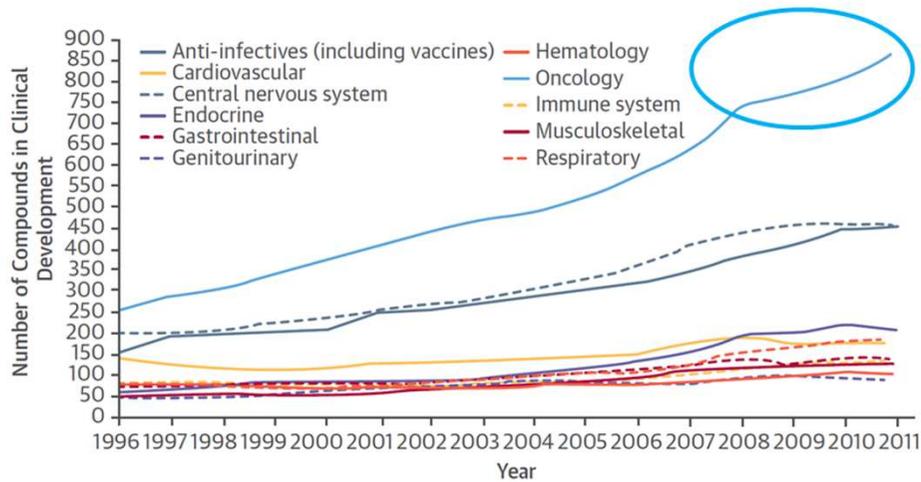
1. No decisiones individuales: **trabajo en equipo**

**2. Protocolos** locales (pacientes mas susceptibles

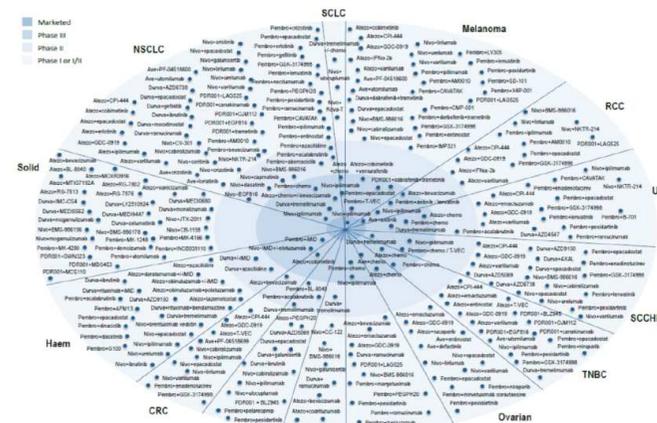
↓ interrupciones del tratamiento y mejorar el pronóstico de largos supervivientes

- **Educación**
- Monitorización
- Tratamiento precoz

# Tareas



Cancer immunotherapy-based combination studies underway in 2016



Slide Courtesy of Dr. Jeff Sosman, Northwestern

- Estrategias de prevención.
- Registros prospectivos
- Revisar diseño de ensayos en onco-hemato (toxicidades e interacciones)



Unidad de Cardio-Oncología



Hospital Universitario La Paz  
Hospital de Cantoblanco  
Hospital Carlos III  
Comunidad de Madrid

IdiPAZ  
Instituto de Investigación  
Hospital Universitario La Paz



Muchas Gracias