



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



# ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL DURANTE EL PRIMER AÑO DE LA CONSULTA MONOGRÁFICA DE CARDIO-ONCO- HEMATOLOGÍA (COH)

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

NOMBRE DEL TUTOR: Marina Revilla Martínez

NOMBRE DEL ALUMNO: María Simal Marcos

# ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCION.....	4
OBJETIVO .....	6
MATERIAL Y METODOS .....	7
DISEÑO .....	7
SUJETOS DE ESTUDIO .....	7
PROTOCOLO DE ESTUDIO .....	7
RECOGIDA DE DATOS .....	8
VARIABLES.....	8
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	8
ASPECTOS ÉTICOS .....	8
LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	9
RESULTADOS.....	9
Primer análisis: .....	9
Segundo análisis: .....	13
CONCLUSIONES.....	15
BIBLIOGRAFIA .....	18
ANEXO I. ....	20
ANEXO II. ....	21
POSTER .....	22

## **RESUMEN**

El desarrollo de los nuevos tratamientos quimioterápicos, ha aumentado notablemente la esperanza de vida en las personas que padecen determinados cánceres, sin embargo algunos de estos fármacos tienen efectos nocivos sobre el organismo, concretamente sobre la función cardíaca pudiendo deteriorar la calidad de vida de las personas que han superado la enfermedad oncológica o suponer un obstáculo en el tratamiento necesario para su curación.

A raíz de este problema se han creado las unidades de cardio-onco-hematología (COH) cuyo objetivo es la detección precoz de patología cardíaca derivada de tratamientos oncológicos y el inicio de un tratamiento cardioprotector.

Este estudio trata de describir la actividad que se realiza en una de estas unidades, y plantear si los métodos actuales para la detección precoz de cardiotoxicidad son los correctos.

## INTRODUCCION

Existe una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular y cáncer en la población. Mientras la enfermedad cardiovascular continúa siendo la primera causa de mortalidad representando un 48% del total; los fallecimientos secundarios al cáncer se sitúan en el segundo puesto, con un porcentaje del 21% respecto al total de muertes (1). Ambas entidades, se han convertido en pilares fundamentales en el cuidado y prevención de la salud de la población.

Los avances en los diferentes tratamientos oncológicos de los últimos años, han permitido una mejora en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, se ha observado que estos tratamientos indispensables para evitar la progresión tumoral, pueden provocar a corto, medio y largo plazo, efectos deletéreos sobre el corazón (1). Todo ello ha favorecido que la descripción de casos de toxicidad cardiaca inducida por quimioterápicos, se incremente de forma exponencial. Entre los efectos adversos de estos fármacos, encontramos que afectan a la calidad de vida y supervivencia global de los pacientes, independientemente del pronóstico relacionado con el cáncer. Se estima que las enfermedades cardiovasculares son, junto con las recidivas neoplásicas, la principal causa de mortalidad de los supervivientes al cáncer. De hecho, en algunas series, el riesgo de éxitus por causa cardiovascular, puede ser mayor al riesgo de recurrencia tumoral (2).

En algunos casos, el diagnóstico de cardiopatía inducida por quimioterápicos, se realiza meses o años más tarde, cuando el daño ya es irreversible. Es indispensable, establecer protocolos de detección y tratamiento precoz de los posibles efectos secundarios o toxicidades que afectan al corazón, permitiendo no sólo una mejora en la supervivencia, sino también una mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

Para hacer frente a esta problemática, ya en el año 2012, la Sociedad Europea de Medicina Oncológica (ESMO) publicó por primera vez una “Guía de Práctica Clínica sobre Cardiotoxicidad inducida por quimioterápicos” (3). Posteriormente, en junio de 2016, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) publicó la Guía en Práctica Clínica sobre “Prevención y Monitorización de Disfunción Cardiaca en Adultos Supervivientes al Cáncer” (4). Poco después, la Sociedad Europea de Cardiología, en agosto de 2016, se unió a esta iniciativa con la publicación del “Documento de consenso sobre tratamientos para el cáncer y cardiotoxicidad” (5). Y más recientemente, en marzo de 2017, la Sociedad Española de Cardiología, ha publicado su “Documento de consenso y recomendaciones en Cardio-Onco-Hematología” (6).

Desde las distintas sociedades de Oncología médica, Hematología y Cardiología, se insiste en la importancia del desarrollo de protocolos de actuación conjunta, que permitan una fácil interacción de los distintos servicios que participan en el tratamiento de estos pacientes (7)

Esta situación, ha llevado al surgimiento de una nueva disciplina denominada “Cardio-Onco- Hematología (COH) o también conocida como “Cardio-Oncología”, que aborda las necesidades cardiovasculares de los pacientes con cáncer y optimiza su asistencia con un enfoque multidisciplinar (7). Este nuevo campo tiene como objetivo controlar de manera óptima los efectos cardiovasculares adversos del tratamiento del cáncer, así como facilitar la asistencia general de estos pacientes. La estratificación del riesgo cardiovascular, la supervisión y la detección precoz de daño cardiovascular durante y tras la finalización del tratamiento oncológico, son pilares clave para una óptima asistencia sanitaria a estos pacientes (8). Es necesario un equilibrio entre riesgo y beneficio del tratamiento oncológico; 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.

El espectro de patología cardiovascular asociada a los tratamientos antitumorales es muy amplia, desde la insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arritmias o enfermedad tromboembólica entre otras. Se entiende por cardiotoxicidad, al conjunto de enfermedades cardiovasculares derivadas de los tratamientos onco-hematológicos. Siendo el desarrollo de disfunción ventricular izquierda y por tanto de insuficiencia cardíaca, la entidad más estudiada.

Nuestro proyecto se centrará en esta última entidad; la disfunción ventricular izquierda inducida por quimioterápicos (toxicidad miocárdica) al ser una de las más frecuentes, una de las más graves y sobre todo por ser potencialmente reversible si su detección se realiza de forma precoz.

Existen pocos datos con respecto a la incidencia y prevalencia real de cardiotoxicidad. Clásicamente, el interés fundamental en estos pacientes, se focalizaba en la curación del proceso neoplásico, sin estimar las repercusiones que a largo plazo pudieran aparecer a nivel cardiovascular. Se estima que un 11% de los pacientes de 40 años que superan una neoplasia en la infancia padecen una cardiopatía grave, generalmente insuficiencia cardíaca (9). Por otro lado, un reciente meta-análisis (10), estimó que el 6% de los pacientes que recibían antraciclina (frecuentemente utilizadas en neoplasias hematológicas o tumores de mama), presentaban cardiotoxicidad clínicamente relevante, y el 18% cardiotoxicidad subclínica. En

pacientes tratados con terapia secuencial con antraciclinas, seguido de trastuzumab (inhibidor del receptor HER-2 utilizado frecuentemente en cánceres de mama o gástricos) en los primeros 90 días, se observó toxicidad cardiovascular y síntomas de insuficiencia cardíaca en un 28% de los pacientes (10). Por último, en pacientes tratados con Sunitinib (inhibidor de la tirosincinasa usado frecuentemente para el tratamiento de carcinomas renales), la incidencia de toxicidad miocárdica podía variar entre el 4 y el 33.8% (11).

La prueba diagnóstica de referencia para la evaluación de la toxicidad miocárdica, entendida fundamentalmente como el deterioro en la fuerza contráctil del corazón, es la ecografía transtorácica en dos dimensiones(12). Sin embargo, este método detecta el daño miocárdico cuando éste ya está establecido. El protocolo de trabajo de la consulta de COH, pretende estudiar otros métodos diagnósticos, que permitan la detección precoz del daño cardíaco, antes de observarse en un ecocardiograma convencional y sobre todo antes de que se desarrollen los síntomas y el daño sea irreversible. Para ello, se ha puesto en marcha un protocolo de detección precoz de cardiotoxicidad mediante la combinación de tres métodos diagnósticos. En primer lugar, el empleo de biomarcadores en sangre (troponina I ultrasensible y BNP) que se incrementan precozmente en caso de lesión miocárdica (12). En segundo lugar, con el empleo de escalas clínicas de predicción de riesgo de cardiotoxicidad aún no validadas (Cardiotoxicity Risk Score (CRS) propuesta por la Clínica Mayo (13) [Anexo I]). Y en tercer lugar, mediante la utilización de ecocardiografía de última generación, que permite la reconstrucción en tres dimensiones, el análisis de la deformación miocárdica y en definitiva el estudio preciso y detallado de la función cardíaca(12)(14).

## **OBJETIVO**

El objetivo general del trabajo será el análisis de la actividad asistencial durante el primer año de la consulta monográfica de COH.

Objetivos Específicos:

- Descripción de las características basales de los pacientes (edad, sexo), factores de riesgo cardiovascular y régimen terapéutico, su correlación con la clínica, desarrollo de cardiotoxicidad, alteraciones analíticas, electrocardiográficas o ecocardiográficas, modificaciones del tratamiento antitumoral y eventos clínicos durante el seguimiento de los pacientes valorados en consulta de COH.

- Cálculo de la incidencia de toxicidad cardiaca inducida por quimioterápicos en nuestra población.
- Análisis del perfil clínico y/o analítico de los pacientes que desarrollan cardiotoxicidad.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **DISEÑO**

Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico de la actividad asistencial en la consulta de COH en el Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH).

### **SUJETOS DE ESTUDIO**

Se incluyeron 223 pacientes procedentes de la consulta específica de COH desde mayo de 2017 hasta octubre de 2018, que iban a ser sometidos a un protocolo de tratamiento antitumoral que incluía la utilización de fármacos con alto riesgo de inducción de cardiotoxicidad, fundamentalmente: antraciclinas (Doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, mitoxantrona...), anti-HER 2 (trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab..) o inhibidores de la tirosinasa (Sunitinib, pazopanib, sorafenib, imatinib, dasatinib, lapatinib, nilotinib...)

### **PROTOCOLO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio completo en consulta de Cardio-Onco-Hematología (COH) que incluyó: anamnesis, exploración física, electrocardiograma, analítica con determinación de Troponina I ultrasensible (hs-Tn), estimación del riesgo de cardiotoxicidad a través de la escala Cardiotoxicity Risk Score (CRS) (13) y la determinación de la función ventricular izquierda mediante ecocardiografía.

Durante el tratamiento quimioterápico, se determinó en la analítica rutinaria previa a cada ciclo quimioterápico, los niveles de hs-Tn. En los casos en los que los valores de hs-Tn se incrementaron, se volvió a evaluar la fracción de eyección ventricular izquierda del paciente. En los casos en que la troponina se mantuvo sin alteraciones durante todo el tratamiento quimioterápico, se realizó una valoración de la función ventricular al finalizar éste. Así mismo, en aquellos casos en que se detectó deterioro de la función ventricular izquierda, se actuó según el protocolo recomendado establecido por las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología.

## **RECOGIDA DE DATOS**

La recogida de información se realizó a través de bases de datos específicas para este estudio, bajo el asesoramiento permanente de la Tutora del TFG que ayudó con la resolución de dudas que fueron surgiendo.

## **VARIABLES**

Se han confeccionado dos bases de datos complementarias:

- En primer lugar, una base de datos con un menor número de variables, pero mayor número de sujetos de estudio (223 pacientes), que permitió realizar una aproximación general sobre la incidencia de cardiotoxicidad en nuestra población, su tratamiento y consecuencias posteriores en el tratamiento oncológico.
- En una segunda base de datos, se recogieron de forma más exhaustiva, en un total de 80 pacientes, otras características específicas tales como: antecedentes personales de interés (factores de riesgo cardiovascular, cardiopatía previa, cardiotóxicos previos, dosis de antraciclinas acumuladas, quimioterapia previa, radioterapia sobre lecho cardíaco..), esquema terapéutico recibido, valores analíticos de biomarcadores (troponina, péptido natriurético...), valores ecocardiográficos (función ventricular izquierda y strain longitudinal global) o tratamiento cardiológico recibido, para establecer el perfil de pacientes que acuden a consulta de COH.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0. Estadística descriptiva:

- Para variables cuantitativas, se calculó la media +/- la desviación estándar o mediana y rango intercuartílico.
- Para las variables cualitativas, se calculó las frecuencias absolutas y relativas.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio se llevó a cabo de conformidad con todas las leyes y normativas aplicables, de acuerdo a los principios éticos internacionales, fundamentalmente la Declaración de Helsinki (Fortaleza 2013) y las normas de Buena Práctica Clínica Epidemiológicas de la ICH (International Conference of Harmonization). Todos los pacientes del estudio serán identificados mediante un código. Los datos serán tratados con absoluta



confidencialidad, según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Esta investigación ha sido aprobada por el comité ético de el HURH [Anexo II].

### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Estudio retrospectivo, observacional, con un número pequeño de pacientes, y por tanto, escaso poder estadístico.

Debido a la crisis sanitaria por la pandemia originada por el SARS-Cov2, la recogida de datos y el análisis posterior, tuvo que limitarse a un número menor de pacientes que en el proyecto original. La muestra de pacientes para el estudio en un principio incluía a los pacientes desde el inicio de la consulta específica de COH en mayo de 2017 hasta la actualidad, recogiendo finalmente tan solo los pacientes hasta octubre de 2018, sin poderse describir el perfil de paciente con desarrollo de cardiotoxicidad.

## **RESULTADOS**

### **Primer análisis:**

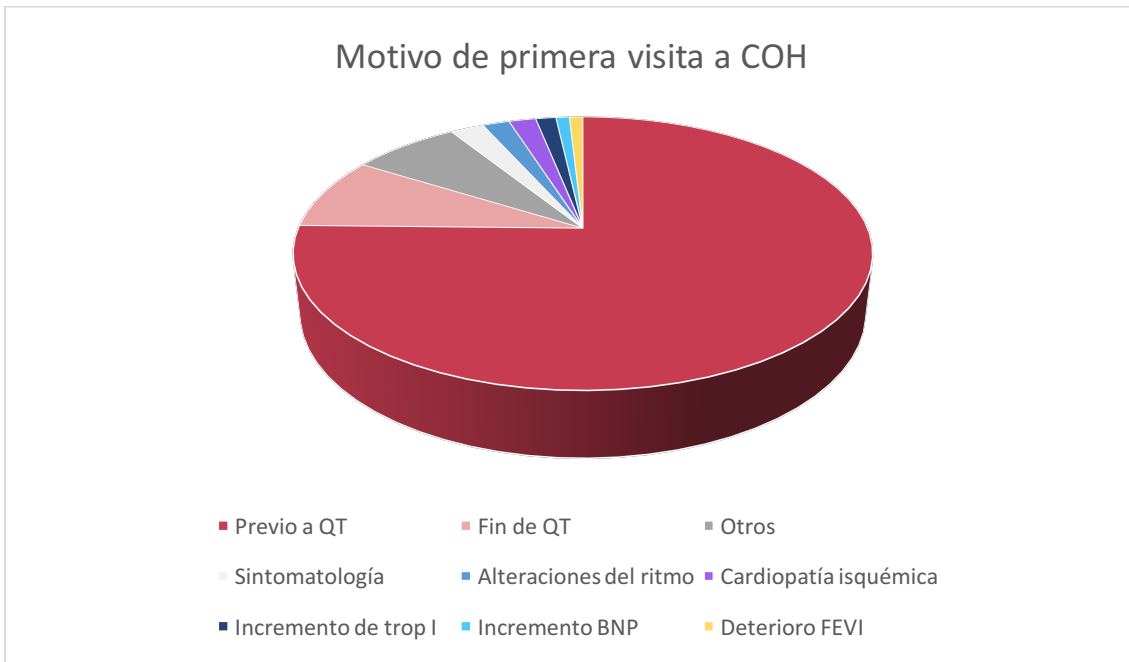
En un primer análisis, se incluyeron, un total de 223 pacientes que acudieron a una primera visita médica a COH.

El motivo de consulta en la primera visita fue en el 75% de las ocasiones (167 pacientes) una evaluación basal previa al inicio de su tratamiento quimioterápico, en un 8.5% (17 pacientes) fueron remitidos al finalizar el tratamiento quimioterápico. Otras causas de valoración inicial en consulta de COH fueron: la presencia de síntomas cardiovasculares (2.2%), antecedentes de cardiopatía isquémica (1.8%), arritmias (1,8%), incremento en los valores de BNP ( 0.9%) o troponina I (1.3%) durante la infusión quimioterápica, o deterioro de la fracción de eyección ventricular-FEVI<53% (0.9%). Otros motivos para la derivación a Consulta de COH fueron (5.4%): modificación del tratamiento quimioterápico, optimización del tratamiento anticoagulante, seguimiento de derrame pericárdico, previo a trasplante de médula ósea. [Tabla 1. Grafica 1.]

TABLA 1. Motivo de consulta.

MOTIVO DE CONSULTA				Frecuencia	Porcentaje	
<b>TOTAL</b>				223	100%	
	Previo al inicio QT			168	75%	
	Fin del tratamiento QT			19	8.5%	
			<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>		
	Relacionadas con cardiotoxicidad:	Presencia de síntomas cardiovasculares	5	2.2%	20	8.9%
		Antecedente de cardiopatía isquémica	4	1.8%		
		Arritmia	4	1.8%		
		Incremento de BNP	2	0.9%		
		Incremento de Troponina	3	1.3%		
		Deterioro de FEVI	2	0.9%		
	Otros	Modificación del tratamiento quimioterápico	2	0.9%	16	7.6%
Optimización del tratamiento anticoagulante		3	1.3%			
Seguimiento del derrame pericárdico		1	0.4%			
Previo a trasplante de médula ósea		10	4.5%			

GRÁFICA 1. Motivo de primera visita



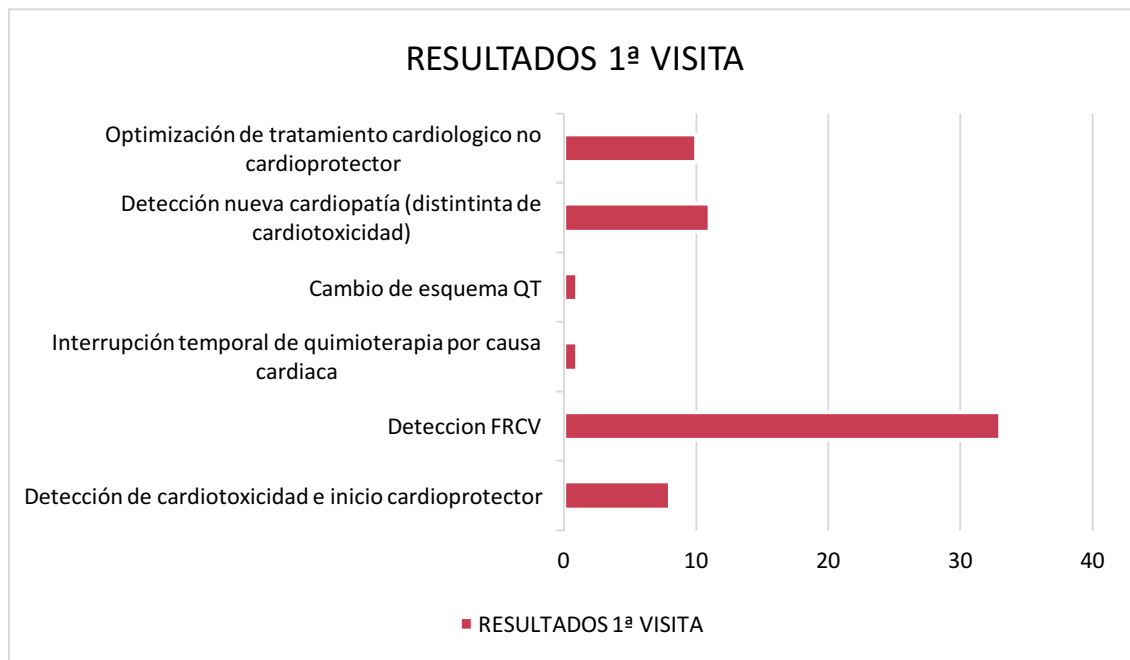
En la visita inicial, se diagnosticó una nueva patología cardiovascular en el 8.3% de los casos: cardiotoxicidad (definida como: fracción de eyección ventricular izquierda <53% secundaria a tratamiento quimioterápico una vez descartada causa isquémica o valvular) en un 3.5% (8 pacientes), valvulopatía moderada en 4% (9 pacientes) fibrilación auricular de novo en 1 paciente, y cardiopatía isquémica en otro.[Gráfica 2]

Por otro lado, se realizó la detección y tratamiento de un nuevo factor de riesgo cardiovascular en el 14.7% de los pacientes que acuden a esta primera consulta; fundamentalmente dislipemia en el 12,5% de los pacientes e hipertensión en el 2,2% de los casos.[Gráfica 2]

Respecto a las modificaciones del tratamiento cardiovascular, en los 8 casos de diagnóstico de cardiotoxicidad, se inició en el 100% de ellos tratamiento cardioprotector con IECA y betabloqueante, además en 4 pacientes se optimizó el tratamiento anti anginoso, en 5 de ellos el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y en 1 de ellos el tratamiento antiarrítmico. [Gráfica 2]

La patología cardíaca modificó el tratamiento oncológico en dos pacientes; supuso una interrupción temporal del tratamiento quimioterápico en 1 paciente, y en otro de ellos requirió el cambio de esquema terapéutico. [Gráfica 2]

GRAFICA 2. Resultados 1ª visita.



Se llevó a cabo una revisión en consulta a los 6 meses-1 año, en 106 pacientes de los 232 que acudieron a la primera (el 45.6 % del total).

El motivo de la revisión fue en la mayoría de los casos (en el 52%) el fin de la quimioterapia y por tanto una segunda visita pautada como seguimiento. En el resto de pacientes, el motivo más frecuente para solicitar una revisión desde el Servicio de Oncología, fue hasta en un 20% de las ocasiones, la sospecha de toxicidad cardíaca secundaria a quimioterápicos, en contexto de elevación de troponina I hs. [Tabla2]

Durante el seguimiento, se observó incremento de troponina I hs (high sensitivity) por encima del percentil 99% especificado para la población de referencia (mayor o igual a 15.6 ng/l en mujeres y 34.2 ng/l en hombres) en un 60% de los casos. El valor pico fue de 177 ng/l.

Sin embargo, sólo se observó un descenso de la función ventricular izquierda < 53% en un 4.7% de los pacientes. Por tanto, una incidencia de cardiotoxicidad aguda del 4.7% en nuestro grupo de estudio. [Tabla 2]

TABLA 2. Motivo de la revisión

MOTIVO DE REVISION			FRECUENCIA		PORCENTAJE	
<b>TOTAL</b>			106		100%	
	Fin de QT		55		52%	
	Sospecha cardiotoxicidad	Incremento BNP	1	22	0.94%	20.94%
		Incremento trop I	21		20%	
	Evento clínico		9		8.4%	
	Seguimiento cardiovascular		6		5.6%	
	Cardiotoxicidad (FEVI<53%)		5		4.7%	
	Otros		6		5.6%	

**Segundo análisis:**

En este subanálisis, se llevó a cabo el estudio descriptivo de las características basales de los primeros 80 pacientes valorados consecutivamente en la consulta de Cardio-Onco-Hematología.

El 61% de los pacientes fueron mujeres. El tumor más frecuente fue el de mama (65% del total), seguido de neoplasias hematológicas (linfoma 10%, leucemia 3.8%, mieloma 3.8%). Respecto a la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, se observó la presencia de dislipemia en el 28.8% de los pacientes, tabaquismo en el 25%, hipertensión en el 21,3%, y diabetes en el 2,5% de los casos. El 8.8% de los pacientes presentaba antecedentes cardiovasculares: cardiopatía isquémica en un 2.5% de los casos, insuficiencia cardiaca en el 2.5%, fibrilación auricular en otro 2.5%, así como otras alteraciones del ritmo en el 1.3% de los casos. Se observó la presencia de otras comorbilidades en un 6.2% de los casos; ACV/AIT en el 2.5% de los casos, arteriopatía periférica en un 1.3%, enfermedad renal crónica en otro 1.3% o EPOC en otro 1.3%. Un 39.1 % de los pacientes habían sido tratados previamente con tratamiento quimioterápico: el 16.3% con antraciclinas, 12.5% tratamiento combinado con antraciclinas y anti-HER 2, el 2.5% con anti-HER 2 y un 8.8% de los casos con otro tipo de quimioterápico. El 17.5% de los casos habían sido tratados previamente con radioterapia. [Tabla 3]

TABLA 3. Características basales de los pacientes.

CARACTERISTICAS BASALES	PORCENTAJE			
	TIPO DE CANCER	Mama	65%	
		Linfoma	10%	
		Leucemia	3.8%	
		Mieloma	3.8%	
		Otros	17.4%	
ANTECEDENTES	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (FRCV)	77.6%	Dislipemia	28.8%
			Tabaco	25%
			Hipertensión arterial	21.3%
			Diabetes	2.5%
	ANTECEDENTES CARDIOVASULARES	8.8%	Cardiopatía isquémica	2.5%
			Insuficiencia cardiaca	2.5%
			Fibrilación auricular	2.5%
			Otras arritmias	1.3%
	TRATAMIENTO PREVIO CON QUIMIOTERAPIA	39.1%	Antraciclinas	16.3%
			Antraciclinas + anti-HER2	12.5%
			Anti-HER2	2.5%
			Otro	8.8%

El esquema quimioterápico administrado más frecuente incluyó el tratamiento con **antraciclinas** hasta en un 57.7% de las ocasiones, fundamentalmente mediante esquema FEC ( 5- fluoruracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) en un 32.7% de los casos, EC (epirrubicina, ciclofosfamida) en un 9.6% de los casos y AC (adriamicina, ciclofosfamida) en un 3.8% de los casos. **La dosis acumulada de antraciclinas fue en el 73.3% de los casos igual o menor a 360 mg/m<sup>2</sup>.** El 34,1 % de los pacientes recibieron esquemas de tratamiento que incluyeron anti-HER 2 (fundamentalmente trastuzumab hasta en un 20% del total). El 61.3% fueron tratados con esquemas

quimioterápicos que incluyeron taxanos (paclitaxel en el 23.8%). Sólo el 3.8% de los pacientes recibieron tratamiento con ITK (inhibidores de la tirosin kinasa). La capecitabina fue administrada en un 7.6% de las ocasiones. Los inhibidores de los proteasomas (bortezomib, carfilzomib) en un 3.8% de los pacientes. Se pautó tratamiento radioterápico en el 20.3% de las ocasiones. [Tabla 4]

El riesgo de cardiotoxicidad estimado a través de la escala de riesgo CRS (Cardiotoxicity Risk Score) de la Clínica Mayo (13), presentó en un 72.1 % de las ocasiones, una puntuación de 5 ó mas (alto o muy alto riesgo).

TABLA 4. Tratamientos cardiotoxicos prevalentes.

				PORCENTAJE
<b>ESQUEMA TERAPEUTICO ACTUAL</b>	ANTRACICLINAS	FEC	32.7%	57.7%
		EC	9.6%	
		AC	3.8%	
	ANTI-HER2	Trastuzumab	20%	34.1%
		Otro	14.1%	
	TAXANOS	Placitaxel	23.8%	61.3%
		Otro		
	ITK			3.8%
	INHIBIDORES DE PROTEASOMA			3.8%
	CAPECITABINA			7.6%
RADIOTERAPIA			20%	

## CONCLUSIONES

Uno de los objetivos fundamentales en las Unidades de COH pretende ser la prevención, diagnóstico y tratamiento de la patología cardiovascular derivada del tratamiento anti-tumoral. Las guías y documentos de consenso en COH, recomiendan una valoración cardiovascular inicial de todos los pacientes en los que se va a iniciar tratamiento con potencial riesgo de inducir cardiotoxicidad. En nuestra población de estudio, se ha observado que el diagnóstico de una nueva patología cardiovascular se lleva a cabo en tan sólo el 8.3% de los casos; siendo el diagnóstico de valvulopatía moderada el más frecuente (9 pacientes-4% del total), seguido del diagnóstico de

cardiotoxicidad por disfunción ventricular izquierda (FEVI < 53%) asintomática secundaria a tratamiento previo quimioterápico la segunda entidad más frecuente (3.5% del total). La nueva patología cardíaca supuso la modificación del tratamiento antitumoral en un número muy pequeño de casos (< 1%) y en ninguno de éstos fue causa para la suspensión definitiva del tratamiento oncológico. La identificación de aquellos pacientes más vulnerables para el desarrollo de cardiotoxicidad, permitirá optimizar los recursos médicos, focalizando la evaluación cardiológica especialmente sobre aquellos pacientes con alto riesgo real de desarrollo de toxicidad cardíaca. Sin embargo, a falta de una escala predictiva de riesgo de desarrollo de toxicidad cardíaca validada, la realidad asistencial en nuestros hospitales es la descrita en este estudio; un gran volumen de pacientes a los que se les realiza valoración cardiovascular previa a tratamiento tumoral, con una pequeña incidencia de detección de patología cardiovascular que en la mayor parte de los casos no modifica el esquema de tratamiento oncológico propuesto.

Para dar respuesta a esta problemática, se testó en nuestra población, la escala predictiva de riesgo de cardiotoxicidad CRS - Cardiotoxicity Risk Score (13) propuesta por la Clínica Mayo. Sin embargo, lo que se observó es que en la gran mayoría de los pacientes (72.1%), las puntuaciones de esta escala, concedían un riesgo alto o muy alto de desarrollo de toxicidad cardíaca, no documentada en el seguimiento de nuestros pacientes. Pese a que nuestros datos son limitados por el bajo tamaño muestral y las limitaciones inherentes al estudio, en nuestra serie se observó **cardiotoxicidad aguda** (definida como deterioro de la FEVI < 53% durante el tratamiento quimioterápico, descartada causa isquémica o valvular) en un **4.7%** de la población. Esta cifra, corresponde con la incidencia de toxicidad cardíaca descrita en algunos estudios (10), sin embargo, no se correlaciona adecuadamente con la predicción de alto riesgo de cardiotoxicidad según la escala CRS en nuestros pacientes. Serán necesarios estudios posteriores para definir parámetros que identifiquen aquellos pacientes más vulnerables para el desarrollo de toxicidad cardíaca.

Por otro lado, mencionar el papel de los biomarcadores como es la troponina I hs, en la detección precoz de daño miocárdico secundario cardiotóxicos. En nuestra serie de 80 pacientes, se observó cómo a lo largo del tratamiento quimioterápico hasta el 60% de los pacientes presentaban incrementos de troponina I por encima del límite superior de la normalidad (percentil 99 de la población). Siendo de este modo, un marcador precoz y muy sensible de daño miocárdico subclínico. Sin embargo, se trata de un



biomarcador con escasa especificidad para la determinación de disfunción ventricular, por lo que serán precisos estudios posteriores que determinen los valores de referencia específicos para dicho fin.

Destacar que la detección de un nuevo factor de riesgo cardiovascular que se realizó en la primera visita (en un 14.7% del total) y el ajuste del tratamiento farmacológico para su control, no debe ser sólo labor del cardiólogo, sino un objetivo conjunto de todos los profesionales que participan en el proceso del cuidado del paciente; desde los médicos de Atención Primaria hasta los oncólogos médicos, radioterápicos, hematólogos o cirujanos (8).

En el análisis de las características basales de los primeros 80 pacientes valorados en esta nueva subespecialidad (COH), muestra un perfil de paciente en el que el tumor más prevalente es el cáncer de mama, con una prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de patología cardiovascular similar a la población general. En un primer momento los datos de este segundo subanálisis con características más detalladas tenía como objetivo definir un perfil de paciente a partir de las características de la población que había desarrollado cardiotoxicidad en nuestro primer análisis, más interesante desde un punto de vista práctico y de medidas de prevención, pero debido a la pandemia por SARS-Cov2 no se pudieron recoger todos los datos necesarios a tiempo y no fue posible realizar dicho análisis. Siendo, por tanto esta hipótesis de trabajo, con la identificación de aquellos pacientes más vulnerables para el desarrollo de cardiotoxicidad, útil para la configuración de estudios posteriores.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014 Nov 7;35(42):2950–9.
2. Et Yeh, CI Bickford. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Incidence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management [Internet]. Vol. 53, *Journal of the American College of Cardiology*. *J Am Coll Cardiol*; 2009
3. G Curigliano, et al. Cardiovascular Toxicity Induced by Chemotherapy, Targeted Agents and Radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines [Internet]. Vol. 23 Suppl 7, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. *Ann Oncol*; 2012
4. Saro h Armenian, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline [Internet]. Vol. 35, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*; 2017
5. JI Zamorano, et al. 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) [Internet]. Vol. 37, *European heart journal*. *Eur Heart J*; 2016
6. López Fernández, T. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*; 2017.
7. Nhola LF, Villarraga HR. Rationale for Cardio-Oncology Units. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2017 Jul;70(7):583–9.
8. López Fernández T. SEC-PRIMARIA-PROCESO COH. *Sociedad Española de Cardiología*; 2019.
9. Haddy Nadia, Diallo Stéphanie, El-Fayech Chiraz, Schwartz Boris, Pein François, Hawkins Mike, et al. Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment. *Circulation*. 2016 Jan 5;133(1):31–8.
10. M Lotrionte, et al. Review and Meta-Analysis of Incidence and Clinical Predictors of Anthracycline Cardiotoxicity [Internet]. Vol. 112, *The American journal of cardiology*. *Am J Cardiol*; 2013
11. M Schminder, et al. Cardiac Toxicity of Sunitinib and Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma [Internet]. Vol. 26, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol*; 2008
12. Plana JC. La quimioterapia y el corazón. *Revista Española de Cardiología*. 2011 May;64(5):409–15.
13. J H, A L, Np S, Hr V, SI M, M K. Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology [Internet]. Vol. 89, *Mayo Clinic proceedings*. *Mayo Clin Proc*; 2014

14. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016 Jul;32(7):831–41.

## ANEXO I.

### CARDIOTOXICITY RISK SCORE (CRS) Mayo Clinic.

#### 1) Risk Assessment

Tests: TTE with strain, EKG, cTn

##### Medication-related risk

**High (risk score 4):**

Anthracyclines, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Clofarabine, Herceptin

**Intermediate (risk score 2):**

Docetaxel, Pertuzumab, Sunitinib, Sorafenib

**Low (risk score 1):**

Bevacizumab, Dasatinib, Imatinib, Lapatinib

**Rare (risk score 0):**

e.g. Etoposide, Rituximab, Thalidomide

##### Patient-related risk factors

- Cardiomyopathy or heart failure
- CAD or equivalent (incl. PAD)
- HTN
- Diabetes mellitus
- Prior or concurrent anthracycline
- Prior or concurrent chest radiation
- Age <15 or >65 years
- Female gender

#### Overall risk by Cardiotoxicity Risk Score (CRS)

(risk categories by drug-related risk score *plus* number of patient-related risk factors:

**CRS >6:** very high, **5-6:** high, **3-4:** intermediate, **1-2:** low, **0:** very low)

#### 2) Monitoring recommendations

**Very high cardiotoxicity risk:** TTE with strain before every (other) cycle, end, 3-6 months and 1 year, optional EKG, cTn with TTE during chemotherapy

**High cardiotoxicity risk:** TTE with strain every 3 cycles, end, 3-6 months and 1 year after chemotherapy, optional EKG, cTn with TTE during chemotherapy

**Intermediate cardiotoxicity risk:** TTE with strain, mid-term, end and 3-6 months after chemotherapy, optional EKG, cTn mid-term of chemotherapy

**Low cardiotoxicity risk:** Optional TTE with strain +/- EKG, cTn at end of chemotherapy

**Very low cardiotoxicity risk:** None

#### 3) Management recommendations

*applies as preventive measures before and with abnormalities during/after chemotherapy*

**Very high cardiotoxicity risk:** initiate ACE-I / ARB, Carvedilol, and statins, starting at lowest dose and start chemotherapy in 1 week from initiation to allow steady state, up-titrate as tolerated

**High cardiotoxicity risk:** initiate ACE-I / ARB +/- Carvedilol +/- statins

**Intermediate cardiotoxicity risk:** discuss risk and benefit of medications

**Low cardiotoxicity risk:** none, monitoring only

**Very low cardiotoxicity risk:** none, monitoring only

## ANEXO II.

### Aprobación Comité Ético HURH



#### INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)

Dña. ROSA M<sup>a</sup> CONDE VICENTE, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que este Comité ha tenido conocimiento del Proyecto de Investigación, Trabajo Fin de Grado (TFG), titulado: **“Análisis de la actividad asistencial durante el primer año de la consulta monográfica de Cardio Onco-Hematología (COH)”**, Ref. CEIm: PI082-20, Protocolo versión 1.0, y considera que:

Una vez evaluados los aspectos éticos del mismo, acuerda que no hay inconveniente alguno para su realización, por lo que emite **INFORME FAVORABLE**.

Este Proyecto de Investigación será realizado por la alumna **D<sup>a</sup> María Simal Marcos**, siendo su tutora en el Hospital Universitario Río Hortega la **Dra. Marina Revilla Martínez**.

Lo que firmo en Valladolid, a 17 de Abril de 2020

**Fdo. Dña. Rosa M<sup>a</sup> Conde Vicente**  
**Secretario Técnico CEIm**



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

## ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL DURANTE EL PRIMER AÑO DE LA CONSULTA MONOGRÁFICA DE CARDIO-ONCO-HEMATOLOGÍA (COH)

MARÍA SIMAL MARCOS - MARINA REVILLA MARTINEZ (CARDIOLOGÍA-HURH)

### INTRODUCCION

Los avances en nuevas terapias quimioterápicas han mejorado el pronóstico de los enfermos con cáncer. Sin embargos efectos secundarios sobre el sistema cardiovascular pueden comprometer la calidad y esperanza de vida de éstos pacientes. Con el fin de paliar estos efectos deletéreos se han formado nuevas unidades destinadas al cuidado multidisciplinar de estos enfermos.

### CONCLUSIONES

- La nueva patología cardiaca fue detectada en un porcentaje muy bajo de pacientes y supuso la modificación del tratamiento en un número aún menor, y en ninguno de ellos conllevó la suspensión permanente del tratamiento oncológico.
- La detección y control de un nuevo FRCV se llevó a cabo en un porcentaje relevante de pacientes, debiendo ser un objetivo común de todos los pacientes involucrados en el tratamiento de estos pacientes.
- Las escalas de riesgo predictivas y los biomarcadores analíticos de daño miocárdico, que tienen como objetivo identificar a los pacientes mas vulnerables, no muestran una adecuada correlación con la cardiotoxicidad detectada.

### OBJETIVOS

- Describir las características basales de los pacientes valorados en la consulta de COH.
- Cálculo de la incidencia de cardiotoxicidad.

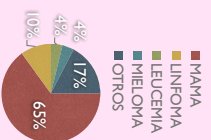
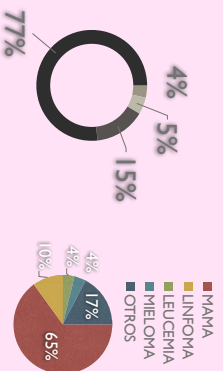
### MATERIAL Y METODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico desde mayo de 2017 hasta octubre de 2018. Se incluyeron en el estudio 223 pacientes de consulta específica de COH del hospital HURH que iban a ser sometidos a una terapia que incluía fármacos con potencial cardiotoxico. La recogida de datos se realizó a través de una base de datos específica y posteriormente los datos fueron analizados con el programa SPSS 15.0.

### RESULTADOS

#### PRIMER SUBANÁLISIS (223p)

- DETECCIÓN DE CARDIOTOXICIDAD E INICIO CARDIOPROTECTOR
- DETECCIÓN DE CARDIOPATIA DIFERENTE DE CARDIOTOXICIDAD
- DETECCIÓN DE UN NUEVO FRCV
- RESTO DE PACIENTES



-El motivo de consulta en la primera visita fue en el 75% de los casos la evaluación previa al inicio de tratamiento quimioterápico.  
-Se identificó cardiotoxicidad en un 3,5% de los pacientes y en todos ellos se inició tratamiento cardioprotector.  
-La patología cardiaca modificó el tratamiento oncológico en 2p, supuso la interrupción temporal en 1p y requirió el cambio de esquema terapéutico en 1p.  
-La elevación de las troponinas se objetivó en el 60% de los pacientes, pero solo se objetivó descenso de la FEVI en el 4,7%.

#### SEGUNDO SUBANÁLISIS

-El tumor mas frecuentemente tratado con fármacos cardiologicos es el de cáncer de mama (60%).  
-El 39,1% de los pacientes tienen como antecedente haber recibido tratamiento previo con potencial cardiotoxico.  
-El esquema terapéutico mas frecuente incluye antraciclinas (57,7%).  
-La escala de riesgo de cardiotoxicidad CRS, clasificó al 72,1% de los pacientes como riesgo alto o muy alto de cardiotoxicidad.

### BIBLIOGRAFIA

López-Fernández T, Martín García A, Sanaballa Beltrán A, Monero Luis A, García Sanz R, Mazon Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology' in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. Rev Esp Cardiol Engl Ed. 2017 Jun;70(6):474-96.

POSTER