



Material suplementario

Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica.

Documento de consenso y recomendaciones

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1 del material suplementario

Toxicidad cardiovascular por antitumorales⁸⁻¹⁰

Toxicidad cardiovascular	Grupos farmacológicos	Fármacos asociados con más 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
Miopericarditis	Antraciclinas Alquilantes (mostazas nitrogenadas) Anticuerpos monoclonales Antimetabolitos (análogos de pirimidina) Otros	Doxorubicina Ciclofosfamida Trastuzumab, rituximab 5-fluorouracilo, citarabina Interleucina 2
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 Antimetabolito (análogos de pirimidina) Anticuerpos monoclonales Inhibidores de tirosincinasa Inhibidores de 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, radioterapia torácica
Prolongación del QT	Antraciclinas Inhibidores de histonas Inhibidores de tirosincinasa Otros	Doxorubicina Depsiptérido, vorinostat Axitinib, cabozantinib, crizotinib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib Trióxido de arsénico
Bradiarritmias	Alquilantes Antraciclinas Antimetabolitos (análogos de pirimidina) Inhibidores de tirosincinasa Inhibidores de proteosomas Antimicrotúbulos (taxanos) Inmunomoduladores Anticuerpo monoclonal Otros	Cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida Doxorubicina, epirubicina, mitoxantrona Capecitabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina Imatinib Bortezomib Paclitaxel Talidomida Rituximab Trióxido de arsénico, interleucina 2
Hipertensión arterial	Anticuerpos monoclonales Inhibidores de tirosincinasa	Bevacizumab Sorafenib, sunitinib, axitinib, vandetanib, regorafenib

Hipertensión pulmonar	Inhibidores de tirosincinasa Alquilantes (mostazas nitrogenadas)	Dasatinib Ciclofosfamida
Enfermedad tromboembólica venosa	Inmunomoduladores Antimetabolito (análogos de pirimidina) Alquilantes (platinos) Inhibidores de tirosincinasa Anticuerpos monoclonales Inhibidores de histona Otros	Talidomida, lenalidomida y pomalidomida 5-fluorouracilo Cisplatino Nilotinib, ponatinib, erlotinib Bevacizumab Vorinostat L-asparaginasa
Enfermedad tromboembólica arterial	Alquilantes (platinos) Antimetabolitos (análogos de pirimidina) Antibióticos antitumoral Inhibidores tirosincinasa Anticuerpos monoclonales Alcaloides de la vinca Otros	Cisplatino, carboplatino Gemcitabina Bleomicina Nilotinib, ponatinib Bevacizumab Vincristina Interferón alfa
Derrame pericárdico	Alquilantes (mostazas nitrogenadas) Radioterapia torácica	Ciclofosfamida
Arterioesclerosis acelerada	Radioterapia torácica Inhibidores de tirosincinasa Inhibidores de proteosomas	Véase figura 3 del artículo completo Bevacizumab, nilotinib, ponatinib Carfilzomib, bortezomib

Tabla 2 del material suplementarioGrupos farmacológicos, mecanismo de acción y toxicidad cardiovascular⁸⁻¹⁰

Clase	Mecanismo de acción	Agentes y toxicidad cardiovascular
Alquilantes	En ADN incorporando grupos alquilo	Ciclofosfamida: miocarditis, pericarditis, arritmias, hipertensión pulmonar venooclusiva, hipertrigliceridemia Busulfán: fibrosis endomiocárdica, derrame pericárdico, hipertensión e hipotensión
Derivados del platino	En ADN, enlaces covalentes guanina-adenina	Cisplatino: espasmo o trombosis arterial, isquemia coronaria, cerebral, mesentérica, periférica, hipotensión o hipertensión arterial, arritmias
Antimetabolitos	Inhiben la síntesis de purinas/pirimidinas	5-FU, capecitabina: espasmo coronario, angina o infarto de miocardio, arritmias, hipotensión arterial Citarabina: pericarditis, angina Clofarabina: arritmias, hipotensión/hipertensión, pericarditis
Agentes sobre topoisomerasa	Modificación de ADN sin alterar nucleósidos	Doxorubicina: insuficiencia cardiaca, miopericarditis, fibrilación auricular, extrasistolia supraventricular, alteraciones del ECG, prolongación de QT, bradiarritmias Epirubicina: arritmias, embolia arterial, alteraciones del ECG Idarubicina: alteraciones del ECG Mitoxantrona: arritmias, alteraciones del ECG, isquemia miocárdica, HTA
Agentes sobre microtúbulos	Interacción sobre microtúbulos, fundamentales en la mitosis	Vincristina: hipertensión/hipotensión, arritmias, isquemia e infarto miocárdico
Inhibidores de tirosincinasa (moléculas pequeñas)	Bloquean reacción de tirosincinasa (señal intracelular)	Imatinib: derrame pericárdico, anasarca, arritmias, HTA, fenómeno de Raynaud Sunitinib: HTA, trombosis arterial y venosa, disección de aorta, arritmias, prolongación QT Sorafenib: HTA, trombosis, infarto de miocardio, espasmo coronario Pazopanib: HTA, trombosis, infarto de miocardio, bradicardia, prolongación de QT Lapatinib: prolongación de QT, angina vasospástica Dasatinib: derrame pericárdico, hipertensión pulmonar, prolongación de QT, HTA, arritmias Ponatinib/nolotinib: enfermedad arterial periférica o cerebral, trombosis arterial o venosa

		Ibrutinib: fibrilación auricular, eventos tromboembólicos
Anticuerpos monoclonales	Bloquean señalización sobre receptores específicos	Bevacizumab: HTA, trombosis venosa o arterial Trastuzumab: insuficiencia cardiaca, hipertensión/hipotensión arterial, arritmias, trombosis vascular Alemtuzumab: hipotensión/hipertensión, arritmias
Inhibidores de proteosoma	Inhibidor de proteosoma (degradación celular)	Bortezomib y carfilzomib: bradicardia, isquemia, insuficiencia cardiaca
Interferones/interleucinas	Potenciación de respuesta inmunitaria	Interferón alfa-2b: hipotensión, isquemia miocárdica, alteración del ECG, muerte súbita cardiaca
Inhibidor de enzima histona deacetilasa	Inducción de apoptosis	Depsipéptido/vorinostat: prolongación de QT, taquiarritmias ventriculares
Trióxido de arsénico	Apoptosis electiva, principalmente leucemias	Trióxido de arsénico : prolongación de QT, taquicardia ventricular tipo <i>torsade des pointes</i>
Radioterapia	Destrucción de ADN radicales libres	Arterioesclerosis acelerada, pericarditis, esclerosis valvular. Fibrilación auricular

HTA: hipertensión arterial.

Tabla 3 del material suplementarioEcocardiografía en la monitorización de pacientes onco-hematológicos¹⁴**Protocolo optimizado**Ecocardiografía transtorácica estándar según recomendaciones de ASE/EACVI¹³

Ecocardiografía con contraste si hay mala visualización del borde endocárdico en más de 2 segmentos contiguos

Siempre que esté disponible y en centros con experiencia

- Estudio de deformación miocárdica para cuantificar el SLG

Adquirir imágenes 2D de los planos apicales de 4, 3, y 2 cámaras, con *frame rate* > 50 Hz

- Cuantificación de la FEVI con ecocardiografía tridimensional

Adquirir un volumen completo del ventrículo izquierdo en 4 cámaras

Datos que reseñar en el informe

Esquema terapéutico antitumoral y tipo de estudio (basal, seguimiento, final de tratamiento)

Presión arterial y frecuencia cardiaca

Datos mínimos del informe

- Evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo
 - FEVI: FEVI-3D siempre que esté disponible; en caso contrario, FEVI-2D por Simpson biplano (+/- contraste)
 - Parámetros de función longitudinal (SLG siempre que esté disponible; en caso contrario, excursión sistólica del anillo mitral [MAPSE] y velocidad de la onda sistólica tisular del anillo mitral [S'] lateral)
- Volumen de la aurícula izquierda
- Evaluación del ventrículo derecho (velocidad de la onda sistólica tisular del anillo tricúspide [S'], excursión sistólica del anillo tricúspide [TAPSE] y/o fracción de acortamiento)
- Presión sistólica pulmonar

En caso de variaciones significativas respecto a estudios previos, se debe reseñarlos en el informe

Para la comparación del SLG, se precisa el uso de los mismos equipo y *software* de análisis

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; ASE: *American Society of Echocardiography*; EACVI: *European Association of Cardiovascular Imaging*; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SLG: *strain* longitudinal global.

Tabla 4 del material suplementarioIncidencia de hipertensión arterial de los principales fármacos antiangiogénicos^{53,54}

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicación	Incidencia HTA (%)	Incidencia HTA grado 3-4 (%)
Anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF				
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal tipo IgG kappa. Inhibe la unión de VEGF a sus receptores (1 y 2) en la superficie de las células endoteliales. Disminuye la angiogénesis y la proliferación celular.	Cáncer metastásico de mama, de colon/recto; cáncer de pulmón (no microcítico); cáncer de células renales avanzado y/o metastásico; cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario; cáncer de cérvix	20,5-27,1	6,1-10,2
Inhibidores de la tirosincinasa (ITK)				
Sorafenib	Inhibidores del receptor de VEGF Inhibidores de la angiogénesis	Carcinoma hepatocelular; carcinoma de células renales; carcinoma diferenciado de tiroides refractario a tratamiento con yodo	19,3-26,9	4,7-7,3
Sunitinib	Inhibidores del receptor de VEGF Inhibidores de la angiogénesis	Tumores del estroma gastrointestinal (GIST); Carcinoma de células renales metastásico	18,7-24,8	5,3-8,8
Axitinib	Inhibidores del receptor de VEGF Inhibidores de la angiogénesis	Carcinoma avanzado de células renales	30,9-50,2	6,7-24
Vandetanib	Inhibidores del receptor de VEGF Inhibidores de la angiogénesis	Cáncer medular de tiroides no resecable localmente avanzado o metastásico	18,1-30,2	3,3-9,5
Regorafenib	Inhibidores del receptor de VEGF Inhibidores de la angiogénesis	Cáncer colorrectal metastásico; GIST irresecable o metastásico	30,8-59,0	5,2-27,1

HTA: hipertensión arterial; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.