

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE SANTIAGO DE CUBA**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GRANMA**

**HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL**

**“CARLOS MANUEL DE CÉSPEDES Y DEL CASTILLO”**

**ÍNDICE PREDICTIVO DE CARDIOTOXICIDAD PRECOZ POR  
QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias  
Médicas

**JULIO ALBERTO PÉREZ DOMÍNGUEZ**

**Bayamo**

**2022**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE SANTIAGO DE CUBA**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GRANMA**

**HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL**

**“CARLOS MANUEL DE CÉSPEDES DEL CASTILLO”**

**ÍNDICE PREDICTIVO DE CARDIOTOXICIDAD PRECOZ POR  
QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias  
Médicas

Autor: Dr. Julio Alberto Pérez Domínguez

Tutor: Prof. Tit., Julio César González Aguilera, Dr. C

Tutor: Prof. Tit., Alexis Álvarez Aliaga, Dr. C

**Bayamo**

**2022**

**PENSAMIENTO**

“La ignorancia es una de las peores calamidades sociales,  
la instrucción es la felicidad de la vida”

Simón Bolívar

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseo expresar mi eterno agradecimiento a:

Al tutor, profesor Dr. C. Julio César González Aguilera, por transmitir sus vastos conocimientos desde una postura profundamente humanista y ser el mejor ejemplo de superación científico-pedagógica que hemos tenido.

Al tutor, profesor Dr. C. Alexis Álvarez Aliaga, por la conducción del proyecto con elevado rigor científico y disciplina investigativa a toda prueba.

A mi colega y amigo, MSc. Dr. Adonis Frómeta Guerra, director general del hospital Carlos Manuel de Céspedes por su apoyo incondicional.

A la Dra. C. Yolennis Cañete Rojas, por el incalculable apoyo brindado en el proceso de formación doctoral.

A mi familia, por el soporte permanente y por ser la parte más afectada por el tiempo no dedicado en cumplimiento de mi proyecto.

A la Dra. Marian Maité Rodríguez Peña, por hacer suya la causa de la Cardiooncología y por la inconmensurable colaboración como investigadora del proyecto desde fecha tan temprana como 2018.

A la Dra.C. Magalis Osorio Arias y al Lic. Eugenio Montenegro Lezansier por la asesoría de un elevado nivel pedagógico.

A la Lic. Leidis Oliva Aguilar y Lic. Yoelsis Sánchez Ramírez, por consagrarse durante años al proyecto de investigación de Cardiooncología.

A mis pacientes y colegas del hospital Carlos Manuel de Céspedes por su apoyo incondicional y estímulo constante.

## **DEDICATORIA**

A mi madre, esposa, hijos, hermanos, familia, amigos:

por confiar en mi proyecto,  
por ser la principal motivación;  
sin ellos no habría sido posible.  
...porque nunca dejaron de ser.

JAPD

## **SÍNTESIS**

## **SÍNTESIS**

**Introducción:** las complicaciones cardiovasculares son las principales causas de mortalidad en supervivientes al cáncer.

**Objetivos:** diseñar y validar un índice basado en factores de riesgo que permita predecir el desarrollo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en el cáncer de mama.

**Método:** estudio analítico de cohorte única en 629 pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia seguidas en consulta de Cardiooncología del Hospital Provincial General Carlos Manuel de Céspedes entre 15 enero de 2019 a 25 mayo de 2022. La construcción del índice incluyó la selección de los factores de riesgo y el cálculo de sus ponderaciones.

**Resultados:** se obtuvo un índice cuantitativo que fue subdividido en cuatro categorías de riesgo, mientras que la validez fue satisfactoria, con buena capacidad discriminativa (área bajo la curva 0,927), con sensibilidad de 80,30 % y especificidad de 99,23 %. El coeficiente de asociación (Tau b de Kendall) para el índice propuesto fue de 0,784 ( $p = 0,000$ ), lo cual refleja una relación significativa entre las categorías de ambos índices. El coeficiente alfa de Cronbach alcanzó un valor de 0,712, que se considera adecuada consistencia interna.

**Conclusiones:** el índice basado en factores de riesgo propuesto predice el desarrollo cardiotoxicidad y se considera listo para su aplicación.

**Palabras clave:** cáncer; cardiotoxicidad; quimioterapia; Cardiooncología; índice predictor.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

TABLA DE CONTENIDOS	Págs.
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I. CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA.....	11
1.1 Principales aspectos teóricos y evidencia sobre la cardiotoxicidad precoz por quimioterapia.....	11
1.1.1 Elementos históricos-contextuales.....	11
1.1.2 Definición actualizada.....	12
1.1.3 Clasificación.....	13
1.1.4 Fisiopatología.....	13
1.1.5 Diagnóstico: métodos para identificar cardiotoxicidad.....	16
1.1.6 Evaluación de escalas de riesgo cardiovascular.....	19
CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO.....	26
2.1 Concepción general de la investigación.....	26
2.2 Universo de estudio.....	27
2.3 Criterios de inclusión, exclusión y salida de la cohorte.....	28
2.4 Muestra y muestreo.....	29
2.5 Búsqueda y selección de factores de riesgo de cardiotoxicidad.....	30
2.6. Diseño de la investigación.....	31
2.6.1 Delimitación y operacionalización de las variables.....	31
2.6.2 Métodos empleados en la investigación.....	36

2.6.3 Estrategia de evaluación clínica inicial y seguimiento de los pacientes .....	37
2.6.4 Técnicas y procedimientos de la información .....	39
2.7 Análisis estadístico .....	40
2.7.1. Obtención de los factores con capacidad predictiva .....	42
2.7.2. Procedimiento para el diseño del índice.....	45
Construcción del índice .....	45
Capacidad discriminativa del modelo.....	46
2.7.3. Validación del índice.....	46
Validez de contenido y presentación .....	46
Validez de construcción .....	47
Validez de criterio.....	47
Confiabilidad .....	48
2.8 Control de sesgos .....	49
2.9 Regulaciones éticas .....	49
CAPÍTULO III. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	52
3.1 Resultados .....	52
3.1.1 Descripción de las características clínicas y los valores basales de los marcadores biológicos de la población de estudio. ....	52
3.1.2 Factores asociados al riesgo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia.....	53

3.1.3 Construcción del índice .....	54
3.1.4 Validez interna del índice .....	55
3.1.5 Proceso de validación (validez externa) .....	55
3.2 Discusión de los resultados.....	57
3.2.1 Identificación de los factores predictores de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia.....	57
3.2.2 Construcción y validación del índice de predicción de cardiotoxicidad por quimioterapia en el cáncer de mama .....	97
CONCLUSIONES.....	104
RECOMENDACIONES.....	105
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	107

# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCIÓN

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares (ECV) son de las más prevalentes en los países desarrollados; ambas se interrelacionan a través de factores de riesgo (FR) comunes en una población envejecida. Son las dos principales causas de mortalidad global y representan el 46,1 % de las muertes en todo el mundo. <sup>(1,2)</sup>

La tasa de incidencia del cáncer en América Latina es 163 x cada cien mil habitantes (hab), en Europa 264 x cien mil hab y en Estados Unidos (EE. UU) 300 x cada cien mil hab en general asociada a una mayor supervivencia debido a la detección precoz y los avances tecnológicos en el tratamiento. <sup>(3,4)</sup> Más de 18 millones de estadounidenses vivían con cáncer en enero de 2022 y se pronostica que para el año 2030 sobrepase a las ECV como la principal causa de muerte. <sup>(5,6)</sup>

En Europa, cerca de 3 millones de pacientes con cáncer sobreviven cada año; significa que hay un gran número de pacientes en riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento. <sup>(7,8)</sup> El cáncer de mama (CM) es la enfermedad maligna más prevalente en mujeres con más de 2 millones de sobrevivientes en 2020 en los EE. UU solamente, lo que representó el 11,7 % de todas las neoplasias malignas y aportó el 6,9 % de todas las muertes. <sup>(5, 9,10)</sup>

En Cuba durante el año 2017 se detectaron 26736 nuevos casos de cáncer, de ellos, 3875 correspondieron a CM con una tasa de incidencia de 68,7 por cada cien mil hab.<sup>(11)</sup> En el año 2020, se diagnosticaron 3887 nuevos casos de CM, con una tasa de incidencia de 68,9 por cada cien mil hab y 39,6 de incidencia ajustada a la edad, al tiempo que se contabilizaron 1714 defunciones y una tasa de muerte de 30,4 x cada cien mil hab, representando la segunda causa de muerte por neoplasias

malignas en mujeres durante este período, solo superado por el cáncer de pulmón, con 2147 fallecimientos y una tasa de muerte de 38,1 x cada cien mil hab. <sup>(12)</sup>

La asociación del diagnóstico precoz con un mayor uso de tratamientos combinados y sistémicos modificó el pronóstico de forma importante con disminución favorable de la mortalidad, sin embargo, es significativo el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad (CTX), cuya manifestación clínica más importante es la insuficiencia cardiaca (ICC). <sup>(13, 14)</sup>

La quimioterapia (QMTP) devino en nuevo factor de riesgo cardiovascular (FRCVC) de un espectro amplio de efectos cardiotóxicos a corto y largo plazo, manifestándose desde eventos cardíacos asintomáticos y transitorios hasta complicaciones clínicas más significativas y duraderas. De esta manera, los sobrevivientes de cáncer están en riesgo, no sólo de recidiva del cáncer, sino de las consecuencias de su tratamiento, incluida con mucha fuerza, la CTX.

Se estima que más del 20,0 % de los pacientes suspenden o posponen su tratamiento a causa de la CTX con el consiguiente aumento en el riesgo de mortalidad oncológica. <sup>(15)</sup> En ese contexto, la QMTP triplica el riesgo de CTX la cual es un efecto adverso frecuente y esperado. Diversos estudios confirman que el riesgo de desarrollar ICC es 10 veces superior después de recibir antraciclinas (ANTc) que tras un infarto del miocardio no complicado. <sup>(16-19)</sup> Sin tratamiento adecuado, la miocardiopatía por estas drogas tiene una mortalidad que alcanza el 60,0 % a los 2 años. <sup>(20)</sup>

La forma de expresión de este fenómeno es muy variada, pudiendo manifestarse como: ICC, hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica aguda y arritmias

cardiacas. <sup>(21-24)</sup> La edad avanzada, la presencia de FRCVC tradicionales y la exposición progresiva a QMTP específica también se asocian con mayor tasa de CTX en el orden del 8,9 % a los 5 años. <sup>(25, 26)</sup>

Las ANTC constituyen un pilar fundamental en el arsenal terapéutico para el CM, pero inducen CTX de forma frecuente; cuando se usan en combinación con otros antineoplásicos pueden provocar ICC en 27,0 al 48 % de los pacientes, en especial, en mujeres mayores de 60 años, con FR concomitantes y dosis elevadas. <sup>(27,28)</sup> Una vez que las pacientes desarrollan CTX, los resultados de supervivencia general son inferiores y en ciertas poblaciones de CM la muerte cardiovascular (CVC) supera las tasas de muerte por cáncer a los 10 años de seguimiento. <sup>(29-32)</sup>

La CTX es un término general que define la toxicidad que afecta de forma directa las estructuras cardiacas, o indirectamente a través de los estados trombogénicos y las alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo. Su frecuencia depende de varios factores: tipo de fármaco, dosis inicial y acumulada, asociación con irradiación mediastinal y FR propios del paciente (edad, sexo y enfermedad CVC previa). <sup>(33,36)</sup>

El efecto tóxico CVC puede llevar a un fin común, la ICC, que tiene una incidencia global de 2,2 a 12,1 %, con una mortalidad a los dos años de un 60,0 %. Existe consenso generalizado que es una causa evitable de ICC y que en un 80,0 %, el tratamiento precoz de la disfunción ventricular reduce el riesgo de complicaciones CVC graves de un 29 hasta un 5 %. <sup>(37, 38)</sup>

Las guías de práctica clínica conjuntas en ICC, Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón, (American College of

Cardiology/American Heart Association), (ACC/AHA) consideran la QMTP como un FRCVC. <sup>(24, 39)</sup>

Algunos autores aceptan que entre los FR más importantes de CTX están las edades extremas, la anemia, la dislipidemia, la obesidad y el tabaquismo. <sup>(40)</sup> Otros investigadores consideran, además, la superficie corporal, la comorbilidad, la hipertrofia ventricular izquierda y la cardiopatía hipertensiva, entre otros, como factores predictores a tomarse en cuenta. <sup>(41)</sup>

La mayoría de las investigaciones sobre CTX se han llevado a cabo en grupos muy generales de pacientes, en diferentes estadios del CM y aplicando diferentes protocolos de tratamiento QMTP; analizando en conjunto la influencia de los diversos factores, que no comparten los mismos mecanismos fisiopatológicos y por lo tanto no tienen igual expresión clínica, ni ecocardiográfica, lo que explica la variabilidad de los resultados identificados. <sup>(42, 43)</sup>

Por otro lado, algunos predictores de CTX han sido recomendados por los expertos en los documentos de consenso y guías de práctica clínica a partir de la capacidad demostrada para producir complicaciones CVC; en otros casos han sido sugeridos en revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el tema con disimiles tamaños muestrales y diseños metodológicos variados, lo que determina la pobre homogeneidad que caracteriza a los factores identificados.

Con la repercusión de la CTX sobre la supervivencia del CM por todas las causas, mencionadas en las respectivas series de Mata, <sup>(44)</sup> Untaru, <sup>(45)</sup> Upshaw, <sup>(46)</sup> Mao, <sup>(47)</sup> Lin, <sup>(48)</sup> Barbeito, <sup>(49)</sup> y el pronóstico desfavorable que implica el establecimiento de disfunción ventricular con ICC manifiesta o no, se evidencia la importancia de

predecir la CTX por QMTP. La estratificación del riesgo permitiría identificar a los pacientes con probabilidad elevada de desarrollar CTX y adoptar estrategias cardioprotectoras que evitarían suspensiones innecesarias del tratamiento QMTP.

Por otra parte, los criterios de CTX varían de unos estudios a otros, algunas definiciones incluyen criterios clínicos y ecocardiográficos, otros biomarcadores de lesión miocárdica como, troponinas y péptido natriurético, sin embargo, la poca disponibilidad de estos medios, limitan su utilización.

En esa misma línea, otras definiciones toman en consideración el inicio sutil de la disfunción ventricular en etapa asintomática de la CTX e incluyen métodos ultramodernos, tales como, Strain Rate, Strain global longitudinal, Multiple Gated Acquisition Scan (MUGA Scan) y resonancia magnética cardiaca, los que han demostrado mayor sensibilidad para diagnosticar CTX precoz en comparación con los métodos tradicionales, pero lamentablemente estas tecnologías no están disponibles en la gran mayoría de los países de bajos recursos. <sup>(50)</sup>

Por lo tanto, con frecuencia, los índices predictivos intentan basarse en factores más accesibles y menos sofisticados para poder aplicarse en cualquier medio.

Hasta la fecha solo se dispone de herramientas predictivas específicamente validadas para CTX tardía, debido a la imposibilidad de predecir CTX precoz con frecuencia ha incidido en la prevención ineficaz de los eventos adversos y en la interrupción inapropiada de un tratamiento quimioterápico que puede salvar vidas.

En general se usan las escalas tradicionales para ECVC, entre las más empleadas está la escala del Framingham Heart Study, <sup>(51)</sup> la cual estima el riesgo coronario en personas sin cardiopatía conocida e incluye FR como, sexo, edad, colesterol total

(CT) o lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), presión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus (DM) e inactividad física. Tiene limitaciones importantes al predecir solamente el riesgo para la enfermedad coronaria y no de otras ECVC.

La escala The Reynolds Risk Score <sup>(52)</sup> se validó para estimar el riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca e incluye el análisis de variables como edad, colesterol total, HDL-c, presión arterial y proteína C reactiva. Sin embargo, al igual que la escala de Framingham, no es capaz de predecir complicaciones CVC de inicio precoz (a los 12 meses). En el estudio multicéntrico Registro CARDIOTOX se enfatizó la necesidad de la estimación del riesgo de CTX previo al tratamiento, pero aclara que las herramientas tradicionales subestiman el riesgo asociado al tratamiento del cáncer. <sup>(19)</sup>

En 2020, el Grupo de Estudio de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología en colaboración con la Sociedad Internacional de Cardiooncología (HFA/ICOS) <sup>(39)</sup> propuso una herramienta para estimar el riesgo, aun no validada, teniendo en cuenta FR clásicos, antecedente de ECVC, biomarcadores cardíacos, antecedente de QMTP previa, alteraciones electrocardiográficas y ecográficas, la cual es de mucha utilidad práctica pero no tiene en cuenta algunas variables importantes como, dilatación de la aurícula izquierda, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), disfunción diastólica y la presencia de cardiopatía hipertensiva.

El documento de consenso y recomendaciones de Cardiooncohematología de la Sociedad Española de Cardiología, recomienda evaluar el riesgo de CTX con la

escala de evaluación sistemática del riesgo coronario, (SCORE Systematic Coronary Risk Evaluation), <sup>(17)</sup> antes de iniciar el tratamiento utilizando variables, tales como, edad, tabaquismo, presión arterial y cifras de colesterol; sin embargo, ha presentado limitaciones para su implementación porque está validada para predecir enfermedad coronaria en la población europea y además, no incluye valores de hemoglobina, variables electrocardiográficas ni ecográficas.

Por todo lo anteriormente expuesto, se demuestra la necesidad de evaluar los posibles factores predisponentes de CTX, los que se constituirían entonces, como una herramienta útil para orientar la selección de los pacientes que pueden recibir la QMTP y no suspender temporal ni definitivamente el tratamiento en aquellos casos en los cuales exista una elevada probabilidad de CTX, no de forma dogmática ni esquemática, sino como un complemento a la evaluación clínica.

El autor de esta tesis no encontró ningún estudio multicéntrico en Cuba encaminado a evidenciar las condiciones relacionadas con CTX basada en FR, ni a la determinación de los criterios para la toma de decisiones que permitiera la construcción de un índice predictivo para estimar la CTX precoz por QMTP. En ese sentido, los artículos nacionales publicados sobre el tema por Prohías, <sup>(13)</sup> Rodríguez, <sup>(25)</sup> Fardales, <sup>(33)</sup> Morales, <sup>(53)</sup>, Pedraza, <sup>(54)</sup> Cruz, <sup>(55)</sup> Bazán, <sup>(56)</sup> y Dorantes <sup>(57)</sup> son estudios de revisión o locales de tipo monocéntricos, o de series de casos.

Por consiguiente, la predicción de la CTX por QMTP para mejorar la supervivencia de las pacientes con CM no ha sido analizada exhaustivamente. La problemática explicada pone de manifiesto una dificultad en el abordaje y el diagnóstico de CTX precoz, en el plano nacional e internacional, al no contar con factores identificados en

la población de mujeres enfermas con CM que contribuyan al diagnóstico precoz de la enfermedad.

El conocimiento sobre los FR se ha utilizado para la construcción de índices predictivos que son escalas con las cuales se pretende unir toda la información de un enfermo otorgándole a cada aspecto ponderaciones, según su importancia, para lograr un número que permita al médico tener una idea global del pronóstico del paciente y obrar en consecuencia. <sup>(58, 59)</sup>

Se determina, entonces, como problema científico que no se conoce con certeza si un índice basado en factores de riesgo tiene capacidad para predecir el desarrollo de cardiotoxicidad por quimioterapia precoz en pacientes con cáncer de mama. El objeto de la investigación se centra en los pacientes con cardiotoxicidad por quimioterapia para el cáncer de mama y sus factores de riesgo.

Se parte de la hipótesis de que un índice basado en factores de riesgo de cardiotoxicidad como, la edad, hemoglobina menor de 100 g/L, el tabaquismo, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertrofia ventricular izquierda, cardiopatía hipertensiva, intervalo QT corregido (IQTc) prolongado, dilatación de la aurícula izquierda (AI) y filtrado glomerular (FG), predice adecuadamente el desarrollo de cardiotoxicidad por quimioterapia y clasifica de forma precoz a los pacientes de mayor riesgo.

Para dar respuesta a la interrogante e hipótesis planteada se formulan los objetivos siguientes:

## General

- Diseñar y validar un índice basado en factores de riesgo que permita predecir el desarrollo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en el cáncer de mama.

## Específicos

1. Identificar la asociación de factores sociodemográficos, la comorbilidad, hábitos tóxicos, condiciones propias de la enfermedad y los marcadores bioquímicos con el desarrollo de cardiotoxicidad.
2. Diseñar un índice basado en los factores de riesgo identificados para la predicción de cardiotoxicidad por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.
3. Validar el índice de predicción de cardiotoxicidad por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.

En la investigación se demuestran aspectos clínicos hemodinámicos relevantes para el mejor conocimiento del objeto de estudio, que permiten un diagnóstico de cardiotoxicidad precoz por citostáticos. Se asume que ocurran cambios en la disminución de la mortalidad y mejoras en la supervivencia de estos pacientes.

La novedad científica consiste en que por primera vez se obtiene en Cuba un índice predictor fiable para la cardiotoxicidad por quimioterapia en el cáncer de mama. La investigación identifica por primera vez los factores predictores de CTX precoz por QMTP en el CM y se establecen nuevas relaciones entre los referidos factores. Se basa también en la obtención de un índice de predicción novedoso, sensible, con la incorporación de nuevos factores no analizados con anterioridad como el valor de la

hemoglobina, el diámetro de la aurícula izquierda, la cardiopatía hipertensiva y el valor del IQTc.

El estudio aporta en el orden teórico el valor patogénico de los factores de riesgo de mayor influencia para el desarrollo de cardiotoxicidad precoz, que se expresa mediante un valor numérico que evidencia la fuerza de asociación de ese factor con la variable respuesta; además se obtuvo un índice a partir de los factores de mayor importancia, para predecir esta entidad. Esta estimación, llevada a escala individual, justificará la toma de decisiones y facilitará la prioridad de las actuaciones preventivas. Se obtienen evidencias científicas que respaldan la relación causal que existe entre los factores predictores y el desarrollo de CTX precoz por QMTP en el CM.

La significación práctica reside en que con la identificación de la influencia de un grupo de FR para el desarrollo de CTX precoz por QMTP, así como la aplicación del índice construido a partir de ellos, en la práctica médica diaria hará más objetiva la evaluación de los pacientes, además, al tener capacidad de predicción de esta entidad, se convertirá en una herramienta útil, a nivel secundario, para vaticinar el riesgo de desarrollar CTX e indicar medidas de cardioprotección preventivas acordes con el riesgo estimado. Todo ello contribuirá a reducir la mortalidad y mayor supervivencia de estos pacientes.

Teniendo en consideración el problema de investigación, la hipótesis y los objetivos se realizó un estudio observacional analítico de cohorte única prospectiva. Cada paciente que se atendió con el diagnóstico de CM en tratamiento QMTP se siguió regularmente en consulta con evaluaciones periódicas antes y durante la aplicación

de la QMTP, a los 3; 6 y 12 meses posteriores con el objetivo de detectar CTX, por miembros del equipo de investigación mediante criterios estandarizados para su evaluación.

En la investigación se emplearon métodos del nivel teórico tales como el de análisis y síntesis para el estudio de los FR y los índices, el método hipotético-deductivo con el fin de establecer generalizaciones sobre la base del estudio y análisis de los resultados, el método histórico-lógico para caracterizar las tendencias fundamentales del objeto de investigación, el método sistémico-funcional-estructural para la organización de la estructura jerárquica en el sistema de seguimiento de los pacientes, la metodología y etapas del diseño del índice y el método holístico-dialéctico en la determinación del índice.

Como métodos del nivel empírico se aplicó la observación para la caracterización clínica y ecocardiográfica de la CTX asociada a quimioterapia en los casos estudiados, la consulta a expertos para valorar la validez y confiabilidad del índice y el método estadístico-analítico para determinar y evaluar los resultados. El procesamiento estadístico se realizó con el paquete estadístico para ciencias sociales, (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS) versión 25.0 para Windows.

La tesis se estructuró de la manera siguiente: introducción, tres capítulos, conclusiones, recomendaciones, referencias bibliográficas y anexos.

El primer capítulo aborda los principales aspectos de la CTX por quimioterapia; el segundo describe el diseño metodológico utilizado en el estudio y en el tercero se exponen los resultados y la respectiva discusión.

**CAPÍTULO I. CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE  
MAMA**

## CAPÍTULO I. CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA

### Objetivos:

1. Describir los principales aspectos teóricos de la CTX por QMTP apoyados en los elementos históricos-contextuales, definición actualizada, clasificación y fisiopatología, enfocados en el problema y objeto de la investigación.
2. Analizar la evidencia científica disponible sobre la CTX por QMTP, basado en aspectos generales, definición, fisiopatología, factores de riesgo y diagnóstico.

### 1.1 Principales aspectos teóricos y evidencia sobre la cardiotoxicidad precoz por quimioterapia

#### 1.1.1 Elementos históricos-contextuales

A menos de una década después de que comenzara su uso en 1967, se publicó el primer informe de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en niños que recibieron doxorubicina. En 1971 Ainger y colaboradores, comunicaron a la comunidad científica los casos de dos niños tratados con daunorrubicina que fallecieron por ICC debido a CTX por antraciclinas. <sup>(60)</sup>

El primer análisis exhaustivo de casos de CTX asociada a adriamicina se describió por Lefrak en 1973, (n = 399), con una incidencia de 2,7 % de ICC. <sup>(61)</sup> En 1979 VonHoff y colaboradores, (n = 4018) observaron una incidencia global de ICC de 2,2 % y sugirieron una curva que posibilitaba calcular el riesgo en función de la dosis recibida. <sup>(62)</sup>

El estudio prospectivo de Billingham M, de la Universidad de Stanford, publicado en 1978 en su momento, constituyó un hito científico en la comprensión de los

mecanismos de la CTX al reconocer una serie de cambios estructurales anatomopatológicos provocados en los miocitos por antraciclinas en 2625 pacientes con una incidencia de CTX del 9,0 %. <sup>(63)</sup>

Como puede inferirse, el diseño de modelos predictivos de CTX en cualquier etapa del tratamiento se hace muy compleja por el hecho de que los pacientes suelen recibir diferentes combinaciones de QMTP con el incremento del potencial efecto cardiotoxico de las interacciones entre los diversos agentes.

#### 1.1.2 Definición actualizada

La CTX se define como la miocardiopatía provocada por la exposición a QMTP, generando ICC con disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (VI), enfermedad tromboembólica y pericárdica, hipertensión arterial, isquemia miocárdica, arritmias cardíacas y vasoespasmo coronario.

- Criterios de cardiotoxicidad

El Comité de Evaluación y Revisión Cardíaca <sup>(53, 64)</sup> define la CTX como la presencia de una o más de las siguientes condiciones en pacientes que han recibido tratamientos oncológicos:

- La disminución de al menos el 5,0 % de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con valores inferiores al 55 % acompañados de signos o síntomas de ICC.
- Reducción de al menos el 10,0 % de la FEVI con valores menores del 53,0 % sin la presencia de signos o síntomas, con respecto a las cifras basales previas a la QMTP. <sup>(65,66)</sup>

### 1.1.3 Clasificación

La cardiotoxicidad se clasifica en:

- Aguda o subaguda: cuando se desarrolla desde el inicio del tratamiento hasta dos semanas después de finalizado.
- Crónica: cuando la toxicidad aparece posterior a un año de completar la terapia.

La CTX precoz se refiere a la afección cardíaca que aparece en el primer año después de iniciado el tratamiento antineoplásico.

Clasificación del riesgo según los fármacos antineoplásicos <sup>(18, 53)</sup>

- Riesgo alto: antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina, daunorrubicina), 5-fluorouracilo, ciclofosfamida y anticuerpos monoclonales (trastuzumab)
- Riesgo moderado: taxanos (paclitaxel, docetaxel), pertuzumab, sorafenib
- Riesgo bajo: bevacizumab, dasatinib, imatinib, y lapatinib

Tipos de cardiotoxicidad

Cardiotoxicidad tipo I: (cardiotoxicidad por antraciclinas) se relaciona con el efecto acumulativo, con la apoptosis miocárdica y la necrosis dosis dependiente. La reversibilidad de la enfermedad se considera bastante limitada y el pronóstico es desalentador. <sup>(67)</sup>

- Cardiotoxicidad tipo II (trastuzumab) se asocia a la interferencia con la angiogénesis y es reversible si se interrumpe el tratamiento causal; esto se logra debido a que no hay cambios ultra estructurales en los miocitos. <sup>(7,27,68, 69)</sup>

### 1.1.4 Fisiopatología

La terapia combinada con agentes tipo I y II se asocia con una incidencia de CTX del 27,0 al 49,0 % comparada con un 3,0 al 7,0 % cuando se utilizan agentes

individuales como el trastuzumab (TTZMb), representando una limitante a la hora de elegir el quimioterápico, especialmente, en aquellos pacientes con: edad avanzada, enfermedad coronaria e HTA, relacionados con mayor incidencia de la ICC. (27,70, 71)

Mecanismos de la cardiotoxicidad

Agentes tipo I “efecto antraciclina”:

Puede ser aguda (dosis independiente y transitoria), relacionada con la hipersensibilidad tipo I, mientras que su efecto crónico es dependiente de la dosis acumulativa. (72) Entre los factores predisponentes se encuentran: el sexo femenino, la administración en bolos intravenosos, el uso de dosis acumuladas, la ECVIC previa, las alteraciones electrolíticas, la radiación mediastinal y las alteraciones genéticas. (73)

Su mecanismo de producción se relaciona con el daño producido por los radicales libres de oxígeno en el cual la reducción del grupo quinona en el anillo B de los antracíclicos con la consiguiente formación de un radical semiquinona el cual se oxida y genera radicales libres como el superóxido con la formación del peróxido de hidrógeno que interactúa con el miocardio produciendo un ambiente de desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y las sustancias proinflamatorias. (27, 74,75)

A su vez, las citoquinas inflamatorias inducen a la liberación de histamina, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y la interleuquina 2. El efecto de estas citoquinas influye en el desarrollo de cardiomiopatía dilatada por disfunción  $\beta$  adrenérgica. (39, 76)

El efecto tóxico de las ANTC se manifiesta dependiendo del agente utilizado y sus dosis respectivas: la doxorubicina ( $> 500 \text{ mg/m}^2$ ), la daunorrubicina ( $> 450 \text{ mg/m}^2$ ), la epirubicina ( $> 720 \text{ mg/m}^2$ ). (20, 21, 23,29, 30, 77,78)

Agentes tipo II: “efecto trastuzumab”

El TTZMb, es un anticuerpo monoclonal utilizado en el tratamiento del CM el cual actúa mediante la unión al dominio extracelular del HER2 internalizándolo.

Se asocia con la neuregulina (ligando peptídicos de HER3 y HER4), que al unirse con HER4 permite una heterodimerización con HER2 con subsecuente fosforilación y activación de varias vías de señalización que aumentan el contacto celular, el acoplamiento mecánico, la supervivencia y la función contráctil, necesarios para el desarrollo y la supervivencia de los miocardiocitos. <sup>(26, 79, 80)</sup>

La exposición al TTZMb lleva a un efecto antiproliferativo en aquellas células que los expresan y una vez inhibidos, aceleran la apoptosis y disminuyen la recuperación funcional llevando a una disfunción cardíaca. Este efecto cardiodepresor tiene carácter transitorio y reversible con un tiempo de recuperación de la FEVI de aproximadamente un año al suspender el medicamento. <sup>(81)</sup>

Otros agentes cardiotóxicos

Taxoides como el paclitaxel y el docetaxel provocan isquemia y arritmias cardíacas secundarias a un efecto cronotrópico directo en el sistema His-Purkinje, con una incidencia de 0,5 %. <sup>(20, 21, 30, 39, 82)</sup>

El 5-fluorouracilo solo es superado en frecuencia de CTX por las antraciclinas; es un derivado pirimidínico (uridina) que actúa como antimetabolito impidiendo la síntesis de ADN y ARN. Hasta un 18 % de pacientes expuestos a esta droga pueden manifestar angina de pecho inestable secundaria a espasmo o isquemia coronaria, arritmias, ICC y muerte súbita. <sup>(83, 84)</sup>

### 1.1.5 Diagnóstico: métodos para identificar cardiotoxicidad

Electrocardiograma: es una herramienta imprescindible para la evaluación clínica basal, evolutiva y pronóstica al detectar de forma precoz disminución del voltaje de la onda R, ensanchamiento del QRS, signos de isquemia o necrosis miocárdica, hipertrofia ventricular y prolongación del QTc considerado un predictor de taquicardia ventriculares. <sup>(85-87)</sup>

Ecocardiografía bidimensional: proporciona la FEVI como variable fundamental para evaluar la función sistólica, aporta información adicional sobre la morfología cardíaca, el tamaño de las cámaras, la función diastólica y valvular. <sup>(88)</sup> Sin embargo; la determinación de la FEVI plantea dificultades en relación con la calidad de la imagen y las presunciones sobre la geometría del VI al no poder detectarse cambios sutiles de la función del VI. <sup>(89)</sup>

La ecocardiografía es fundamental en la evaluación de la función diastólica la cual puede preceder precozmente a la disfunción sistólica y puede estimarse mediante la disminución significativa del cociente velocidad máxima del flujo transmitral/contractilidad auricular izquierda, (E/A), prolongación de los tiempos de desaceleración y de relajación isovolumétrica antes de que disminuya la FEVI. <sup>(90,91)</sup>

La determinación de la FEVI mediante Multiple Gated Acquisition Scan (MUGA Scan) tiene la ventaja de contar con menor variabilidad entre observadores (< 5 %) y de no utilizar modelización geométrica. La información que puede obtenerse sobre la estructura cardíaca y la función diastólica es limitada. <sup>(92)</sup>

La biopsia endomiocárdica representa el método más fidedigno para evaluar la lesión miocárdica, en especial en todas las miocarditis, al ser invasiva y obtener pequeñas porciones del miocardio, no aporta información funcional. <sup>(93, 94)</sup>

La resonancia magnética cardíaca se considera el patrón de referencia para la evaluación de los volúmenes, la masa y la FEVI. Su elevada reproducibilidad, el hecho de que no requiera supuestos geométricos y la facilidad de delimitación del endocardio respecto a la trabeculación hacen que esta técnica sea especialmente atractiva para la evaluación de la función del VI. Su escasa disponibilidad y su elevado costo limitan el uso sistemático de este método. <sup>(95)</sup>

La ecocardiografía tridimensional en tiempo real permite la determinación del volumen completo del VI y el cálculo de la FEVI constituye un método rápido, exacto, reproducible, mejor que los métodos bidimensionales convencionales. <sup>(96,97)</sup>

Se ha estudiado el empleo de la ecografía de estrés con dosis bajas de dobutamina, pero no aporta mayor valor para la detección precoz de la CTX. En pacientes tratados con dosis altas de ANTc sin síntomas de ICC, la dobutamina revela alguna modificación del acortamiento fraccional y del cociente E/A transmitral, por tanto, pone de manifiesto una disfunción cardíaca subclínica. <sup>(45, 98)</sup>

La ecocardiografía con contraste define el límite endocárdico mejor que la ecocardiografía sin contraste. Numerosos estudios multicéntricos corroboran una mejor coincidencia y una reducción de las variabilidades entre observadores en cuanto a los volúmenes del VI y la FEVI medidos utilizando los actuales patrones de referencia. <sup>(99,100)</sup>

El Strain Global Longitudinal es el método óptimo para la valoración de la función global del VI y permite identificar precozmente la disfunción antes que los parámetros ecográficos convencionales; es superior frente a la FEVI en el pronóstico de la mortalidad por todas las causas en la población general o en la puntuación de movimiento de la pared como predictor de CTX. <sup>(43, 45, 101,102)</sup> La disponibilidad de equipos ecocardiográficos que incorporen estas prestaciones es bien limitada en los países en vía de desarrollo.

Tanto las técnicas de cuantificación avanzada con ecocardiografía como la resonancia cardiaca permiten detectar daño miocárdico en fases muy precoces en las que el paciente no tiene síntomas y la enfermedad es potencialmente reversible. En los estudios de imagen se buscan parámetros más sensibles y específicos, sobre todo en pacientes de alto riesgo, que permiten establecer desde el principio del tratamiento oncológico diferentes estrategias de prevención de daño miocárdico. <sup>(41)</sup>

Los biomarcadores juegan un papel fundamental en el diagnóstico precoz de la CTX. Las troponinas detectan la isquemia celular en fase temprana prediciendo morbilidad y mortalidad subclínica y clínica, a pesar de ello, su uso es limitado por la necesidad de controles seriados y no disponibilidad.

El péptido natriurético cerebral, permite una evaluación de estados de sobrecarga de volumen al representar presiones de llenado aumentadas por disfunción ventricular izquierda (DVI); su valor puede aumentar cuando la ICC está en estado subclínico. <sup>(41, 42,103)</sup> Lamentablemente estos biomarcadores son extremadamente caros y poco disponibles en países en desarrollo.

### 1.1.6 Evaluación de escalas de riesgo cardiovascular

En el desarrollo de CTX actúan factores propios del agente antineoplásico y del paciente. En lo que se refiere al fármaco, el tipo de agente, la QMTP previa y la dosis acumulada, así como la frecuencia, la vía de administración y regímenes terapéuticos combinados, son factores que afectan la forma y el tiempo de presentación de la CTX. <sup>(17)</sup>

Las edades extremas, antecedentes de cardiopatía previa, comorbilidad (hipertensión arterial (HTA), DM, enfermedad renal crónica) y alteraciones metabólicas, se consideran entre los factores relacionados con el paciente.

La prevención de la CTX durante el tratamiento oncológico comienza con una evaluación integral de la comorbilidad e incluye la identificación de los FR tradicionales para el desarrollo de ECVC y el monitoreo de la función cardiaca antes, durante y después de la terapia oncológica. <sup>(104-107)</sup>

En 2014 Herrmann, <sup>(108)</sup> propuso una escala de estratificación pronóstica basada solamente en el tipo de antineoplásico y los factores propios los pacientes, razón por la cual no fue adoptada. Según sus resultados, los pacientes con alto riesgo se tratarán con cardioprotección que incluye tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina, espironolactona, junto a bloqueadores adrenérgicos (de preferencia el carvedilol) y estatinas. <sup>(18, 27, 45, 59,109-115)</sup> Este autor considera que la aplicación clínica de esta escala tiene poca utilidad pues no incluye variables hemoquímicas ni eléctricas ni ecocardiográficas.

Otras escalas tienen demostrada vigencia para predecir ICC y muerte CVC en grupos de riesgo, como el estudio Framingham del corazón y el ACC/AHA 2013; sin embargo, solo son de utilidad a largo plazo y no consideran otras variables de mucha importancia en el contexto del cáncer. <sup>(116)</sup>

Al no disponer de escalas ni de índices predictivos propios para predecir CTX precoz, se recomienda realizar la evaluación mediante la herramienta SCORE la cual predice complicaciones CVC. El registro multicéntrico CARDIOTOX <sup>(117)</sup> identificó una prevalencia de 67,4 % de FRCVC al inicio del estudio y mediante la escala SCORE predijo CTX grave en 11,6 % (HR 1,79; IC 95%: [1,16-2,76]). Este autor considera que esta escala subestima la CTX al no contemplar variables de riesgo hemoquímicas ni cardiológicas específicas.

La escala SCORE2 <sup>(118)</sup> es un nuevo algoritmo derivado, calibrado y validado para predecir el riesgo de ECVC de primera aparición a 10 años en poblaciones europeas sin ECVC previa ni DM y solamente en edades entre 40 y 69 años. Esta escala utiliza la edad, el tabaquismo, la presión arterial sistólica, el colesterol total y HDL.

Este autor considera que la limitación a esos rangos de edades, la predicción a largo plazo y la no inclusión de otras variables asociadas al incremento del riesgo CVC como el aumento del diámetro de la AI, prolongación del IQTc y la cardiopatía hipertensiva, hace poco atractiva su utilización para predecir CTX precoz por QMTP en el CM.

En el estudio Ottawa Hospital Cardiology-Oncology Clinic, <sup>(119)</sup> la escala del estudio Framingham, al predecir un riesgo de 10 años de cualquier evento CVC del 11,2 %, Framingham,

subestimó la tasa real de eventos ECVC en toda la cohorte y no se asoció con CTX,  $p = 0,82$ , por lo tanto, esta escala no predice con precisión el riesgo de CTX.

Donado J.H., <sup>(120)</sup> confirmó ausencia de homogeneidad en el análisis de 11 diferentes modelos de predicción donde solamente el 81,8 % evalúan los cuatro FR tradicionales (tabaquismo, dislipidemia, DM e HTA) y en el 15,0 % de los pacientes con enfermedad coronaria manifiesta, están ausentes estos FRCVC, por tal motivo, algunas escalas adicionan la edad, el sexo, la función renal y la fibrilación auricular (FA).

Por otra parte, solo cuatro escalas (Qrisk<sup>®</sup> <sup>(121)</sup>, Qrisk<sup>®</sup> 2, <sup>(122)</sup> Inter heart RISK Score <sup>(123)</sup> y el Joint British Societies (JBS3) <sup>(124)</sup> utilizan dentro de su estimado, los índices antropométricos [el índice de superficie corporal, el índice de masa corporal (IMC) y los indicadores de obesidad central (circunferencia abdominal, índice cintura-cadera e índice cintura-altura)]; además, el (JBS3) Score emplea, adicionalmente, el estrato social (alto, bajos ingresos) como FR.

En el Reino Unido, las guías del instituto nacional para la excelencia en la salud y la atención, NICE; (del inglés, National Institute for Health and Care Excellence Guidelines, <sup>(125)</sup> recomienda usar QRISK<sup>®</sup> 3, <sup>(126)</sup> a diferencia de la escala de riesgo Framingham, por ser un algoritmo de predicción que utiliza como variables de riesgo a la edad, la presión arterial sistólica, el tabaquismo, la relación entre el colesterol total y HDL-c, el IMC, la composición étnica, antecedentes familiares, comorbilidad (ERC, artritis reumatoide, FA, DM) y tratamiento antihipertensivo. A pesar de ser una herramienta predictiva muy completa es específica para pacientes hipertensos y no fue validada en pacientes oncológicos.

La Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, a través de la iniciativa HEARTS,<sup>(127, 128)</sup> con el apoyo de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU, concibieron la Calculadora de Riesgo Cardiovascular que permite estimar el riesgo a 10 años de padecer infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o la muerte por causas cardiovasculares. Esta herramienta no fue validada en grupos específicos de riesgo como son los pacientes oncológicos.

El Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón, (ACC/AHA), propuso una nueva escala de puntuación de riesgo CVC llamada Nuevas Ecuaciones de Riesgo de ASCVD de Cohorte Agrupadas,<sup>(129)</sup> basada en el IMC, la circunferencia abdominal, la presión arterial, el perfil lipídico, los niveles de glucemia e inactividad física, la cual ha sido muy criticada debido a que clasifica una gran proporción de sujetos como alto riesgo, en contraste a la escala Framingham. Por otro lado, su validación ha sido escasa y los pocos reportes que existen muestran que podría sobreestimar la ocurrencia de eventos.<sup>(130)</sup>

Otras escalas mostraron resultados controversiales. El Estudio Multiétnico de Aterosclerosis, MESA; (del inglés, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)<sup>(131)</sup> (n = 3923) identificó baja tasa de incidencia de ECVC en una población con una media de la edad en torno a los 60 años. Blaha y colaboradores,<sup>(132)</sup> compararon el desempeño de la escala de riesgo MESA con el predictor de riesgo de cohorte agrupada, PCE; (del inglés, Pooled Cohort Equation) (la discriminación fue casi idéntica para ambos resultados (estadísticas C 0,80 y 0,79 para muerte por cardiopatía coronaria, 0,77 y 0,78 para muerte por enfermedad cardiovascular,

respectivamente). Este autor asume que estas escalas no son factibles para predecir CTX precoz por carecer de variables predictivas de disfunción cardiaca, tales como, fibrilación auricular, cardiopatía hipertensiva, diámetro de la AI, FG y la prolongación del IQTc.

Por otra parte, otros algoritmos desarrollados para predecir ICC, como el AHA/ACC 2013 y la Ecuación de Cohortes Agruadas, mostraron una calibración y discriminación deficientes del riesgo de ECVC, Hosmer-Lemeshow  $\chi^2 > 20$ ;  $p < 0,05$ ); AUC  $< 0,7$ .

En el estudio de insuficiencia cardiaca Seattle <sup>134)</sup> se validó un modelo predictivo de supervivencia a 3 años por ICC con el uso de variables fáciles de obtener, relacionadas con el estado clínico (edad, sexo, HTA, clase funcional de la asociación del corazón de Nueva York, NYHA; (del inglés, New York Heart Association), FEVI, antecedentes de cardiopatía isquémica, IMC), parámetros de laboratorio (hemoglobina (HgB), colesterol total, creatinina, ácido úrico) y la terapia farmacológica o de dispositivos intracardiacos. Sin embargo, la utilidad de este modelo queda limitada solo a la ICC con FEVI deprimida y a pesar de emplear variables de riesgo CVC importantes, no contempla variables electrocardiográficas ni otras de tipo ecográficas.

En The Pathways Heart Study <sup>(136)</sup> a pesar de identificar el riesgo más elevado de ICC en las mujeres con CM que recibieron antraciclinas y trastuzumab (HR 3,68; IC 95 %: [1,79-7,59]),  $p=0,001$ , de forma individual, variables de riesgo como glucemia, ácido úrico, HgB y el FG, no incrementaron el riesgo de desarrollar ICC. El índice de comorbilidad de Charlson evaluó la prevalencia de condiciones de comorbilidad y

predice la supervivencia a 10 años en pacientes con CM. <sup>(137-140)</sup> Este autor considera que este índice no es aplicable para predecir CTX a corto plazo.

Finalmente, las escalas AHEAD, <sup>(141)</sup> OPTIME-CHF Score <sup>(142)</sup> y 3A3B Prognostic Score <sup>(143)</sup> son herramientas validadas para predecir mortalidad a largo plazo por ICC en la población europea, norteamericana y japonesa, respectivamente.

Siguiendo esa línea, Zhao y colaboradores, <sup>(144)</sup> en el registro Hebei de insuficiencia cardíaca aguda descompensada, Hebei Acute Decompensated Heart Failure (Heb-ADHF) Registry, validaron estas escalas en China, mediante el análisis de variables de riesgo como, edad, sexo, IMC > 24 kg/m<sup>2</sup>, comorbilidad (FA, enfermedad coronaria, DM, insuficiencia renal crónica, enfermedad cerebrovascular), tabaquismo, alcoholismo, presión arterial diastólica < 80 mmHg, creatinina > 80 µmol/L, balance nitrogenado, anemia, estadía hospitalaria ≥10 días, colesterol total y LDL-c, NT-proBNP, troponinas, no uso de IECA/ARA II, fracción del QRS < 50,0 % y diámetro de la AI > 41 mm. A pesar de involucrar variables de riesgo importantes, carecen de utilidad clínica para predecir CTX precoz en nuestro medio.

Este autor aclara que todas las escalas explicadas anteriormente, son generales para el riesgo CVC y no específicas para CTX. Se asume, además, la necesidad de evaluar a profundidad algunos factores con influencia demostrada en el desarrollo de complicaciones CVC tales como, la FA, el IQTc prolongado, la dilatación de la AI, la cardiopatía hipertensiva y el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) que en el contexto del tratamiento del cáncer no han sido bien evaluados.

Conclusiones parciales

Se realiza una descripción de los aspectos generales de la CTX por QMTP (se detallan definiciones, clasificación, factores de riesgo, fisiopatología, mecanismos de producción y métodos diagnósticos). La identificación de los factores de riesgo para el desarrollo de la CTX, es un paso necesario para reducir su incidencia y aplicar tratamiento cardioprotector.

## **CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO**

## CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

En capítulo tiene como objetivo explicar los elementos metodológicos empleados en la investigación para dar respuesta al problema científico e hipótesis planteada. También se propone describir las tres etapas del estudio: identificación de los factores de riesgo de la CTX, la construcción y posterior validación del índice de predicción.

En él se detallan la clasificación del estudio, criterios de entrada y salida de la cohorte, criterios de inclusión y exclusión, los criterios de CTX, la operacionalización de las variables, los aspectos éticos, y las técnicas y los procedimientos utilizados para la realización de la investigación.

### 2.1 Concepción general de la investigación

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte única prospectiva, en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia (QMTP) seguidas en consulta de Cardiooncología de la policlínica de especialidades del Hospital Provincial General Carlos Manuel de Céspedes del municipio Bayamo, provincia de Granma, desde el 15 de enero de 2019 hasta el 25 de mayo de 2022. La cohorte conformada se caracterizó por ser única, dinámica y activa.

Definición de cardiotoxicidad:

Criterio clínico: en el estudio se definió la cardiotoxicidad como la miocardiopatía aguda provocada por la exposición a drogas quimioterápicas y que originó manifestaciones cardiovasculares, entre ellas, la más frecuente es la disfunción ventricular izquierda (sistólica, diastólica o ambas) con signos clínicos o subclínicos de insuficiencia cardíaca, HTA de nueva aparición, vasoespasmo coronario,

cardiopatía isquémica aguda, enfermedad tromboembólica o pericárdica y arritmias cardíacas; según el documento de consenso y recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiooncología de 2017. <sup>(17)</sup>

La insuficiencia cardíaca es el síndrome cardiovascular más importante como evidencia de CTX por QMTP. Para su diagnóstico se tuvieron en cuenta los criterios del estudio del corazón Framingham (Figura 1).

Criterio ecocardiográfico: el hallazgo de disfunción sistólica del VI mediante la comprobación de una disminución en al menos el 5,0 % de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con valores menores al 55,0 % con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o una reducción de al menos un 10,0 % en la FEVI con valores menores del 55 % en pacientes asintomáticas con respecto a las cifras basales previas a la quimioterapia, mediante el método de Simpson modificado según el Comité de Revisión y Evaluación Cardíaca. <sup>(53, 64)</sup>

Además, la evaluación ecocardiográfica se acompañó de la estimación del diámetro y los volúmenes del VI que sustentan el diagnóstico de disfunción sistólica, como:

- a. Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo > 60 mm.
- b. Volumen diastólico final del ventrículo izquierdo > 155 mL.
- c. Volumen de eyección sistólico < 50 mL.

## 2.2 Universo de estudio

El universo de estudio se constituyó por un total de 761 pacientes mujeres con diagnóstico de CM, en tratamiento con QMTP. De ellas, 479 (67,3 %) procedían de áreas urbanas y 232 (32,7 %) de áreas rurales; de todos los municipios de la provincia de Granma.

### 2.3 Criterios de inclusión, exclusión y salida de la cohorte

Criterios de inclusión: se incluyeron a pacientes mujeres mayores de 18 años de edad o más, con diagnóstico histológico de cáncer de mama que dieron su consentimiento por escrito para la participación en el estudio y a quienes se les aplicó tratamiento quimioterápico con antraciclinas (doxorribicina) combinado con taxanos (paclitaxel o docetaxel), según los protocolos de actuación del servicio de Oncología basados en las últimas evidencias científicas sobre la enfermedad <sup>(82)</sup> y que fue aprobado por el Comité de Ética de la investigación del hospital (Figura 2).

Las pacientes fueron seguidas en la consulta de Cardiooncología durante 12 meses.

Criterios de exclusión: se excluyeron de la investigación a las pacientes con antecedentes de cardiopatía congénita, valvular, isquémica o hipertensiva grado III o IV. Estas cardiopatías se caracterizan por alteraciones orgánicas, estructurales y geométricas del corazón.

Se desestimaron las pacientes con enfermedades sistémicas que por su evolución natural o por el empleo de diversos fármacos en su tratamiento pudieran presentar cardiopatía estructural; entre ellas las enfermedades tiroideas, inflamatorias crónicas intestinales, del tejido conectivo que por sus características probablemente ocasionarían cardiopatía.

Igualmente se excluyeron a:

- Pacientes con antecedentes de quimioterapia previa.
- Pacientes con historias clínicas que resultaron incompletas e ilegibles.
- Pacientes en estadio final de su proceso oncológico, considerado estadio IV (metastásico): el tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a

otros órganos, como huesos, pulmones, cerebro, hígado, ganglios linfáticos distantes o pared torácica (cualquier T, cualquier N, M1). <sup>(145,146)</sup>

#### Criterios de salida de la cohorte

1. Voluntariedad del paciente (que no desee continuar en el estudio).
2. Pérdida del seguimiento.
3. Fallecimiento por otras causas.

Durante el seguimiento de la cohorte se registraron 89 pérdidas, de ellas, 35 se correspondieron a fallecimientos por causas ajenas a CTX, 41 a bajas (abandono de la consulta o por traslado a otra provincia y en 13 pacientes aparecieron enfermedades excluyentes), por tanto, con los criterios clínicos y ecocardiográficos señalados anteriormente, el universo finalmente quedó conformado por un total de 672 pacientes. Se realizó comparación de proporciones entre las variables de la muestra de estudio y en las pérdidas registradas, determinando que no estas mostraron diferencias significativas y por tanto no influyeron en la muestra de estudio (Anexo 1).

#### 2.4 Muestra y muestreo

El tamaño de la muestra para el estudio se determinó mediante el programa EPIDAT 4.2. Para su estimación se consideraron los parámetros siguientes: nivel de confianza al 95,0 %, potencia del estudio 80,0 %, riesgo en expuestos: 28,0 %, riesgo en no expuestos: 16,0 %, razón no expuestos/expuestos: 2,0. La prevalencia de la enfermedad se estimó por la información aportada por la literatura y fue 26,0 %. Con estos parámetros se calculó una muestra mínima requerida de 447 pacientes.

Sin embargo, con el propósito de construir y validar un índice se decidió investigar una muestra de 629 pacientes. Los pacientes fueron seleccionados por método aleatorio simple.

Con el objetivo de diseñar y posteriormente validar el índice, la muestra se dividió aleatoriamente en dos partes: 327 pacientes (el 52,0 %) para la construcción del índice (cohorte de desarrollo) que sirvió para realizar los análisis estadísticos bivariado y multivariado (con todas las variables que constituyeron FR en el análisis bivariado); y crear el índice predictivo. La otra parte, la constituyeron 302 pacientes (48,0 % restante de los pacientes del estudio) para validarlo (cohorte de validación), como se mostró en la figura 3.

Este proceso se realizó con el algoritmo incluido en el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS) en su versión 25.0 para Windows.

## 2.5 Búsqueda y selección de factores de riesgo de cardiotoxicidad

Para decidir aquellas variables que se someterían a evaluación en la investigación, se realizó una revisión sistemática de búsqueda exhaustiva y sistemática de todos los artículos potencialmente relevantes; se seleccionaron mediante criterios explícitos y reproducibles, también se valoró el diseño metodológico; posteriormente se obtuvo la síntesis de los datos obtenidos y la interpretación de los resultados.

Para estas búsquedas se emplearon bases de datos bibliográficas electrónicas como: MEDLINE, EMBASE/ELSEVIER, LILACS, MEDLINE/Pubmed, CENTRAL, SCOPUS, COCHRANE, SciELO y Google Académico. Se realizaron revisiones sistemáticas, sumarios de revistas, resúmenes de congresos, trabajos de terminación de residencia de Cardiología, Oncología y Medicina Interna.

La búsqueda comenzó con la definición de la pregunta clínica de interés y los criterios de inclusión y exclusión de los estudios: ¿Cuáles son los factores de riesgo de la CTX precoz por QMTP para el cáncer de mama?, seguido de la localización, selección de las investigaciones relevantes y el análisis de los datos de cada estudio. Los términos de búsqueda utilizados fueron: cardiotoxicidad por quimioterapia, factores de riesgo, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca.

## 2.6. Diseño de la investigación

### 2.6.1 Delimitación y operacionalización de las variables

#### ✓ Variable dependiente (cardiotoxicidad)

Se contemplaron dos categorías: desarrollar cardiotoxicidad, no/sí; considerando expuesto (1), a todo paciente que cumpliera con los criterios clínicos y ecocardiográficos explicados anteriormente en la definición de CTX.

#### ✓ Variables independientes

Se entendieron como aquellos factores cuya influencia en la aparición de la CTX precoz se estaban evaluando y que se describen a continuación. Todas las variables se dicotomizaron, una categoría se denominará expuestos (1) (que, según conocimiento previo implicaba mayor probabilidad de evolucionar a la CTX) y la otra, a la que se considerará como no expuestos (2).

- La edad se cuantificó en años cumplidos, < 65 (no expuestos) (2) / ≥ 65 años, (expuestos) (1).
- Hemoglobina (Hgb) < de 100 g/L, no (no expuestos) (2) /sí (expuestos) (1).
- Antecedentes de hipertensión arterial (HTA), no (no expuestos) (2) /sí (expuestos) (1). Se definió la enfermedad si la paciente tenía antecedentes de HTA, de llevar

tratamiento hipotensor regularmente o si durante el seguimiento en la cohorte haya comenzado con síntomas y signos al tiempo que le fueran constatadas cifras de tensión arterial elevadas según los criterios del VII Comité Nacional Conjunto para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA de los Estados Unidos de 2003. <sup>(147)</sup>

- Antecedentes de diabetes mellitus (DM) tipo 1 y 2, no (no expuestos) (2) / sí (expuestos) (1). Se consideró al existir antecedentes patológicos personales de diabetes mellitus según criterios del Comité de Práctica Profesional de la Asociación Americana de Diabetes de 2022, de llevar tratamiento hipoglucemiante regularmente o si durante el seguimiento en la cohorte haya presentado síntomas y signos de la enfermedad. Además de tener en cualquier etapa del seguimiento valores plasmáticos de glucemia en ayunas > 7,0 mmol/L por dos ocasiones o una prueba de tolerancia a la glucosa > 11,1 mmol/L a las dos horas. <sup>(148, 149)</sup>
- Área de superficie corporal (SC)  $\geq 1,8 \text{ m}^2$ , no (no expuestos) (2) /sí (expuestos) (1). Información obtenida en el examen físico. Se calculó mediante la ecuación de Dubois y Dobois. de 1916. <sup>(150)</sup>. Área de superficie corporal, Body Surface Area, (BSA) =  $0,007184 * \text{estatura}^{0,725} * \text{peso}^{0,42}$ ; se consideró SC  $1,6 \text{ m}^2$  como valor de referencia de normalidad en mujeres:
- Obesidad: se tuvo en cuenta el índice de masa corporal (IMC), razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo conocida como índice de Quetelet, <sup>(151)</sup>

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla}^2 \text{ (m)}} \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

Categoría: obesidad, IMC > 30,0 kg/m<sup>2</sup> y circunferencia abdominal > de 88 cm, (referencia en mujeres), no (no expuestos) (2) / sí (expuestos) (1).

- Dislipidemia según los valores de referencias de hemoquímica: para establecer el riesgo se consideró: hipercolesterolemia (colesterol total: > 5,5 mmol/L) e hipertrigliceridemia (triglicéridos > 1,8 mmol/L), no (no expuestos) (2) /sí (expuestos) (1). <sup>(153,154)</sup>
- Tabaquismo (fumador): si consume diariamente o exfumador sí dejó de fumar hace menos de 1 año), independientemente del número de cigarrillos fumados, no (no expuestos) (2) /sí (expuestos) (1). <sup>(155)</sup>
- Filtrado glomerular (FG): para estimar el FG se aplicó la ecuación Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal, (Modification of Diet in Renal Disease) (MDRD): <sup>(156, 157)</sup>  $FG \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Cr plasmática})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,212 \text{ si raza negra})$  :(< 70 mL/ml/1,73 m<sup>2</sup>) no (no expuestos) (2) /sí (expuestos) (1).
- Variables electrocardiográficas:  
Prolongación del intervalo QT corregido (IQTc) (según fórmula de Bazett). <sup>(158)</sup>  
(IQTc = Q-T/√R-R). Valor de referencia de normalidad IQTc = 460 ms.  
Variable: IQTc ≥ 470 msec, no (no expuestos) (2) /sí (expuestos) (1).  
Fibrilación auricular paroxística (hasta 72 h de evolución): no (no expuestos) (2) /sí (expuestos) (1). <sup>(159)</sup>
- Variables ecocardiográficas:  
Disfunción diastólica del VI: no (no expuestos) (2) /sí (expuestos) (1).

Se obtuvo al evaluar el patrón de distensibilidad o de relajación del ventrículo que expresan las presiones de llenado del VI medido a través del flujograma mitral en proyección de cuatro cámaras apical mediante la modalidad Doppler pulsado del ecocardiograma (obteniendo el cociente de relación E/A (velocidad máxima del flujo mitral de llenado ventricular temprano (onda E) / contracción auricular (Onda A) (cm/s) <sup>(160,161)</sup> (Figuras 4 y 5). Resultando:

- Disfunción diastólica tipo I (ligera) patrón de relajación prolongado  $E/A < 1$ .
- Disfunción diastólica tipo II (moderada) patrón de relajación pseudonormal  $E/A$  1-2.
- Disfunción diastólica tipo III (grave) patrón de relajación restrictivo  $E/A > 2$ .
- Dilatación de la aurícula izquierda (AI): no (no expuestos) (2) /sí (expuestos) (1).  
Evalúa el diámetro de la aurícula izquierda (AI) en modo bidimensional. Es un importante predictor de disfunción sistodiastólica y de mortalidad, independiente de que exista o no insuficiencia mitral o fibrilación auricular. <sup>(162)</sup> Variable: aurícula izquierda  $\geq 36$  mm.
- La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se identificó mediante el cálculo del índice de masa ventricular izquierda (IMvi): no (no expuestos) (2) /sí (expuestos) (1); Para su estimación, inicialmente, se empleó la determinación del grosor parietal relativo (GPR) del VI según fórmula de la Sociedad Americana de Ecocardiografía modificada por Devereux en 1986. <sup>(163)</sup>  $GPR = 2 \times PP_{VI} / DtdVI$ ; las pacientes que mostraron valores de GPR superior al valor de referencia de normalidad en mujeres (VRN)  $\geq 0,42$  mm, fueron seleccionadas para calcular el IMvi previo al cálculo de la masa ventricular izquierda (Mvi) mediante la ecuación:

$$M_{vi} = 0,8 \times \{1.04 [(D_{tdVI} + SIV + PP_{VI})^3 - (D_{tdVI}^3)]\} + 0,6 \text{ gr}$$

Finalmente se comprobó HVI mediante el cálculo del índice de masa VI:

$$IM_{vi} = M_{vi}/m^2 \text{ SC (gr/m}^2\text{) VRN: hombres (< 115 gr/m}^2\text{) mujeres (< 95 gr/m}^2\text{)}$$

Variable:  $IM_{vi} \geq 120 \text{ gr/m}^2$

Pared posterior del VI ( $PP_{VI}$ ), septum interventricular (SIV), diámetro telediastólico del VI ( $D_{tdVI}$ ), superficie corporal (SC), valor de referencia de normalidad (VRN)

- Cardiopatía hipertensiva grado 2 según la clasificación de Iriarte <sup>(164)</sup>; no (no expuestos) (2) /sí (expuestos) (1).
  - Grado 2a disfunción diastólica ligera más HVI.
  - Grado 2b disfunción diastólica moderada más HVI.

Se consideró CTX si progresa después de la QTP a grado III (disfunción diastólica grave más HVI) o grado IV (disfunción diastólica grave, HVI, dilatación de cavidades cardíacas y disfunción sistólica del VI); con respecto al ecocardiograma basal.

- Grasa epicárdica: medición ecocardiográfica (proyección de eje paraesternal largo en modo bidimensional del ecocardiograma) del espacio entre la pared externa del miocardio y la capa visceral del pericardio, perpendicularmente sobre la pared libre del ventrículo derecho al final de la sístole tomando el promedio de 3 ciclos cardíacos. <sup>(165)</sup> Se consideró el valor normal hasta 6 mm.

Variable: Grasa epicárdica  $\geq 7 \text{ mm}$ , no (no expuestos) (2) /sí (expuestos) (1).

Para caracterizar la muestra, además se tuvo en cuenta los valores de referencia de normalidad (VRN) de: creatinina sérica (en mujeres) 53,0 - 97,2  $\mu\text{mol/L}$ , ácido úrico (en mujeres) 339  $\mu\text{mol/L}$ , glucemia 3,4-6,1  $\text{mmol/L}$ , colesterol total 5,2  $\text{mmol/L}$ , triglicéridos 1,8  $\text{mmol/L}$ .

- Variable presión pulmonar media (PPM): se empleó para la caracterización ecocardiográfica. Previa a la obtención del tiempo de aceleración pulmonar (TacP) del flujograma pulmonar en proyección del eje paraesternal corto de grandes vasos, se estimó la PPM mediante el cálculo de la siguiente ecuación:

$$\text{Si TacP} > 120 \text{ m/s, PPM} = (\text{TacP} \times 0,45) - 79$$

$$\text{Si TacP} < 120 \text{ m/s; PPM} = (\text{TacP} \times 0,62) - 90. \text{VRN: } 25 \text{ a } 30 \text{ mmHg.}$$

## 2.6.2 Métodos empleados en la investigación

Del nivel teórico

- Método de análisis y síntesis: se aplicó en la revisión bibliográfica sobre el objeto de la investigación; para conformar el marco teórico, así como la selección de los diferentes factores predictores y la formulación de las conclusiones y generalizaciones.
- Histórico-lógico: para evaluar y caracterizar el desarrollo y tendencias en el tiempo de la CTX por QMTP y los diversos índices predictivos de riesgo cardiovascular.
- Hipotético-deductivo: en el proceso de formulación de la hipótesis científica, en el análisis y modificación del constructo teórico de la enfermedad y para llegar a las conclusiones sobre la base de los resultados.
- Método sistemático-funcional-estructural: para la organización de la estructura jerárquica en el sistema de seguimiento de los pacientes, en la metodología y etapas del diseño del índice.
- Método holístico-dialéctico: para la determinación de los índices, su validez e interpretación.

## Del nivel empírico

- La observación: para la caracterización clínica y ecocardiográfica de la cardiotoxicidad asociada a quimioterapia en los casos estudiados.
- Consulta a expertos: para valorar la presentación, confiabilidad y validez de contenido del índice predictivo de cardiotoxicidad por quimioterapia en el cáncer de mama.
- La encuesta y la entrevista: aplicadas a cada uno de los pacientes por parte de los miembros del equipo de investigación mediante un instrumento estandarizado, de forma sistemática con el propósito de disponer de una información válida al recoger las variables necesarias para el estudio.
- Método estadístico-analítico: para estimar y evaluar los resultados.

### 2.6.3 Estrategia de evaluación clínica inicial y seguimiento de los pacientes

Los pacientes que integraron la cohorte procedían de la consulta multidisciplinaria especializada de Oncología del centro hospitalario. Todos los médicos que documentaron los datos recibieron capacitación estandarizada y un manual detallado que orientó la recolección del dato primario.

Los datos se registraron en la historia clínica como parte de la evaluación inicial, los cuales posteriormente se llevaron a una base de datos.

A partir de ese momento se les dio seguimiento regular planificado por parte del investigador principal.

Se recogió un cuestionario de datos con el cual se llenó la base de datos confeccionada en el paquete estadístico SPSS en su versión 25.0 para Windows.

A cada paciente se le realizó en la entrevista inicial, interrogatorio y examen físico detallados para buscar signos y síntomas de ICC; así como la analítica, hemoglobina, hemoquímica, (glucemia, creatinina, colesterol total, triglicéridos y ácido úrico) y electrocardiograma (ECG) registrando cualquier variación de la normalidad haciendo especial énfasis en la elevación o descenso del segmento ST, arritmias cardíacas y en la relación del intervalo QT corregido (IQTc).

Se realizó ecocardiograma por dos cardiólogos con más de 15 años de experiencia antes y durante el tratamiento, a los 3; 6 y a los 12 meses posterior a la QMTP para detectar cualquier alteración de la normalidad en la función sistodiastólica con respecto al estudio basal. En la consulta de seguimiento el ECG se realizó durante el mismo periodo antes señalado. Las enfermas atendidas tuvieron al menos cinco consultas por año.

Dado que el carácter del estudio es observacional, no se pretendió en ningún momento indicar o modificar las decisiones diagnósticas o terapéuticas de los médicos responsables del cuidado de los pacientes. Las decisiones terapéuticas se tomaron por el médico responsable de las pacientes, de manera individualizada, de acuerdo con la evidencia científica de la época del estudio, a los protocolos internos del servicio, a la comorbilidad y deseos del propio paciente.

Durante el seguimiento se recopilaron las complicaciones en el paciente, incluida la muerte.

Los datos obtenidos de la historia clínica de atención hospitalaria se recogieron en una planilla elaborada al efecto por el autor (Anexo 2).

Cada evaluación individual concluyó cuando las pacientes desarrollaron CTX o al concluir 12 meses de estudio en pacientes que no la desarrollaron.

#### 2.6.4 Técnicas y procedimientos de la información

Estudio de los casos: cada paciente fue evaluado de manera rigurosa por dos especialistas integrantes del equipo de investigación, con seguimiento regular, basados en criterios establecidos por el equipo de investigadores.

La determinación de todos los estudios de laboratorio se realizó por métodos enzimáticos. Las muestras sanguíneas para cada uno de los exámenes de laboratorio se obtuvieron después de 12 h de ayunas y se centrifugaron a temperatura ambiente a 2000 revoluciones por minuto durante 10 min. La creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos y glucemia, se procesaron con el autoanalyzer HITACHI 902® en las primeras 24 h después de su extracción y se expresaron los dos primeros en micromoles por litro y el resto en milimoles por litro.

Como parte de la limitación de la investigación, no se dispuso de marcadores de daño miocárdico (Troponinas, NT-proBNP) para estimar ICC precoz sin manifestaciones clínicas de disfunción sistólica.

A todas las pacientes se les realizó ecocardiograma transtorácico con equipos de ecocardiografía ALOKA ProSound SSD-5500 SV y Philips HD EPIQ 5G examinando el corazón desde las proyecciones convencionales (eje paraesternal corto y largo más vistas apicales) en las modalidades tradicionales (modos M, bidimensional 2D, Doppler pulsado, continuo, color) así como el estudio Doppler Tisular (TDI).

La FEVI se estimó a partir de las vistas apicales en dos y cuatro cámaras mediante el empleo de los métodos área longitud y Simpson modificado. Se evaluaron otras

variables ecocardiográficas tales como, mediciones de las cavidades cardiacas, cuantificación de los volúmenes diastólico final y volumen de eyección sistólico, estimación de la contractilidad global y segmentaria, así como la función sistodiastólica aplicando las guías de recomendaciones actualizadas de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular.

(166)

## 2.7 Análisis estadístico

El análisis estadístico comenzó por la caracterización global de la muestra con una descripción de todas las variables. Para las variables cualitativas se determinaron las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de las distintas categorías. Para las variables cuantitativas se obtuvieron las medias, medianas y desviaciones estándar, así como los valores máximos y mínimos de cada distribución.

Para la comparación entre los pacientes con CTX y sin CTX, tanto de toda la muestra como las muestras de los procesos de construcción y validación, se calculó el Ji cuadrado de Pearson (para las variables cualitativas) y la prueba t de Student para las variables cuantitativas siempre que la distribución de la misma fue de forma normal (evaluada por la determinación de la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y el estadístico de homogeneidad de varianza Levene) o la U de Mann Whitney para aquellas variables cuantitativas con distribución no normal; también se determinó el nivel de significación para cada una de ellas.

Para cada variable se probó la hipótesis nula de que su distribución era igual en ambas muestras. Para comprobar la suposición de igualdad de las varianzas se utilizó una prueba de hipótesis y se empleó la t de Student modificada (por el método

de Welch) cuando se rechazó la hipótesis de que las varianzas de ambas poblaciones eran iguales.

Las variables cuantitativas se dicotomizaron intentando obtener la mayor asociación estadística y aplicabilidad de los resultados, para llevar a cabo esta conversión se utilizó el procedimiento estadístico del punto de corte óptimo o valor mínimo de p.

Los puntos de corte empleados para transformar cada una de las variables cuantitativas en variables dicotómicas, con su posterior utilización en el análisis bivariado y multivariado, se estimaron de acuerdo con el método punto de corte óptimo o valor mínimo de p.

En la búsqueda de los posibles puntos de corte no se consideraron los valores más extremos de la variable a ambos lados, por debajo del percentil cinco y por encima del percentil 95. Igualmente (debido al aumento de la probabilidad de error de tipo I al utilizar varias pruebas de hipótesis), se utilizó para corregirlo la fórmula siguiente:  $p = -3,13 p_{\min} (1 + 1,65 \ln (p_{\min}))$ , donde  $p_{\min}$  es el valor de probabilidad mínimo obtenido y p es el valor corregido. <sup>(167)</sup>

Se eligió como punto de corte óptimo al valor de C para el que se obtuvo el resultado de Ji-cuadrado más elevado (o lo que es lo mismo, el que correspondió a un menor valor de p) para todos los valores de las variables que se dicotomizaron. De esta forma se seleccionó como punto de corte para cada variable el valor que mejor separa a los pacientes entre los que presentaron CTX y los que no la presentaron.

De manera que se establecieron como puntos de corte que definían a los “expuestos” a los siguientes valores:

Edad  $\geq 65$  años (1), hemoglobina (Hgb)  $\leq 100$  g/L (1), glucemia en ayunas  $\geq 5,4$  mmol/L (1), creatinina  $\geq 90,0$   $\mu\text{mol/L}$  (1), ácido úrico  $\geq 370$   $\mu\text{mol/L}$  (1), colesterol total  $\geq 7$  mmol/L (1), triglicéridos  $\geq 1,8$  mmol/L (1), superficie corporal (SC)  $\geq 1,8$  m<sup>2</sup> (1), índice de masa ventricular izquierda (IMvi)  $\geq 120$  gr/m<sup>2</sup> (1), diámetro de aurícula izquierda  $\geq 36$  mm (1), filtrado glomerular (Fg)  $< 70$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (1), grasa epicárdica  $\geq 7$  mm (1), intervalo QT corregido (IQTc)  $\geq 470$  ms (1).

#### 2.7.1. Obtención de los factores con capacidad predictiva

En la determinación de los factores de riesgo del desarrollo de la CTX se empleó una estrategia bivariada basada en la estimación de los porcentajes de enfermos con CTX, la tasa de incidencia de la CTX tanto en el grupo de expuestos como en los no expuestos, y posteriormente la razón entre incidencias o riesgos relativos (RR) de adquirir CTX; se obtuvieron estimaciones puntuales y por intervalo de confianza (del 95,0 %) de los RR.

Para cada variable se probó la hipótesis de que el RR poblacional fuese realmente mayor que o igual a 1,5; se asumió para todos los análisis un nivel de significación  $\alpha = 0,05$ .

Como parte del análisis bivariado se compararon las medias de las variables cuantitativas entre las pacientes con CTX y sin ella, lo que permitió tener una idea más completa de su relación con el riesgo del individuo de desarrollar la CTX. Para cada variable se probó la hipótesis nula de que su distribución era igual en ambos grupos.

Para la identificación de los factores de riesgo con influencia independiente sobre la aparición de la CTX se realizó un estudio multivariado mediante la técnica de

regresión logística binaria. Con el propósito de evitar que una correlación excesiva entre las variables independientes identificadas en el análisis bivariado (colinealidad) introdujera deficiencias en las estimaciones, se calculó el factor de inflación de la varianza (FIV), para excluir del análisis multivariado las variables con FIV significativamente superior a dos.

Las variables candidatas finales se llevaron a una matriz de correlación, cuando el valor del coeficiente calculado fue mayor a 0,8, se consideró que existía una correlación importante.

Una vez excluida la posibilidad de colinealidad, se ajustaron modelos de regresión logística binaria con todas las variables para evaluar la relación o influencia de cada variable sobre la probabilidad de sufrir CTX.

La estrategia multivariada se basó primeramente en el ajuste de un modelo de regresión logística binario, inicialmente mediante el método "introducción" (evaluando posible interacción entre las variables) con todas las variables que constituyeron factores predictores de la CTX en el análisis bivariado y posteriormente mediante el método de pasos hacia adelante (forward stepwise).

De esta manera, se evaluó la influencia independiente de cada variable en la probabilidad de desarrollar CTX, a la vez que se controlaban todas las demás. El ajuste de la función de regresión logística se realizó por el método de máxima verosimilitud.

Se estimaron los coeficientes de regresión ( $\beta$ ) y el error estándar de cada coeficiente (ES). Se probó la significación de cada coeficiente (hipótesis nula  $\beta = 0$ ) con el

estadígrafo de Wald y la prueba Ji cuadrado correspondiente. Se estimaron, además, los OR como la exponencial de  $\beta$  con intervalo de confianza (IC) del 95,0 %.

La función de regresión logística binaria permitió modelar el riesgo de la ocurrencia de CTX durante el seguimiento en la cohorte, en función de diferentes covariables. Los RR estiman cuántas veces es mayor el riesgo de aparición de CTX en pacientes tratados con QMTP y pacientes en tratamiento oncológico sin CTX, en expuestos con respecto a no expuestos de cada variable, a la vez que se controlarán todas las demás.

Se aplicó también el estadístico de bondad de ajuste Ji cuadrado de Hosmer y Lemeshow. Si la probabilidad asociada al estadígrafo de prueba fue mayor que 0,05, se consideró que los modelos se ajustan a los datos.

El modelo de la función de regresión logística se expresa a continuación.

$$P(Y = 1) = \frac{1}{1 + \exp(-\beta_0 - \sum_{i=1}^p \beta_i X_i)}$$

donde:  $P(Y = 1)$  indica la probabilidad de desarrollar la CTX, pues la variable  $Y$ , variable de respuesta, tiene dos posibilidades: 1 si el paciente adquiere la CTX o 0 si el paciente no desarrolla la complicación. La  $X_i$  representa la variable explicativa (operacionalizada antes) y  $p$  representa al número de variables explicativas incluidas,  $\beta_0$  representa a la constante del modelo y  $\beta_i$  son los coeficientes del modelo de regresión. Para obtener la estimación de la probabilidad de que un paciente desarrolle la CTX basta con sustituir en la función los valores de  $X_i$  del paciente.

## 2.7.2. Procedimiento para el diseño del índice

### Construcción del índice

Una vez identificados los factores de riesgo con influencia independiente en el desarrollo de la CTX, se procedió a la creación del índice predictivo.

Se consideró que el índice debería estar formado por ítems que se integrarán en un índice global que tomaría la forma de una combinación lineal entre los ítems:

$$X_i = W_1 X_1 + W_2 X_2 + \dots + W_k X_k.$$

Donde  $X_i$  es la  $i$ -ésima variable que constituyera factor de riesgo en cada análisis estadístico y  $W_i$  es el “peso” escogido para dicha variable. Así, la fase de construcción se basó en la selección de los ítems que conformarían el indicador y la búsqueda de los “pesos” o ponderaciones que debería llevar cada ítem en la combinación lineal.

En la construcción del índice se consideró solamente las variables que resultaron significativas en el análisis multivariado. A cada una de las variables retenidas por el modelo generado mediante la regresión logística binaria (método paso a paso hacia delante), se le asignó un puntaje al redondear el coeficiente  $\beta$  al entero más próximo, los cuales a su vez se agruparon en categorías de riesgo de acuerdo con la mayor ponderación.

Posteriormente, se procedió a clasificar el riesgo en una escala con cuatro categorías (escala ordinal), para ello se dividió la distribución del índice en cuatro zonas delimitadas por los percentiles 25; 75 y 90. De esta manera, se llegó a la propuesta de un índice predictivo, clasificándose como una variable ordinal con cuatro categorías de menor a mayor riesgo (categoría I [riesgo bajo]: 0-2 puntos; categoría II

[riesgo moderado]: 3-5; puntos; categoría III [riesgo alto]: 6-9 puntos; categoría IV [riesgo muy alto]: 10-18 puntos).

#### Capacidad discriminativa del modelo

Al índice diseñado se le calculó la capacidad predictiva: sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos (1- Especificidad), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), el coeficiente de probabilidad positivo (CPP) y el negativo (CPN) y la precisión general de la prueba. Se generaron curva COR (Característica Operativa del Receptor) determinándose de ese modo la capacidad de discriminación del modelo. Se consideró que un el área bajo la curva igual o mayor de 0,75 es expresión de un buen nivel de discriminación.

Se estimó la bondad de ajuste del modelo, mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow, con un contraste en 10 puntos de corte entre los resultados observados y esperados. Un valor de la prueba mayor de 0,05 fue expresión de buena calibración.

#### 2.7.3. Validación del índice

Al índice diseñado se le evaluó la validez de contenido, presentación, construcción y criterio. El índice se validó en una muestra aleatoria de 302 pacientes.

#### Validez de contenido y presentación

Tanto la validez de contenido como la de presentación se exploró mediante una encuesta a 10 expertos (médicos cardiólogos con más de siete años de experiencia profesional como especialista en cardiología) que se pronunciaron sobre el cumplimiento de las cinco propiedades básicas que deben cumplir los índices. <sup>(168)</sup> A cada experto se entregó el documento instructivo para su llenado, el formulario de recogida de información y una explicación por escrito del significado de los aspectos

que deberían ser evaluados. Los expertos se pronunciaron sobre el grado de cumplimiento de cada uno de los elementos según tres posibilidades: nada, moderadamente o mucho (Anexo 3).

#### Validez de construcción

Se tuvo en consideración que la mayor morbilidad se correspondiera con los pacientes clasificados en las categorías de más riesgo. La asociación entre el índice ordinal y el riesgo de CTX se evaluó por medio del cálculo del coeficiente Eta de asociación (coeficiente que mide la posible asociación entre variables ordinales y nominales). En el caso de la presente investigación, la variable dependiente para este análisis es el índice y la variable independiente es la CTX.

La comparación de los valores promedios del índice entre los pacientes con CTX y sin ella se determinó mediante la t de Student, para muestras independientes.

#### Validez de criterio

Para la evaluación de la validez de criterio, se realizó solo a un grupo nuevo de pacientes; al efecto, se comparó el índice validado con el SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2) <sup>(17, 118)</sup>; si bien no es específico para predecir cardiotoxicidad por QMTP, es una escala predictiva de riesgo coronario y CVC validada por la Sociedad Europea de Cardiología (Figuras 5 y 6).

Se procedió a evaluar la correlación entre el índice nuevo diseñado con cuatro categorías de riesgo y el índice SCORE2.

Este índice es cuantitativo y se clasificó en cuatro categorías de la misma forma que el índice propuesto) para poder calcular la posible asociación entre los índices mediante el cálculo del coeficiente de asociación Tau-b de Kendall y Ji Cuadrado.

Se aplicaron los dos índices a la muestra aleatoria de 302 pacientes, se compararon las áreas bajo la curva COR de los índices, lo que permitió identificar al índice con mejor capacidad de predicción.

Como parte del proceso de validación se determinó la capacidad discriminativa (se representa mediante el área bajo la curva COR; un valor mayor que o igual a 0,7 indica buena capacidad de discriminación) de esta forma se evalúa si el índice es capaz de discernir a aquellos pacientes que desarrollarán la CTX de los que no.

Asimismo, para evaluar el poder de calibración, se aplica la prueba de Hosmer-Lemeshow, que es una prueba de bondad de ajuste, en la cual el estadístico  $c$  sigue una distribución de  $\chi^2$ , lo cual permitió determinar hasta donde lo predicho por el índice se corresponde con lo observado en la realidad, es decir si no hay diferencias significativas entre ambos.

Un valor de  $p$  mayor que 0,05 es señal de adecuada calibración.

#### Confiabilidad

En la evaluación de la consistencia interna se empleó el índice con sus ítems. Se determinó el coeficiente  $\alpha$  de Cronbach general y la  $\alpha$  que se obtiene al eliminar cada uno de los ítems en relación con su consistencia interna. De igual manera se determinó el coeficiente de correlación entre cada ítem y el que se formaría con la suma del resto de los ítems.

Todo el procesamiento estadístico se realizó mediante el programa SPSS en su versión 25.0 para Windows, excepto el cálculo del tamaño de la muestra que se realizó mediante el programa EPIDAT 4.2.

## 2.8 Control de sesgos

Con el objetivo de aumentar la precisión y exactitud de los datos necesarios para la investigación, se tuvieron en cuenta el control los siguientes sesgos:

Sesgos de selección: las pacientes tenían las mismas posibilidades de exposición. Se registraron de manera consecutiva a su arribo a la consulta en la planilla de recolección de datos el nombre, apellidos, el número de historia clínica. El examen médico inicial se realizó por dos médicos por separado y luego se confrontaron sus resultados. Se aplicaron cuestionarios estructurados. El seguimiento se realizó de forma independiente.

Al egreso se fiscalizó por miembros del equipo de investigación.

Sesgos de información: se definieron criterios de inclusión y exclusión. Cada miembro del equipo de investigación se entrenó en el empleo de los instrumentos válidos de medición y se aplicaron criterios estandarizados en la recogida de la muestra. Se realizó un procesamiento adecuado de los datos.

Mala clasificación o sesgos de clasificación no diferencial: se entrenó a los miembros del equipo de investigación en el empleo de los criterios ecocardiográficos. Se emplearon y estandarizaron criterios validados de cardiotoxicidad por quimioterapia. Se realizó un cuestionario estructurado para la inclusión inicial y posterior seguimiento de cada paciente.

Sesgos de confusión: se aplicaron técnicas de análisis multivariado.

Finalmente, el procesamiento de los datos se realizó por el autor y un especialista ajeno al estudio y los resultados fueron coincidentes.

## 2.9 Regulaciones éticas

Se cumplieron los preceptos éticos básicos de la investigación clínica y epidemiológica observacional. La solicitud de este proyecto de investigación se presentó al Comité de Ética para su aprobación. La dirección del hospital, el Comité de Ética y el Consejo Científico aprobaron.

Una vez que el proyecto estuvo en ejecución, se emitieron informes periódicos al Comité de Ética, según establecen las buenas prácticas clínicas. Los procedimientos utilizados en esta investigación están de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación. Respecto a la visión bioética, los principios de autonomía, justicia, equidad, beneficencia y no maleficencia están consideradas y respetadas en este trabajo.

En el estudio se aplicaron los fundamentos estipulados en el código de Nuremberg de 1947 y los principios éticos para estudios biomédicos postulados en la declaración de Helsinki de 1989 (Anexo 4 y 5).

Se informó a los pacientes potencialmente elegibles y se les solicitó consentimiento tanto oral como escrito para la participación voluntaria en el estudio. Las pacientes emitieron su consentimiento favorable en participar en el estudio (Anexo 6).

Tuvieron el derecho de retirarse del estudio sin que ello afectara la calidad en la atención médica y recibieron el tratamiento para su enfermedad durante todo el tiempo que duró la investigación. Se preservó la privacidad de la información y se protegió la base de datos del acceso de otras personas ajenas a la investigación.

#### Consideraciones finales del capítulo 2

La estrategia metodológica mostrada para encauzar la presente investigación se basó en las herramientas de la Epidemiología Clínica para los estudios

observacionales, en lo referente a su diseño, la construcción y validación del índice predictivo. Se demuestran sus particularidades en la manera de abordar la creación del índice, a partir de la búsqueda de los factores de riesgo de la población objeto de estudio y en la forma de aplicar uno de los caminos establecidos para el logro de este fin.

## **CAPÍTULO III. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

## CAPÍTULO III. PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

### 3.1 Resultados

3.1.1 Descripción de las características clínicas y los valores basales de los marcadores biológicos de la población de estudio.

Inicialmente se realizó una caracterización global de la muestra con la descripción de todas las variables.

En relación a las cualitativas, se observó un 55,1 % de HTA; 26,7 % de tabaquismo; 59,1 % de disfunción diastólica; 33,5 % de cardiopatía hipertensiva y 28,4 % de dislipidemia, como se mostró en la tabla 1.

En la caracterización de la muestra, mediante las variables cuantitativas, se identificaron los siguientes valores medios: edad  $60,2 \pm 12,6$  años, FG  $68,4 \pm 13,4$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, IQTc máximo  $388,0 \pm 54,4$  ms, glucosa  $5,4 \pm 2,1$  mmol/L y creatinina  $82,7 \pm 21,7$  μmol/L (Tabla 2).

Cuando se compararon las muestras de construcción y de validación solo mostraron diferencias significativas la cardiopatía hipertensiva  $p = 0,016$ , obesidad  $p = 0,001$  y disfunción diastólica  $p = 0,042$  (Tabla 3).

Al comparar las medias de las variables cuantitativas entre las muestras de construcción y validación se comprobó que no existieron diferencias significativas entre los valores medios de ninguna de las variables (Tabla 4).

En la tabla 5 se muestra las características de las variables ecocardiográficas. El diámetro de la aurícula izquierda mostró valores medios de  $28 \pm 4,6$  mm y la FEVI  $67,7 \pm 9,0$  %. El valor medio del índice de masa ventricular izquierda (IMvi)

identificado fue  $122,0 \pm 36,3 \text{ gr/m}^2$  e indica hipertrofia ventricular izquierda al superar los valores medios de referencia.

Al comparar las diferencias de los valores medios en relación con la presencia de cardiotoxicidad o no, se comprueba que existen diferencias significativas en las pacientes con CTX en lo referente al diámetro de la aurícula izquierda,  $p = 0,000$ , el diámetro telediastólico del VI,  $p = 0,000$ , el volumen diastólico final del VI,  $p = 0,000$ , el volumen de eyección sistólico,  $p = 0,000$ , la FEVI  $p = 0,000$ , el patrón diastólico del VI,  $p = 0,000$  y en la presión pulmonar media  $p = 0,000$ . No existieron diferencias significativas en cuanto al IMvi (Tabla 6).

### 3.1.2 Factores asociados al riesgo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia

Para identificar los factores de riesgo de CTX se realizó el análisis bivariado, que mostró la relación entre cada una de las variables de forma individual con el riesgo de desarrollar la CTX. Debemos aclarar que, de las 11 variables analizadas, nueve mostraron un  $p$ -valor  $< 0,05$  y de ellas solo cinco cumplen con la condición de tener el límite inferior del IC del RR superior a 1,5. Además, el ácido úrico tiene un  $p$ -valor = 1,187.

En el análisis bivarado de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, la dislipidemia RR 3,9; IC 95 %: [2,5 - 6,1],  $p = 0,000$ , antecedentes de HTA RR 3,7; IC 95 %: [2,0 - 6,9],  $p = 0,000$ , antecedentes de diabetes mellitus RR 2,7; IC 95 %: [1,85 - 4,1],  $p = 0,000$  y el tabaquismo RR 2,7; IC 95 %: [1,7 - 4,1],  $p = 0,000$  mostraron relación significativa con el riesgo de CTX (Tabla 7).

De igual forma, el análisis de los factores cardiovasculares no clásicos, identificó a la fibrilación auricular RR 4,3; IC 95 %: [3,0 - 6,2],  $p = 0,000$ , el  $\text{IQTc} \geq 470 \text{ msec}$

RR 3,3; IC 95 %: [2,0 - 5,2],  $p = 0,000$ , disfunción diastólica RR 3,1; IC 95 %: [1,7 – 5,4],  $p = 0,000$ , la cardiopatía hipertensiva RR 2,9; IC 95 %: [1,9 - 4,6],  $p = 0,000$ ,  $IMVi \geq 120 \text{ gr/m}^2$  RR 2,6; IC 95 %:[1,6 – 4,3],  $p = 0,000$  y un diámetro de la aurícula izquierda  $\geq 36 \text{ mm}$  RR 2,4; IC 95 %:[1,5 – 3,8],  $p = 0,000$ , fueron los factores que más incrementaron el riesgo de CTX (Tabla 8). El análisis bivariado identificó a los valores de la hemoglobina RR 4,5; IC 95 %: [3,2-6,4],  $p = 0,000$ , el FG RR 2,2; IC 95 %: [1,3 – 3,6],  $p = 0,001$  y la glucemia RR 2,0; IC 95 %: [1,3-3,1],  $p = 0,001$ , como las variables analíticas asociadas significativamente con el riesgo de CTX por QMTP (Tabla 9).

Con todas las variables que resultaron factores de riesgo en el análisis bivariado se realizó el análisis estadístico multivariado; el modelo de regresión logística binaria identificó 10 factores con influencia independiente en el desarrollo de CTX, entre ellos destacan, fibrilación auricular (OR ajustado 22,2; IC 95 %:[4,60-107,3]), hemoglobina (OR ajustado 14,9; IC 95 %:[3,57-62,5]), dislipidemia (OR ajustado 5,74; IC 95 %:[2,49-13,2]), IQTc (OR ajustado 5,55; IC 95 %:[2,44-12,6]), tabaquismo (OR ajustado 4,83; IC 95 %:[2,12-11,0]), filtrado glomerular (OR ajustado 4,49; IC 95 %:[1,77-11,3]) y cardiopatía hipertensiva (OR ajustado 4,11; IC 95 %:[1,81-9,31]). El modelo logró un buen ajuste con todos los datos (prueba de Hosmer y Lemeshow  $p = 0,640$ ) (Tabla 10).

### 3.1.3 Construcción del índice

Como se observa en la tabla 11, las variables que mayor puntuación aportaron al índice fueron la fibrilación auricular (3), HgB (3), dislipidemia (2), IQTc (2) y tabaquismo (2).

Al evaluar la capacidad de predicción del índice propuesto para desarrollar CTX, en el proceso de construcción, se constató un área bajo la curva COR de 0,927, que expresa buena capacidad discriminativa (Figura 1).

Como parte del proceso de construcción se evaluó la relación entre las puntuaciones del índice propuesto con la morbilidad y se observó que la mayor morbilidad estuvo representada en los sujetos clasificados con riesgo alto y muy alto, lo cual indica que el índice propuesto clasifica con exactitud el riesgo de desarrollar la CTX en pacientes en QMTP.

Un coeficiente Eta de 0,663 refleja buena asociación entre las categorías del índice propuesto con el riesgo de CTX (Tabla 12).

#### 3.1.4 Validez interna del índice

De igual forma, se realizó una evaluación del índice como prueba diagnóstica. Se observó que el índice fue capaz de clasificar de forma adecuada más del 80,0 % de los pacientes con una sensibilidad de 80,3 % y especificidad de 99,2 %. El valor predictivo positivo de un 93,1 % y el negativo de un 86,5 % indican que la escala consiguió distinguir correctamente a los individuos con CTX de aquellos sin esta enfermedad (Tabla 13).

#### 3.1.5 Proceso de validación (validez externa)

Como parte del proceso de validación, los componentes del índice se sometieron a consideración por 10 especialistas ("jueces") para evaluar la validez de presentación y de contenido. Al determinar si el contenido era razonable y comprensible, el 80,0 % lo consideró como mucho. Al valorar si los componentes del índice estaban claramente

definidos, el 70,0 % lo catalogó como mucho. El 80,0 % clasificó como mucho la factibilidad de obtención de los datos (Tabla 14).

Durante el proceso de construcción se comprobó que los valores promedios alcanzados por el nuevo índice fueron significativamente mayores en las pacientes con CTX lo que indica que a mayor puntuación mayor riesgo de CTX (Tabla 15).

En la tabla 16 se muestra la comparación entre morbilidad observada y esperada en el índice propuesto para la CTX. Se aprecia una buena relación entre los casos observados y esperados en los diferentes niveles de riesgo. La prueba de Hosmer y Lemeshow indica buena calibración, ( $p = 0,222$ ).

Como parte del proceso de validación se aplicó el índice al grupo muestra para validación, ( $n = 302$ ). El área bajo la curva COR fue 0,871, igualmente con excelente capacidad discriminativa (Figura 2).

En la tabla 17 se muestra la validez de criterio. La escala de evaluación del riesgo cardiovascular sistemático, SCORE2 (del inglés, Systematic Coronary Risk Evaluation), es una de las escalas predictivas del riesgo coronario y CVC. Cuando se evaluó la relación entre esta escala y el índice propuesto con el riesgo de desarrollar CTX, se constató que el coeficiente de asociación (Tau b de Kendall) para el índice propuesto fue de 0,784 ( $p = 0,000$ ), lo cual refleja una relación significativa entre las categorías de ambos índices.

Al evaluar la capacidad de predicción del índice propuesto y el SCORE2 para el riesgo de CTX durante el proceso de validación se apreció un área bajo la curva ROC mayor 0,871 para el índice propuesto y para el SCORE2 fue 0,869, significa que en ambos

casos existe más de un 80,0 % de probabilidad de que el diagnóstico realizado a un enfermo sea más correcto que el de una persona sana escogida al azar (Figura 3).

El proceso de calibración también fue adecuado según lo refleja el valor de la prueba de Hosmer y Lemeshow ( $X^2 = 10,65$ ;  $p = 0,222$ ).

Finalmente se evaluó la consistencia interna para el índice propuesto. Para este fin se empleó el coeficiente  $\alpha$  de Cronbach que alcanzó un valor de 0,712, considerado adecuado. Este proceso mostró que los ítems más relevantes fueron la fibrilación auricular y la hemoglobina, porque al ser eliminados ocasionarían menores valores del coeficiente  $\alpha$  (Tabla 18).

### 3.2 Discusión de los resultados

La predicción o identificación oportuna de las complicaciones tempranas, basada en modelos predictivos que incluyan información clínica, podría ser útil para individualizar o monitorizar cada paciente y mejorar la atención de los pacientes con CTX por QMTP.

#### 3.2.1 Identificación de los factores predictores de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia

Está bien dilucidado el papel de la edad como FR no modificable en el desarrollo de las enfermedades crónicas al influir en los mecanismos biológicos vinculados al envejecimiento. Su protagonismo es reconocido en prácticamente todos los tipos de cáncer y las ECVC. En afecciones como la insuficiencia cardiaca, la cardiopatía isquémica o la hipertensión arterial, la prevalencia se duplica cada década a partir de los 40-45 años. Antes de esa edad, la incidencia de CTX en mujeres es

significativamente menor por el papel detergente, protector y antiaterogénico que los estrógenos cumplen; después de los 50 años, una vez establecida la menopausia, la prevalencia en ambos sexos es prácticamente la misma, incluso mayor en mujeres. La edad superior a 65 años unida a los FRCVC tradicionales y la exposición progresiva a tratamientos quimioterápicos específicos se asocia con mayor tasa de complicaciones cardiacas en el orden del 8,9 % a los 5 años. <sup>(169)</sup> El deterioro biológico y fisiológico produce una disfunción del sistema neurohormonal y aterosclerosis avanzada lo que origina una respuesta desfavorable al tratamiento oncológico.

Las edades extremas de la vida son reconocidas FR de CTX por QMTP, Bazán y colaboradores, <sup>(56)</sup> plantean que el riesgo es superior en pacientes menores de 15 años y en mayores de 65 años. En los casos de los niños, al ser expuesto a las primeras dosis de antraciclinas (ANTc), pueden manifestar deterioro de la contractilidad del ventrículo izquierdo (VI) y aumento de la poscarga debido al adelgazamiento de las paredes. <sup>(170)</sup>

La influencia de la edad como FR se registra de manera variable en múltiples investigaciones con una fuerte asociación en los diferentes estudios. En el estudio BERENICE <sup>(171)</sup> (n = 199), se identificaron una media de edad ( $\bar{x}$ ) 53,4 ± 12,6 años) asociada a CTX en 21,6 %, p = 0,001 y el estudio de Doan Ngo <sup>(64)</sup> (n = 320)  $\bar{x}$  65,3 ± 13,3 años con 44,0 %, p = 0,014.

El registro CARDIOTOX <sup>(19)</sup> mostró una incidencia de CTX en el 37,5 % con  $\bar{x}$  de 54,7 ± 13,9 años. Los FR relacionados con CTX fueron: tabaquismo 38,9 %, HTA 28,1 %, dislipidemia 34,4 %, DM 28,6 %, infarto agudo de miocardio 27,3 %,

fibrilación auricular 35,7 % e ICC 39 %. De manera similar fueron los resultados del estudio de Matos, <sup>(172)</sup> (n = 92) que destacó una incidencia de CTX de 20,6 %;  $p < 0,003$  y  $\bar{X} 53,6 \pm 9,0$  años, asociada a IMC  $26,1 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> (OR 2,0;  $p = 0,001$ ), HTA 29,3 % OR (1,85;  $p = 0,001$ ), DM 4,3 % (OR 2,1;  $p = 0,0135$ ) y dislipidemia 9,8 % (OR 1,95;  $p = 0,022$ ).

Cairo Sáez <sup>(16)</sup> en estudio prospectivo con 31 pacientes con CM tratadas con ANTc identificaron una  $\bar{X} 57 \pm 11$  años, HTA 41,9 %, obesidad 29,0 %; DM 12,9 %, dislipidemia 6,5 %, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) 19,4 % y disfunción diastólica 51,6 % como los principales factores de riesgo.

De igual forma, Pedraza, <sup>(54)</sup> (n = 89)  $\bar{X} (56,6 \pm 11,5$  años) identificaron a HTA OR 1,9, obesidad OR 2,0; HVI OR 4,0; IQTc máximo  $p = 0,073$ , disfunción diastólica (OR 3, 5;  $p = 0,025$ ) y FEVI ( $p = 0,012$ ), como factores que incrementaron el riesgo y se asociaron significativamente al desarrollo de CTX.

Estos resultados no coinciden con los obtenidos en la presente investigación donde, si bien el promedio de edad de las pacientes en el estudio fue de 60,2 años, la mayor frecuencia de CTX ocurrió en pacientes con edades igual o mayor a los 65 años, lo cual es comprensible si tenemos en cuenta que el incremento del riesgo cardiovascular se ha desplazado en mujeres por encima de esas edades. Por otra parte, la HTA y la HVI son conocidos FR cardiovasculares que incrementan la mortalidad cardiaca y por todas las causas conforme se incrementa la edad.

Al realizar el análisis bivariado del resto de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, la dislipidemia mostró asociación significativa con el riesgo de CTX.

La relación fisiopatológica parece estar relacionada con el poder aterogénico de la dislipidemia lo cual quedó demostrado en una reciente investigación que identificó un riesgo de enfermedad CVC de 10 a 20 años superior al que les corresponde por edad.

En ese sentido, la evidencia epidemiológica y experimental atribuye a la dislipidemia, en el contexto del cáncer en tratamiento QMTP, la responsabilidad de una respuesta inflamatoria crónica caracterizada por trastornos metabólicos ampliamente conocidos unida a alteraciones moleculares, enzimáticas e inmunológicas comunes a las observadas en la aterosclerosis en pacientes de edad avanzada. <sup>(173)</sup>

Investigaciones realizadas en etapas tempranas y tardías del CM, demostraron que los niveles de triglicéridos (TG), colesterol total (CT) y colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-c) se incrementaron y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) estuvieron significativamente disminuidos, con respecto a las mujeres sanas. <sup>(174, 175)</sup> De forma similar Subramaniam y colaboradores, <sup>(176)</sup> detectaron una incidencia de dislipidemia en el 65,3 %, elevación del CT en 44,7 %; IC 95 % [42,3–47,1] y niveles bajos de HDL-c en 38,1 %; IC 95 % [35,7–40,4].

Los resultados de Abdel-Qadir, <sup>(177)</sup> apoyan esta idea al determinar que las mujeres expuestas a estatinas tenían un menor riesgo de ICC por CTX después de la QMTP (RR 2,7; IC 95 %: [1,2 –5,2]);  $p = 0,00$ . Las guías de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la dislipidemia formulan recomendaciones a favor del uso de estatinas como primera línea de tratamiento de hipercolesterolemia y establecen criterios para definir la intensidad de la terapia según el riesgo CVC a 10 años, los niveles de CT y

colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), la edad, antecedentes personales y familiares. <sup>(178-180)</sup>

La hipertensión arterial (HTA) es la manifestación más común de la ECVC con un estimado de carga global en la población adulta del 26,0 %. <sup>(181)</sup> Varias investigaciones importantes la identificaron como la comorbilidad más frecuente en pacientes con CM, con una prevalencia entre el 38,0 % y 62,0 %, sin embargo, al analizar las consecuencias del tratamiento QMTP, su relevancia puede estar subestimada. <sup>(183-184)</sup>

La HTA preexistente antes de comenzar la QMTP representa otro de los FR más importantes de CTX y requiere especial atención en la evaluación y estratificación inicial. Cifras de presión arterial sistólica PAS >130-139/presión arterial diastólica PAD > 85-90 mmHg se asocian a riesgo significativo de ICC por QMTP en pacientes con CM. <sup>(185)</sup>

El estudio Framingham confirmó que la HTA, aumenta de dos a tres veces el riesgo de todas las enfermedades CVC ateroscleróticas, en especial, la enfermedad cerebrovascular y la ICC. <sup>(186)</sup> Otras investigaciones la identificaron como FR de influencia mayor de CTX. <sup>(187, 188)</sup>

Resultados similares al del presente estudio se muestran en las investigaciones de Banke, <sup>(189)</sup> y Williams-Grant, <sup>(190)</sup> (Registro Carolina), que identificaron una prevalencia de CTX de 31,0 % y 42,0 % y en ambos casos, la HTA fue la comorbilidad más prevalente y el principal factor predictivo asociado a todas las causas de mortalidad, 46,0 % (HR 5,3; IC 95 %: [4,1- 6,8]); p = 0,0014 y 52 % (HR 2,05; IC 95 %: [1,11-3,10]); p = 0,003), respectivamente.

De forma similar, el estudio prospectivo de Zullig, y colaboradores, <sup>(191)</sup> al determinar la comorbilidad CVC basal y su influencia en la toma de decisiones del tratamiento oncológico en 2127 mujeres con CM,  $\bar{X}$  58,3  $\pm$  6,1 años, identificaron una prevalencia de HTA en 47,8 %, DM en 20,0 % y dislipidemia en 65,3 %.

Del mismo modo, Pérez y colaboradores, <sup>(192)</sup> identificaron HTA en 58,9 %; HVI (RR 3,1; IC 95,0 %: [1,5-6,4]);  $p = 0,001$  y cardiopatía hipertensiva (RR 1,7; IC 95,0 %: [1,5-6,4]);  $p = 0,064$  como factores predictivos de CTX en el estudio bivariado. La presente investigación coincide con los resultados antes expuestos.

Por otra parte, la HTA de nueva aparición, tras la aplicación de QMTP merece especial atención; es sugerente de manifestación franca de CTX (cardiotoxicidad hipertensiva) y ocurre en una proporción sustancial de pacientes. <sup>(193, 194)</sup> Debido a los efectos directos de muchos agentes sobre la función endotelial, la actividad simpática y del sistema renina angiotensina, así como la nefrotoxicidad potencial que individualmente pueden producir, convierten a la QMTP en un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA. <sup>(195, 196)</sup>

De manera similar, las terapias adyuvantes y neoadyuvantes tienen a la HTA como un efecto adverso CVC importante; otros tratamientos complementarios en los que se incluyen los glucocorticoides, los agentes hormonales y estimulantes de la eritropoyesis comúnmente aumentan la presión arterial. <sup>(197)</sup>

Las llamadas nuevas terapias dirigidas contra el cáncer que incluyen inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores del proteasoma y tirosina quinasa son reconocidos como desencadenantes significativos de HTA. Estas drogas

causaron colectivamente hipertensión de nueva aparición en 33,0 a 68,0 % de pacientes tratados. <sup>(198)</sup>

Sea HTA crónica o de nueva aparición, la selección de agentes antihipertensivos en pacientes con cáncer debe tener en cuenta las características específicas del tratamiento, los FR asociados y el daño a los órganos diana. <sup>(199-201)</sup>

La diabetes mellitus (DM) y el cáncer comparten ciertos FR como, obesidad, el tabaquismo y la dieta, en ese sentido la evidencia científica previa sugiere un vínculo firme entre la DM y un mayor riesgo de complicaciones CVC. Varias investigaciones afirman que, en el contexto de la QMTP, se incrementa el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares graves (9,0 %), muerte por cualquier causa (14,0 %) y muerte por ECVA (18,0 %). <sup>(202)</sup>

Calvillo, <sup>(203)</sup> identificó una incidencia de CTX de 37,2 % en asociación significativa con DM, (OR 2,63; [IC 95 % 1,5-4,9]);  $p = 0,002$ ). En la presente investigación se coincide con los resultados revisados pues la DM, en el análisis bivariado, se asoció significativamente al desarrollo de CTX, sin embargo, como se explicará más adelante, el análisis multivariado de la regresión logística binaria no identificó la DM como variable con fuerza independiente para el desarrollo de CTX por QMTP.

No obstante, este resultado, en otras investigaciones se mostraron resultados controversiales. Mata-Caballero, <sup>(44)</sup> identificó CTX en 13,0 % de los casos y confirmó que la DM estuvo presente en 12,0 % de los casos, pero no resultó ser predictor de riesgo de CTX,  $p = 0,67$ . En la serie de Pérez, <sup>(192)</sup> la DM incrementó el riesgo de forma no significativa, (RR 2,0; [0,9-4,5]),  $p = 0,064$ .

Los estudios de Matos, <sup>(172)</sup> y Cardinale, <sup>(204)</sup> mostraron la incidencia de DM en sus respectivas series, 4,3 %, y 4,0 %, respectivamente, sin embargo, no evaluaron el papel de la DM como FR de CTX. Las investigaciones de Pedraza, <sup>(54)</sup> y Peñarreta, <sup>(205)</sup> no mostraron incrementos del riesgo de CTX por DM, (OR 0,89; IC 95,0 %: [0,34-2,28]),  $p = 0,09$ ) y (OR 1,19; IC 95,0 %: [0,37-3,84]),  $p > 0,05$  respectivamente.

Numerosos estudios han destacado un aumento de la incidencia de CTX entre las sobrevivientes de CM que continúan fumando cigarrillos y al igual que en otros tipos de cáncer, el tabaquismo activo durante y después de recibir QMTP, se asocia a un incremento de la mortalidad por todas las causas y en la relacionada al cáncer entre 25,0 % y 27,0 % en ensayos prospectivos y de 28,0 % a 33,0 % según algunos metaanálisis. <sup>(206)</sup>

Los estudios sobre la influencia del tabaquismo en el tratamiento antineoplásico son insuficientes pero la evidencia científica sugiere que fumar durante la QMTP tiene el potencial de aumentar los efectos secundarios de las drogas, entre ellos, pérdida de peso, caquexia, fatiga, fibrosis pulmonar y toxicidad cardiaca. <sup>(207)</sup> En ese sentido, el hábito de fumar, ofrece una respuesta más precaria al tratamiento. <sup>(208)</sup>

Se coincide con la mayoría de estudios revisados donde el tabaquismo resultó un FR predictor asociado significativamente a CTX en el análisis bivariado. Tal es el caso del estudio multicéntrico de Park y colaboradores, <sup>(209)</sup> realizado en más de 6 millones de personas en Korea, donde el tabaquismo se relacionó a incidencia de complicaciones CVC durante la QMTP significativamente superior, (OR ajustado 2,51; IC 95,0 %: [1,30-4,11]);  $p = 0,000$ .

La cohorte prospectiva de Lu <sup>(210)</sup> al estudiar la evidencia del riesgo de CTX en pacientes con características especiales de marginación socioeconómica, identificó tabaquismo en 24,0 %, relacionada a una incidencia de CTX acumulada al año del 21,0 %; IC 95,0 %: [12 % - 32 %].

El metaanálisis de Sollie, <sup>(211)</sup> identificó un aumento del 28,0 % en la mortalidad en fumadoras activas. La razón de riesgo HR para la muerte asociada al CM en ex fumadoras fue (HR 1,02; IC 95,0 %: [0,93-1,12]) y para las fumadoras actuales (HR 1,28; IC 95,0 %: [1,17-1,41]). La mortalidad en las ex fumadoras fue igual a la encontrada en las no fumadoras. Esto indica que las pacientes con CM que dejan de fumar pueden reducir drásticamente el riesgo de morir y posiblemente recuperar el riesgo de una persona que nunca fumó.

Wang y colaboradores, <sup>(212)</sup> en un metaanálisis de dosis respuesta utilizando once estudios prospectivos de cohortes, identificaron al tabaquismo como predictor de mortalidad específica por CM, (HR 1,10; IC 95,0 %: [1,06-1,14]) y para la mortalidad por todas las causas (HR 1,15; IC 95,0 %: [1,10-1,19]). Mayor intensidad de tabaquismo, mayor cantidad acumulada de consumo de cigarrillos y mayor tiempo para fumar, se asociaron a un riesgo elevado de mortalidad y por todas las causas en pacientes con CM.

La obesidad se asocia a factores con gran poder aterogénico, como, HTA, DM, resistencia a la insulina, insulinemia y SM; <sup>(213)</sup> coinciden en ella, marcadores responsables de la respuesta inflamatoria como son los incrementos de los niveles de proteína C reactiva, de interleucina 6, de leptina y triglicéridos. Se asocia, además, a niveles bajos de HDL-c. <sup>(214- 216)</sup>

Varias investigaciones han sugerido la influencia de la obesidad en el desarrollo de CTX. <sup>(217)</sup> Guo y colaboradores, <sup>(218)</sup> identificaron un aumento de la incidencia de complicaciones CVC en mujeres posmenopáusicas (HR ajustado 1,97; IC 95 %: [1,01-3,82]). En los estudios de Farr, <sup>(219)</sup> y Al-Saleh, <sup>(220)</sup> la obesidad mostró un efecto predictivo positivo independiente de CTX por QMTP (OR 4,72; IC 95,0 %: [1,47-15,84],  $p = 0,01$  y (OR 2,91; IC 95,0 %: [1,63-11,5]),  $p = 0,001$  respectivamente. Gaibor <sup>(221)</sup> identificó una prevalencia de CTX de 11,9 % y la obesidad fue el único factor asociado a CTX (RR 8,13; IC 95,0 %: [1,06-62,44]),  $p = 0,04$ . Kaboré y colaboradores <sup>(222)</sup> en el estudio cohorte CANTO Frances, identificaron CTX en 3,2 %,  $p = 0,001$  y en el análisis multivariado la obesidad se asoció de forma independiente con la CTX (OR 3,02; IC 95,0 %: [1,10-8,25]),  $p = 0,03$ .

A pesar que la obesidad es un reconocido FRCVC otros estudios mostraron resultados controversiales; en la presente investigación la obesidad no incrementó el riesgo ni mostró asociación estadísticamente significativa con la CTX. <sup>(223)</sup> Se coincide con los resultados de Soriano <sup>(224)</sup> y Karatas <sup>(225)</sup> pues en ambas investigaciones, la obesidad no mostró relación significativa con la CTX y no mostraron influencia independiente con la supervivencia, (OR 0,79; IC 95,0 %: [0,39-1,13]),  $p = 0,612$  y (OR 0,87; IC 95,0 %: [0,28-1,13]),  $p > 0,05$ , respectivamente. El área de superficie corporal (ASC) está relacionada con la tasa metabólica basal y la composición corporal. El ASC se usa como parámetro hemodinámico en la clínica y es una de las variables antropométricas evaluadas como predictoras de CTX por QMTP en el CM. <sup>(226-228)</sup>

En la presente investigación, el ASC no se asoció al riesgo de CTX y coincide con Si y colaboradores, <sup>(229)</sup> al mostrar mayor sensibilidad para evaluar el riesgo de cáncer, (HR 1,10; IC 95,0 %: [1,05-1,15]),  $p < 0,001$ , pero fue insignificante para la incidencia de ECVC por QMTP, (HR 1,08; IC 95,0 %: [0,95-1,23]),  $p = 0,40$ .

Los estudios de Kotwinski <sup>(230)</sup> y Rodríguez-Fraga <sup>(231)</sup> identificaron asociación significativa entre el ASC y el riesgo de CTX, FEVI  $50,4 \pm 2,6$  %, (OR 2,08; IC 95,0 %: [1,36-3,20]),  $p = < 0,001$  y FEVI  $50,93 \pm 8,9$ , (OR 1,56 IC 95,0 %: [1,15-2,97]),  $p = 0,018$ , respectivamente.

En otro resultado controversial, Céspedes <sup>(232)</sup> confirmó que una mayor ASC no se asocia con la probabilidad de CTX por ANTC y táxanos (OR 0,84; IC 95,0 %: [0,71-0,98]),  $p > 0,05$ . De forma similar Zafrir <sup>(233)</sup> en enfermos con ICC sistólica, demostró que el ASC no se asoció con la mortalidad, (HR 0,96; IC 95 %: [0,68-1,35]),  $p = 0,82$ . Estos resultados contradictorios, presumiblemente, estén influidos por otros factores, entre ellos, la edad, la raza, la dieta, las interacciones farmacológicas y la comorbilidad. Este autor considera que, si bien estas investigaciones proporcionan una evidencia valiosa para la aplicación del ASC en la evaluación del tratamiento antineoplásico, estos hallazgos deben probarse en estudios más específicos para la predicción del riesgo de CTX. <sup>(234)</sup>

El análisis bivariado de los factores cardiovasculares identificó a la fibrilación auricular (FA) relacionada significativamente con el riesgo de desarrollar CTX por QMTP. Es ampliamente conocido que la FA es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica clínica con una prevalencia del 2,0 % en la población general y se

relaciona con un riesgo cinco veces superior de accidentes cerebrovasculares y tres veces de ICC y muerte.

Desde el estudio Framingham la prevalencia ajustada por edad se cuadruplicó de 20,4 a 96,2 casos por 1000 personas/año en hombres y de 13,7 a 49,4 casos por 1000 personas/año en mujeres. <sup>(235)</sup> La edad, tabaquismo, HTA, valvulopatías, ICC, DM, EPOC, obesidad, y enfermedad renal, son factores precipitantes para el desarrollo y perpetuidad de la FA. <sup>(236)</sup> En el contexto del cáncer, se relaciona con un incremento de la actividad inflamatoria sistémica y a manifestaciones paraneoplásicas. En ese sentido, la depresión, la anemia, la caquexia, el dolor, los trastornos metabólicos y electrolíticos, la sepsis, entre otros, son factores clínicos que se relacionan con la aparición de FA durante la QMTP. <sup>(237)</sup>

La actividad auricular irregular y la respuesta ventricular notablemente acelerada provocan miocardiopatía taquicardia-inducida, la cual, unida a la actividad trombofílica que caracteriza a las neoplasias, incrementan la frecuencia de fenómenos tromboembólicos y muerte por CTX. Desde el punto de vista hemodinámico, la dilatación y remodelado de la aurícula izquierda (AI), la disfunción sistólica y diastólica, HVI e hipertensión pulmonar son considerados predictores del desarrollo de FA tras la QMTP. <sup>(238,239)</sup>

En el análisis SEER-Medicare <sup>(240)</sup> se diagnosticó FA de inicio reciente en 3,9 % durante un período del primer año en clara evidencia de CTX, (HR 3,3; IC 95,0 %: [3,0-3,5] y en 3,4 % se asoció con aumento de la mortalidad CVC al año (HR 3,0), sin influir en la mortalidad relacionada con el cáncer.

Los resultados de la presente investigación coinciden con la mayoría de los estudios que confirman la FA como un predictor de CTX precoz por QMTP en relación directa con el tiempo de exposición menor a las drogas; <sup>(241)</sup> en ese sentido, D'Souza y colaboradores, <sup>(242)</sup> identificaron una asociación mayor de incidencia de FA en mujeres menores de 60 años en los primeros 6 meses de diagnóstico y tratamiento quimioterapéutico (HR 2,10; IC 95,0 %: [1,25-3,44]),  $p < 0,0001$ ).

Otros estudios mostraron resultados similares al relacionar el papel deletéreo de la FA sobre la función cardíaca global. <sup>(243-245)</sup> Entre tanto, Chalazan y colaboradores, <sup>(246)</sup> identificaron una prevalencia del 4,0 % y un riesgo de FA (OR 2,62;  $p = 0,026$ ) tras la aplicación de QMTP basadas en regímenes de combinación.

Por otra parte, la QMTP impacta de forma negativa en la repolarización ventricular, especialmente prolongación del intervalo QT corregido (IQTc) a través de una variedad de mecanismos que incluyen efectos directos en los canales iónicos o indirectamente a través de las vías de señalización intracelular. <sup>(247-250)</sup> De esa forma incrementa el riesgo potencial de arritmias ventriculares, entre ellas, Torsades de Pointes (TdP). <sup>(251-254)</sup>

La prolongación del IQTc es un factor de riesgo fácilmente identificable tras las primeras dosis de la QMTP y ocurre de forma precoz por acción directa sobre el sistema excitoconductor cardíaco. A pesar de ello, algunas investigaciones afirman que las arritmias inducidas por ANTc son frecuentes, pero generalmente solo requieren prevención. Porta y colaboradores, <sup>(255)</sup> en revisión sistemática realizada en 173 artículos, observó prolongación IQTc en una frecuencia que osciló entre 3,0 % y

22,0 % tras la aplicación de ANTC para CM, sin embargo, solo el 5,4 % presentó prolongación grave del IQTc > 500 mseg.

De forma muy similar, Buza y colaboradores, <sup>(256)</sup> identificaron una incidencia de IQTc entre 3,1 % y 10,3 % asociado al riesgo de CTX, (OR 1,91; IC 95,0 %: [1,20-4,7]).

Los resultados de la presente investigación coinciden con otros estudios que mostraron asociación entre la prolongación del IQTc y el desarrollo de CTX; <sup>(257, 258)</sup> Fahey <sup>(259)</sup> y Tisdale, <sup>(260)</sup> identificaron un riesgo de CTX precoz significativamente mayor durante los primeros 6 y 9 meses de QMTP con baja incidencia de arritmias ventriculares y sin repercusión en la mortalidad por causas CVC y muerte por cáncer en sus respectivas series, (HR 1,71 IC 95,0 %: [1,4-3,8]) y (HR 2,1 IC 95,0 %: [1,5-4,3]).

Conocer el potencial arritmogénico de la QMTP y sus implicaciones clínicas es importante, de cara a establecer las estrategias de cardioprotección más acertadas, de forma tal que sea posible mitigar el riesgo de CTX y minimizar las suspensiones innecesarias del tratamiento que puede salvar vidas. <sup>(261, 262 - 264)</sup>

El desarrollo de disfunción diastólica tras el tratamiento con ANTC supone un estadio precoz del daño miocárdico por CTX. <sup>(265)</sup> Es resultado de la prolongación de la relajación y la distensibilidad unido al aumento de la tensión en las paredes ventriculares dando lugar al incremento de las presiones de llenado del VI. <sup>(266)</sup>

Si bien es cierto que su aparición precede en orden al deterioro detectable de la función sistólica, su papel como predictor de CTX no está lo suficientemente dilucidado. <sup>(267, 268)</sup> En ello influye que los criterios ecocardiográficos son muy relativos y aplicando fielmente las guías de recomendaciones se han obtenido resultados

controversiales. Un estudio longitudinal siguiendo las recomendaciones de 2009 identificaron disfunción diastólica en 67,5 %, tras una nueva revisión de las guías, el 49,0 % de ellos fueron clasificados como función diastólica normal. <sup>(269)</sup>

Los resultados de la presente investigación coinciden con algunos estudios donde la disfunción diastólica se asoció significativamente al riesgo de CTX por QMTP. Upshaw <sup>(270)</sup> identificó disfunción diastólica del 60,0 % al año tras la QMTP y un empeoramiento progresivo en años posteriores; el grado de función diastólica anormal se asoció con una disminución posterior de la FEVI (-2,1 %; IC 95,0 %: [de -3,1 a -1,2]),  $p < 0,001$ ).

Similar resultado mostró el estudio de Mata C, R., <sup>(44)</sup> donde la incidencia de CTX fue 16,5 %, mayoritariamente subclínica y la disfunción diastólica, 47 %, se relacionó de forma independiente con el desarrollo de CTX, (OR 5,3 [IC 95,0 %:1,4 - 20,7]). La mayor incidencia fue observada después del primer año de finalizada la QMTP, lo que sugiere la pertinencia de prolongar el seguimiento de estos pacientes a más largo plazo. <sup>(271)</sup>

Pérez y colaboradores, <sup>(272)</sup> ( $n = 451$ )  $\bar{X} 60,1 \pm 12,6$  años, en estudio de caracterización de la CTX por QMTP en CM, identificó una incidencia de CTX precoz de 15,9 % y disfunción diastólica 72,2 %,  $p = 0,030$ . Sin embargo, el metaanálisis de Mahabadi y colaboradores, <sup>(273)</sup> no mostró influencia significativa en el desarrollo de disfunción diastólica.

La disfunción diastólica ocurre de forma temprana en mujeres con CM que reciben QMTP y su inicio se asocia con una FEVI significativamente reducida. Barroso <sup>(274)</sup> ( $n$

= 62) en estudio longitudinal, en mujeres con CM entre 21 y 75 años de edad, después de 3 meses de tratamiento, identificó disfunción diastólica en 56,4 %.

La cardiopatía hipertensiva (cardptHTA) es la afección de órganos diana de mayor morbilidad y mortalidad por HTA. <sup>(275)</sup> El aumento de la resistencia vascular periférica y la sobrecarga de trabajo al musculo cardiaco, inducen cambios estructurales y funcionales, entre ellos, HVI, aumento de las presiones de llenado y sobrecarga de presión con progresión a ICC sistólica o diastólica, FA y mayor riesgo de enfermedad coronaria. <sup>(276, 277)</sup>

La etiología hipertensiva representa el 21,0 % de todas las causas de ICC con función sistólica preservada y en el contexto de la QMTP del CM, tiene un efecto perjudicial sobre la supervivencia CVC y por todas las causas. <sup>(278,279)</sup>

Entre los FR más importantes para su desarrollo sobresale el no control de la presión arterial, en el estudio de Álvarez Aliaga y colaboradores, <sup>(280)</sup> esta variable incrementó el riesgo en más de tres veces (RR= 3,030; IC 95,0 %: [2,66-4,33]),  $p < 0,005$ .

Los mecanismos de influencia de la cardptHTA en el desarrollo de CTX por QMTP no están bien definidos, las alteraciones fundamentales se limitan a los cambios geométricos, estructurales y hemodinámicos producidos por HTA de larga data, que no incluyen la etapa temprana del seguimiento, sino en un tiempo de evolución tras la QMTP, más prolongado, (de 5 a 10 años), lo que repercute en la muerte de causa cardiovascular <sup>(281)</sup>

En la presente investigación se relacionó significativamente al riesgo de CTX precoz; se coincide con Coughlin y colaboradores, <sup>(282)</sup> que identificaron antecedentes de

HTA en 62,8 % y cardptHTA en 36,0 %, que incrementaron el riesgo no significativo de ICC por CTX (OR 1,43; IC 95,0 %: [0,57-36,67]),  $p = 0,1059$ .

En revisión sistemática, Gernaat y colaboradores, <sup>(283)</sup> identificaron cardptHTA en 41,0 % relacionada significativamente a ICC por ANTc, (OR 1,50; IC 95,0 %: [1,15–1,87]), sin embargo, en el análisis multivariado no fue un predictor independiente de muerte (OR 1,08; IC 95,0 %: [0,91-2,17]). Ramin y colaboradores, <sup>(284)</sup> en el estudio CLUE II identificaron el mayor riesgo de IC (HR 1,85; IC 95,0 % [1,06-3,20]) y muerte por todas las causas, (HR 2,24; IC 95,0 % [1,29-3,88] asociado a cardptHTA.

Por el contrario, el resultado de Cherukuri <sup>(285)</sup> no se asoció con el riesgo de CM entre las mujeres premenopáusicas (RR: 0,97; IC 95,0 %: [0,84 - 1,12]) ni en la población asiática (RR: 1,07; IC 95,0 %: [0,94 - 1,22]) lo que coincide con la mayoría de las investigaciones consultadas. <sup>(286, 287)</sup>

En la presente investigación la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) fue evaluada con la variable índice de masa ventricular izquierda (IMvi) mayor de 120 gr/m<sup>2</sup> y se relacionó de forma significativa con el riesgo de CTX en el análisis bivariado.

La HVI es considerada como una respuesta no adaptativa a la sobrecarga de presión crónica y un factor de riesgo importante para FA, ICC y muerte súbita en hipertensos.

<sup>(288)</sup> Provoca retardo en la relajación miocárdica con aumento de la tensión de la pared ventricular e incremento de las presiones y dilatación de la AI. La sobrecarga de presión y disfunción diastólica resultante son la antesala de la disfunción sistólica y global. <sup>(289)</sup>

La influencia de HVI en la CTX por QMTP ha sido poco mencionada, sus resultados son contradictorios y requieren más investigaciones. Es así que Maayah y

colaboradores, <sup>(290)</sup> sugieren que las células de CM contribuyen a la hipertrofia de los cardiomiocitos a través de la secreción de factores solubles, endotelina-1, antes de completar la QMTP. Sin embargo, los resultados de Ferreira de Souza <sup>(291)</sup> son completamente diferentes donde el valor medio IMvi disminuyó a  $36 \pm 6 \text{ g/m}^2$  ( $p < 0,001$ ) al año de completar QMTP sugiriendo que esta reducción puede resultar de la atrofia de los cardiomiocitos por la ANTc.

En los trabajos de Johnson <sup>(292)</sup> y Shah, <sup>(293)</sup> la incidencia de HVI fue 21,0 % y 37,6 % y resultó un predictor de riesgo de ICC tras la QMTP, (HR 1,33; [IC del 95,0 % 1,03-1,70]),  $p = 0,012$ ), y el (HR 1,25; IC 95,0 %: [1,14-3,41],  $p = 0,030$ ), respectivamente.

En la serie de Huang y colaboradores, <sup>(294)</sup> la HVI se asoció con ICC aguda, (12,0 %  $p = 0,030$ ), depresión sostenida de la FEVI (11,0 %  $p = 0,030$ ) y alteraciones del segmento ST-T del ECG en el 60,0 % de los casos después QMTP. De forma similar, otras investigaciones identifican el valor predictor de la HVI en el desarrollo de las complicaciones CVC. <sup>(295,296)</sup>

La dilatación de la aurícula izquierda (DIAI) ha demostrado ser un potente predictor de resultados adversos de la QMTP. <sup>(297, 298)</sup> La cuantificación mediante el diámetro longitudinal, el área o el volumen indexado, aporta datos de gran valor a la hora de determinar el pronóstico de los pacientes con CM. <sup>(299,300)</sup>

Tras la aplicación de QMTP, las funciones de reservorio y contractilidad disminuyen tempranamente; por consiguiente, se produce dilatación y aumentan las presiones de llenado, lo que provoca disfunción diastólica en la etapa preclínica asociada a fibrilación auricular, cardiopatía hipertensiva y finalmente disfunción sistólica. <sup>(301, 302)</sup>

Los resultados de la presente investigación coinciden con varios estudios que identificaron DiAI como predictor del riesgo de CTX. <sup>(162)</sup> Laufer-Perl y colaboradores, <sup>(303)</sup> en estudio prospectivo en el marco del Registro de Cardiooncología de Israel (ICOR) identificaron DiAI ( $40,15 \pm 6,83$  a  $36,04 \pm 7,73$  %),  $p < 0,001$ .

En el estudio de González-Fernández y colaboradores, <sup>(304)</sup> se incluyeron pacientes provenientes de los registros GECAME y CARDIOTOX y el hallazgo patológico más frecuente fue la DiAI (área  $\geq 20$  cm<sup>2</sup>), en el 23,1 % encontrándose diferencias significativas en la prevalencia de FEVI  $< 53$  %,  $p = 0,002$  y la disfunción diastólica (E/e' lateral  $\geq 15$ ).

Bergamini y colaboradores, <sup>(305)</sup> (n = 990); identificaron CTX subclínica en 21,0 %, relacionada de forma significativa a DiAI (34 mL/m<sup>2</sup>) en 11,0 %, (OR 1,56; IC 95,0 %: [1,09 -2,37],  $p = 0,000$ . Timóteo, A.T., y colaboradores, <sup>(306)</sup> determinaron que, tras la QMTP, se produjo DiAI ( $37 \pm 8$  mm),  $p = 0,03$  relacionada significativamente con depresión de la FEVI, (OR 4,66; IC 95 ,0 %: [1,28-16,98],  $p = 0,010$ ).

Siguiendo esa misma línea, investigaciones recientes coincidieron al identificar DiAI y deformidad longitudinal progresiva de la aurícula izquierda asociada a disminución posterior de la FEVI, ( $p < 0,01$ ) <sup>(307)</sup>; sin embargo, Park <sup>(308)</sup> y Shi J, <sup>(309)</sup> mostraron valores contradictorios de DiAI relacionados con incremento del riesgo de CTX, pero de forma no significativa, OR 1,24;  $p = 0,061$  vs OR 1,29;  $p = 0,176$ , respectivamente.

La grasa epicárdica (GE) se dispone anatómicamente de forma contigua al miocardio y en contacto directo con los vasos coronarios; produce moléculas bioactivas que modulan el miocardio adyacente a través de mecanismos complejos y ejercen

efectos proinflamatorios, mecánicos, termogénicos y metabólicos desencadenantes de aterosclerosis. <sup>(310-312)</sup> Se relaciona de manera significativa con el SM y sus componentes individuales, así como otros FRCVC tradicionales. <sup>(314, 315)</sup>

Las pacientes con CM tienen niveles significativos de algunos marcadores bioquímicos de riesgo para ECVC, como lo muestra el estudio de Rubio-Guerra <sup>(316)</sup> al encontrar correlación significativa entre el grosor de la GE > 3 mm con la hiperuricemia,  $r = 0,415$  (OR 6,26; IC 95,0 %: [2,79-14,0],  $p < 0,00001$ ).

En los resultados de la presente investigación, la GE no resultó ser un factor predictor de CTX por QMTP, sin embargo, algunas investigaciones mostraron resultados diferentes. <sup>(317)</sup> Wang y colaboradores, <sup>(318)</sup> identificaron que el volumen de GE fue significativamente mayor en pacientes con CM en tratamiento QMTP neoadyuvante ( $137,26 \pm 53,48$  mL vs  $125,14 \pm 58,77$  mL,  $p = 0,020$ ).

En el estudio de Li y colaboradores, <sup>(319)</sup> el 9,7 % identificaron CTX con un incremento significativo del volumen de GE ( $21,2 \pm 6,3$  mL frente a  $11,7 \pm 10,5$  mL,  $p < 0,001$ ) en los no CTX. Sin embargo, el resultado de Cabrera-Rego <sup>(320)</sup> fue contradictorio porque para un grosor de GE mayor de 5,2 mm, se incrementó el riesgo de forma no significativa en los adultos asintomáticos y no mostró una asociación significativa con la enfermedad coronaria, al contrario de otras investigaciones. <sup>(321)</sup>

La anemia, identificada en este estudio como hemoglobina (HgB) menor de 100 g/L, es una de las variables analíticas identificadas en el análisis bivariado como FR para el desarrollo de la CTX.

Se afirma que aproximadamente un 75,0 % de los pacientes con cáncer en QMTP presentan anemia moderada, con cifras promedio entre HgB 120 y 80 g/L. La

incidencia va depender de la naturaleza invasiva del tumor, el tipo y dosis del quimioterápico utilizado y las comorbilidades asociadas, entre otros factores. <sup>(322)</sup>

No se han establecido con certeza los niveles de HgB mínimos óptimos en pacientes con cáncer, la evidencia sugiere una relación directa con la supervivencia. En el estudio de García-Arias y colaboradores, <sup>(323)</sup> confirmaron que a medida que se elevaban los niveles de HgB se producía un aumento significativo en la supervivencia, optimizándose cuando el rango de hemoglobina se encontraba entre 110 a 120 g/L. De igual forma, la disminución en las cifras de HgB  $\geq$  20 g/L, incrementó de manera significativa el riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia cardiaca ( $p = 0,029$ ).

Paralelamente, García-Arispe <sup>(324)</sup> demostró que la anemia grave, edad mayor de 70 años y el estadio clínico avanzado, mostraron mayor prevalencia de CTX por QMTP y una relación significativa con una menor supervivencia (HR 3,00; IC 95,0 %: [1,18-7,601]),  $p < 0,020$ .

Los nexos fisiopatológicos entre la anemia y la frecuencia de CTX se explican porque es uno de los factores precipitantes más importantes de ICC por gasto cardiaco aumentado, así como de refractariedad al tratamiento y muerte. <sup>(325)</sup> Razzaghdoust y colaboradores, <sup>(326)</sup> identificaron valores de HgB entre 80 a 100 g/L como factor predictivo de CTX y muerte (OR 3,33;  $p = 0,005$ ). Otras investigaciones demostraron la importancia de optimizar niveles de HgB superiores a 100 g/L para lograr efectividad en la cardioprotección en pacientes de alto riesgo de CTX, sin embargo, es un aspecto que requiere más profundidad en futuras investigaciones. <sup>(327-331)</sup>

El filtrado glomerular fue identificado como factor asociado al riesgo de CTX mediante el análisis bivariado de las variables analíticas. Es ampliamente conocido que el riñón es la vía de eliminación para muchos fármacos antineoplásicos y sus metabolitos, mediante filtración glomerular y secreción tubular y pueden afectar cualquier segmento de la nefrona, incluida su microvasculatura. (332-336)

Estas drogas provocan insuficiencia renal aguda (IRA), con clara tendencia a la enfermedad renal crónica (ERC), por necrosis tubular, microangiopatía trombótica y nefritis intersticial, con la contribución de otros factores comunes en el cáncer, como, la anemia, la deshidratación y la sepsis. (337-339)

En un medio tan frágil como el cáncer, otros factores también pueden provocar IRA, (la depleción del volumen intravascular, el uso de fármacos nefrotóxicos no quimioterapéuticos (analgésicos, antibióticos, inhibidores de la bomba de protones, hipotensores), medios de contraste radiológicos, la radioterapia, las obstrucciones del tracto urinario y la enfermedad renal intrínseca preexistente); sin embargo, todos de forma aislada o asociados a la QMTP, potencializan el efecto nefrotóxico e incrementan el riesgo de CTX. (340,341)

La disminución del filtrado glomerular (FG) se asocia a un mayor riesgo de ECVC y progresión del daño renal. Está considerado un predictor de CTX.

En la presente investigación, un valor de  $FG < 70 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  se relacionó significativamente con el riesgo de CTX. Se coincide con el estudio de Tasis-Hernández, M., (n = 1037), que identificó un  $FG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  en el 28,5 % según la ecuación  $MDRD_1$  mostrando mayor prevalencia de ECVC, (53,4 % vs 33,9 %; OR 2,19; IC 95,0 %: [1,51-2,82],  $p < 0,001$ ). (342)

El estudio EPIRCE, <sup>(343)</sup> identificó una prevalencia de ERC en estadio 2, según la ecuación iniciativa de calidad de los resultados de la enfermedad renal, (KDOQI; del inglés, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), FG entre 60 y 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, de (6,8 %, IC 95,0 %: [5,4 -8,2]) y en mayores de 65 años fue 23,0 % (FG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), relacionada a conocidos FRCVC clásicos como, dislipidemia (29,3 %), obesidad (26,1 %), hipertensión (24,1 %), diabetes (9,2 %) y tabaquismo activo (25,5 %).

La influencia de la enfermedad renal crónica previa o la injuria renal provocada por el efecto nefrotóxicos de la QMTP se relaciona con ICC y mal pronóstico, sin embargo, los resultados de investigaciones al respecto ofrecen conclusiones contradictorias como es el caso de Gupta y colaboradores, <sup>(344)</sup> quienes determinaron que valores de FG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> incrementaron el riesgo de CTX por QMTP (HR 1,74; IC 95,0 %:[1,24-2,44]), sin relación significativa con la muerte por causas CVC, (HR 0,68; IC 95,0 %:[0,13-1,10]) y si a la muerte por cáncer a los 2 años de evolución, HR 1,22; IC 95,0 %:[1,19-2,71]).

Otros estudios han mostrado resultados diferentes en el sentido de identificar incremento del riesgo de CTX en paciente con evidencia de enfermedad renal grado II-III vinculadas con evolución fatal por complicaciones cardiovasculares y sin implicación directa en la muerte por el CM. <sup>(345-347)</sup>

En la presente investigación valores de glucemia igual o mayor de 5,4 mmol/L se relacionó significativamente al riesgo de CTX por QMTP. Estudios epidemiológicos han confirmado que el valor glucémico es un importante predictor de morbilidad y

mortalidad de manera que un aumento del 1,0 % de los valores de HbA1c incrementa el riesgo de ICC en el 8,0 %. <sup>(348)</sup>

El estudio prospectivo Investigación Prospectiva Europea sobre el Cáncer Norfolk, (EPIC-Norfolk; del inglés, European Prospective Investigation Into Cancer Norfolk), <sup>(349,350)</sup> (n = 10232), confirmó que el aumento del 1,0 % de la HbA1c se asocia al incremento del 26,0 % de riesgo de muerte, independientemente de la edad, la presión arterial, el colesterol, el índice de masa corporal y el hábito de fumar.

Las investigaciones sobre la influencia individual de los valores de glucemia en el desarrollo de CTX por QMTP son prácticamente inexistentes y solo hacen referencia a resistencia a la insulina e hiperinsulinemia como un potente factor de riesgo asociado a una incidencia elevada de eventos CVC y muerte independientemente de otros factores de riesgo incluyendo la diabetes. <sup>(351)</sup>

En ese sentido, el síndrome metabólico (SM) no solo agrava la progresión del tumor, sino que también provoca respuestas desfavorables al tratamiento y aumenta el riesgo de ICC. <sup>(352,353)</sup> Dong <sup>(354)</sup> y Guo <sup>(355)</sup> identificaron al SM relacionado con un riesgo significativamente mayor de ICC por tratamiento en CM (HR 1,22; IC 95,0 %: [1,01-1,47], p < 0,001 y (RR ajustado 1,25; 95,0 %: [1,12-2,25] p < 0,011), respectivamente, pero en ambos casos no influyó en el riesgo de muerte.

Los niveles de creatinina sérica (CrSr) no reflejan con precisión las tasas de depuración renal, la elevación progresiva de los niveles séricos por encima de 88,0  $\mu\text{mol/L}$  (0,99 mg/dL), se considera predictor de complicaciones cardíacas y muerte en el contexto de enfermedades crónicas, especialmente el cáncer. <sup>(356-358)</sup>

En la presente investigación, la CrSr no incrementó el riesgo de CTX, lo cual coincide con el estudio de Maeda y colaboradores, <sup>(359)</sup> a pesar de aumentar significativamente tras la QMTP, la CrSr no resultó ser un predictor de riesgo de CTX (HR 0,71; IC 95,0 %: [0,18-0,84]),  $p > 0,005$ . Esto puede explicarse porque, en general, la injuria renal en su etapa inicial, no muestra síntomas, incluso los valores de CrSr tienen tendencia a la normalidad.

Por ello, para estimar el riesgo se deben realizar evaluaciones en etapas más avanzadas post tratamiento empleando, además, otras variables como el cociente microalbúmina/creatinina o el aclaramiento de creatinina (AclCr) según la ecuación de Cockcroft-Gault como posibles predictores de CTX al detectar de forma precoz los cambios en la función renal.

Otras investigaciones no coinciden con los resultados anteriores; Hurria, A., y colaboradores, <sup>(360)</sup> detectaron un aumento de la CrSr relacionado a mayor riesgo de toxicidad (OR 5,81; IC del 95,0 %: [0,96; 5,33]);  $p = 0,06$ . Fácilá y colaboradores, <sup>(361)</sup> identificaron valores medios de CrSr superiores en fallecidos de  $1,80 \pm 1,56$   $p=0,000$  vs  $1,09 \pm 0,78$  mg/dL, en no fallecidos, siendo predictor independiente de muerte por complicaciones cardiacas (HR 1,49; IC 95,0 %: [1,27-1,75]),  $p = 0,000$ .

De forma muy similar se comportaron los resultados de Rodríguez, <sup>(231)</sup> con niveles de CrSr relacionadas significativamente con CTX, ( $1,05 \pm 0,37$  mg/dL)  $p= 0,073$ , y Lafleur <sup>(362)</sup> con niveles de CrSr  $1,2 \pm 0,5$  mg/dL ( $106,0 \mu\text{mol/L}$ ) relacionadas a una peor supervivencia HR 2,2; IC 95,0 %: [1,1-4,7]),  $p = 0,003$ .

El ácido úrico (AcUr) es el producto final del metabolismo de las purinas y con frecuencia le eran atribuidas ciertas capacidades antioxidantes, sin embargo, la

creciente evidencia indica que la hiperuricemia, se relaciona con propiedades pro oxidantes responsables de generar reacciones inflamatorias, estrés oxidativo, inflamación crónica y disfunción mitocondrial. <sup>(363)</sup>

Por la asociación directa con el SM, la dislipidemia, la microalbuminuria, la proteína C reactiva, la hiperbilirrubinemia y otros FRCVC, se considera un predictor de influencia directa y pronóstica para las ECVC. <sup>(364, 365)</sup>

El valor predictivo del AcUr fue evaluado en la presente investigación y no se relacionó al riesgo de desarrollar CTX por QMTP, sin embargo, algunas investigaciones muestran conclusiones contradictorias al identificar hiperuricemia como predictor de CTX en pacientes con CM y sugieren que podrían servir como un marcador potencial para el control terapéutico adecuado de estas pacientes.

Yue y colaboradores, <sup>(366)</sup> demostraron que los pacientes con una concentración elevada de AcUr sérico tenían una supervivencia global significativamente inferior (HR 2,13; IC 95,0 %: [1,15-3,94]),  $p = 0,016$ ). Sin embargo, Xu y colaboradores, <sup>(367)</sup> tras dos ciclos de tratamiento con QMTP, fueron capaces de identificar a la hiperuricemia como factor predictor de importancia limítrofe (marginamente significativo) para CTX ( $p = 0,055$ ) y la supervivencia en general ( $p = 0,067$ ).

Feng y colaboradores, <sup>(368)</sup> informaron la asociación de hiperuricemia y un índice de masa corporal  $> 27,9 \text{ kg/m}^2$  con un mayor riesgo y peor pronóstico de CM posmenopáusicas en QMTP, 24,0 % (HR 1,24; IC 95,0 %: [1,07-1,44]),  $p < 0,001$  y 22,0 % (HR 1,22; IC 95,0 %: [1,05-1,42]),  $p = 0,002$ , respectivamente.

No obstante, estos resultados, este investigador no encontró vínculos fisiopatológicos entre los niveles de ácido úrico y la CTX por QMTP, lo cual justifica futuras investigaciones al respecto.

Los resultados del análisis estadístico multivariado sugieren que para estimar el riesgo de CTX por QMTP en las pacientes con cáncer de mama, no son suficientes los factores de riesgo cardiovasculares clásicos por tanto es un imperativo tener en cuenta factores no tradicionales y otros derivados de la evaluación ecocardiográfica.

La anemia (Hgb < 100 g/L), se relaciona con predisposición a la CTX y se considera un factor pronóstico independiente de sobrevida global con un riesgo de muerte estimado del 65,0 %. <sup>(369, 370)</sup>

La disponibilidad de hierro y los trastornos de la eritropoyesis son las principales causas de anemia en pacientes con cáncer; las guías de tratamiento recomiendan el tratamiento con hierro IV para evitar el desarrollo de ICC y muerte cardiovascular, con resultados satisfactorios. <sup>(371-373)</sup> En el análisis multivariado la anemia resultó un predictor de riesgo independiente de CTX por QMTP, lo cual coincide con las investigaciones consultadas.

En el estudio de Paitan, <sup>(325)</sup> el análisis multivariado demostró asociación con el desarrollo de ICC, (HR 1,6; IC 95,0 %: [1,3-2,1]), p = 0, 001 y muerte específica por causas CVC, (HR 2,01; IC 95,0 %: [1,74-4,15]), p = 0,001. Contrario a ello, el estudio de Muthanna, <sup>(327)</sup> a pesar de mostrar un incremento del riesgo de ICC, 11,7 %, (OR 1,29; IC 95 %: [0,92-2,13]), p = 0,138, no identificó asociación estadística entre la anemia y algunos de los citostáticos empleados.

La investigación de Sharma y colaboradores, <sup>(328)</sup> con cifras basales de HgB entre 80-100 g/L en el 46,5 % de los casos antes de comenzar el tratamiento, el 34,5 % desarrollaron CTX después de dos ciclos de QMTP; la regresión logística mostró asociación significativa e independiente con el riesgo de CTX, (OR 2,48; IC 95,0 %: [1,14-5,71]),  $p = 0,034$ ).

En los trabajos de Gela, <sup>(374)</sup> y Danzinger, <sup>(375)</sup> se identificaron valores de (HgB < 80 g/L;  $p = 0,013$ ) y (HgB < 100 g/L,  $p = 0,18$ ), asociados a un mayor riesgo de CTX y muerte (OR 4,0; IC 95,0 %:[1,9-16,7]);  $p = 0,0001$  y (OR 1,83; IC 95,0 %:[1,77-16,7]);  $p < 0,001$ ), respectivamente. A pesar de estos resultados, este autor aclara que no encontramos evidencias científicas que justifiquen desde el punto de vista fisiológico o bioquímico, el papel de la HgB  $\leq 100$  g/L como factor predisponente de CTX por QMTP en el CM.

La dislipidemia se relaciona con mayor mortalidad por causas CVC. <sup>(376,377)</sup> En el análisis multivariado resultó ser un factor con influencia independiente de CTX, no obstante, algunos resultados al respecto, son contradictorios. En las investigaciones de Mentha, <sup>(281)</sup> (HR 0,91; IC 95,0 %: [0,83–1,01]),  $p > 0,05$ , Ramos, <sup>(378)</sup> (HR 0,73; IC 95,0 %: [0,51–1,09]),  $p = 0,134$  y Ayala <sup>(379)</sup> (HR 0,85; IC 95,0 %: [0,61–1,21]),  $p > 0,172$ , la dislipidemia no incrementó el riesgo de CTX por QMTP en el CM.

La hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia y el síndrome metabólico son predictores importantes de ECVC y muerte; no obstante, la influencia de sus componentes individuales, en el desarrollo de CTX, no está bien definida. <sup>(380-382)</sup> En ese sentido, el metaanálisis de Wu y colaboradores, <sup>(383)</sup> mostró puntuaciones significativamente diferentes de TG (Dif. Med. 12,9; IC 95,0 %: [7,1-18,6]) y LDL-c

(Dif. Med. 31,4; IC 95,0 %: [8,72-54,1]), respectivamente. Sin embargo, no mostraron diferencias significativas en los niveles de CT ( $p = 0,189$ ) y HDL-c ( $p = 0,575$ ).

Otro resultado contradictorio mostró la revisión sistemática y metaanálisis de Touvier y colaboradores, <sup>(384)</sup> donde la dislipidemia resultó un predictor independiente de CTX, sin embargo, individualmente, el CT (HR 0,97; IC 95,0 %: [0,94-1,00]), HDL-c (HR 0,86; IC 95,0 %: [0,69-1,09]) y LDL-c (HR 0,81 IC 95,0 %: [0,65-1,02]), no mostraron asociación significativa con el riesgo de CTX.

El metaanálisis de Nouri y colaboradores, <sup>(385)</sup> (26 estudios prospectivos ( $n = 36590$ ) mujeres con CM), encontró una asociación negativa y significativa entre el nivel de HDL-c y el riesgo de insuficiencia cardiaca (RR 0,85; IC 95,0 %: [0,72-0,99],  $p = 0,04$ ). En cambio, CT (RR 0,98; IC 95,0 %: [0,90-1,06]);  $p = 0,57$ ) y LDL-c (RR: 0,93; IC 95,0 %: [0,79-1,09];  $p = 0,38$ ) no se asociaron con el desarrollo de CTX. De manera contradictoria, los valores elevados de TG se relacionaron significativamente con el desarrollo de ICC tras el tratamiento por QMTP (RR: 1,80; IC 95,0 %: [1,22-2,65]),  $p = 0,03$ ).

Estas evidencias y los resultados de esta investigación, confirman la necesidad de profundizar en la influencia de la dislipidemia en la predicción de CTX por QMTP. Para lograr impactar con las estrategias de mitigación del riesgo CVC en el CM, se requiere más estudios de profundización al respecto.

Los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de presentar arritmias, especialmente FA. La información sobre la asociación entre esta y el riesgo de desarrollar CTX por QMTP en el CM es escasa. <sup>(386, 387)</sup>

El análisis multivariado identificó la FA como predictor independiente de CTX lo que coincide con varias investigaciones. En el metaanálisis de Yuan y colaboradores, <sup>(388)</sup> la incidencia de FA fue 17,4 % y mostró asociación independiente con el desarrollo de CTX (OR 7,62; IC 95,0 %: [3,08-18,88]);  $p < 0,0001$ ).

En los estudios de Abdel, <sup>(389)</sup> (HR, 2,16; IC 95,0 %: [1,94-2,41]),  $p = 0,002$  y Yun, <sup>(390)</sup> (HR 1,48; IC 95,0 %: [1,39-1,58]);  $p = 0,000$ , la FA resultó predictor independiente de ICC y se relacionó con elevada incidencia de disfunción sistodiastólica durante el primer año y muerte. El estudio de cohorte Life, <sup>(391)</sup> identificó una fuerza de asociación independiente para FA (HR 2,14; (IC 95,0 %: [1,63 –2,81]);  $p = 0,000$  y CTX (HR 2,71; IC 95,0 %: [1,70–4,33]);  $p = 0,000$ , respectivamente dentro del primer año de comenzado la QMTP.

La mayor incidencia de FA se registra entre los primeros 90 días del tratamiento, con riesgo de CTX significativamente más alto, que corresponde con la etapa más crítica de la QMTP. Su presencia está condicionada por otros factores, entre ellos, dilatación y aumento de la presión auricular izquierda, disfunción sistólica, cardiopatía hipertensiva, trastornos del medio interno, afecciones respiratorias, anemia, hepatotoxicidad y enfermedad renal. <sup>(392, 393)</sup>

Este autor considera que la presencia de FA tras la aplicación de QMTP, es altamente sugerente de CTX precoz. Por los efectos deletéreos sobre la función CVC, es de suma importancia el diagnóstico en etapa más temprana del seguimiento de la QMTP. <sup>(394,395)</sup>

El IQTc es un marcador de repolarización ventricular y existe evidencia convincente de una asociación entre este y la mortalidad por arritmias ventriculares,

especialmente, Torsades de Point. <sup>(396)</sup> El daño al cardiomiocito mediado por radicales libres de oxígeno, la reducción de la reserva de repolarización por bloqueo de los canales de potasio y desregulación del calcio intracelular, son los mecanismos involucrados en el síndrome de QT largo adquirido por antraciclinas.

La prolongación del QTc superior a 460 ms se reportó en 11,5 % de los pacientes después del primer ciclo de QMTP. Sin embargo, los resultados en cuanto al grado de influencia de esta asociación con el desarrollo de CTXy en la inducción de arritmias, parece no estar en relación con la dosis.

El modelo de regresión logística multivariado de esta investigación, identificó la prolongación del QTc como factor de riesgo con asociación independiente de CTX lo cual coincide, en parte, con varias investigaciones. En la serie de El-Sarnagawy, <sup>(397)</sup> fueron identificados aumentos significativos en el QTc y la dispersión del QT (QTd) tan pronto como 24 h después de la administración de QMTP; (QTc  $506,24 \pm 31,05$  ms),  $p = 0,001$ ; (QTd  $88,13 \pm 9,78$ );  $p = 0,006$ .

En el estudio CARLA, <sup>(295)</sup> los modelos identificaron a la prolongación del QTc como predictor independiente de mortalidad CVC (HR 1,19; IC 95,0 %: [1,03-1,38]);  $p = 0,0001$ ; sin embargo, en el estudio de Hu, <sup>(398)</sup> la incidencia de CTX fue baja (0,8 %) y no se observó variaciones significativas del QTc después de la QMTP,  $p = 0,084$  con respecto a valores basales.

Al igual que en esta investigación, los metaanálisis de Zhang, <sup>(399)</sup> y Khan, <sup>(400)</sup> identificaron el QTc prolongado como predictor de fuerza independiente de ICC por CTX precoz, (HR, 1,17; IC 95,0 %: [1,09-1,25];  $p = 0,000$  y (OR 3,7; [1,2–11,6]);  $p = 0,003$ , respectivamente.

Se asume que la QMTP participa indirectamente en el daño miocárdico por inflamación, fibrosis, isquemia y apoptosis, que irremediablemente a corto plazo, crean un sustrato estructural arritmogénico. A pesar de estos resultados, son necesarias más investigaciones pues también se puede esperar un aumento en la incidencia de arritmias por factores propios del cáncer, así como a consecuencia de los tratamientos adicionales que requieren los pacientes y del mismo modo pueden inducir prolongación del IQTc. <sup>(401)</sup>

El tabaquismo está fuertemente asociado a mayor mortalidad por todas las causas en el CM, además, tiene demostrada influencia negativa en la supervivencia a largo plazo después de un tratamiento QMTP exitoso. <sup>(402)</sup>

En el contexto del cáncer, el tabaquismo acelera los cambios ateroscleróticos al asociarse a niveles elevados de ácidos grasos libres, TG, CT, LDL-c y VLDL-c, con reducción de HDL-c y su efecto protector, aumentando, por tanto, el riesgo de sufrir una enfermedad cardíaca. Al mismo tiempo, condiciona un estado protrombótico caracterizado por anormalidades en factores procoagulantes, (incremento de trombina, del fibrinógeno y factor VII), factores antifibrinolíticos, (incremento de la sustancia activador inhibidor-1 del plasminógeno), aberraciones plaquetarias y disfunción endotelial.

En la presente investigación, el análisis multivariado identificó al tabaquismo como factor independiente para CTX, lo que coincide, prácticamente, con las referencias revisadas.

El estudio de Henry y colaboradores, <sup>(403)</sup> identificó CTX en el 4,2 % de los casos, con riesgo significativo para las ANTc (HR 1,53; IC 95,0 %: [1,30- 1,80]): p = 0,001 y

taxanos (OR 1,63; IC 95,0 %: [1,27-2,08]);  $p = 0,003$ ; la regresión logística identificó al tabaquismo entre los factores con influencia independiente de CTX.

De igual forma, en las investigaciones de Darmon <sup>(404)</sup> y Abdel-Rahman, <sup>(405)</sup> la supervivencia fue significativamente menor para los exfumadores y los fumadores actuales en comparación con los que nunca habían fumado, (HR 2,03; IC 95,0 %: [1,11-4,71]);  $p = 0,0105$  y (HR 1,83; IC 95,0 %: [1,07-3,96]);  $p = 0,098$ , respectivamente. Izano <sup>(406)</sup> y Boone, <sup>(407)</sup> mostraron resultados similares al identificar un riesgo de CTX por QMTP en fumadores, (HR 2,32; IC 95,0 %: [1,32-4,09]);  $p = 0,001$  y (HR 1,68; IC 95,0 %: [1,30-2,17]);  $p < 0,0001$ .

Estos hallazgos respaldan la asociación del tabaquismo activo y pasivo con el riesgo de CTX y reducción de la supervivencia general y específica por CM. Fumar es un factor de estilo de vida modificable, el abandono efectivo del hábito, combinado con la aplicación de programas de mantenimiento deben recomendarse de forma rutinaria para las mujeres con CM en tratamiento QMTP.

Las alteraciones de la función renal se asocian con riesgo CVC elevado, las principales sociedades internacionales recomiendan en sus guías clínicas considerar la presencia de una tasa estimada de FG  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> como factor de riesgo CVC mayor.

Si bien no se conocen a ciencia cierta los mecanismos por los cuales favorece la CTX en el contexto del cáncer en QMTP, es un hecho bien demostrado que ambas enfermedades comparten FR comunes (edad, DM, HTA, hipercolesterolemia y tabaquismo) y que algunos de los factores específicos tales como, la anemia y la

alteración del metabolismo del fósforo y del cálcico también promueven el riesgo cardiovascular.

La estimación del FG es muy importante al realizar los ajustes de las dosis de los QMTP y reducir al máximo las posibilidades de toxicidad. El FG resultó un factor de riesgo independiente de CTX en el modelo de regresión logística multivariado, lo cual coincide con las investigaciones de Xu, H., y colaboradores, <sup>(408)</sup> al evaluar la relación entre el FG y la incidencia de ICC a los 12 meses después de la QMTP, los valores más bajos se asociaron con un mayor riesgo de ICC, (HR 1,08; IC 95,0 %: [1,05-1,11] para FG = 30–59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y HR 1,24; IC 95,0 %: [1,15-1,35] para FG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Importantes investigaciones demostraron que un Fg < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> representa un FRCVC independiente y tan poderoso como otros factores bien reconocidos como la DM, HTA o la hipertrofia ventricular izquierda. Las investigaciones recientes de Attin <sup>(409)</sup> y Christiansen, <sup>(410)</sup> identificaron IRA en el 17,5 %, (p = 0,003) y 27 %, (p = 0,012) en el primer año después de la QMTP. Ambos estudios demostraron que la disminución del FG se relaciona con una mayor mortalidad en el CM; (FG 30,6 ± 26,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; HR 1,74; IC 95,0 %: [1,24-2,44]); p = 0,003 y (FG 42,3 ± 35,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; HR 1,42; IC 95,0 %: [1,17-2,25]); p = 0,001, respectivamente.

Del mismo modo, Chanchaoentana y colaboradores <sup>(411)</sup> observaron un FG medio de 60,5 ± 33,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y un aumento del 18,0 % en la mortalidad específica por cada 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de reducción de la tasa de FG estimada. El riesgo fue significativamente mayor en las pacientes con FG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, (HR ajustado 1,27; IC 95,0 %: [1,00-1,60]), p < 0,0001.

Dong y colaboradores, <sup>(412)</sup> en estudio de FR en mujeres con CM identificaron inicialmente HTA 49,7 %, sobrepeso/obesidad 47,6 % y DM 12,8 % y un FG de  $96 \pm 13,9$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Sin embargo, una disminución de la tasa de FG  $\leq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a los 12 meses, (OR 0,73; IC 95,0 %: [0,51-1,04]; p = 0,087), no mostró asociación con el riesgo de CTX.

Estas investigaciones comprobaron que tras la QMTP se produce, casi de inmediato, una caída de la tasa de FG, pero no siempre se relaciona con el desarrollo de CTX por lo que se requiere profundizar en más investigaciones para comprender su verdadera influencia como variable de fuerza independiente.

La cardiopatía hipertensiva (cardptHTA) es la entidad más frecuente de las ECVC asociadas con la HTA. Es definida como una constelación de efectos provocados en el corazón por la elevación crónica de la presión arterial y se caracteriza por alteraciones geométricas estructurares, funcionales y bioquímicos donde destacan la HVI, el retardo en la relajación ventricular y elevación de las presiones de llenado de cavidades que provocan disfunción diastólica y en estadios más avanzados, dilatación y disfunción sistólica con signos de isquemia miocárdica y de alteraciones del ritmo cardíaco.

Las evidencias investigativas confirman a la cardHTA como un importante predictor de ICC, aun cuando la función sistólica del VI sea normal y no haya infarto de miocardio previo. Desde el punto de vista patogénico, es ampliamente conocido que la QMTP con antraciclinas provoca infiltración miocárdica directa, apoptosis, fibrosis, y necrosis, así como, alteraciones estructurales de vasos grandes y pequeños; proceso especialmente agravado por la HTA. <sup>(74, 75)</sup>

En el análisis multivariado la (cardptHTA) mostró asociación significativa independiente con el riesgo de CTX lo cual coincide, prácticamente, con todas las investigaciones consultadas. <sup>(413)</sup> Balmforth, <sup>(264)</sup> en análisis del estudio PARADIGM-HF, el 28,8 % de los pacientes presentaron ICC con función sistólica reducida de causa hipertensiva. A pesar de ello, no resultó un predictor independiente, (HR 0,87; IC 95,0 %: [0,75-1,02]); p = 0,11).

Por otra parte, en el estudio de Álvarez-Aliaga, <sup>(280)</sup> el modelo de riesgos proporcionales de Cox mostró una relación estadística significativa independiente entre la falta de control adecuado de la presión arterial (HR 2,02; IC 95,0 %: [1,65-2,46]); p < 0,005) y el estadio 2 de la HTA (HR 2,01; IC 95,0 %: [1,71-2,36]); p < 0,005 con el riesgo de cardptHTA.

De manera similar, en el metaanálisis de Han y colaboradores, <sup>(273)</sup> que incluyó 29 artículos sobre CM, se observó una asociación significativa entre HTA y un mayor riesgo de CTX, (RR 1,15; IC 95,0 %: [1,08-1,22]); p = 0,001 y cardptHTA tras QMTP en mujeres posmenopáusicas, (RR 1,20; IC 95,0 %: [1,09-1,31]); p = 0,012.

Entre tanto, en las series de Ohtsu, H., <sup>(286)</sup> y Anderson, C., <sup>(268)</sup> la cardptHTA mostró relación independiente con el riesgo de desarrollar ICC por CTX (OR ajustado 1,75; IC 95 %: [1,11-3,83]), p=0,0001 y (HR 2,48; IC 95 %: [2,10–2,93]), p=0,031, respectivamente.

De forma semejante, los sendos metaanálisis, Agha <sup>(414)</sup> y Jeyaprakash, <sup>(415)</sup> analizaron el riesgo de muerte por enfermedad cardíaca entre pacientes con CM en tratamiento con ANTc donde la mortalidad por ICC representó el 28,0 % y 33,0 %. En el análisis multivariado los cocientes de riesgos instantáneos de muerte por ICC de

etiología hipertensiva se incrementaron de forma significativa en más de cinco veces, (HR 5,0; IC 95,0 %: [4,57 - 5,55]);  $p < 0,001$  y (HR 5,4; IC 95,0 %: [3,5–7,3]);  $p = 0,066$ , respectivamente.

La HVI es la alteración de la geometría ventricular más frecuente en pacientes sometidos a QMTP; al relacionarse con fibrosis y remodelado cardiaco deviene en predictor importante de ICC con función sistólica preservada (ICFSp).<sup>(416)</sup> El análisis multivariado mostró relación independiente con el riesgo de CTX. En ese sentido, los resultados científicos sobre el tema son escasos y contradictorios.

Medenwald y colaboradores,<sup>(295)</sup> en el estudio prospectivo CARLA, determinaron que la HVI (41,6 %, IMvi  $126,5 \pm 6,4$  gr/m<sup>2</sup>,  $p = 0,018$ ), se asoció con la mortalidad general, (HR 1,73; IC 95,0 %: [1,26-2,36]). De forma similar Garg y colaboradores,<sup>(296)</sup> encontraron que HVI (34,9 %, (IMvi  $133,2 \pm 5,1$  gr/m<sup>2</sup>  $p = 0,006$ ) se relacionó con la mortalidad por todas las causas, (área bajo la curva 0,833),  $p < 0,001$ ). El modelo de regresión multivariado de Cox, predijo de forma independiente la mortalidad por ICFEp en comparación con los pacientes sin HVI, (HR 1,58; IC 95,0 %: [1,1-2,2]);  $p < 0,01$ .

En un estudio prospectivo, Neilan y colaboradores,<sup>(417)</sup> detectaron ICC en 37 %, (IMvi  $76 \pm 16$  gm/m<sup>2</sup>  $p = 0,33$  y en el modelo multivariado, la HVI se asoció a ICFEp, (OR 2,5; IC 95,0 %: [1,14-5,75]);  $p = 0,0001$ .

Paralelamente, la regresión de la HVI está relacionada con una menor incidencia de complicaciones CVC, sin embargo, su mecanismo no está bien definido.

Jordan y colaboradores,<sup>(418)</sup> utilizando la puntuación del cuestionario sobre vida con insuficiencia cardíaca de Minnesota, (MLHFQ; del inglés, Minnesota Living with Heart

Failure Questionnaire), a 6 meses después de iniciar QMTP con ANTc en CM, observaron una disminución del 5,0 % tanto en la FEVI ( $p < 0,0001$ ) como en la masa del VI ( $p = 0,03$ ), sin embargo, esta reducción no significó un riesgo independiente para comprometer la clase funcional y la calidad de vida en la ICC ( $r = 0,11$ ;  $p = 0,45$ ). (HR 0,77; IC 95,0 %: [0,41-1,8]);  $p = 0,061$ ). Estos resultados contradictorios requieren más investigación a fin de evaluar la relación de la HVI con la ICC por CTX.

El CM se asocia en un 10,0 a 20,0 % con DM tipo 2, no obstante, valores basales de hiperglucemia pueden observarse durante y después de la QMTP, independientemente de la historia previa de diabetes. La resistencia a la insulina y la insulinemia resultantes, son factores patogénicos involucrados en la apoptosis, la hipertrofia ventricular y el remodelado cardiaco, lo cual constituye un factor de riesgo cardiovascular.

El presente estudio avala que el descontrol glucémico incrementa el riesgo de CTX por QMTP, independientemente de los demás factores. Este resultado tiene explicación desde el punto de vista fisiopatológicos ya que la hiperglucemia condiciona la formación de productos avanzados de la glucosilación, la hiperactividad del complejo aldosa reductasa y proteína quinasa C, lo cual provoca disfunción endotelial y acelera el proceso aterosclerótico. <sup>(350)</sup>

El análisis multivariado identificó a valores de glucemia  $>5,4$  mmol/L como factor de riesgo predictor con influencia independiente para el desarrollo de CTX por QMTP.

Se coincide con la investigación de Li y colaboradores, <sup>(419)</sup> que detectaron un 52,0 % de incidencia de CTX en CM,  $p = 0,002$  y una influencia significativa de los

componentes individuales del SM en el pronóstico (RR 1,49; IC 95,0 %: [1,31-1,70]);  $p < 0,001$ ); en particular, la hiperglucemia reveló un mayor riesgo de muerte por todas las causas (RR 1,80;  $p < 0,001$ ). De igual forma, Zao y colaboradores, <sup>(420)</sup> identificaron la obesidad, la hipertensión y la diabetes (RR 1,33; IC 95,0 %: [1,19-1,30];  $p < 0,001$ ) como factores de riesgo asociados al CM y sugirieron que los valores de glucemia en ayunas superior a 5,6 mmol/L tuvieron el doble de riesgo de padecer ICC (RR 2,01; IC 95,0 %: [1,55-2,60]);  $p < 0,001$ ).

Así mismo, en el registro ARGENT-AM-STEMI, <sup>(421)</sup> la mortalidad global fue de 8,8 % y los valores de glucemia  $> 136$  mg/dL ( $> 7,5$  mmol/L) resultó un fuerte predictor para ICC, (OR 2,14; IC 95,0 %: [1,05-4,38]);  $p = 0,01$  y muerte, (OR 20; IC 95,0 %: [7,70-51,98]);  $p < 0,001$ .

Por su parte, en el metaanálisis de Zhang y colaboradores, <sup>(422)</sup> la hiperglucemia (OR 2,17; IC 95,0 %: [1,50-3,15]);  $p < 0,0001$ , fue de los principales FR independientes de CTX inducida por ANTc en el CM.

La presente investigación coincide con estos estudios que identificaron los valores basales de glucemia como el mejor indicador metabólico de alto riesgo para predecir CTX, aunque serían convenientes más investigaciones para contar con información más convincente.

La DiAI es señalada como un fuerte predictor de disfunción sistodiastólica al relacionarse con HVI, aumento de las presiones en las cavidades izquierdas y FA. <sup>(305,423)</sup> En el análisis multivariado resultó un predictor independiente de CTX inducida por QMTP, lo que coincide con la interesante investigación de Sandamali y colaboradores, <sup>(424)</sup> que detectaron CTX precoz en 21,0 % y DiAI (31,9 %; área AI

22,6 ± 6,3 cm<sup>2</sup>); p < 0,005, relacionada significativamente con disfunción sistólica (FEVI 53,8 ± 6,62 %), p = 0,0029 y disfunción diastólica (E/e' 19,1 ± 4,37), p = 0,0013.

Del mismo modo el estudio de Park, <sup>(425)</sup> con una incidencia de CTX del 18,1 %, la DiAI, comprobada por disminución de la tensión longitudinal auricular máxima, resultó un predictor independiente de riesgo de CTX, (15,0 ± 4,7 frente a 8,9 ± 3,2 %, p < 0,001), mostrando una mejor sensibilidad 76,9 % y especificidad 81,4 % para predecir la futura CTX.

De forma semejante, el valor predictivo que tiene la estimación del diámetro auricular fue confirmada en la investigación de Bergamini y colaboradores, <sup>(426)</sup> al tiempo que detectaron CTX en 14,8 %, identificaron que la probabilidad prevista de desarrollar CTX aumentó progresivamente, en paralelo con los valores de DiAI > 20 cm<sup>2</sup> (8,6 %), (HR 1,34; IC 95,0 %: [1,03-1,82]); p = 0,03 y del volumen AI de > 5 mL/m<sup>2</sup>, (OR 1,26; IC 95,0 %: [1,13-1,97]); p = 0,04.

Por otra parte, la revisión sistemática y metaanálisis de Siddiqui y colaboradores, <sup>(427)</sup> mostró resultados contradictorios al identificar a la DiAI como predictor ecocardiográfico independiente (HR 1,46; IC 95,0 %: [1,34-1,58]); p < 0,001; sin embargo, los resultados combinados no demostraron una asociación significativa entre la reducción de la FEVI, (HR 1,48; IC 95,0 %: [0,96-2,27]); p = 0,072) con la predicción de CTX sintomática. Se necesitarán otros estudios para esclarecer esta conclusión.

### 3.2.2 Construcción y validación del índice de predicción de cardiotoxicidad por quimioterapia en el cáncer de mama

En los últimos años el desarrollo de la Cardiooncología ha ido en ascenso vertiginoso mostrando excelentes resultados. Si bien es cierto que los criterios diagnósticos de CTX han sido perfeccionados, los objetivos de prevención y de vigilancia de dosis terapéutica se han tornado más estrictos, por lo que son necesarias implementar estrategias de búsqueda de herramientas basadas en FR para predecir la CTX. (428-430)

Los índices de predicción tienen como objetivo identificar pacientes con mayor riesgo y ofrecer estrategias terapéuticas y de seguimiento. Deben aportar valor pronóstico independiente y proporcionar categorías de riesgos significativas para ser validado mediante estudios clínicos bien diseñados y superar los controles de calidad requeridos en cada caso particular. El índice, al contener variables ampliamente disponibles, se caracterizará por la factibilidad y rápida aplicabilidad. El resultado final será fácilmente interpretable por el clínico e impactará favorablemente en la toma de decisiones clínicas. (431)

En base a estas consideraciones, el índice que se propone en el presente estudio es específico para el paciente con CM en tratamiento con QMTP. Asimismo, los puntos de corte de las variables biológicas utilizados en la construcción son específicos para esta enfermedad.

Durante el proceso de construcción, la evaluación como prueba diagnóstica, confirma que este índice, tiene una buena capacidad para predecir la aparición de CTX. Los valores elevados de sensibilidad, especificidad e índice de validez obtenidos por la

escala, confirman estos resultados. De igual forma, es importante resaltar que los valores predictivos positivos y negativos altos obtenidos, indican que el índice consigue distinguir correctamente a los individuos con CTX de aquellos sin esta enfermedad.

Los datos derivados de la valoración de los expertos avalan que la validez de presentación y contenido del índice que se sugiere, es adecuada. En este resultado influyó que los componentes del índice están claramente definidos, la factibilidad de obtención de los datos y el contenido son razonables y comprensibles.

La relación entre las categorías del índice que se propone con el riesgo de CTX demostró la validez de construcción de este instrumento. La mayor morbilidad estuvo representada en los sujetos clasificados con riesgo alto y muy alto, lo cual refleja que el índice clasifica con exactitud el riesgo de desarrollar la CTX por QMTP en pacientes con CM.

El autor de la presente investigación asume con responsabilidad que estos resultados están muy implicados con el valor patogénico de los factores de riesgo identificados.

La validez de criterio del índice que se propone se confirmó al encontrar una relación estadísticamente relevante (coeficiente Eta = 0,663) entre las categorías del índice sugerido.

En la actualidad, los modelos predictivos de CTX disponibles no estiman, de forma conjunta el riesgo CVC y la CTX por QMTP precoz, <sup>(17)</sup> son de índole pronóstico y estiman el riesgo de CTX a un plazo tan largo como 10 años; así mismo, las

herramientas tradicionales subestiman el riesgo asociado al tratamiento del cáncer y en muchos casos, no han mostrado su utilidad clínica. <sup>(432)</sup>

Huetting y colaboradores, <sup>(433)</sup> realizaron una revisión sistemática que incluyó 922 modelos predictivos publicados entre 2010 y 2020, los cuales predijeron mortalidad (45,0 %), recurrencia (24,0 %), compromiso de los ganglios linfáticos (15,0 %), eventos adversos (6,0 %), respuesta al tratamiento (6,0 %) u otros resultados (4,0 %).

Si bien el estudio incluyó un número significativo de modelos, solamente en nueve de ellos se consideraron las complicaciones cardiovasculares por QMTP y los predictores fueron: edad (89,0 %), tipo de QMTP (33,0 %), IMC (22,0 %), tamaño del tumor (11,0 %) y la cirugía (11,0 %); sin embargo, el 95,0 % de los modelos contenían un riesgo de sesgo alto al observar una superposición sustancial en las variables predictoras y la mayoría mostró fallas metodológicas durante el desarrollo y/o validación del modelo.

Recientemente, Kaboré y colaboradores <sup>(434)</sup> publicaron una revisión sistemática que incluyó 590 artículos que desarrollan o validan un modelo de predicción para CTX en mujeres con CM; en ella se identificó siete estudios de modelos pronósticos con adecuada capacidad discriminativa, medida por el área bajo la curva COR o estadístico c, la cual varió de 0,70; (IC 95,0 %: [0,62-0,77]) a 0,87; (IC 95,0 %: [0,77-0,96]).

Los predictores más comunes identificados incluyeron la edad, FEVI de referencia, HTA y diabetes mellitus. Sin embargo, se consideró que el 57,0 % de los modelos desarrollados estaban en alto riesgo de sesgo debido a problemas de análisis, en

particular por el tamaño de la muestra, el empleo insuficiente de los datos y no presentar estadísticas de desempeño apropiadas.

Al no existir una escala propia estimar el riesgo de CTX, el documento de consenso y recomendaciones de Cardiooncohematología de la Sociedad Española de Cardiología, recomienda evaluar el riesgo CVC de CTX con la escala de evaluación sistemática del riesgo coronario, SCORE; (del inglés, Systematic Coronary Risk Evaluation), <sup>(17)</sup> antes de iniciar el tratamiento utilizando parámetros, tales como, edad, tabaquismo, presión arterial y cifras de colesterol; sin embargo, esta escala está validada para la población europea y no son aplicables para América Latina (Figura 6).

Este autor toma posición en favor del índice validado porque es específico de pacientes con cáncer e incluye variables electrocardiográficas y ecográficas nunca aplicadas en estas pacientes con resultados satisfactorios.

Algunas escalas mostraron resultados de alcance limitado al estimar el riesgo CVC global, en ese sentido el grupo de trabajo y colaboración en riesgo cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología, recomendó el SCORE2, <sup>(118)</sup> utilizando variables como, tabaquismo, con presión arterial sistólica, colesterol total, y HDL-c, mostró una capacidad discriminativa moderada, con estadístico  $c = 0,67$ ; (IC 95,0 %: [0,65-0,68]) y solo evaluó la capacidad predictiva a 10 años (Figuras 7 y 8).

Esta escala no contempla el análisis de variables importantes con fuerte valor patogénico para el desarrollo de ECVC como son, la anemia, hipertrofia ventricular izquierda, filtrado glomerular, función sistodiastólica ventricular y fibrilación auricular

por lo que asumimos que el índice propuesto tiene mayor fuerza predictiva y aplicabilidad para predecir CTX precoz por QMTP en pacientes con CM.

Otras investigaciones mostraron resultados de alcance limitado al incluir una muestra pequeña, no representativas. El estudio de Esteban y colaboradores <sup>(435)</sup> identificaron CTX en el 22,8 % de los casos y tuvieron en la edad más joven, al valor medio de la FEVI  $39,4 \pm 9,2$  % y un menor tiempo desde la QMTP hasta el diagnóstico ICC, a las variables predictoras de influencia independiente de CTX en su serie, exhibiendo una excelente capacidad discriminativa al mostrar un área bajo la curva COR 0,914.

Los elementos de referencia estadística del actual índice, dado por su mayor capacidad de predicción, mayor seguridad y eficiencia pronóstica, además de su consistencia interna (cuantificada por medio del coeficiente Alfa de Cronbach), demuestran su factibilidad y seguridad para su empleo en la práctica asistencial.

Nuestros resultados difieren de otros estudios predictivos de probada utilidad para la enfermedad cardiovascular global, pero de resultados muy discretos, tal es el caso de McKay y colaboradores, <sup>(436)</sup> que utilizando datos de pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria, cerebrovascular, periférica y/o aórtica (ASCVD), del enlace de datos de investigación de práctica clínica, identificaron que la calibración y la discriminación logradas por el modelo SMART no fueron diferentes al desempeño en la validación interna, Harrell's estadístico  $c = 0,63$ , y el rendimiento del modelo fue más débil con una predicción insuficiente del riesgo, estadístico  $c = 0,55$ .

Finalmente, la investigación de Lyon y colaboradores, <sup>(39, (437)</sup> proponen un modelo predictivo a largo plazo, diseñado en conjunto por la Asociación Internacional de Insuficiencia Cardíaca/ Sociedad internacional de Cardiooncología, llamada proforma

HFA-ICOS; (del inglés, Heart Failure Association/International Cardio-Oncology Society, fácil de usar y basado en la evidencia clínica para estratificar el riesgo de los pacientes oncológicos antes de recibir QMTP (Figura 9).

La evidencia científica muestra que los resultados tras la validación de la herramienta HFA-ICOS expone resultados inconsistentes. Por una parte, en la investigación de Battisti, <sup>(438)</sup> (n = 931), la puntuación HFA-ICOS identifica adecuadamente a los pacientes en alto riesgo de CTX, estadístico c = 0,671; (IC 95,0 %: [0,53- 0,79]) y en la serie de Cronin, <sup>(439)</sup> (n = 507), se determinó que la proforma HFA-ICOS tiene un poder moderado para predecir la CTX, área bajo la curva COR = 0,643; (IC 95,0 %: [0,51- 0,76]), en ambos casos en mujeres con CM HER2 positivo en tratamiento con trastuzumab.

En base a los resultados, el índice propuesto por este investigador es mucho más integrador al incluir otras variables predictivas importantes y fácilmente disponibles, tales como, valores de la HgB, la cardiopatía hipertensiva, la fibrilación auricular, la prolongación del IQTc, el DiAI y el IMvi.

Además, es aplicable fácilmente, económico, aporta categorías de riesgos con un rendimiento aceptable y puede tener un impacto positivo en la evaluación de riesgo previo al tratamiento antineoplásico y en el resultado final del paciente.

#### Limitaciones del estudio

La presente investigación enfrenta limitaciones dadas por la imposibilidad de acceder a investigaciones de alta tecnología que favorezcan la detección de cambios incipientes de la FEVI sugerente de CTX asintomática; en ese sentido, la escasa

disponibilidad y el elevado costo de la resonancia magnética nuclear cardiaca limitaron el uso.

Si bien la técnica ecocardiográfica de deformación global longitudinal, SGL; (del inglés, Strain Global Longitudinal), identifica de manera precoz la deformación miocárdica que traduce cambios sutiles en la función ventricular, la disponibilidad de un equipo de ecocardiograma que cuente con estas prestaciones es bien limitada en los países en vías de desarrollo.

Por último, la no disponibilidad de biomarcadores cardiacos, (Troponinas y Péptido Natriurético Cerebral), imposibilitó detectar la isquemia celular y los estados de sobrecarga de volumen lo cual es indicador de presiones de llenado aumentadas por disfunción ventricular izquierda en fase subclínica.

No obstante, estas limitaciones, la gran mayoría de las investigaciones consultadas hacen referencia al hecho que una buena evaluación clínica, las investigaciones de la analítica hemoquímica, el electrocardiograma y la ecocardiografía transtorácica convencional mantiene su total vigencia para detectar CTX precoz por QMTP en el cáncer de mama.

Tabla 1. Caracterización de la muestra. Variables cualitativas. n = 629

VARIABLES	CATEGORÍA	NÚMERO	(%)
Tabaquismo	SÍ	168	26,7
	NO	461	73,3
Diabetes mellitus	SÍ	126	20,0
	NO	503	80,0
Hipertensión arterial	SÍ	346	55,1
	NO	283	44,9
Cardiopatía hipertensiva	SÍ	211	33,5
	NO	418	66,5
Dislipidemia	SÍ	179	28,4
	NO	450	71,6
Disfunción diastólica	SÍ	372	59,1
	NO	257	40,9
Obesidad	SÍ	211	33,5
	NO	418	66,5
Fibrilación auricular	SÍ	41	6,5
	NO	588	93,5

Tabla 2. Caracterización de la muestra. Variables cuantitativas. n = 629

VARIABLES	Mínimo	Máximo	Media	*DE	Mediana
Edades (años)	24	91	60,2	12,6	60,0
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	0,8	3,3	1,8	0,3	1,79
Glucemia (mmol/L)	2,5	25,0	5,4	2,1	5,0
Creatinina (µmol/L)	44,8	395,0	82,7	21,7	79,7
Colesterol (mmol/L)	2,5	8,0	4,7	1,1	4,6
Triglicéridos (mmol/L)	0,6	6,3	1,7	0,8	1,6
Ácido úrico (µmol/L)	115,5	663,1	298,8	93,4	292,4
Hemoglobina (g/L)	82,4	177,0	123,5	13,4	122,5
Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	14,0	124,0	68,4	13,4	68,0
Grasa epicárdica (mm)	2,0	18,1	6,9	2,9	7,0
Intervalo QTc (ms)	218	587	388,0	54,4	387,0

Leyenda: DE (desviación estándar)

Tabla 3. Análisis de las variables cualitativas en las muestras de construcción y validación.

n = 629

Variables	Construcción n = 327		Validación n= 302		*p
	Número	%	Número	%	
Tabaquismo	98	58,3	70	41,7	0,112
Diabetes mellitus	67	53,2	59	46,8	0,839
Hipertensión arterial	188	54,3	158	45,7	0,091
Cardiopatía hipertensiva	123	58,3	88	41,7	0,016
Dislipidemia	102	57,0	77	43,0	0,279
Obesidad	131	62,1	80	37,9	0,001
Disfunción diastólica	187	50,3	185	49,7	0,042
Fibrilación auricular	22	53,7	19	46,3	0,947

\* Ji Cuadrado de Pearson ( $p < 0,0001$ )

Tabla 4. Comparación de las medias de las variables cuantitativas entre las muestras de construcción y de validación. n = 629

VARIABLES	Muestras	Media	*DE	Desviación error promedio	†p
Índice de masa ventricular izquierda (gr/m <sup>2</sup> )	Construcción	126,01	35,53	1,96	0,417
	Validación	177,82	36,80	2,11	
Glucemia (mmol/L)	Construcción	5,55	2,40	0,13	0,221
	Validación	5,35	1,86	0,11	
Creatinina (µmol/L)	Construcción	82,32	15,48	0,86	0,142
	Validación	83,17	27,02	1,55	
Colesterol (mmol/L)	Construcción	4,82	1,11	0,06	0,605
	Validación	4,65	1,150	0,06	
Triglicéridos (mmol/L)	Construcción	1,78	0,88	0,04	0,338
	Validación	1,72	0,85	0,05	
Ácido úrico (µmol/L)	Construcción	303,79	96,58	5,34	0,592
	Validación	293,44	89,73	5,16	
Hemoglobina (g/L)	Construcción	123,80	13,71	0,75	0,505
	Validación	123,36	13,25	0,76	
Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Construcción	68,14	12,97	0,71	0,627
	Validación	68,79	13,98	0,80	
Grasa epicárdica (mm)	Construcción	6,90	2,60	0,13	0,561
	Validación	6,60	2,30	0,11	
Edades (años)	Construcción	60,09	12,93	0,71	0,455
	Validación	60,50	12,37	0,71	
Intervalo QTc (ms)	Construcción	382,96	56,92	3,14	0,50
	Validación	393,60	51,19	2,94	

La †p se calculó por el estadígrafo de Mann Whitney (no paramétrico) debido a la asimetría en la distribución de la variable.

En el resto de las variables la p se calculó con el estadígrafo t de Student.

\* DE (desviación estándar).

Tabla 5. Caracterización global de la muestra. Variables ecocardiográficas. n = 629

VARIABLES	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	Mediana
Diámetro aurícula izquierda (mm)	17,0	46,0	28,0	4,6	27,0
Diámetro telediastólico del VI (mm)	32,0	68	57,7	5,9	43,0
Volumen diastólico final del VI (mL)	50,0	200	95,7	23,6	92,0
Volumen de eyección sistólico (mL)	32,0	112	64,0	13,5	62,0
FEVI (%)	28,0	86	67,7	9,0	68,8
Patrón diastólico VI (Cociente E/A) (cm/seg)	0,3	8,6	1,2	0,9	0,88
Presión pulmonar media (mmHg)	2,9	49,7	20,1	8,8	17,8
Índice de masa ventricular izquierda (gr/m <sup>2</sup> )	31,5	285,4	122,0	36,3	188,0

Leyenda: VI ventrículo izquierdo; FEVI fracción de eyección ventricular izquierda.

Tabla 6. Caracterización global de la muestra. Variables ecocardiográficas. n = 629

VARIABLES	CTX n=112 Media	DE	No CTX n=517 Media	DE	t	p
Diámetro aurícula izquierda (mm)	38,8	5,2	27,3	4,2	20,45	0,000
Diámetro telediastólico del VI (mm)	55,3	8,6	43,0	5,0	16,72	0,000
Volumen diastólico final del VI (mL)	137,0	29,2	93,1	19,2	16,18	0,000
Volumen de eyección sistólico (mL)	56,3	13,0	65,6	13,5	5,39	0,000
FEVI (%)	44,5	8,6	69,8	6,57	28,39	0,000
Patrón diastólico VI (Cociente E/A) (cm/seg)	1,98	1,7	1,12	0,68	7,28	0,000
Presión pulmonar media (mmHg)	37,0	8,1	19,6	8,15	16,62	0,000
Índice de masa ventricular izquierda (gr/m <sup>2</sup> )	121,6	36,3	123,1	33,8	0,34	0,733

Leyenda: VI ventrículo izquierdo; FEVI fracción de eyección ventricular izquierda.

Tabla 7. Resultados del análisis bivariado de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos. n = 327

Variables	CTX n=67		No CTX n=260		RR	IC 95,0 %	p
	Nº	%	Nº	%			
Dislipidemia	43	42,2	59	57,8	3,9	2,5 - 6,1	0,000
Antecedentes de HTA	56	29,8	132	70,2	3,7	2,0 - 6,9	0,000
Antecedentes de diabetes mellitus	28	41,8	39	58,2	2,7	1,8- 4,1	0,000
Tabaquismo	36	36,7	62	63,3	2,7	1,7 - 4,1	0,000
Edad ≥ 65 años	35	30,4	80	48,3	2,5	1,3 - 3,0	0,011
Obesidad	37	28,2	94	71,8	1,8	1,2 - 2,8	0,004
Superficie corporal ≥ 1,8 m <sup>2</sup>	38	24,1	120	75,9	1,4	0,9 - 2,1	0,080

Leyenda: CTX cardiotoxicidad, IC intervalo de confianza, HTA hipertensión arterial, RR riesgo relativo, significación p< 0,005.

Tabla 8. Resultados del análisis bivariado de los factores cardiovasculares no clásicos. n = 327

Variables	CTX n=67		No CTX n=260		RR	IC 95,0 %	p
	Nº	%	Nº	%			
Fibrilación auricular	16	72,7	6	27,3	4,3	3,0 - 6,2	0,000
Intervalo QTc $\geq$ 470 ms	45	36,0	80	64,0	3,3	2,0 - 5,2	0,000
Disfunción diastólica	54	28,9	133	71,1	3,1	1,7 - 5,4	0,000
Cardiopatía hipertensiva grado 2	43	35,0	80	65,0	2,9	1,9 - 4,6	0,000
Índice de masa ventricular izquierda $\geq$ 120 gr/m <sup>2</sup>	48	30,2	111	69,8	2,6	1,6 - 4,3	0,000
Diámetro aurícula izquierda $\geq$ 36 mm	46	29,7	109	70,3	2,4	1,5 - 3,8	0,000
Grasa epicárdica $\geq$ 7 mm	34	23,4	111	76,6	1,2	0,8 - 1,9	0,148

Tabla 9. Resultados del análisis bivariado de las variables analíticas. n = 327

Variables	CTX n=67		No CTX n=260		RR	IC 95 %	p
	Nº	%	Nº	%			
Hemoglobina $\leq$ 100 g/L	19	73,1	7	26,9	4,5	3,2 - 6,4	0,000
Filtrado glomerular < 70 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	50	26,7	137	73,3	2,2	1,3 - 3,6	0,001
Glucemia $\geq$ 5,4 (mmol/L)	37	30,1	86	69,9	2,0	1,3 - 3,1	0,001
Creatinina $\geq$ 90,0 ( $\mu$ mol/L)	27	28,1	69	71,9	1,6	1,0 - 2,4	0,021
Ácido úrico ( $\geq$ 370 $\mu$ mol/L)	27	18,0	123	82,0	0,7	0,5 - 1,2	1,187

Tabla 10. Modelo de regresión logística multivariado. Resultados del ajuste del modelo con todas las variables que constituyeron factores de riesgo en el análisis bivariado.

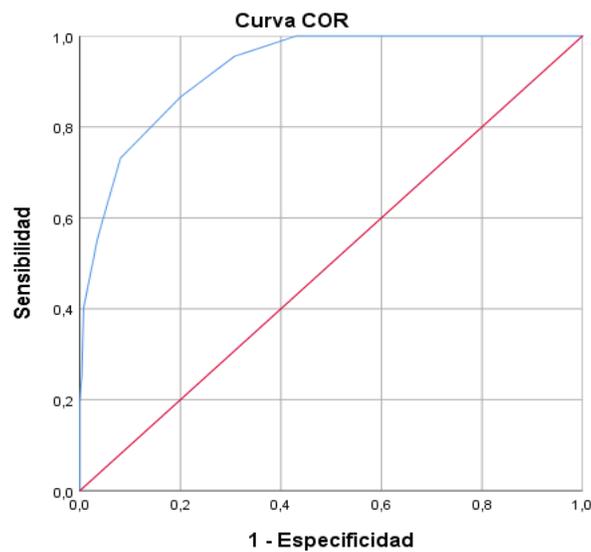
Variables	$\beta$	Error estándar	Sig.	Exp ( $\beta$ )	95,0 % C.I. para Exp( $\beta$ )	
					Inferior	Superior
Fibrilación auricular	3,10	0,80	0,000	22,23	4,60	107,38
Hemoglobina (g/L)	2,70	0,73	0,000	14,95	3,57	62,50
Dislipidemia	1,74	0,42	0,000	5,74	2,49	13,23
Intervalo QTc (ms)	1,71	0,41	0,000	5,55	2,44	12,62
Tabaquismo	1,57	0,42	0,000	4,83	2,12	11,02
Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	1,50	0,47	0,002	4,49	1,77	11,39
Cardiopatía hipertensiva	1,41	0,41	0,001	4,11	1,81	9,31
Índice de masa ventricular izquierda (gr/m <sup>2</sup> )	0,91	0,42	0,033	2,49	1,07	5,77
Glucemia (mmol/L)	0,87	0,41	0,034	2,40	1,07	5,38
Diámetro aurícula izquierda (mm)	0,84	0,42	0,048	2,31	1,09	5,32
Constante	-25,54	3,57	0,000	0,000		

Prueba de Hosmer y Lemeshow:  $X^2 = 6,06$  grado de libertad: 8  $p = 0,640$

Tabla 11. Capacidad predictiva del índice para la cardiotoxicidad. Proceso de construcción.

Índice

Ítems	Ponderación	
	Presente	Ausente
Fibrilación auricular	3	0
Hemoglobina $\leq$ 100 g/L	3	0
Dislipidemia	2	0
IQTc $\geq$ 470 ms	2	0
Tabaquismo	2	0
Filtrado glomerular $<$ 70 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	2	0
Cardiopatía hipertensiva grado 2	1	0
Índice de masa ventricular izquierda $\geq$ 120 gr/m <sup>2</sup>	1	0
Diámetro aurícula izquierda $\geq$ 36 mm	1	0
Glucemia $\geq$ 5,4 mmol/L	1	0
Total	18	0
Categorías de riesgo	Pacientes	Morbilidad
Categoría I: riesgo bajo (0-2 puntos)	65	0 (0,0 %)
Categoría II: riesgo moderado (3-5 puntos)	118	3 (2,5 %)
Categoría III: riesgo alto (6-9 puntos)	115	37 (32,8 %)
Categoría IV: riesgo muy alto (10 -18 puntos)	29	27 (93,1 %)
Total de pacientes	327	20,49 %



Área bajo la curva COR	Desviación Error	p	95,0 % de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,927	0,015	0,000	0,898	0,957

Figura 1. Capacidad discriminativa. Proceso de construcción.

Tabla 12. Relación entre las categorías del índice con el riesgo de cardiotoxicidad.

Validez de construcción

Categoría del índice	Cardiotoxicidad		Total
	Sí	No	
Categoría I: riesgo bajo (0-2 puntos)	0	65	65
Categoría II: riesgo moderado (3-5 puntos)	3	115	118
Categoría III: riesgo alto (6-9 puntos)	37	78	115
Categoría IV: riesgo muy alto (10 -18 puntos)	27	2	29
Total	67	260	327

Coefficiente Eta: 0,663

Tabla 13. Capacidad predictiva del índice para la cardiotoxicidad.

Proceso de construcción. Validación interna.

		IC 95,0 %	
Aspectos	Valor	Inferior	Superior
Sensibilidad (%)	80,30	77,81	82,79
Especificidad (%)	99,23	97,98	100,00
Índice de validez (%)	87,16	83,38	90,94
Valor predictivo + (%)	93,10	82,16	100,00
Valor predictivo - (%)	86,58	82,54	90,62
Prevalencia (%)	20,49	15,96	25,02

Punto de corte 9

Tabla 14. Validez de contenido según opiniones de expertos.

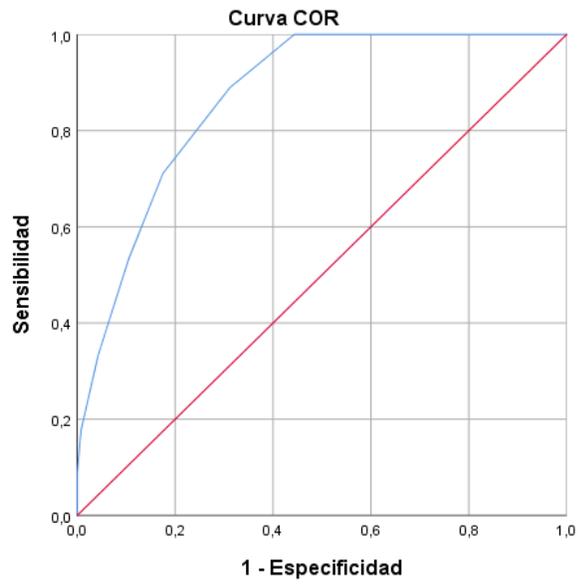
Someter los componentes del índice para predecir la cardiotoxicidad.

Contenido	Índice para predecir la cardiotoxicidad					
	Nada		Moderado		Mucho	
	n	%	n	%	n	%
Razonable y comprensible	0	0	2	20	8	80
Sensible a variaciones del fenómeno que se mide	0	0	3	30	7	70
Suposiciones básicas justificables	0	0	2	20	8	80
Componentes claramente definidos	0	0	3	30	7	70
Derivable de datos factibles de obtener	0	0	3	30	7	70

Tabla 15. Valores promedios alcanzados en el índice en los pacientes con y sin cardiotoxicidad. Proceso de construcción.

Índice de cardiotoxicidad	Media	*DE	Desviación Error	t de Student	p
Sí	9,35	2,82	0,34	15,38	0,000
No	4,23	2,32	0,14	13,71	

\*DE desviación estándar



Área bajo la curva

Área bajo la curva COR	Desviación Error	p	95,0 % de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,871	0,023	0,000	0,826	0,915

Figura 2. Capacidad discriminativa. Proceso de validación.

Tabla 16. Comparación entre morbilidad observada y esperada en el índice propuesto para la cardiotoxicidad. Proceso de validación. Calibración.

Pasos	Cardiotoxicidad		No Cardiotoxicidad		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	0	0,124	44	43,876	44
2	0	0,165	23	22,835	23
3	0	0,371	28	27,629	28
4	0	0,556	29	28,444	29
5	0	0,690	27	26,310	27
6	0	1,463	31	29,537	31
7	6	2,552	25	28,448	31
8	8	5,404	22	24,596	30
9	11	12,244	19	17,756	30
10	20	21,432	9	7,568	29

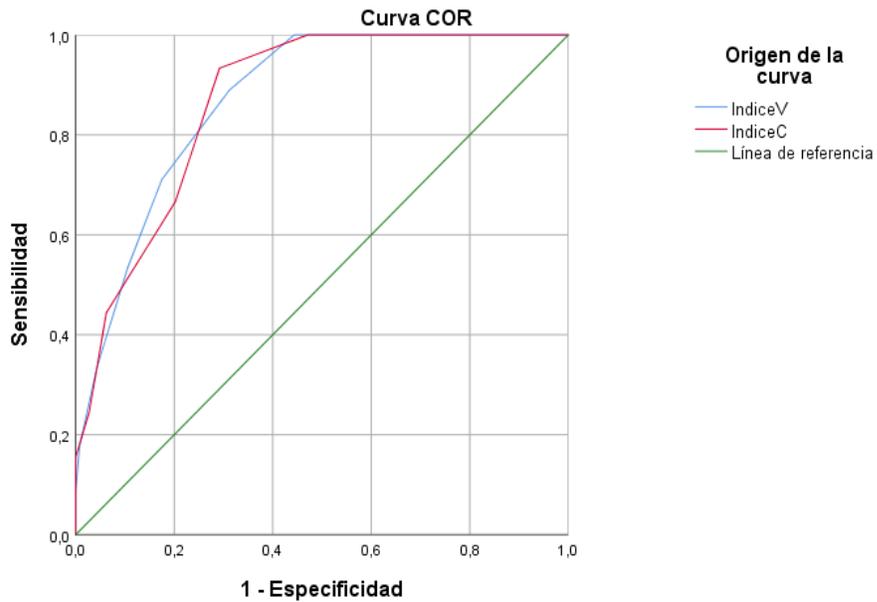
Prueba de Hosmer y Lemeshow:  $X^2 = 10,65$  grado de libertad: 8  $p = 0,222$

Tabla 17. Relación entre el nuevo índice y el índice SCORE2 para el riesgo de cardiotoxicidad. Validez de criterio.

	Índice de cardiotoxicidad Categorías	Índice SCORE2				Total
		1,00	2,00	3,00	4,00	
1,00	Categoría I: riesgo bajo (0-2 puntos)	72	21	0	0	93
2,00	Categoría II: riesgo moderado (3-5 puntos)	7	81	44	0	132
3,00	Categoría III: riesgo alto (6-9 puntos)	0	4	55	14	73
4,00	Categoría IV: riesgo muy alto (10-18 puntos)	0	0	0	4	4
	Total	79	106	99	18	302

SCORE2 Systematic Coronary Risk Evaluation

Tau-b de Kendall = 0,784      p = 0,000



Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba	Área	Desviación Error <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95,0 % de IC asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Índice V Validado	0,871	0,023	0,000	0,826	0,915
Índice C SCORE2	0,869	0,022	0,000	0,825	0,913

Figura 3. Curva COR (Característica Operativa del Receptor). Comparación de la capacidad de predicción del nuevo índice y el índice SCORE2 para el riesgo de cardiotoxicidad. Proceso de validación.

IC intervalo de confianza

SCORE2 Systematic Coronary RiskEvaluation2

Tabla 18. Elementos de la consistencia interna para el índice propuesto.

Proceso de construcción.

VARIABLES	Correlación total de elementos corregida	Correlación múltiple al cuadrado	Alfa de Cronbach si el elemento se ha suprimido
Índice de masa ventricular izquierda (gr/m <sup>2</sup> )	0,79	0,20	0,70
Tabaquismo	0,68	0,17	0,68
Intervalo QTc máximo (ms)	0,51	0,18	0,67
Glucemia (mmol/L)	0,50	0,16	0,67
Diámetro de aurícula izquierda (mm)	0,48	0,17	0,67
Fibrilación auricular	0,48	0,22	0,63
Cardiopatía hipertensiva	0,47	0,20	0,69
Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,47	0,11	0,68
Hemoglobina (g/L)	0,45	0,28	0,65
Dislipidemia	0,36	0,29	0,70

Coeficiente alfa de Cronbach: 0,71

Alfa de ítems estandarizados: 0, 71

## **CONCLUSIONES**

## **CONCLUSIONES**

1. La presencia de fibrilación auricular, valores de hemoglobina menor de 100 g/L, dislipidemia, intervalo QTc, tabaquismo, filtrado glomerular, cardiopatía hipertensiva, índice de masa ventricular izquierda, glucemia y dilatación de la aurícula izquierda constituyen los factores con mayor influencia en el desarrollo de cardiotoxicidad por quimioterapia en el cáncer de mama.
2. El índice creado y validado, a partir de los factores de riesgo, permite predecir, con una confiabilidad y discriminación adecuadas el desarrollo de la cardiotoxicidad por quimioterapia en el cáncer de mama.

## **RECOMENDACIONES**

## **RECOMENDACIONES**

1. Considerar, tanto a nivel primario como en la evaluación multidisciplinaria del nivel secundario, previo al tratamiento antineoplásico, los factores de riesgo identificados para prevenir la aparición de la cardiotoxicidad por quimioterapia.
2. Incluir el índice como parte de la estratificación del riesgo cardiovascular en los pacientes con cáncer de mama previo al tratamiento quimioterápico, de modo que contribuya a establecer estrategias de cardioprotección en las pacientes con más alto riesgo de complicaciones cardiovasculares.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(1):5-29. DOI:10.3322/caac.21254
2. Mallin K, Browner A, Palis B, McCabe R, Nogueira L, Yabroff R, et al. Incident cases captured in the national cancer database compared with those in U.S. population based central cancer registries in 2012-2014. *Ann Surg Oncol.* 2019; 26(6):1604-1612.  
DOI: 10.1245/s10434-019-07213-1
3. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022 Jan 31; 43(4):280-299.  
DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674.
4. De Santis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(4):252-71.DOI:10.3322/caac.21235
5. Millier KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022; 72:000-000.  
DOI.org/10.3322/caac.21731
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataraml, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660

7. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez-Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, 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). *Eur Heart J.* 2016; 37(36):2768-2801.  
DOI:10.1093/eurheartj/ehw211
8. Spallarossa P, Maurea N, Cadeddu C, Madonna R, Mele D, Monte I, et al. A recommended practical approach to the management of anthracycline-based chemotherapy cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016; 17 Suppl 1: e84-e92.  
DOI: 10.2459/JCM.0000000000000381.
9. Herrmann J, López-Fernández T, Lyon AR. Year in cardiovascular medicine: cardio-oncology 2020-21. *Eur Heart J.* 2022; ehab891.  
DOI:10.1093/eurheartj/ehab891
10. Johnson CB, Davis MK, Law A, Sulpher J. Shared risk factors for cardiovascular disease and cancer: implications for preventive health and clinical care in oncology patients. *Can J Cardiol.* 2016; 32(7):900-907. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.04.008
11. Anuario Estadístico de Cuba 2019. La Habana, 2020: Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. [Internet] 2020. [citado 08 de marzo 2021]. Disponible en:  
<https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>

<https://temas.sld.cu/estadisticassalud>

12. Anuario Estadístico de Cuba 2021. La Habana, 2022: Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. [Internet] 28 de junio 2022. [citado 05 de noviembre 2022]. Disponible en:

<https://instituciones.sld.cu/socientificas/2022/09/15/anuario-estadistico-de-cuba-2021/>

<http://www.onei.gob.cu/node/18491>

13. Prohías-Martínez JA, Luperon-Loforte D, López-Gutiérrez A, Claro-Valdés R. Servicio de cardiooncología en un hospital terciario: Experiencia del Hospital Hermanos Ameijeiras. Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular [Internet]. 2020 [citado 13 Ago 2022]; 26 (3): e938. Disponible en:

<http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/938>

DOI:10.1016/j.cjca.2016.04.008

14. How Common Is Breast Cancer? American Cancer Society. Cancer.org|1.800.227.2345 [Internet] March 1, 2022 [cited August 08, 2022]. Available from:

<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>

<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8577.00.pdf>

15. López Fernández T. Hasta un 20 % de los pacientes oncológicos tiene que modificar o suspender su tratamiento por complicaciones cardiovasculares. II Congreso Virtual de las Sociedad Española de Cardiología (SEC), eCardio18. 12-16 de febrero 2018. Simposio Internacional de Cardiooncología. [Internet] 2018. [Citado: 21 nov 2020]. Disponible en:

<https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/9276-hasta-un-20-de-los-pacientes-oncologicos-tiene-que-modificar-o-suspender-su-tratamiento-por-complicaciones-cardiovasculares>

16. Cairo Sáez G, Batista Hernández N, Peñate Tamayo F, de la Torre Santos A. Evaluación cardiaca de pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas. Rev. cuba. cardiol. cir. cardiovasc. [Internet]. 2017 [citado 2020 Nov 9]; 23(1): 266-271. [aprox. 5 p.]. Disponible en:  
<http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/679>
17. López-Fernández T, Martín-García A, Santaballa-Beltrán A, Montero-Luis A, García-Sanz R, Monzón-Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017; 70(6): 474-486. DOI: 10.1016/j.recesp.2016.12.021
18. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. Trends Cardiovasc Med. 2020; 30(1):22-28.  
DOI:10.1016/j.tcm.2019.01.006
19. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora-Auñón P, Buño-Soto A, Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. Eur Heart J. 2020; 41(18):1720-9.  
DOI:10.1093/eurheartj/ehaa006
20. Xinqiang H, Yun Z, Wendi L. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. npj Precision Oncology 2017; 1(31): 1-11.  
DOI: 10.1038/s41698-017-0034-x
21. Tilemann LM, Heckmann MB, Katus HA, Lehmann LH, Müller OJ. Cardio-oncology: conflicting priorities of anticancer treatment and cardiovascular

outcome. Clin Res Cardiol. 2018; 107(4):271-280. DOI: 10.1007/s00392-018-1202-x

22. Broberg AM, Geisler J, Tuohinen S, Skytta T, Hrafnkelsdóttir ÞJ, Nielsen KM, et al. Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer. Curr Heart Fail Rep. 2020; 17(6):397-408. DOI:10.1007/s11897-020-00486-8
23. Varghese SS, Eekhoudt CR, Jassal DS. Mechanisms of anthracycline-mediated cardiotoxicity and preventative strategies in women with breast cancer. Mol Cell Biochem. 2021; 476(8):3099-3109. DOI: 10.1007/s11010-021-04152-y
24. Consenso de Cardio-Oncología. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Arg Cardiol. [Internet] 2019 diciembre. [Citado 19 de mayo 2021]; 87, suppl (5), aprox: 88 págs. Disponible en:  
<https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2019/12/consenso-87-5.pdf>
25. Rodríguez Ramos, M. Estratificación del riesgo de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. CorSalud. 2018 [citado 11 de julio de 2021]; 10(4):341-2. Disponible en:  
<http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/392/797>
26. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. Ann Oncol. 2019; 30(7):1178. DOI:10.1093/annonc/mdy534
27. Menna P, Salvatorelli E. Primary prevention strategies for anthracycline cardiotoxicity: a brief overview chemotherapy. 2017; 62(3):159-68. DOI: 10.1159/000455823

28. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Dendulur N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017; 35(8):893-911. DOI:10.1200/JCO.2016.70.5400
29. Vyskočil J, Petráková K, Jelínek P, Furdek M. Cardiovascular complications of cancers and anti-cancer therapy. *Vnitr Lek*. [Internet] 2017. [Citado 21 mar 2021]; 63(3):200-209. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28379023/>
30. Agunbiade TA, Zaghlol RY, Barac A. Heart failure in relation to anthracyclines and other chemotherapies. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2019; 15(4):243-249. DOI: 10.14797/mdcj-15-4-243
31. Parent S, Pituskin E, Paterson DI. The cardio-oncology program: A multidisciplinary approach to the care of cancer patients with cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2016; 32(7):847-851. DOI:10.1016/j.cjca.2016.04.014
32. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev. Colomb. Cardiol*. [Internet]. 2016 Mar [Cited Aug 13, 2022]; 23(2): 104-111. Available from:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-56332016000200006&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332016000200006&lng=en).  
<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.10.002>.
33. Fardales-Rodríguez R, Rodríguez-Ramos M, Castellanos-Gallo L. Cardiooncología, una ciencia necesaria. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* [Internet]. 2020 [Citado 13 Ago 2022]; 27 (1): e1098 Disponible en:

<http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1098>

34. Hameau R, Gabrielli L, Garrido M, Guzmán AM, Retamal I, Vacarezza MJ, et al. Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos. Fundamentos para la implementación de equipos de cardiooncología. Rev. méd. Chile. 2018; 146(1): 68-77. DOI: 10.4067/s0034-98872018000100068
35. Cai F, Luis MAF, Lin X, Wang M, Cai L, Cen C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. Mol Clin Oncol. 2019; 11(1):15-23. DOI:10.3892/mco.2019.1854
36. Roncancio-Martínez H, Jaramillo-Jaramillo M. Carcinoma de seno y cardiotoxicidad. Rev. Colomb. Cardiol. [Internet]. 2021 June [Cited 2022 Aug 11]; 28(3): 207-216. Available from:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-56332021000300207&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332021000300207&lng=en).  
<https://doi.org/10.24875/rccar.m21000048>.
37. Omland T, Heck SL, Gulati G. The Role of Cardioprotection in Cancer Therapy Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. 2022; 4(1):19-37. DOI:10.1016/j.jaccao.2022.01.101
38. Carballo-Torres D, Soriano-García JL, Bazán-Milián M. Mecanismos de acción de la cardiotoxicidad inducida por terapias anti-neoplásicas. Rev Cub Oncol [Internet]. 2021 [citado 25 de Julio 2022]; 19(3): [aprox. 0 p.]. Disponible en:  
<http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/150>
39. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive

cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(11):1945-1960. DOI:10.1002/ejhf.1920

40. Practical Cardio-Oncology. 1st Edition 2020. (ed.) CRC Press Susan F. Dent. ISBN 9781138296961. [Internet] 19 mar 2020. [Citado 26 nov 2020. Disponible en: <https://www.routledge.com/PracticalCardiooncology/Dent/p/book/9781138296961>
41. Rubens-Figueroa J, Cárdenas-Cardós R. Importance of cardio-oncology. How to detect subclinical heart failure. Importancia de la cardiooncología. Cómo detectar la insuficiencia cardíaca subclínica. *Arch Cardiol Mex.* 2021; 91(2):229-234. DOI:10.24875/ACM.19000394
42. Rüger AM, Schneeweiss A, Seiler S, Tesch H, van Mackelenbergh M, Marmé F, et al. Cardiotoxicity and cardiovascular biomarkers in patients with breast cancer: Data from the GeparOcto-GBG 84 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (23):e018143. DOI:10.1161/JAHA.120.018143
43. López Fernández T, Thavendiranathanb P. Nuevas técnicas de imagen cardíaca en la detección precoz de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos oncológicos. *RevEsp de Cardiol.* 2017; 70(6):487-495. DOI: 10.1016/j.recesp.2016.12.027
44. Mata Caballero Rebeca. Incidencia y predictores de cardiotoxicidad a largo plazo en pacientes con cáncer de mama tratados con antraciclinas [Tesis doctoral]. 2020. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina,

Departamento de Medicina; [Internet] 16 de julio de 2020] [Citado 21 de marzo de 2021]. Disponible en:

<http://hdl.handle.net/10486/692393>

45. Untaru R, Chen D, Kelly C, May A, Collins NJ, Leitch J, et al. Suboptimal use of cardioprotective medications in patients with a history of cancer. *JACC CardioOncol.* 2020; 2(2):312-315. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.010
46. Upshaw JN, Ruthazer R, Miller KD, Parsons SK, Erban JK, O'Neill AM, et al. Personalized decision making in early stage breast cancer: applying clinical prediction models for anthracycline cardiotoxicity and breast cancer mortality demonstrates substantial heterogeneity of benefit-harm trade-off. *Clin Breast Cancer.* 2019; 19(4):259-267.e1. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.04.012
47. Mao Z, Shen K, Zhu L, Xu M, Yu F, Xue D, et al. Comparisons of cardiotoxicity and efficacy of anthracycline-based therapies in breast cancer: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncol Res Treat.* 2019; 42(7-8):405-413. DOI: 10.1159/000500204
48. Lin KJ, Lengacher CA. Anthracycline Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Oncol Nurs Forum.* 2019; 46(5):E145-E158. DOI:10.1188/19.ONF.E145-E158
49. Barbeito- Caamaño C. Evaluación del riesgo CV en pacientes con cáncer tratados con potenciales cardiotóxicos. *SEC Cardiología hoy. Seccardiología* [Internet] 11 septiembre 2020. [Citado 29 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://secardiologia.es/blog/11770-evaluacion-del-riesgo-cv-en-pacientes-con-cancer-tratados-con-potenciales-cardiotoxicos>

50. Yusuf S, Rangarajan SK, Teo S, Islam W, Li L, Liu E, al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med* 2014; 371:818-27.  
DOI: 10.1056/NEJMoa1311890
51. Andersson, C., Johnson, A.D., Benjamin, E.J, Levy D, Vasan RS. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16 (1): 687–698.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-019-0202-5>
52. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007; 297(6):611-619. DOI:10.1001/jama.297.6.611
53. Morales Yera RA, Sierra Pérez L, Triana Díaz A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud [Internet]*. 2018 Mar [citado 2022 Ago 22]; 10(1): 68-77.  
Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2078-71702018000100009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-71702018000100009&lng=es)
54. Pedraza-Rodríguez EM, González-Velázquez VE, Rodríguez-Rodríguez LL. Factores asociados a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes con cáncer de mama. *Univ Méd Pinareña [Internet]*. 2020 [citado: 30/03/2021]; 16(1): e383. Disponible en:  
<http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/383>
55. Cruz-Cardentey M, Gutiérrez-López A, Mengana-Betancourt A. Terapia anticancerígena y repolarización ventricular. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular [Internet]*. 2020 [Citado 23 Ago 2022]; 27 (1): e1018  
Disponible en:

<http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1018>

56. Bazán-Milián M, Valdez-Guerrero O. Lecciones aprendidas de sobrevivientes de cáncer infantil. Cómo mitigar la cardiotoxicidad. Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular [Internet]. 2020 [Citado 2 Sep 2022]; 26 (3) Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/934>
57. Dorantes-Sánchez M, Bazán-Milián Mel. Repolarización ventricular en la terapia oncológica. CorSalud [Internet]. 2019 Jun [Citado 2022 Ago 15]; 11(2): 146-152. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2078-71702019000200146&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-71702019000200146&lng=es).
58. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. Jpn J ClinOncol. 2020; 50(3):225-29. DOI:10.1093/jjco/hyz213
59. Ávila MS, Siqueira SRR, Ferreira SMA, Bocchi EA. Prevention and treatment of chemotherapy-induced cardiotoxicity. Methodist Debaquey Cardiovasc J. 2019; 15(4):267-273. DOI: 10.14797/mdcj-15-4-267
60. Ainger LE, Bushore J, Johnson WW, Ito J. Daunomycin: a cardiotoxic agent. J NatlMedAssoc. [Internet] 1971 Jul. [Citado 20 agosto de 2022]; 63(4):261-267. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2609992/>
61. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity. Cancer. 1973; 32(2):302–14. DOI: 10.1002/1097-0142(197308)32:2<302: aid-cnrcr2820320205>3.0.co;2-2

62. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91(5):710-717. DOI: 10.7326/0003-4819-91-5-710
63. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR, Daniels JR. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep.* 1978; 62(6):865-872.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/667860/>
64. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002; 20(5):1215-1221. DOI:10.1200/JCO.2002.20.5.1215
65. Gómez A, Parma G, Soto E, Torighelli R, Amarillo D, Boada M, et al. Recomendaciones para el manejo de la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer. Primera parte. *Rev. Urug. Cardiol.* [Internet]. 2021Abr [citado 2022 Ago 23]; 36(1): e404. Disponible en:  
[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-04202021000101304&lng=es. Epub 01-Abr-2021](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202021000101304&lng=es. Epub 01-Abr-2021)  
<https://doi.org/10.29277/cardio.36.1.7.>
66. López-Velarde PT, López-Velarde BP. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. *An Med Asoc Med Hosp ABC.* [Internet] 2014. [citado 18 de agosto de 21022]; 59(1):54-60. Disponible en:  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2014/bc141j.pdf>
67. Cho H, Lee S, Sim SH, Park IH, Lee KS, Kwak MH, et al. Cumulative incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity during a 2-year follow-up period in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 182(2):333-343.  
DOI: 10.1007/s10549-020-05703-5

68. Wu YT, Xu Z, Zhang K, Wu JS, Li X, Arshad B, et al. Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; 14:1789-1797. DOI:10.2147/TCRM.S176214
69. Valente PMS, Souza WCP, Braga EP, Neves TF, Silva TL, Martins WA, et al. The Importance of Early Monitoring and Identification of Cardiotoxicity of Trastuzumab Treatment in Breast Cancer. *Rev. Bras. Cancerol.* 2019; 65(3): e-10570. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.570>
70. Elghazawy H, Venkatesulu BP, Verma V, Pushparaji B, Monlezun DJ, Marmagkiolis K, et al. The role of cardio-protective agents in cardio-preservation in breast cancer patients receiving Anthracyclines ± Trastuzumab: a Meta-analysis of clinical studies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020; 153:103006. DOI:10.1016/j.critrevonc.2020.103006
71. Jerusalem G, Lancellotti P, Kim SB. HER2+ breast cancer treatment and cardiotoxicity: monitoring and management. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 177(2):237-250. DOI: 10.1007/s10549-019-05303-y
72. Goel S, Liu J, Guo H, Barry W, Bell R, Murray B, et al. Decline in left ventricular ejection fraction following anthracyclines predicts trastuzumab cardiotoxicity. *JACC: Heart Fail.* 2019; 7(9): 795-804. DOI:10.1016/j.jchf.2019.04.014
73. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131 (22): 1981. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777

74. Robinson EL, Azodi M, Heymans S, Heggermont W. Anthracycline-Related Heart Failure: Certain Knowledge and Open Questions: Where Do we Stand with Chemotherapy induced Cardiotoxicity? *Curr Heart Fail Rep.* 2020; 17(6):357-364. DOI: 10.1007/s11897-020-00489-5
75. Loap P, Kirov K, Kirova Y. Cardiotoxicity in breast cancer patients treated with radiation therapy: From evidences to controversies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020; 156:103121. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103121
76. Navarro-Ulloa OD, Barranco-Camargo LA, Jurado-López SP, Zabala-Carballo CI, Giraldo-Peniche LE. Muerte súbita debida a cardiotoxicidad aguda inducida por antraciclina. *Rev. Colomb. Cardiol.* [Internet]. 2018 Feb [Cited 2022 Aug 21]; 25(1): 80-80. Available from:  
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-56332018000100080&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332018000100080&lng=en)  
<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.07.009>
77. Najafi M, HooshangiShayesteh MR, Mortezaee K, Farhood B, Haghi-Aminjan H. The role of melatonin on doxorubicin-induced cardiotoxicity: A systematic review. *LifeSci.* 2020; 241:117173. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117173
78. Ansari L, Shieh-zadeh F, Taherzadeh Z, Nikoofal-Sahlabadi S, Momtazi-Borojeni AA, Sahebkar A, et al. The most prevalent side effects of pegylated liposomal doxorubicin monotherapy in women with metastatic breast cancer: a systematic review of clinical trials. *Cancer Gene Ther.* 2017; 24(5):189-193. DOI:10.1038/cgt.2017.9
79. Lynce F, Barac A, Tan MT, Asch FM, Smith KL, Dang C, et al. SAFE-HEaRt: Rationale and Design of a Pilot Study Investigating Cardiac Safety of HER2

Targeted Therapy in Patients with HER2-Positive Breast Cancer and Reduced Left Ventricular Function *Oncologist*. 2017; 22(5):518-525.

DOI:10.1634/theoncologist.2016-0412

80. Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, Kropotova Y, Lippman M, Bishopric NH. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat*. 2021; 188(1):21-36.

DOI: 10.1007/s10549-021-06280-x

81. Pina LCO, Axelband F, Barbosa MF, Silva MJS. Cardiotoxicity in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Rev. Bras. De Cancerol*. 2019; 65(3): e-08404.

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n3.404>

82. Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'Connell DL, Goodwin A. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; (2):CD012873.

DOI: 10.1002/14651858.CD012873.pub2

83. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018; 10:1758835918780140. DOI: 10.1177/1758835918780140

84. Chong JH, Ghosh AK. Coronary Artery Vasospasm Induced by 5-fluorouracil: Proposed Mechanisms, Existing Management Options and Future Directions. *IntervCardiol*. 2019; 14(2):89-94. DOI:10.15420/icr.2019.12

85. Wendling P. Cáncer de mama y fibrilación auricular: ¿un fenómeno de "múltiple impacto"? Medscape.com [Internet] 6 de feb de 2019. [citado 21 de ago de 2022]. Disponible en:  
[https://espanol.medscape.com/verarticulo/5903649#vp\\_2](https://espanol.medscape.com/verarticulo/5903649#vp_2)
86. Brell JM. Prolonged QTc interval in cancer therapeutic drug development: defining arrhythmic risk in malignancy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010; 53(2):164-172. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.05.005
87. Totzeck M, Mincu RI, Heusch G, Rassaf T. Heart failure from cancer therapy: can we prevent it? *ESC Heart Fail.* 2019; 6(4):856-862. DOI:10.1002/ehf2.12493
88. Meléndez G. C, Sukpraphrute B, D'Agostino R. B, JrJordan J. H, Klepin H. D, Ellis L, et al. Frequency of left ventricular end-diastolic volume-mediated declines in ejection fraction in patients receiving potentially cardiotoxic cancer treatment. *Am J Cardiol.* 2017; 119(10):1637-1642.  
DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.008
89. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge A. H, Abulkhair O, Azim Jr H.A, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol* (2019) 31(6): 674-696.  
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.284>
90. Martín-García A, Mitroi C, Mazón-Ramos P, García-Sanz R, Virizuela J.A, Arenas M, et al. Estratificación, monitorización y control del riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer. Documento de consenso de SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AEEC y AECC. *RevEspCardiol.* 2021; 74(5):438–448.  
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.11.014>

91. Lins-de Barros MV, Vieira-Scarlatelli MA, Imre-Sarvari S, Hermont-Faleiros M, Tavares FP, Silva-Padilha JL, et al. Left ventricular regional wall motion abnormality is a strong predictor of cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2019 [cited Apr 02, 2021]; 112(1): 50-56. Available from:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2019000100050&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019000100050&lng=en)  
<http://dx.doi.org/10.5935/abc.20180220>
92. Klein R, Nadouri D, Osler E, Johnson C, Dent S, Dwivedi G. Diastolic dysfunction can precede systolic dysfunction on MUGA in cancer patients receiving trastuzumab-based therapy. *Nucl Med Commun.* 2019; 40(1):22-29.  
DOI:10.1097/MNM.0000000000000941
93. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18(3):169-193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x
94. Estefanía Fleming. Sociedad Argentina de Cardiología/Fundación Cardiológica Argentina. Rol actual de la biopsia endomiocárdica en el estudio de las miocarditis y miocardiopatías inflamatorias. [Internet] abr 15, 2021[citado ago 24, 2022]  
Disponible en:  
<https://www.sac.org.ar/paso-a-paso/rol-actual-de-la-biopsia-endomiocardica-en-el-estudio-de-las-miocarditis-y-miocardiopatias-inflamatorias/>

95. Ferreira de Souza T, Quinaglia T, Neilan TG, Coelho-Filho OR. Assessment of Cardiotoxicity of Cancer Chemotherapy: The Value of Cardiac MR Imaging. *MagnResonImaging Clin N Am*. 2019; 27(3):533-544.  
DOI: 10.1016/j.mric.2019.04.001
96. Anqi Y, Yu Z, Mingjun X, Xiaoli K., Mengmeng L., Fangfang L, et al. Use of echocardiography to monitor myocardial damage during anthracycline chemotherapy. *Echocardiography*. 2019; 36(3):495-502.  
DOI:10.1111/echo.14252
97. Espinola ZN, Lupi HE. El papel del ecocardiograma en la valoración de la cardiotoxicidad por quimioterapia. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. [Internet] 20 de agosto de 2015. [Citado 24 agosto de 2022]; 60(3):199-205. Disponible en:  
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=61032>
98. Civelli M, Cardinale D, Martinoni A, Lamantia G, Colombo N, Colombo A, et al. Early reduction in left ventricular contractile reserve detected by dobutamine stress echo predicts high-dose chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Int J Cardiol*. 2006; 111(1):120-126. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.07.029
99. López-Fernández T, Martínez-Monzónis A, Pérez-David E, Valbuena-López S. Imagen en cardiooncología: técnicas de imagen en el diagnóstico y seguimiento de pacientes oncológicos. *Rev Ecocar Pract (RETIC)* [Internet]. 30 de abril de 2016 [Citado 24 de agosto de 2022] ;(1):1-10. Disponible en:  
<https://imagenretic.org/RevEcocarPract/article/view/478>
100. Seraphim A, Westwood M, Bhuvana AN, Crake T, Moon JC, Menezes LJ, et al. Advanced Imaging Modalities to Monitor for Cardiotoxicity. *Curr Treat Options Oncol*. 2019; 20(9):73. DOI:10.1007/s11864-019-0672-z

101. Arévalo Guerrero E, Restrepo Molina G. Rol del strain miocárdico en cardiotoxicidad por quimioterapia. *RevColombCardiol.* 2019; 26(S1): 86-90.  
<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.06.007>
102. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019; 4(10):1007-1018.  
DOI 10.1001/jamacardio.2019.2952
103. Meyer-Martínez WS, Gallego-González D, Jiménez-Cotes E. A. Biomarcadores en la detección temprana de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia; estado actual. *Archivos de Medicina (Col)* [Internet]. 2015; [Citado 24 de agosto de 2022]; 15(1):126-137. Disponible en:  
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273840435013>
104. Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, Colan SD, Aggarwal S, Steiner R, et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardiooncology.* 2019; 5:18. DOI: 10.1186/s40959-019-0054-5
105. Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, Kastritis E, Dimopoulos MA, Paraskevaidis I, et al. Cardio-oncology: A Focus on Cardiotoxicity. *EurCardiol.* 2018; 13(1):64-69.  
DOI:10.15420/ecr.2017:17:2
106. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 1 *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(20):2536-2551.  
DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096

107. Gómez A, Soto E, Torighelli R, Artucio C, Delorenzi M, Lujambio M, et al. Recomendaciones para el manejo de la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer. Segunda parte. Rev Urug Cardiol 2021; 36: e401.  
<https://doi.org/10.29277/cardio.36.3.7>
108. 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 Clin Proc. 2014; 89(9):1287-1306.  
DOI:10.1016/j.mayocp.2014.05.013
109. Ávila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros-Wanderley MR Jr, das Dores-Cruz F, Gonçalves-Brandão SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. J Am Coll Cardiol. 2018; 71(20):2281-2290. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.049
110. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, De Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(23):2355-62. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.072
111. Scarlatelli Macedo A. Cardiotoxicidad, prevención y resultados. Rev Sociedad Interamericana de Cardiología SIAC. [Internet] 25 de noviembre de 2019. [Citado 24 de agosto de 2022] Disponible en:  
<https://www.siacardio.com/consejos/cardiooncologia%E2%80%8B/editoriales-cardio-oncologia%E2%80%8B/cardiotoxicidad-prevención-y-resultados/>
112. Macedo A, Hajjar L, Lyon A, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L, et al. Efficacy of Dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. J Am Coll Cardiol Cardio Onc. 2019 Sep, 1 (1) 68–79.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.003>

113. Kourek C; Touloupaki M; Rempakos A; Loritis K; Tsoungos E; Paraskevaïdis I; et al. Cardioprotective Strategies from Cardiotoxicity in Cancer Patients: A Comprehensive Review. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022, 9, 259.

<https://doi.org/10.3390/jcdd9080259>

114. Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H. Cardioprotection during chemotherapy: need for faster transfer of knowledge from cardiology to oncology and role for a cardio-oncologist. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(23):2363-2364.

DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.073

115. Zhan T, Daniyal M, Li J, Mao Y. Preventive use of carvedilol for anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz.* 2020; 45 (Suppl 1):1-14.

DOI: 10.1007/s00059-018-4779-y

116. Acevedo M, Valentino G, Kramer V, Bustamante MJ, Adasme M, Orellana L, et al. Superioridad del nuevo puntaje de riesgo ACC/AHA 2013 por sobre el puntaje de Framingham, en la predicción de riesgo de mortalidad cardiovascular en Santiago. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2017 Mar [Citado 2022 Nov 19]; 145(3): 292-298.

Disponible en:

[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000300002&lng=es)

[98872017000300002&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000300002&lng=es)

<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000300002>

117. Caro-Codón J, López-Fernández T, Álvarez-Ortega C, Zamora-Auñón P, Rodríguez IR, Gómez-Prieto P, et al. Cardiovascular risk factors during cancer

treatment: prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOTOX registry. Eur J PrevCardiol. 2020. DOI: org/10.1093/eurjpc/zwaa034

118. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021 42(25): 2439–2454.

DOI:10.1093/eurheartj/ehab309

119. Law W, Johnson C, Rushton M, Dent S. The Framingham risk score underestimates the risk of cardiovascular events in the HER2-positive breast cancer population. Curr Oncol. 2017; 24: e348–e353. DOI:10.3747/co.24.3684

120. Donado-Gómez JH, Higueta-Duque LN, Castro-Palacio JJ. Modelos de predicción de riesgo cardiovascular. Med U.P.B. 2017; 36(2):153-160.

<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.18566/medupb.v36n2.a08>

121. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK®, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ.2007; 335(7611):136.

DOI:10.1136/bmj.39261.471806.55

122. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK®2. BMJ. 2008; 336(7659):1475-1482.

DOI:10.1136/bmj.39609.449676.25

123. McGorrian C, Yusuf S, Islam S, Jung H, Rangarajan S, Avezum A, et al. Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. Eur Heart J. 2011; 32(5):581-589.

DOI:10.1093/eurheartj/ehq448

124. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*. 2014; 100 Suppl 2:ii1-ii67.  
DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305693
125. Badawy MAEMD, Naing L, Johar S, Ong, S., Rahman, H. A., Tengah, D, et al. Evaluation of cardiovascular diseases risk calculators for CVDs prevention and management: scoping review. *BMC Public Health*. 2022; 22(1):1742.  
DOI: 10.1186/s12889-022-13944-w
126. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK®3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017; 357:j2099.  
DOI:10.1136/bmj.j2099
127. WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet GlobHealth*. 2019; 7(10): e1332-e1345.  
DOI:10.1016/S2214-109X (19)30318-3
128. Ordunez P, Tajer C, Gaziano T, Rodriguez YA, Rosende A, Jaffe MG. The HEARTS app: a clinical tool for cardiovascular risk and hypertension management in primary health care. *Rev Panam Salud Publica*. 2022; 46:e12.  
<https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.12>
129. Bittner V. The New 2019 AHA/ACC Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020; 142(25):2402-2404.  
DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040625
130. Farzadfar F. Cardiovascular disease risk prediction models: challenges and perspectives. *Lancet Glob Health*. 2019; 7(10):e1288-e1289.

DOI: 10.1016/S2214-109X (19)30365-1

131. Blaha MJ, De Filippis AP. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): JACC Focus Seminar 5/8. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(25):3195-3216.

DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.006

132. Blaha MJ, Whelton SP, Al Rifai M, Dardari Z, Shaw LJ, Al-Mallah MH, et al. Comparing Risk Scores in the Prediction of Coronary and Cardiovascular Deaths: Coronary Artery Calcium Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021; 14(2):411-421. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.12.010

133. Campos-Staffico AM, Cordwin D, Murthy VL, Dorsch MP, Luzum JA. Comparative performance of the two pooled cohort equations for predicting atherosclerotic cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2021; 334:23-29.

DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.034

134. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006; 113(11):1424-1433.

DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102

135. Li S, Marcus P, Núñez J, Núñez E, Sanchis J, Levy WC. Validity of the Seattle Heart Failure Model after heart failure hospitalization. *ESC Heart Fail*. 2019; 6(3):509-515. DOI:10.1002/ehf2.12427

136. Greenlee H, Iribarren C, Rana JS, Cheng R, Nguyen-Huynh M, Rillamas-Sun E, et al. Risk of Cardiovascular Disease in Women With and Without Breast Cancer: The Pathways Heart Study. *J Clin Oncol*. 2022; 40(15):1647-1658.

DOI:10.1200/JCO.21.01736

137. Jakobsen M, Kolodziejczyk C, Jensen MS, Poulsen PB, Khan H, Kümler T, et al. Cardiovascular disease in women with breast cancer - a nationwide cohort study. *BMC Cancer*. 2021; 21(1):1040. DOI:10.1186/s12885-021-08716-5
138. Kolodziejczyk C, M, Sall Jensen M, Poulsen, P. B., Khan, H., Kümler, T, et al. Mortality from cardiovascular disease in women with breast cancer - a nationwide registry study. *Acta Oncol*. 2021; 60(10):1257-1263. DOI:10.1080/0284186X.2021.1959054
139. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987 Jan; 40(5):373–83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
140. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994 Nov; 47(11):1245–51. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)90129-5](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)90129-5)
141. Spinar J, Jarkovsky J, Spinarova L, Mebazaa A, Gayat E, Vitovec J, et al. AHEAD score--Long-term risk classification in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2016; 202:21-26. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.187
142. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(6):997-1003. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02968-6
143. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Tay WT, Claggett BL, Abe R, et al. The 3A3B score: The simple risk score for heart failure with preserved ejection fraction - A report from the CHART-2 Study. *Int J Cardiol*. 2019; 284:42-49.

DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.076

144. Zhao HL, Gao XL, Liu YH, Li, SL, Zhang Q, Shan WC, et al. Validation and derivation of short-term prognostic risk score in acute decompensated heart failure in China. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022; 22(1):307.

DOI:10.1186/s12872-022-02743-1

145. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32(12):1475-1495.

<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>

146. Saz-Parkinson Z, Monteagudo-Piqueras O, Granados-Ortega J, Martínez-Mondéjar E, Labrador-Cañadas MV. “European Commission Initiative on Breast Cancer”: Recomendaciones seleccionadas de cribado de cáncer de mama de las guías europeas. *Rev Esp Salud Pública.* [Internet] 16 de diciembre de 2020. [Citado 12 de mayo de 2023]; 94(16): e1-10. Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7721387>

147. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension.* 2003; 42(6):1206-1252.

DOI:10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2

148. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Edición 2019© 2019 Revista de la ALAD (Asociación Latinoamericana De Diabetes) [Internet] 2019. [Citado 30 de agosto de 2022]; ISSN: 2248-6518. © 2019 de la presente edición: Permanyer México. Disponible en:

[https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191\\_guias\\_alad\\_2019.pdf](https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf)

149. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care* 1 2022; 45 (Supplement\_1):S17–S38.

<https://doi.org/10.2337/dc22-S002>

150. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *ArchInternMed* 1916. Tomado de: SAMIUC Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva y Cuidados Coronarios [Revista en Internet] 9 de enero de 2018. [citado 30 de agosto de 2022]; 17:863-71. Disponible en:

<https://www.samiuc.es/superficie-corporal-asc-segun-dubois-dubois/>

151. Izquierdo-Aguilar MA, Aguilar-Rodríguez EM, Limitaciones del Índice de Masa Corporal como predictor de morbilidad en poblacionales femeninas. *Rev Cub Med Dep. &Cult.Fis.* [Internet]. 2019 [citado 30 de agosto de 2022]; 14(3). Disponible en:

<http://www.revmedep.sld.cu/index.php/medep/article/view/40>

152. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *RevEspCardiol.* 2020; 73:348-53

DOI: 10.1016/j.recesp.2019.10.031

153. Jacobson T, Ito M, Maki K, Orringer C, Bays H, Jones P, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report. *J Clin Lipidol.* [Internet] 2015. [Cited Jan 27, 2021]; 9(2):129-169. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1933287415000598>

154. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001[cited Ago 28, 2021]; 285(19):2486-2497. Available from:  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/193847>
155. Fernández-González EM, Figueroa-Oliva DA. Tabaquismo y su relación con las enfermedades cardiovasculares. Rev haban cienc méd. 2018 [citado 5 de mayo de 2022]; 17(2): 225-35. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2018000200008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2018000200008&lng=es)
156. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatine clearance from serum creatinine. Nephron 1976 [cited Jul 7, 2020]; 16(1): 31-41. Available from:  
<https://www.karger.com/Article/Abstract/180580>
157. Levey A, Stevens L, Schmid CH, Lucy Zhang Y, Castro A, Feldman H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2011 [cited Ago 25, 2020]; 150(9):604-612. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763564>
158. Bazett HC. An Analysis of the time-relations of electrocardiograms. Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2006; 2(2): 177-194.  
DOI:10.1111/1.1542-474x.1997.tb00325.x
159. Hindricks G, PotparaT, Dargès N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular,

desarrollada en colaboración de la European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). RevEsp Cardiol.2021; 74(5): 437.e1437.e116.

DOI: 10.1016/j.recesp.2020.10.022

160. Otto CM, Schwaegler RG, Freeman RV. Echocardiography Review: Companion to the textbook of clinical echocardiography. Third ed. ISBN: 978-0-323-22758-2. Philadelphia. Echocardiography Review Guide: Companion to the Textbook of Clinical Echocardiography: books 2900323227581 Medicine>Medical Ref>Med Review Paperback, Elsevier Health Sciences. [Internet] Feb 28, 2018. [Cited Ago 16, 2022]. Available from:

<https://www.find-more-books.com/book/isbn/2900323227581.html>

161. Zipes, Douglas P. et al. Braunwald's Heart Disease : a Textbook of Cardiovascular Medicine. Ed. Douglas P. Zipe set al. Eleventh edition / edited by Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann, Gordon F. Tomaselli; founding editor and online editor, Eugene Braunwald, MD (Hon), ScD (Hon), FRCP. Philadelphia, PA: Elsevier [Internet] 2019. [Cited Ago 14, 2022]. Available from:

<https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B978032346342300102X>

162. Miño LM, Centurión OA, Torales JM, García LB, Cáceres C, Paniagua M, et al. Asociación de la dilatación auricular izquierda con alteraciones hemodinámicas del ventrículo izquierdo en pacientes con Hipertensión Arterial del Hospital de Clínicas. Asunción, Paraguay. Rev. Salud Pública Parag. [Internet]. 2019 Jun [citado 2022 Sep 02]; 9(1): 57-64. Disponible en:

[http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2307-33492019000100057&lng=es.](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-33492019000100057&lng=es.)

<https://doi.org/10.18004/rspp.2019.junio.57-64>.

163. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiography assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*.1986; 57(6):450-8.

DOI: 10.1016/0002-9149(86)90771-x

164. Iriarte-Ezkurdia MM, González-Juanatey JR. Cardiopatía hipertensiva. *RevEspCardiol [Internet]* 1997. [citado 22 de agosto de 2022]; 50(10): 747-748.SN-03008932. Disponible en:

<https://www.revespcardiol.org/es-cardiopatia-hipertensiva-articulo>

[X0300893297005395](https://doi.org/10.3000893297005395)

165. Basurto-Acevedo L, Barrera-Hernández S, Fernández-Muñoz M, Saucedo-García RP, Rodríguez-Luna AK, Martínez-Murillo C. El incremento de la grasa epicárdica en mujeres se asocia a riesgo trombótico. *Clín. Investig. Arterioscler*.2018; 30 (3): 112-117.

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2017.10.004>

166. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>

167. Mazumdar M, Glassman JR. Categorizing a prognostic variable: review of methods, code for easy implementation and applications to decision-making about cancer treatments. *Stat Med*. 2000; 19(1):113-132.

DOI: 10.1002/ (sici) 1097-0258(20000115)19:1<113: aid-sim245>3.0.co; 2-o

168. Moriyama IM. Problems in the measurement of health status. En: Sheldon EB, Moore W. eds. Indicators of social change: concepts and measurements. New York: Rusell Sage foundation. ISBN: 978-0-87154-771-2; 1968.p. 573-99. [Cited Ago16, 2022]. Available from:

<https://www.russellsage.org/sites/default/files/IndicatorsSocialChange-part1.pdf>

169. Navarrete S. Cáncer y cardiotoxicidad en la mujer. Rev ColombCardiol. 2018; 25(S1):144-153.

<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.12.010>

170. Rivas-Ruiz R, Ureña-Wong K, Castelán-Martínez OD, Betanzos-Cabrera Y, Lazo-Cárdenas C, Ramírez-Portillo C, et al. Factores predictivos de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en una cohorte retroprolectiva de niños supervivientes de cáncer. Gac. Méd. Méx [Internet]. 2020 Jun [citado 2022 Sep 05]; 156(3): 218-224. Disponible en:

[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132020000300218&lng=es. Epub 27-Mayo-2021.](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000300218&lng=es. Epub 27-Mayo-2021.)

171. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delalogue S, Ferrero JM, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline and taxane based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label and multicenter, multinational cardiac safety study. Ann Oncol. 2018; 29(3):646-53. DOI: 10.1093/annonc/mdx773

172. Matos E, Jug B, Blagus R, Zakotnik B. A Prospective Cohort Study on Cardiotoxicity of Adjuvant Trastuzumab Therapy in Breast Cancer Patients. Arq Bras Cardiol. 2016; 107(1):40-47. DOI:10.5935/abc.20160084

<https://doi.org/10.24875/gmm.20005619>.

173. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Aseyev O, Lenihan D, Cipolla CM, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66(4):309-325. DOI:10.3322/caac.21341
174. Muhandiramge J, Zalcborg JR, van Londen GJ, Warner ET, Carr PR, Haydon A, et al. Cardiovascular Disease in Adult Cancer Survivors: a Review of Current Evidence, Strategies for Prevention and Management, and Future Directions for Cardio-oncology. *Curr Oncol Rep*. 2022; 10.1007/s11912-022-01309-w. DOI: 10.1007/s11912-022-01309-w
175. Lucchi T, Cesari M, Vergani C. Dislipidemia and lipid lowering drugs: from guidelines to clinical practice. An updated review of the literature. *Recenti Prog Med*. 2020; 111(7):426-443. DOI:10.1701/3407.33925
176. Subramaniam S, Kong YC, Zaharah H, Uiterwaal C, Richard A, Taib NA, et al. Baseline cardiovascular comorbidities, and the influence on cancer treatment decision-making in women with breast cancer. *E cancer medical science*. 2021; 15:1293. DOI:10.3332/ecancer.2021.1293
177. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Argüelles O, Amir E, et al. Statin Exposure and Risk of Heart Failure after Anthracycline - or Trastuzumab-Based Chemotherapy for Early Breast Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10:e018393. DOI: 10.1161/JAHA.119.018393
178. Kim H, Chung WB, Cho KI, Kim BJ, Seo JS, Park SM, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of cardiovascular toxicity related to anti-cancer treatment in clinical practice: An opinion paper from the Working Group on Cardio-Oncology of the

Korean Society of Echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2018; 26(1):1-25.  
DOI:10.4250/jcu.2018.26.1.1

179. Muñoz O, García AA, Fernández DG, Higuera AH, Ruiz AJ, Aschner P, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias: tratamiento farmacológico con estatinas. *Rev Colomb Cardiol*. 2015; 22(1):14-2.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2015.02.001>

180. Reiter-Brennan C, Albert DO, Iftekhar Uddin, SM, Orimoloye OA, Olufunmilayo HO, Mohammadhassan M. ACC/AHA lipid guidelines: Personalized care to prevent cardiovascular disease. *Cleve Clin J Med*. 2020, 87 (4) 231-239. DOI:10.3949/ccjm.87a.19078

181. Graffagnino J, Kondapalli L, Arora G, Hawi R, Lenneman CG. Strategies to Prevent Cardiotoxicity. *Curr Treat Options Oncol*. 2020; 21(4):32.

DOI: 10.1007/s11864-020-0722-6

182. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Webber EM, Coppola EL, Perdue LA, Weyrich MS. Screening for Hypertension in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021; 325(16):1657–1669. DOI:10.1001/jama.2020.21669

183. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75:1334–1357.

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>

184. Muhandiramge J, Zalberg JR, van Londen GJ, Warner ET, Carr PR, Haydon A, et al. Cardiovascular Disease in Adult Cancer Survivors: a Review of Current

Evidence, Strategies for Prevention and Management, and Future Directions for Cardio-oncology. *Curr Oncol Rep.* 2022; 10.1007/s11912-022-01309-w.

DOI: 10.1007/s11912-022-01309-w

185. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 140:e563–e595.

DOI: 10.1161/CIR.0000000000000677

186. Sytkowski PA, D'Agostino, RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation*, 1996; 93(4), 697–703.

<https://doi.org/10.1161/01.cir.93.4.697>

187. Bress AP, Colantonio LD, Cooper RS, Kramer H, Booth JN, 3rd Odden MC, et al. Potential cardiovascular disease events prevented with adoption of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline. *Circulation.* 2019; 139(1):24-36.

DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035640

188. Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, Kastritis E, Dimopoulos MA, Paraskevaidis I. Cardio-oncology: A Focus on Cardiotoxicity. *Eur Cardiol.* 2018; 13(1):64-69.

DOI:10.15420/ecr.2017:17:2

189. Banke A, Fosbol EL, Ewertz M, Videbæk L, Dahl JS, Poulsen MK, et al. Long-term risk of heart failure in breast cancer patients after adjuvant chemotherapy with or without Trastuzumab. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(3):217-224.

DOI:10.1016/j.jchf.2018.09.001

190. Williams GR, Deal AM, Lund JL, Chang Y, Muss H B, Pergolotti M et al. Patient-Reported Comorbidity and Survival in Older Adults with Cancer. *Oncologist*. 2018; 23(4):433-439. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0404

191. Zullig LL, Sung AD, Khouri MG, Jazowski S, Nishant P. Shah NP, et al. Cardiometabolic comorbidities in cancer survivors: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2022; 4(2):149-165.

DOI:10.1016/j.jaccao.2022.03.00

192. Pérez-Domínguez J, Rodríguez-Peña M, Rodríguez-Reyes M, Leblanch-Pérez L, Perez-Oliva A. Factores de riesgo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama. *MULTIMED* [Internet]. 2022 [citado 27 Ago 2022]; 26 (3): e2429 Disponible en:

<http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/2429>

193. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 18; 73(23):3018-3026. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.507

194. Dent S, Milioglou L, Patolia, H, Patterson B, Guha A. (2021). Cardiovascular Complications of Cancer Therapy in Cancer Survivors. *Essentials of Cancer Survivorship*. [Internet] pub Sep 23, 2021. [Citado Ago 30, 2022]; (pp.177-193) ISBN 9781003055426. Disponible en:

[https://www.researchgate.net/publication/354800385\\_Cardiovascular](https://www.researchgate.net/publication/354800385_Cardiovascular)

DOI: 10.1201/9781003055426-12

195. Whelton PK, Williams B. The 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension and 2017 American College of Cardiology/American Heart

Association Blood Pressure Guidelines: More Similar Than Different. *JAMA* 2018; 320(17):1749–1750. DOI:10.1001/jama.2018.16755

196. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in Cancer Patients and Survivors: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *JACC CardioOncol.* 2019; 1(2):238-251. DOI: 10.1016/j.jaccao.2019.11.009
197. van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019; 5(1):37-46. DOI:10.1093/ehjcvp/pvy032
198. Chung R, Tyebally S, Chen D, Kapil V, Walker JM, Addison D, et al. Hypertensive cardiotoxicity in cancer treatment systematic analysis of adjunct, conventional chemotherapy, and novel therapies epidemiology, incidence, and pathophysiology. *J. Clin. Med.* 2020; 9(10): 3346 DOI:10.3390/jcm9103346
199. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med.* 2020; 30(3):160-164. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.05.003
200. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, et al. Systematic Review for the 2017. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2018; 138(17):e595-e616. DOI:10.1161/CIR.0000000000000601

201. Anker MS, Hadzibegovic S, Lena A, Belenkov Y, Bergler-Klein J, de Boer RA, et al. Recent advances in cardio-oncology: a report from the "Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure 2019". ESC Heart Failure 2019; 6: 1140–1148. DOI: 10.1002/ehf2.12551
202. La diabetes se asocia con mayor riesgo de cáncer y reducción de la supervivencia tras el diagnóstico. El Médico Interactivo [Internet] Oct 19, 2018. [cited Sep 9, 2022]. Available from:  
<https://elmedicointeractivo.com/la-diabetes-se-asocia-con-mayor-riesgo-de-cancer-y-reduccion-de-la-supervivencia-tras-el-diagnostico/>
203. Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Michalowska M, Billia F, Suntheralingam S, Amir E, et al. Cardioprotective effect of statins in patients with HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab therapy. Can J Cardiol. 2019; 35(2):153-159. DOI:10.1016/j.cjca.2018.11.028
204. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. Eur J Cancer. 2018; 94:126-137. DOI:10.1016/j.ejca.2018.02.005
205. Peñarreta Quezada, SX. (2020). Cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclinas y trastuzumab y los factores de riesgo cardiovascular modificables en los pacientes con cáncer de mama y linfoma no-Hodgkin, atendidos en los servicios de Oncología y Hematología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, en el período 2010-2015. Trabajo de titulación previo a la obtención del Título de Especialista en Medicina Interna. Instituto Superior de Investigación y Posgrado. Quito: UCE. [Internet].2020 [citado 11 de enero 2021], 146 p. Disponible en:

<http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/21253>

206. Abeer Arain. Smoking among breast cancer survivors. *Breast J.* 2020; 00: 1–2.  
DOI: 10.1111/tbj.14107
207. Tabaco y respuesta a los tratamientos contra el cáncer. [Internet] Julio de 2018.  
[citado 11 septiembre 2022]. Disponible en:  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339902/9789240010505-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
208. Fumar durante el tratamiento de cáncer. Bethesda, MD: National Cancer Institute.  
[Internet] Actualización: 31 de agosto de 2020 [citado Sep 11, 2022]. Disponible en:  
<http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/tabaco/dejar-fumar-tratamiento-pro-pdq>
209. Park S, Han K, Lee S, Kim Y, Lee Y, Kang MW, et al. Smoking, development of or recovery from metabolic syndrome, and major adverse cardiovascular events: A nationwide population-based cohort study including 6 million people. *PLoS One.* 2021; 16(1):e0241623. DOI:10.1371/journal.pone.0241623
210. Lu Y, Gehr AW, Anikpo I, et al. Cardiotoxicity among socioeconomically marginalized breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2022; 10.1007/s10549-022-06695-0. DOI: 10.1007/s10549-022-06695-0
211. Sollie M, Bille C. Smoking and mortality in women diagnosed with breast cancer-a systematic review with meta-analysis based on 400,944 breast cancer cases. *Gland Surg.* 2017; 6(4):385-393. DOI:10.21037/gs.2017.04.06
212. Wang K, Li F, Zhang X, Li Z, Li H. Smoking increases risks of all-cause and breast cancer specific mortality in breast cancer individuals: a dose-response meta-

analysis of prospective cohort studies involving 39725 breast cancer cases. *Oncotarget*. 2016; 7(50):83134-83147. DOI:10.18632/oncotarget.13366

213. Lyengar NM, Arthur R, Manson JE, Chlebowski RT, Kroenke CH, Peterson L, et al. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. *JAMA Oncol*. 2019; 5(2):155-163. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5327
214. Jang MK, Park S, Park C, Doorenbos AZ, Go J, Kim S. Body composition change during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Front Oncol*. 2022; 12:941496. DOI:10.3389/fonc.2022.941496
215. Raman R, Mott SL, Schroeder MC, Phadke S, El Masri J, Thomas A. Effect of Body Mass Index-and Actual Weight-Based Neoadjuvant Chemotherapy Doses on Pathologic Complete Response in Operable Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016; 16(6):480-486. DOI:10.1016/j.clbc.2016.06.008
216. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, Yu AF, Ladoire S, Ghiringhelli F, et al. Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2016; 34(26):3157-3165. DOI:10.1200/JCO.2016.67.4846
217. Lin L, Soesan M, van Balen DEM, Beijnen JH, Huitema ADR. The influence of body mass index on the tolerability and effectiveness of full-weight-based paclitaxel chemotherapy in women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2022; 195(3):325-331. DOI:10.1007/s10549-022-06681-6

218. Guo L, Li N, Wang G, Su K, Li F, Yang L, et al. Body mass index and cancer incidence: a prospective cohort study in northern China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2014; 35(3):231-236. PMID: 24831616  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24831616/>
219. Farr A, Stolz M, Baumann L, Bago-Horvath Z, Oppolzer E, Pfeiler G, et al. The effect of obesity on pathological complete response and survival in breast cancer patients receiving uncapped doses of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy. *Breast*. 2017; 33:153-158.  
DOI:10.1016/j.breast.2017.04.001
220. Al-Saleh K, Abd El-Aziz N, Ali A, Abo Zeed W, Salah T, Elsamany S, et al. A Multicenter Study of the Impact of Body Mass Index (BMI) on the incidence of Pathologic Complete Response (pCR) Among Saudi Patients with locally advanced Breast cancer (LABC) post Neoadjuvant Chemotherapy (NAC). *Gulf J Oncolog*. 2019; 1(30):33-42. PMID: 31242980  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31242980/>
221. Gaibor, I. Cardiotoxicidad por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama en el Centro de Cáncer y Enfermedades Hematológicas - Virgilio Galvis Ramírez Durante 2021. [Internet]. 2022. [citado: 2022, septiembre] Disponible en:  
<http://hdl.handle.net/20.500.12749/17600>
222. Kaboré EG, Guenancia C, Vaz-Luis I, Di Meglio A, Pistilli B, CoutantC, et al. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. *PLoS Med*. 2019; 16(12):e1002989. DOI:10.1371/journal.pmed.1002989

223. Devericks EN, Carson MS, McCullough LE, Coleman MF, Hursting SD. The obesity-breast cancer link: a multidisciplinary perspective. *Cancer Metastasis Rev.* 2022; 41(3):607-625. DOI:10.1007/s10555-022-10043-5
224. Soriano GJL, Milanés RL, Batista AN, Lima PM, Ramón CI, Fleites CVI. Índice de masa corporal como pronóstico de supervivencia en pacientes operadas con cáncer de mama. *Rev Acta Médica.* [Internet] 2019 [citado 25 de septiembre de 2022]; 20(2):1-19. Disponible en:  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2019/acm192a.pdf>
225. Karatas F, Erdem GU, Sahin S, Aytakin A, Yuce D, Sever AR, et al. Obesity is an independent prognostic factor of decreased pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast.* 2017; 32:237-244. DOI:10.1016/j.breast.2016.05.013
226. Blüher M, Laufs U. New concepts for body shape-related cardiovascular risk: role of fat distribution and adipose tissue function. *Eur Heart J.* 2019; 40(34):2856-2858. DOI:10.1093/eurheartj/ehz411
227. Sallustio BC, Boddy AV. Is there scope for better individualisation of anthracycline cancer chemotherapy? *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:295–305  
<https://doi.org/10.1111/bcp.14628>
228. Bershtein LM, Bobrov-lu F, Ostroumova MN, Kovalenko IG, Lemekhov VG. Relation of blood lipids and insulin to body fat content, body surface area and state of the subcutaneous fatty tissue in patients with breast and lung cancer. *Vopr Onkol.* 1985; 31(1):44-51. PMID: 3883650

229. Si S, Tewara MA, Ji X, Wang Y, Liu, Y, Dai X, et al. Body surface area, height, and body fat percentage as more sensitive risk factors of cancer and cardiovascular disease. *Cancer Med.* 2020; 9(12):4433-4446.  
DOI:10.1002/cam4.3076
230. Kotwinski P, Smith G, Cooper J, ders J, Ma L, Teis A, et al. Body Surface Area and Baseline Blood Pressure Predict Subclinical Anthracycline Cardiotoxicity in Women Treated for Early Breast Cancer. *PLoS One.* 2016; 11(12):e0165262.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0165262
231. Rodríguez-Fraga, Olaia. (2020). Utilidad de la medición de biomarcadores cardíacos en pacientes adultos con cardiotoxicidad por terapia antineoplásica. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid Facultad de Medicina Departamento de Medicina. Madrid. [Internet] 2020. [citado 01 de octubre de 2022]. Disponible en:  
[https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/692822/rodriguez\\_fraga\\_olaia.pdf?sequence=1](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/692822/rodriguez_fraga_olaia.pdf?sequence=1)
232. Céspedes-Feliciano EM, Chen WY, Lee V, Albers KB, Prado CM, Alexeeff S, et al. Body Composition, Adherence to Anthracycline and Taxane-Based Chemotherapy, and Survival After Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2020; 6(2):264-270.  
DOI:10.1001/jamaoncol.2019.4668
233. Zafrir B, Goren Y, Salman N, Amir O. Comparison of body mass index and body surface area as outcome predictors in patients with systolic heart failure. *Cardiol J.* 2015; 22(4):375-381. DOI:10.5603/CJ.a2014.0104

234. Papageorgiou C, Andrikopoulou A, Dimopoulos MA, Zagouri F. Cardiovascular toxicity of breast cancer treatment: an update. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021; 88(1):15-24. DOI:10.1007/s00280-021-04254-w
235. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015; 386(9989):154-162. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8
236. Cardinale D, Caruso V, Cipolla CM. The breast cancer patient in the cardioncology unit. *J Thorac Dis.* 2018; 10 (Suppl 35): S4306-S4322. DOI:10.21037/jtd.2018.10.06
237. Atrial fibrillation and death are more common during the first year after breast cancer diagnosis. European Society of Cardiology ESC [Internet] Nov 14, 2021. [Cited Sep 12, 2022. Available from: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Atrial-fibrillation-and-death-are-more-common-during-the-first-year-after-breast-cancer-diagnosis>
238. Jakobsen CB, Lamberts M, Carlson N, Lock-Hansen M, Torp-Pedersen C, Gislason GH, et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer.* 2019; 19(1):1105. DOI: 10.1186/s12885-019-6314-9
239. Kassaian SE, Gandhi B, Barac A. Cardio-oncology: Implications for clinical practice for women. *CurrCardiol Rep.* 2022; 10.1007/s11886-022-01779-1. DOI: 10.1007/s11886-022-01779-1

240. Guha A, Fradley MG, Dent F, Weintraub NL, Lustberg MB, Alonso A, et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *EurHeart J*. 2022; 43(4):300-312.  
DOI:10.1093/eurheartj/ehab745
241. Wendling, Patrice. Cáncer de mama y fibrilación auricular: ¿un fenómeno de "múltiple impacto"? *Medscape.com* [Internet] 6 de feb de 2019. [citado 21 de ago de 2022]. Disponible en:  
<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5903649>
242. D'Souza M, Smedegaard L, Madelaire C, Nielsen D, Torp-Pedersen C, Gislason G, et al. Incidence of atrial fibrillation in conjunction with breast cancer. *Heart Rhythm*. 2019; 16(3):343-348. DOI:10.1016/j.hrthm.2018.10.017
243. Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2021; 3(2):173-190. DOI:10.1016/j.jaccao.2021.03.001
244. Matthews, Kayla. Breast Cancer and Atrial Fibrillation. *News-Medical*. [Internet] 2020, April 10. [Cited September 12, 2022]. Available from:  
<https://www.news-medical.net/health/Breast-Cancer-and-Atrial-Fibrillation.aspx>
245. Mauro E, Lucà F, Tetta C, Parise O, Parrini I, Parise G, et al. Breast Cancer and Atrial Fibrillation. *J Clin Med*. 2022; 11(5):1417. DOI: 10.3390/jcm11051417
246. Chalazan B, Lentz R, McCauley M, Kolek M, Farber-Eger E, Wells Q, et al. Chemotherapy treatment increases the risk of developing atrial fibrillation in breast cancer. *Circulation* [Internet] Mar 29 2018[cited Sep 12, 2022]; 134 (Suppl. S1): A20758. Available from:

[https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.134.suppl\\_1.20758](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.134.suppl_1.20758)

247. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. *Card Electrophysiol Clin*. 2015; 7(2):341–55.

<https://doi.org/10.1016/j.ccep.2015.03.013>.

248. Armenian S, Bhatia S. Predicting and preventing anthracycline-related cardiotoxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018; 38:3-12.

DOI: 10.1200/EDBK\_100015

249. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 2009; 119(10):e241–50.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191096>.

250. Kim PY, Irizarry-Caro JA, Ramesh T, Cezarlliescu C, Lopez-Mattei J.C. How to diagnose and manage QT prolongation in cancer patients. *JACC: Cardiooncology* 2021;3(1):145 – 9

<https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.01.002>

251. Durairaj C, Ruíz-García A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman J. et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2018; 29(3):271-280.

DOI:10.1097/CAD.0000000000000589

252. Chandrasekhar S, Fradley MG. QT Interval Prolongation Associated With Cytotoxic and Targeted Cancer Therapeutics. *Curr Treat Options Oncol*. 2019; 20(7):55. DOI: 10.1007/s11864-019-0657-y
253. Dorantes Sánchez M, Jerez Castro A.M. Arritmias y muerte súbita en la falla cardíaca: estratificación eléctrica de grupos de riesgo. *Cor Salud* [Internet]. 2019 Mar [citado 2022 Oct 06]; 11(1): 54-61. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2078-71702019000100054&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-71702019000100054&lng=es).
254. De Boer R. A, Aboumsallem J. P, Bracun V, Leedy D, Cheng R, Patel S, et al. A new classification of cardio-oncology syndromes. *Cardiooncology*. 2021; 7(1):24. DOI: 10.1186/s40959-021-00110-1
255. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, Thavendiranathan P, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QTc Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(12):e007724. DOI:10.1161/JAHA.117.007724
256. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ ArrhythmElectrophysiol*. 2017; 10(8):e005443. DOI:10.1161/CIRCEP.117.005443
257. Alonso Martín, C. Incidencia, diagnóstico y manejo del QT largo inducido por los fármacos anti cáncer. Sociedad Española de Cardiología (seccardiología). Bibliografía comentada. [Internet] 23 abril 2018 [Citado 14 de septiembre de 2022]. Disponible en:

<https://secardiologia.es/cientifico/grupos-de-trabajo/cardiooncologia/formacion/bibliografia/9461-incidencia-diagnostico-y-manejo-del-qt-largo-inducido-por-los-farmacos-anticancer>

258. Khan Q, Ismail M, Khan S. Frequency, characteristics and risk factors of QT interval prolonging drugs and drug-drug interactions in cancer patients: a multicenter study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017; 18(1):75.  
DOI: 10.1186/s40360-017-0181-2
259. Fahey OG, Piccolo JK, Bergsbaken JJ, N Dow-Hillgartner E. Hypertension and QT interval prolongation associated with targeted systemic cancer therapies. *J Oncol Pharm Pract.* 2020; 26(8):1987-1996. DOI: 10.1177/1078155220958462
260. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott).* 2016; 149(3):139-152. DOI:10.1177/1715163516641136
261. Bello Benavides, L. A. Cardiotoxicidad inducida por fármacos: síndrome de QT prolongado con potencial arritmogénico. *Repert Med Cir.* 2020; 29(1):6-11.  
<https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.865>
262. Manolis AA, Manolis TA, Mikhailidis DP, Manolis AS. Cardiovascular safety of oncologic agents: A double-edged sword even in the era of targeted therapies part 1. *Expert Opin Drug Saf.* 2018; 17(9):875-892.  
DOI:10.1080/14740338.2018.1513488
263. Roden DM. A current understanding of drug-induced QT prolongation and its implications for anticancer therapy. *Cardiovasc Res.* 2019; 115(5):895-903.  
DOI:10.1093/cvr/cvz013

264. Serrano-Antolín, José María. Disfunción diastólica tras programas de quimioterapia basados en antraciclinas en pacientes con cáncer de mama. incidencia y predictores. Tesis de grado. Universidad Rey Juan Carlos (España) 2016. [Internet] 2016. [Citado 16 septiembre 2022. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=227063>
265. Skyttä T, Tuohinen S, Luukkaala T, Virtanen V, Raatikainen P, Kellokumpu-Lehtinen PL. Adjuvant radiotherapy-induced cardiac changes among patients with early breast cancer: a three-year follow-up study. *Acta Oncol.* 2019; 58(9):1250-1258. DOI:10.1080/0284186X.2019.1630751
266. Pedro L. Cepas Guillén. Disfunción diastólica: ¿las nuevas recomendaciones mejoran su clasificación? *Cardiología hoy.* Sociedad Española de Cardiología. SEC. [Internet] 30 noviembre 2018. [Citado 16 septiembre 2022]. Disponible en: <https://secardiologia.es/blog/10093-disfuncion-diastolica-las-nuevas-recomendaciones-mejoran-su-clasificacion>
267. Ruiz-Mori Enrique, Ayala-Bustamante Leonor E., Quispe Silvestre Edgar, Rivas Flores Rowel Rolando, Burgos Bustamante Jorge Vicente. Disfunción cardiaca subclínica en pacientes oncológicos: reporte de un caso. *Horiz. Med.* [Internet]. Ene 2020 [Citado 2022 Sep 15]; 20(1): 88-96. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2020000100088&lng=es.](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2020000100088&lng=es)  
[http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n1.12.](http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n1.12)
268. Anderson C, Nichols HB, Deal AM, Park YM, Sandler DP. Changes in cardiovascular disease risk and risk factors among women with and without breast cancer. *Cancer.* 2018; 124(23):4512-4519. DOI:10.1002/cncr.31775

269. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd 3rd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016; 17(12):1321-1360.  
DOI:10.1093/ehjci/jew082
270. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020; 13(1Pt 2):198-210. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.07.018
271. Forteza JF, Noris M. Disfunción diastólica: más allá del ventrículo izquierdo. *Rev Rev Ecar Pract (RETIC)*. 2021; 4 (2): 4-7. DOI: 10.37615/retic.v4n2a2
272. Pérez-Domínguez J, Rodríguez-Peña M, Aguilar-Almaguer O, Rodríguez-Reyes M, Leblanch-Pérez L, Pérez-Oliva A. Características clínicas y ecocardiográficas de cardiotoxicidad precoz en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia. *Revista Cubana de Medicina Militar [Internet]*. 2022 [Citado 27 agosto de 2022]; 1(3): Pág. (s): e02201931. Disponible en:  
<http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1931>
273. Mahabadi AA, Kimmig R, Rassaf T, Totzeck M. Left Ventricular Diastolic Function Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients with Breast Cancer without Previous Cardiac Disease. A Meta-Analysis. *J. Clin. Med*. 2021, 10, 3890.  
<https://doi.org/10.3390/jcm10173890>
274. Barroso GMHM, Silva PVJ, Teles JCOC, Aragão VAS, Fonsêca KYS, Aquino MM, Albuquerque UMLAC, et al. Early Diastolic Dysfunction in Breast Cancer Patients

Undergoing Chemotherapy. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc* 2021; 34(4):eabc215. DOI:10.47593/2675-312X/20213404eabc215

275. Gulati M, Mulvagh SL. The connection between the breast and heart in a woman: Breast cancer and cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2018; 41(2):253-257. DOI:10.1002/clc.22886

276. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation.* 2011; 123(3):327-334. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792

277. Balmforth C, Simpson J, Shen L, Jhund PS, Lefkowitz M, RizkalaAR, et al. Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFREF: An Analysis of PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(6):457-465. DOI:10.1016/j.jchf.2019.02.015

278. Zhang W, Liu CY, Ji LN, Wang JG; ATTEND Investigators. Age-stratified association of blood pressure with albuminuria and left ventricular hypertrophy in patients with hypertension and diabetes mellitus. *Blood Press.* 2021; 30(3):180-187. DOI:10.1080/08037051.2021.1889967

279. Chung R, Tyebally S, Chen D, Kapil V, Walker JM, Addison D, et al. Hypertensive cardiotoxicity in cancer treatment-systematic analysis of adjunct, conventional chemotherapy, and novel therapies-epidemiology, incidence, and pathophysiology. *J Clin Med.* 2020; 9(10):33-46. DOI:10.3390/jcm9103346

280. Álvarez Aliaga A, González Aguilera JC, Maceo Gómez LR. Factors associated to hypertensive heart disease development: a prospective cohort study in Bayamo, Cuba. *Medwave* 2016 Jul;16(6):6492 DOI: 10.5867/medwave.2016.06.6492

281. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(8):e30-e66. DOI:10.1161/CIR.0000000000000556
282. Coughlin SS, Ayyala D, Majeed B, Cortes L, Kapuku G. Cardiovascular Disease among Breast Cancer Survivors. *Cardiovasc Disord Med*. 2020; 2(1): 1-10. DOI: 10.31487/j.cdm.2020.01.01
283. Gernaat SAM, Ho PJ, Rijnberg N, Emaus MJ, Baaket LM, Hartman M, et al. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2017; 164(3):537-555. DOI: 10.1007/s10549-017-4282-9
284. Ramin C, Schaeffer ML, Zheng Z, Connor AE, Hoffman-Bolton J, Lau B, et al. All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors in CLUE II, a Long-Standing Community-Based Cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113(2):137-145. DOI:10.1093/jnci/djaa096+
285. Cherukuri SP, Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J, Gadde S, Kalluru R. Breast Cancer and the Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *Cureus*. 2022; 14(8):e27917. DOI:10.7759/cureus.27917
286. Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, et al. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017; 7:44877. DOI: 10.1038/srep44877
287. Ohtsu H, Shimomura A, Miyazaki S, Yonemoto N, Ueda S, Shimizu C, et al. Cardiotoxicity of adjuvant chemotherapy with trastuzumab: a Japanese claim-based data analysis. *Open Heart*. 2022; 9(2):e002053.

DOI: 10.1136/openhrt-2022-002053

288. Agmon Nardi I, Iakobishvili Z. Cardiovascular Risk in Cancer Survivors. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018; 20(6):47. DOI: 10.1007/s11936-018-0645-

289. Muhandiramge J, Zalcborg JR, van Londen GJ, Warner ET, Carr PR, Haydon A, et al. Cardiovascular disease in adult cancer survivors: a review of current evidence, strategies for prevention and management, and future directions for cardio-oncology. *Curr Oncol Rep*. 2022; 10.1007/s11912-022-01309-w.

DOI: 10.1007/s11912-022-01309-w

290. Maayah ZH, Takahara S, Alam AS, Ferdaoussi M, Sutendra G, El-Kadi A, et al. Breast cancer diagnosis is associated with relative left ventricular hypertrophy and elevated endothelin-1 signaling. *BMC Cancer*. 2020; 20(1):751.

DOI: 10.1186/s12885-020-07217-1

291. Ferreira de Souza T, Quinaglia A C Silva T, Osorio Costa F, Shah R, Neilan TG, Velloso L, et al. Anthracycline therapy is associated with cardiomyocyte atrophy and preclinical manifestations of heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(8):1045-1055. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.05.012

292. Johnson K, Oparil S, Davis BR, Tereshchenko LG. Prevention of Heart Failure in Hypertension-Disentangling the Role of Evolving Left Ventricular Hypertrophy and Blood Pressure Lowering: The ALLHAT Study. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(8):e011961. DOI:10.1161/JAHA.119.011961

293. Shah AM, Cikes M, Prasad N, Li G, Getchevski S, Claggett B, et al. Echocardiographic features of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(23):2858-2873. DOI:10.1016/j.jacc.2019.09.063

294. Huang ZQ, Li T. Left ventricular Tei-index for evaluation of cardiac function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy after radiochemotherapy. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2018; 38(6):761-764.  
DOI:10.3969/j.issn.1673-4254.2018.06.19
295. Medenwald D, Kluttig A, Kors JA, Kors JA, Nudinget S, Tiller D, et al. QT interval, general mortality and the role of echocardiographic parameters of left ventricular hypertrophy: Results from the prospective, population-based CARLA study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016; 23(4):428-436.  
DOI: 10.1177/2047487315587271
296. Garg P, Assadi H, Jones R, Chan WB, Metherall P, Thomas R, et al. Left ventricular fibrosis and hypertrophy are associated with mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep*. 2021; 11(1):617.  
DOI: 10.1038/s41598-020-79729-6
297. Moreno-Uzategui J, García Saenz JA, Clavero M, Moreno F, Islas F, de Agustín-Loeches JA, et al. Strain longitudinal global de la aurícula izquierda. ¿un marcador nuevo y precoz de cardiotoxicidad inducida por antineoplásicos en cáncer de mama? *Rev Esp Cardiol*. [Internet] 2015. [Citado 27 de septiembre de 2022]; 68 Supl 1:160. Disponible en:  
<https://www.revespcardiol.org/es-congresos-sec-2015-el-congreso-19-sesion-diagnostico-por-imagen-ecocardiografia-1549-strain-longitudinal-global-auricula-izquierda--17750-pdf>
298. Bottinor WJ, Migliore CK, Lenneman CA, Stoddard MF. Echocardiographic Assessment of Cardiotoxic Effects of Cancer Therapy. *CurrCardiol Rep*. 2016; 18(10):99. DOI: 10.1007/s11886-016-0776-z

299. Chen N, Liu A, Sun S, Wei H, Sun Q, Shang Z, et al. Evaluation of left atrial function and mechanical dispersion in breast cancer patients after chemotherapy. *Clin Cardiol.* 2022; 45(5):540-548. DOI:10.1002/clc.23813
300. Tadic M, Genger M, Cuspidi C, Belyavskiy E, Frydas A, Dordevic A, et al. Phasic left atrial function in cancer patients before initiation of anti-cancer therapy. *J Clin Med.* 2019; 8(4):421. DOI: 10.3390/jcm8040421
301. Mincu RI, Lampe LF, Mahabadi AA, Kimmig R, Rassaf T, Totzec M, et al. Left ventricular diastolic function following anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer without previous cardiac disease — a meta-analysis. *J Clin Med.* 2021; 10(17):3890. DOI: 10.3390/JCM10173890
302. Yusupova AV, Yusupov ES. Left atrial longitudinal strain analysis in diagnostic of cardiotoxicity. *Digital Diagnostics.* 2022; 3(2):119–130.  
<https://doi.org/10.17816/DD108243>
303. Laufer-Perl M, Arias O, Dorfman SS, Rothschild E, Beer G, Hasson SP, et al. Left Atrial Strain changes in patients with breast cancer during anthracycline therapy. *Int J Cardiol.* 2021; 330:238-244. DOI:10.1016/j.ijcard.2021.02.013
304. González-Fernández O, Álvarez-Ortega C, López-Fernández T, Rosillo-Rodríguez SO, Mori-Junco R, Caro-Codon J, et al. Prevalencia de hallazgos anormales en el ecocardiograma pre quimioterapia. *Rev Esp Cardiol.* [Internet] 2015. [citado 27 de septiembre de 2022]; 68 Supl 1:166. Disponible en:  
<https://www.revespcardiol.org/es-congresos-sec-2015-el-congreso-19-sesion-diagnostico-por-imagen-ecocardiografia-1549-prevalencia-hallazgos-anormales-el-ecocardiograma-17756-pdf>

305. Bergamini C, Benfari G, Dolci G, Torelli F, Ghiselli L, Trevisani L, et al. Usefulness of Left Atrial Remodeling in Predicting Cardiac Toxicity During Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. *Am J Cardiol.* 2018; 122(5):885-889.  
DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.05.022
306. Timóteo AT, Moura-Branco LF, Frederico-Galrinho A, Rio P, Portugal G, Oliveira S, et al. Cardiotoxicity in breast cancer treatment: What about left ventricular diastolic function and left atrial function? *Echocardiography* 2019; 36(10): 1806-1813  
<https://doi.org/10.1111/echo.14487>
307. Ren M, Yao Y, Yue X, Ning Y, Yang Y. Atrial Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation in Cancer. *Cardiol Res Pract.* 2021; 2021:6685953. DOI:10.1155/2021/6685953
308. Park H, Kim KH, Kim HY, Cho JY, Yoon HJ, Hong YJ, et al. Left atrial longitudinal strain as a predictor of Cancer therapeutics-related cardiac dysfunction in patients with breast Cancer. *Cardiovasc Ultrasound.* 2020; 18(1):28. DOI: 10.1186/s12947-020-00210-5
309. Shi J, Guo Y, Cheng L, Song F, Shu X. Early change in left atrial function in patients treated with anthracyclines assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *Sci Rep.* 2016; 6:25512. DOI: 10.1038/srep25512
310. Monti CB, Schiaffino S, Galimberti-Ortiz MDM, Capra D, Zanardo M, De Benedictis E, et al. Potential role of epicardial adipose tissue as a biomarker of anthracycline cardiotoxicity. *Insights Imaging.* 2021; 12(1):161.  
DOI:10.1186/s13244-021-01069-4
311. Kang DW, Wilson RL, Gonzalo-Encabo P, Norris MK, Hans M, Tahbaz M, et al. Targeting Adiposity and Inflammation With Movement to Improve Prognosis in

Breast Cancer Survivors (The AIM Trial): Rationale, Design, and Methods. *Front Oncol.* 2022; 12:896995. DOI:10.3389/fonc.2022.896995

312. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(20):2360-2372. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.509

313. Calabuig A, Barba J, Guembe MJ; Díez J, Berjón J, Martínez-Vila E, et al. Grasa epicárdica en la población general de mediana edad y su asociación con el síndrome metabólico. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70(4):254–260.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.07.025>

314. López-Jiménez F, Sochor O. Grasa epicárdica, mala regulación metabólica y riesgo cardiovascular: como encajar las piezas. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67(6):425–427. DOI: 10.1016/j.recesp.2014.01.012

315. Fernández-Muñoz MJ, Basurto-Acevedo L, Córdova-Pérez N, Vázquez-Martínez AL, Tepach-Gutiérrez N, Vega-García S, et al. Epicardial adipose tissue is associated with visceral fat, metabolic syndrome, and insulin resistance in menopausal women. *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67:425–7. DOI: 10.1016/j.rec.2013.10.011

316. Rubio-Guerra AF, Benítez-Maldonado DR, Lozano-Nuevo JJ, Arana-Pazos KC, Huerta-Ramírez S, Narváez-Rivera JL. Correlation between epicardial fat thickness and biochemical markers of metabolic risk. *Med Clín.* 2018; 151(6): 236-238.

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.019>

317. Zhou M, Wang H, Chen J, Zhao L. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020; 43(1):133-145. DOI:10.1111/pace.13825

318. Wang X, Tan Y, Liu D, Shen H, Deng Y, Tan Y, et al. Chemotherapy-associated steatohepatitis was concomitant with epicardial adipose tissue volume increasing in breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy. *EurRadiol.* 2022; 32(7):4898-4908.  
DOI:10.1007/s00330-022-08581-1
319. Li W, Liu M, Yu F, Jiang T, Zhu W, Liu H. Changes in epicardial adipose tissue among women treated with trastuzumab for breast cancer. *Int J Cardiol.* 2022; 348:163-168. DOI:10.1016/j.ijcard.2021.12.006
320. Cabrera Rego, Julio Oscar. Evaluación ecocardiográfica de la grasa epicárdica como marcador de riesgo cardiometabólico en pacientes cubanos. Tesis para optar por el grado científico de Doctor en Ciencias Médicas. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. [Internet] Tesis bvs. ID: 206. La Habana 2013. [citado 01 de octubre de 2022]. Disponible en:  
<http://tesis.sld.cu:80/index.php?P=FullRecord&ID=206>  
<http://tesis.sld.cu:80/FileStorage/000121-7159-Binder1.pd>
321. Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, Dallegri F, Carbone F. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2019; 278:254-260.  
DOI:1016/j.ijcard.2018.09.089
322. Blanco, A, Caballero C. Guía actualizada de tratamientos. Toxicidad de los tratamientos oncológicos. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). [Internet] 16 de diciembre 2019. [citado 30 de septiembre de 2022]. Disponible en:  
<https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?showall=1&start=0>

323. García-Arias MR, Ramírez-García L, Gonzaga-López TI, Ramos-Arrieta MA, López-Cisneros G Variabilidad de las concentraciones de hemoglobina y riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca: análisis de supervivencia. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 467-475.  
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3233>
324. García Arispe JE, Loo-Valverde M, Chanduví W, Guillen-Ponce R, De La Cruz-Vargas JA. Anemia y supervivencia en pacientes con cáncer, un estudio peruano con seguimiento de 5 años. Rev. Fac. Med. Hum. [Internet]. 2021 Ene [Citado 2022 Sep 04]; 21(1): 90-100. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2308-05312021000100090&lng=es.](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000100090&lng=es)  
[http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v21i1.3460.](http://dx.doi.org/10.25176/rfmh.v21i1.3460)
325. Paitán Víctor, Alcarraz Cindy, Leonardo Angela, Valencia Guillermo, Mantilla Raúl, Morante Zaida et al. Anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer. Rev. Perú. med. exp. salud pública [Internet]. 2018 Abr [Citado 2022 Sep 04]; 35(2): 250-258. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342018000200011&lng=es.](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342018000200011&lng=es)  
[http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2018.352.3171.](http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2018.352.3171)
326. Razzaghdoust A, Mofid B, Peyghambarlou P. Predictors of chemotherapy-induced severe anemia in cancer patients receiving chemotherapy. Support Care Cancer. 2020; 28(1):155-161. DOI:10.1007/s00520-019-04780-7
327. Muthanna FMS, Karuppanan M, Abdulrahman E, Uitrakul S, Rasool BAH, Mohammed AH. Prevalence and associated factors of anemia among breast

cancer patients undergoing chemotherapy: a prospective study. *Adv Pharmacol Pharm Sci.* 2022; 2022:7611733. DOI:10.21203/rs.3.rs-1459914/v1

328. Sharma P, Georgy JT, Andrews AG, John AO, Joel A, Chacko RT, et al. Anemia requiring transfusion in breast cancer patients on dose-dense chemotherapy: Prevalence, risk factors, cost and effect on disease outcome. *Support Care Cancer.* 2022; 30(6):5519-5526. DOI:10.1007/s00520-022-06970-2
329. Mañas Concepción MD, Jesús Galiana L, Abataneo G, Bencosme E, Salcedo T, Rodríguez M. Characteristics of anemia in cancer patients receiving palliative treatment. *Med Paliat.* 2015; 22(3):100---105.  
DOI:10.1016/j.medipa.2013.06.006
330. Céspedes-Quevedo MC, León-Barrios YL, Vinent-Céspedes AM, Agüero-Martín R. Anemia en pacientes con cáncer expuestos a quimioterapia. *MEDISAN [Internet].* 2016 Ago [citado 2022 Sep 05]; 20(8): 1054-1060. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192016000800007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000800007&lng=es).
331. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cancer and chemotherapy induced anemia. Ver 2.2018 [Internet]. May 3, 2018 [Cited Sep 4, 2022]. Available from: [https://oncolife.com.ua/doc/nccn/Cancer-and\\_Chemotherapy\\_InducedAnemia.pdf](https://oncolife.com.ua/doc/nccn/Cancer-and_Chemotherapy_InducedAnemia.pdf)
332. Escobar Álvarez Y, de Las Peñas Bataller R, Perez Altozano J, Ros Martínez S, Sabino Álvarez, A, Blasco Cordellat A, et al. SEOM clinical guidelines for anaemia treatment in cancer patients (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021; 23(5):931-939. DOI: 10.1007/s12094-021-02580-2

333. Capasso A, Benigni A, Capitanio U, Danesh FR, Di Marzo V, Gesualdo L, et al. Summary of the International Conference on Onco-Nephrology: an emerging field in medicine. *Kidney Int.* 2019; 96(3):555-567.  
DOI:10.1016/j.kint.2019.04.043
334. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Botelho ACDS, de Melo FF. Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World J Clin Oncol.* 2020; 11(4):190-204. DOI:10.5306/wjco. v11.i4.190
335. Torres da Costa E Silva V, Costalonga EC, Coelho FO, Caires RA, Burdmann EA. Assessment of kidney function in patients with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018; 25(1):49-56. DOI: 10.1053/j.ackd.2017.10.010
336. de Francisco ALM, Macía M, Alonso F, García P, Gutiérrez E, Quintana LF, et al. Onco-Nephrology: cancer, chemotherapy and kidney. *Nefrology (Engl Ed):* 2019; 39(5):473–481. DOI: 10.1016/j.nefro.2018.10.016
337. de Francisco ALM, Macía M, Alonso F, García P, Gutiérrez E, Quintana LF, et al. Efectos renales adversos del actual tratamiento del cáncer. *Nefro Plus.* [Internet] 2019. [citado 11 de abril de 2021]; 11(1):1-12. Disponible en:  
<https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X1888970019001030>
338. Casal MA, Nolin TD, Beumer JH. Estimation of kidney function in oncology: implications for anticancer drug selection and dosing. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(4):587-595. DOI:10.2215/CJN.11721018
339. Beracasa Caro L, Pardo Barón CA, Sánchez JO. Toxicidad relacionada con el tratamiento para el cáncer en adultos mayores: revisión de la literatura. *Univ. Med.* 2021; 62(1).  
<https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed62-1.toxi>

340. Malyszko J, Lee MW, Capasso G, Kulicki P, Matuszkiewicz-Rowinska J, Ronco P, et al. How to assess kidney function in oncology patients. *Kidney Int.* 2020; 97(5):894-903. DOI:10.1016/j.kint.2019.12.023
341. Sprangers B, Abudayyeh A, Latcha S, Perazella MA, Jhaveri KD. How to determine kidney function in cancer patients? *Eur J Cancer.* 2020; 132:141-149. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.03.026
342. Tasis-Hernández M. Filtrado glomerular y enfermedad cardiovascular en hipertensos. *Revista Cubana de Medicina [Internet].* 2020 [citado 25 Sep 2022]; 58 (3): e1163. Disponible en: <http://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/1163>
343. Otero-González A, de Francisco A, Gayoso P, García F, on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalencia de la insuficiencia renal crónica en España: Resultados del estudio EPIRCE. *Nefrología* 2010;30(1):78-86 DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2009. Dic.5732
344. Gupta S, Portales-Castillo I, Daher A, Kitchlu A. Conventional Chemotherapy Nephrotoxicity. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021; 28(5):402-414.e1. DOI: 10.1053/j.ackd.2021.08.001
345. Janowitz T, Williams EH, Marshall A, Ainsworth N, Thomas PB, Sammut SJ, et al. New model for estimating glomerular filtration rate in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(24):2798-2805. DOI:10.1200/JCO.2017.72.7578
346. McMahon BA, Rosner MH. GFR Measurement and Chemotherapy Dosing in Patients with Kidney Disease and Cancer. *Kidney360.* 2020; 1(2):141-150. DOI:10.34067/KID.0000952019

347. Sprangers B, Abudayyeh A, Latcha S, Perazella MA, Jhaveri KD. How to determine kidney function in cancer patients? *Eur J Cancer*. 2020; 132:141-149.  
DOI: 10.1016/j.ejca.2020.03.026
348. Alemán Larissa, Ramírez-Sagredo Andrea, Ortiz-Quintero Jafet, Lavandero Sergio. Diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía isquémica: fisiopatología, regulación génica y futuras opciones terapéuticas. *Rev Chil Cardiol [Internet]*. 2018 Abr [citado 2022 Sep 26]; 37(1): 42-54. Disponible en:  
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-85602018000100042&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602018000100042&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602018000100042>.
349. Sargeant LA, Wareham NJ, Bingham S, et al. Vitamin C and hyperglycemia in the European Prospective Investigation into Cancer--Norfolk (EPIC-Norfolk) study: a population-based study. *Diabetes Care*. 2000; 23(6):726-732.  
DOI:10.2337/diacare.23.6.726
350. Khaw KT, Wareham N. The European Prospective Investigation Into Cancer in Norfolk Prospective Population Study (EPIC-Norfolk). *Clinical Trials. Gov. [Internet]* Feb 7, 2018. Last Update Apr 16, 2019. [Cited Sep 26, 2022]. Available from:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03424668>
351. Licea ME. Diabetes mellitus. Una mirada integral [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2021. Disponible en:  
<http://www.bvscuba.sld.cu/libro/diabetes-mellitus-una-mirada-integral/>
352. Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes Metab Syndr*. 2019; 13(2):1449-1455.

DOI: 10.1016/j.dsx.2019.02.023

353. Turati F, Galeone C, Augustin LSA, La Vecchia C. Glycemic Index, Glycemic Load and Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019; 11(10):2342. DOI: 10.3390/nu11102342
354. Dong S, Wang Z, Shen K, Chen X. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis. *Front Oncol*. 2021; 11:629666. DOI:10.3389/fonc.2021.629666
355. Guo M, Liu T, Li P, Wang T, Zeng C, Yang M, et al. Association Between Metabolic Syndrome and Breast Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis of Follow-Up Studies. *Front Oncol*. 2019; 9:1290. DOI:10.3389/fonc.2019.01290
356. Paz MFCJ, Gomes AL Júnior, Islam MT, Islam MT, Tabrez S, Jabir NR, et al. Assessment of chemotherapy on various biochemical markers in breast cancer patients. *J Cell Biochem*. 2018; 119(3):2923-2928. DOI:10.1002/jcb.26487
357. Kopečný L, Palm CA, Skorupski KA, Delgado M, Rebhun RB. Risk factors associated with progressive increases in serum creatinine concentrations in cats with cancer receiving doxorubicin. *J Vet Intern Med*. 2020; 34(5):2048-2055. DOI:10.1111/jvim.15867
358. Beracasa-Caro L, Pardo-Barón CA, Sánchez JO. Toxicidad relacionada con el tratamiento para el cáncer en adultos mayores. Revisión de la literatura. *Univ. Med.* [Internet]. 2021 Mar [Cited 2022 Oct 03]; 62(1): 68-85. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2011-08392021000100007&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-08392021000100007&lng=en). Epub Jan 15, 2021  
<https://doi.org/10.11144/javeriana.umed62-1.toxi>

359. Maeda A, Irie K, Hashimoto N, Fukushima S, Ando H, Okada A, et al. Serum concentration of the CKD4/6 inhibitor abemaciclib, but not of creatinine, strongly predicts hematological adverse events in patients with breast cancer: a preliminary report. *Invest New Drugs*. 2021; 39(1):272-277.  
DOI:10.1007/s10637-020-00994-3
360. Hurria A, Hurria A, Brogan K, Panageas KS, Pearce C, Norton L, et al. Effect of creatinine clearance on patterns of toxicity in older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Drugs Aging*. 2005; 22(9):785-791.  
DOI: 10.2165/00002512-200522090-00007
361. Fácila L, Núñez J, Bodí V, Sanchís J, Bertomeu-González V, Consuegra L, et al. Valor pronóstico de la creatinina sérica en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59(3):209-16.  
<https://www.revespcardiol.org/es-pdf-13086077>
362. Lafleur J, Hefler-Frischmuth K, Grimm C, Schwameis R, Gensthaler L, Reiser E, et al. Prognostic Value of Serum Creatinine Levels in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Anticancer Res*. 2018; 38(9):5127-5130.  
DOI:10.21873/anticanres.12834
363. Hu J, Xu W, Yang H, Mu L. Uric acid participating in female reproductive disorders: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021; 19(1):65.  
DOI:10.1186/s12958-021-00748-7
364. Mi S, Gong L, Sui Z. Friend or Foe? An unrecognized role of uric acid in cancer development and the potential anticancer effects of uric acid-lowering drugs. *J Cancer*. 2020; 11(17):5236-5244. DOI:10.7150/jca.46200

365. Kühn T, Sookthai D, Graf ME, Schübel R, Freisling H, Johnson T, et al. Albumin, bilirubin, uric acid and cancer risk: results from a prospective population-based study. *Br J Cancer*. 2017; 117(10):1572-1579. DOI:10.1038/bjc.2017.313
366. Yue CF, Feng PN, Yao ZR, Yu, X. G., Lin, W. B., Qian, Y, et al. High serum uric acid concentration predicts poor survival in patients with breast cancer. *Clin Chim Acta*. 2017; 473:160-165. DOI:10.1016/j.cca.2017.08.027
367. Xu Y, Wu Z, Ye W, Xiao Y, Zheng W, Chen Q, et al. Prognostic value of serum uric acid and tumor response to induction chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2021; 21(1):519.  
DOI: 10.1186/s12885-021-08285-7
368. Feng Y, Fu M, Guan X, Wang C, Yuan F, Bai Y, Meng H. et al. Uric acid mediated the association between BMI and postmenopausal breast cancer incidence: A bidirectional Mendelian randomization analysis and prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 12:742411.  
DOI:10.3389/fendo.2021.742411
369. Gilreath JA, Rodgers GM. How I treat cancer-associated anemia. *Blood*. 2020; 136(7):801-813. DOI:10.1182/blood.2019004017
370. Afifi AM, Saad AM, Al-Husseini MJ, Elmehrath AO, Northfelt DW, Sonbol MB. Causes of death after breast cancer diagnosis: A US population-based analysis. *Cancer*. 2020; 126(7):1559-1567. DOI:10.1002/cncr.32648
371. Jacob C, Altevers J, Barck I, Hardt T, Braun S, Greiner W. Retrospective analysis into differences in heart failure patients with and without iron deficiency or anaemia. *ESC Heart Fail*. 2019; 6(4):840-855. DOI:10.1002/ehf2.12485

372. Rodgers GM, Gilreath JA. The Role of Intravenous Iron in the Treatment of Anemia Associated with Cancer and Chemotherapy. *Acta Haematol.* 2019; 142(1):13-20.  
DOI: 10.1159/000496967
373. Lobo-Salas Y. Hierro y falla cardíaca, dos comorbilidades para prestar atención. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* [Internet]. 2021 [citado 13 Oct 2022]; 27 (3): e1056 Disponible en:  
<http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1056>
374. Gela MA, F.C.Bidard FC, Heudel PE, J.-Y.Pierga JY, Cabel L, S. Delalogue S, et al. Clinicopathological characteristics, survival and prognostic factors of breast cancer-related microangiopathic haemolytic anemia: A multicenter study. *An Oncol* 2019; 30(suppl 5):Page v134  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz242.063>
375. Danzinger S, Fügerl A, Pfeifer C, Bernathova M, Tendl-Schulz K, Seifert M. "Anemia and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients", *Cancer Investigation* 2021; 39:(6-7): 457-465.  
DOI: 10.1080/07357907.2021.1928166
376. De la Cruz R, Park SY, Shvetsov YB, Boushey, C. J., Monroe, K. R., Le Marchand, L, et al. Diet quality and breast cancer incidence in the multiethnic cohort. *Eur J Clin Nutr.* 2020; 74(12):1743-1747.  
DOI: 10.1038/s41430-020-0627-2
377. Li X, Liu ZL, Wu YT, Wu H, Dai W, Arshad B, et al. Status of lipid and lipoprotein in female breast cancer patients at initial diagnosis and during chemotherapy. *Lipids Health Dis.* 2018; 17(1):91.  
DOI: 10.1186/s12944-018-0745-1

378. Ramos Gvette PL. Análisis multivariado de los factores que inciden en la mortalidad en pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo. Rev.Col. Hematol.Oncol [Internet]. 1 de octubre de 2019 [Citado 14 de octubre de 2022]; 6(2):28-. Disponible en:  
<https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/81>  
<https://doi.org/10.51643/22562915.81>
379. Ayala-León SJ, Cabral F, Escalada G, Cabral L, Ayala-León M, Gauna C. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer de mama ¿Existe correlación con las referencias internacionales? Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. [Internet]. 2020 Mar [cited 2022 Oct 14]; 7(1): 66-76. Available from:  
[http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2312-38932020000100066&lng=en.](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932020000100066&lng=en)  
<https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2020.07.01.66-076>
380. Godinho-Mota JCM, Martins KA, Vaz-Gonçalves L, Mota JF, Soares LR, Freitas-Junior R. Visceral adiposity increases the risk of breast cancer: a case-control study. Nutr Hosp. 2018; 35(3):576-581. DOI:10.20960/nh.1441
381. Martin LJ, Melnichouk O, Huszti E, Connelly PW, Greenberg CV, Minkin S, et al. Serum lipids, lipoproteins, and risk of breast cancer: a nested case-control study using multiple time points. J Natl Cancer Inst. 2015; 107(5):djv032.  
DOI:10.1093/jnci/djv032
382. Lubián-López DM, Castillo-Lara M, Rodríguez-Rodríguez B, Butrón-Hinojo, CA, Martínez-Herrera A, Sánchez-Borrego R, et al. Metabolic syndrome and prognostic factors in postmenopausal breast cancer patients. Breast J. 2019; 25(3):548-551.  
DOI:10.1111/tbj.13280

383. Wu J, Lei X, Pan X, Zeng X, Li W. Association between serum lipids and breast cancer risk in premenopausal women: systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021; 49(11):3000605211061033. DOI: 10.1177/03000605211061033
384. Touvier M, Fassier P, His M, Norat T, Chan DS, Blacher J., et al. Cholesterol and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr.* 2015; 114(3):347-357. DOI: 10.1017/S000711451500183X
385. Nouri M, Mohsenpour MA, Katsiki N, Ghobadi S, Jafari A, Faghieh S, et al. Effect of Serum Lipid Profile on the Risk of Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of 1,628,871 Women. *J Clin Med.* 2022; 11(15):4503.  
DOI: 10.3390/jcm11154503
386. Alizadehasl A, Ghadimi N, Kaveh S, Maleki M, Ghavamzadeh A, Noohi F, et al. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 2021; 43(1):25-34. DOI:10.1007/s11096-020-01146-6
387. Cardinale DM, Barac A, Torbicki A, Khandheria BK, Lenihan D, Minotti G. Cardio-oncological management of patients. *Semin Oncol.* 2019; 46(6):408-413.  
DOI:10.1053/j.seminoncol.2019.11.002
388. Yuan M, Zhang Z, Tse G, Feng X, Korantzopoulos P, Letsas KP, et al. Association of Cancer and the Risk of Developing Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract.* 2019; 2019:8985273.  
DOI:10.1155/2019/8985273
389. Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Fung K, Amir E, Austin PC, Anderson GS, et al. Association of early-stage breast cancer and subsequent chemotherapy with risk of atrial fibrillation. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(9):e1911838.

DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.11838

390. Yun JP, Choi EK, Han KD, Park SH, Jung JH, Park SH, et al. Risk of Atrial Fibrillation According to Cancer Type: A Nationwide Population-Based Study. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(2):221-232.

DOI:10.1016/j.jaccao.2021.03.006

391. Haomin Y, Bhoo-Pathy N, Brand JS, Hedayati E, Grassmann F, Erwei Zeng, et al (2022) Risk of heart disease following treatment for breast cancer – results from a population-based cohort study *eLife* [Internet] Mar 16, 2022 [Cited Sep 18,2022];11:e71562. Available from:

<https://elifesciences.org/articles/71562>

<https://doi.org/10.7554/eLife.71562>

392. Gutiérrez-López A, Cruz-Cardentey M, Castro-Hevia J. Guía sobre fibrilación auricular 2020. Nuevo enfoque para el diagnóstico y el tratamiento. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* [Internet]. 2022 [Citado 9 septiembre de 2022]; 28 (2): e1302 Disponible en:

<http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1302>

393. Cho H, Lee S, Sim SH, Park IH, Lee KS, Kwak MH, et al. Cumulative incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity during a 2-year follow-up period in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 182(2):333-343.

DOI: 10.1007/s10549-020-05703-5

394. Cadeddu-Dessalvi C, Martino D, Donato M, Bassareo P, Esposito RC, Santoro C, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: new insights into mechanisms, monitoring, and prevention. *J Cardiovasc Medic* July 2018; 19(7): 315-323.

DOI:10.2459/JCM.0000000000000667

395. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. Review. 2018; 104(12):971-977.  
DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312103
396. Herrmann, J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. Nat Rev Cardiol 2020; 17(2): 474–502.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-020-0348-1>
397. El-Sarnagawy GN, Shaban AE, Lashin HI, Validation of Corrected and Dispersed QT as Predictors of Adverse Outcomes in Acute Cardiotoxicities. Cardiovasc Toxicol 2022; 22(5): 1–13  
<https://doi.org/10.1007/s12012-020-09629-8>
398. Hu H, Zhang W, Huang D, Yang Q, Li J, Gao Y. Cardiotoxicity of anthracycline (ANT) treatment in children with malignant tumors. Pediatr Hematol Oncol. 2018; 35(2):111-120. DOI:10.1080/08880018.2018.1459983
399. Zhang N, Gong M, Tse G, Zhang, Z., Meng, L., Yan, B. P et al. Prolonged corrected QT interval in predicting atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Pacing Clin Electrophysiol. 2018; 41(3):321-327.  
DOI:10.1111/pace.13292
400. Shihai Lia, ZiliXua, MingkunGuoa, Menglong Lia, Zhining Wen. Drug-induced QT Prolongation Atlas (DIQTA) for enhancing cardiotoxicity management. Drug Discovery Today 2022; 27(3):831-837.  
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.10.009>
401. Shimomura A, Takano T, Takahashi S, Sagara Y, Watanabe J, Tokunaga E, et al. Effect of Trastuzumab Deruxtecan on QT/QTc Interval and Pharmacokinetics in

HER2-Positive or HER2-Low Metastatic/Unresectable Breast Cancer. Clin Pharmacol Ther. 2022;10.1002/cpt.2757. DOI:10.1002/cpt.2757

402. Jizzini M, Singareeka A, Ibrahim NK, Kyriotakis G, Cinciripini PM, Seoudy K, et al. The impact of smoking cessation on breast cancer patients' survival. J Clin Oncol, 2019; 37, (15) suppl (May 20, 2019): 1542-1542.

DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.1542

403. Henry ML, Niu J, Zhang N, Giordano SH, Chavez-MacGregor M. Cardiotoxicity and cardiac monitoring among chemotherapy-treated breast cancer patients. JACC Cardiovasc Imaging. 2018; 11(8):1084-1093. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.06.005

404. Darmon S, Park A, Lovejoy LA, Shriver CD, Zhu K, Ellsworth RE. Relationship between Cigarette Smoking and Cancer Characteristics and Survival among Breast Cancer Patients. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(7):4084.

DOI:10.3390/ijerph19074084

405. Abdel-Rahman O, Cheung WY. Impact of smoking history on the outcomes of women with early-stage breast cancer: a secondary analysis of a randomized study. Med Oncol. 2018; 35(5):68. DOI:10.1007/s12032-018-1129-0

406. Izano M, Satariano WA, Hiatt RA, Braithwaite D. Smoking and mortality after breast cancer diagnosis: the health and functioning in women study. Cancer Med. 2015; 4(2):315-324. DOI:10.1002/cam4.359

407. Boone SD, Baumgartner KB, Baumgartner RN, Connor, A. E., John, E. M., Giuliano, A. R, et al. Active and passive cigarette smoking and mortality among Hispanic and non-Hispanic white women diagnosed with invasive breast cancer. Ann Epidemiol. 2015; 25(11):824-831.

DOI:10.1016/j.annepidem.2015.08.007

408. Xu H, Matsushita K, Su G, Trevisan, M., Ärnlöv, J., Barany, P., et al. Estimated Glomerular Filtration Rate and the Risk of Cancer. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019; 14(4):530-539. DOI:10.2215/CJN.10820918
409. Attin M, Reifenstein K, Mehta S, Arcolego K, Lin CD, Storzynsky E. Reported signs, symptoms, and diagnostic tests before cardiotoxicity among women with breast cancer: A pilot study. *J Cardiovasc Nurs.* 2022; 37(2):104-111. DOI:10.1097/JCN.0000000000000848
410. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of Acute Kidney Injury in Cancer Patients: A Danish Population-Based Cohort Study. *Eur J Intern Med.* 2021; 22(4):399-406. DOI:10.1016/j.ejim.2021.05.005
411. Chanchaoenthana, W., Wattanatorn, S., Vadcharavivad, S, Eiam-Ong S, Leelahavanichkul A. Agreement and precision analyses of various estimated glomerular filtration rate formulae in cancer patients. *Sci Rep* (2019) 9: 19356 <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55833-0>
412. Dong Z, Zhang F, Huang Q, Liu Z, Chen S, Xu, T, Xiao J, et al. Cardiovascular characteristics of patients initially diagnosed breast cancer. *J Cardiothorac Surg.* 2021; 16(1):231. DOI: 10.1186/s13019-021-01608-6
413. Jinghua LK, Lengacher CA. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia con antraciclinas en sobrevivientes de cáncer de mama: una revisión sistemática. *ONF* 2019, 46(5), e145-e158. DOI: 10.1188/19.ONF.E145-E158
414. Agha A, Wang X, Wang M, Lehrer EJ, Horn SR, Rosenberg JC, et al. Long-term risk of death from heart disease among breast cancer patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:784409. DOI:10.3389/fcvm.2022.784409

415. Jeyaprakash P, Sangha S, Ellenberger K, Sivapathan S, Pathan F, Negishi K. Cardiotoxic effect of modern anthracycline dosing on left ventricular ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of placebo arms from randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(6):e018802. DOI:10.1161/JAHA.120.018802
416. Packard-Sevag RR. Cardiac fibrosis in oncologic therapies. *Current Opinion in Physiology.* [Internet] August 8, 2022. [Cited Jul 16, 2022]; 29:100575. Available from:  
<https://doi.org/10.1016/j.cophys.2022.100575>
417. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Pena-Herrera D, Shah RV, Jerosch-Herold M, Francis SA, et al. Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *Am J Cardiol.* 2022; 110(11):1679-1686. DOI:10.1016/j.amjcard.2022.07.040
418. Jordan JH, Castellino SM, Meléndez GC, Klepin HD, Ellis LR, Lamar Z, et al. Left ventricular mass change after anthracycline chemotherapy. *Circ Heart Fail.* 2018; 11(7):e004560. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004560
419. Li P, Wang T, Zeng C, Yang M, Li G, Han J, et al. Association between metabolic syndrome and prognosis of breast cancer: a meta-analysis of follow-up studies. *DiabetolMetabSyndr.* 2020; 12:10. DOI: 10.1186/s13098-019-0514-y
420. Zhao P, Xia N, Zhang H, Deng T. The metabolic syndrome is a risk factor for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Obes Facts.* 2020; 13(4):384-396. DOI: 10.1159/000507554
421. Macín SM, Perna E, Bono J, Cerezo GH, D'Ovidio A, Zoni R, et al. Diferentes valores de glucemia al ingreso y en ayunas predicen mortalidad en el infarto agudo

de miocardio: Registro Argentino de Infarto Agudo SAC-FAC. Rev. Fed. Arg. Cardiol. [Internet]. 29 de junio de 2021 [Citado 24 de septiembre de 2022]; 50(1):14-20. Disponible en:

<https://revistafac.org.ar/ojs/index.php/revistafac/article/view/134>

422. Zhang M, Yang H, Xu C, Jin F, Zheng A. Risk factors for anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer treatment: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2022; 12:899782. DOI:10.3389/fonc.2022.899782
423. Moreno J, García-Sáez JA, Clavero M, Manganaro, R., Moreno, F., López, J, et al. Effect of breast cancer cardiotoxic drugs on left atrial myocardium mechanics. Searching for an early cardiotoxicity marker. *Int J Cardiol.* 2016; 210:32-34. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.02.093
424. Sandamali JAN, Hewawasam RP, Fernando MACSS, Jayatilaka K, Madurawe R D, Sathananthan PP, et al. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients from Southern Sri Lanka: An Echocardiographic Analysis. *Biomed Res Int.* 2020; 2020:1847159. DOI:10.1155/2020/1847159
425. Park H, Kim KH, Kim HY, Cho JY, Yoon HJ, Hong YJ, et al. Left atrial longitudinal strain as a predictor of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction in patients with breast Cancer. *Cardiovasc Ultrasound.* 2020; 18(1):28. DOI: 10.1186/s12947-020-00210-5
426. Bergamini C, Dolci G, Rossi A, Torelli F, Ghiselli L, Trevisani L, et al. Left atrial volume in patients with HER2-positive breast cancer: One step further to predict trastuzumab-related cardiotoxicity. *Clin Cardiol.* 2018; 41(3):349-353. DOI:10.1002/clc.22872

427. Siddiqui MU, Yaacoub Y, Hanson HA, Junarta J, Pasha AK, Shah M. Echocardiographic predictors of symptomatic cardiotoxicity among patients undergoing chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(28):e29562. DOI:10.1097/MD.00000000000029562
428. Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, Marwick TH; SUCCOUR investigators. Rationale and Design of the Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes: The SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; 11(8):1098-1105. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.019
429. Kappel C, Rushton M, Johnson C, Aseyev O, Small G, Law A, et al. Clinical experience of patients referred to a multidisciplinary cardio-oncology clinic: an observational cohort study. *Curr Oncol*. 2019; 26(3):e322-e327. DOI:10.3747/co.26.4509
430. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou, E., Scherrenberg, M., Bonnefoy-Cudraz, E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(14):1534-1544. DOI: 10.1177/2047487319846715
431. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio, S. et al, on behalf of the ESMO Guidelines committee. Early breast cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30(8):1194-1220. DOI:10.1093/annonc/mdz173

432. Fogarassy G, Vathy-Fogarassy Á, Kenessey I, Kásler M, Forster T. Risk prediction model for long-term heart failure incidence after epirubicin chemotherapy for breast cancer—a real-world data-based, nationwide classification analysis. *Int J Cardiol.* 2019; 285:47-52.  
DOI:10.1016/j.ijcard.2019.03.013
433. Hueting TA, van Maaren MC, Hendriks MP, Koffijberg H, Siesling S. The majority of 922 prediction models supporting breast cancer decision-making are at high risk of bias. *J Clin Epidemiol.* 2022; 152:238-247.  
DOI:10.1016/j.jclinepi.2022.10.016
434. Kaboré EG, Macdonald C, Kaboré A, Didier R, Arveux P, Meda N, et al. Risk prediction models for cardiotoxicity of chemotherapy among patients with breast cancer: A systematic review. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(2):e230569  
DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.0569
435. Esteban-Fernández A, Carvajal Estupiñan JF, Gavira-Gómez JJ, Pernas, S., Moliner, P., Garay, A., Sánchez-González, Á, et al. Clinical profile and prognosis of a real-world cohort of patients with moderate or severe cancer therapy-induced cardiac dysfunction. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8:721080.  
DOI:10.3389/fcvm.2021.721080
436. McKay AJ, Gunn LH, Ference BA, Dorresteijn, J., Berkelmans, G., Visseren, F, et al. Is the SMART risk prediction model ready for real-world implementation? A validation study in a routine care setting of approximately 380 000 individuals. *Eur J PrevCardiol.* 2022; 29(4):654-663.  
DOI:10.1093/eurjpc/zwab093

437. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Eur Heart J. 2022; ehac244. DOI:10.1093/eurheartj/ehac244
438. Battisti NML, Andres MS, Lee KA, Ramalingam S, Nash T, Mappouridou S, et al. Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2021; 188(1):149-163. DOI: 10.1007/s10549-021-06192-w
439. Cronin M, Crowley A, Davey MG, Ryan P, Abdelshafy M, Elkoumy A, et al. Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society Risk Score Validation in HER2-Positive Breast Cancer. J Clin Med. 2023; 12(4):1278. DOI: 10.3390/jcm12041278

## ANEXOS

Criterios Framingham para insuficiencia cardiaca		
Mayores	Menores	Mayores o menores
Disnea paroxística nocturna	Edema en miembros inferiores	Adelgazamiento $\geq$ a 4,5 kg después de 5 días de tratamiento
Distensión venosa yugular	Tos nocturna	
Crepitantes	Disnea de esfuerzo	
Cardiomegalia	Hepatomegalia	
Edema agudo de pulmón	Derrame pleural	
Galope por 3 <sup>er</sup> ruido	Capacidad vital disminuida en $\frac{1}{3}$	
Presión venosa yugular > 16 cmH <sub>2</sub> O	Taquicardia ( $\geq$ 120 lpm)	
Reflujo hepatoyugular +		

Figura 1. Criterios Framingham. Criterios diagnósticos de insuficiencia cardíaca

El diagnóstico de insuficiencia cardiaca requiere de la presencia simultánea de al menos dos criterios mayores o de un criterio mayor y de dos criterios menores.

McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham heart study. N Engl J Med. 1971; 285(26):1441-1446. DOI:

10.1056/NEJM197112232852601

Drogas quimioterápicas	Presentación	Dosis a aplicar	Dosis máxima
<b>Antraciclinas</b> (doxorribicina) (adriamicina liposomal pegilada)	Bulbos de 50 mg (2 mg/mL)	60-75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas, en infusión intravenosa continúa diluida en solución salina al 0,9 % a durar 3 horas. Usualmente de 4 a 6 ciclos.	No exceder la dosis total acumulada de 550 mg/m <sup>2</sup>
<b>Taxanos</b> (paclitaxel) Taxol  (docetaxel)	Bulbos de 300 mg (6 mg/mL)  Bulbos de 80 mg (20 mg/0,5 mL)	175 a 220 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas, en infusión intravenosa diluida en solución salina al 0,9 %, a durar 3 horas.  70-75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas, en infusión intravenosa diluida en n solución salina al 0,9 % en un tiempo no menor de 1 hora, hasta 4 a 6 ciclos	660 mg/m <sup>2</sup>  450 mg/m <sup>2</sup>

Figura 2. Protocolo de tratamiento quimioterápico aplicado.

Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'Connell DL, Goodwin A. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019; (2):CD012873.

DOI: 10.1002/14651858.CD012873.pub2

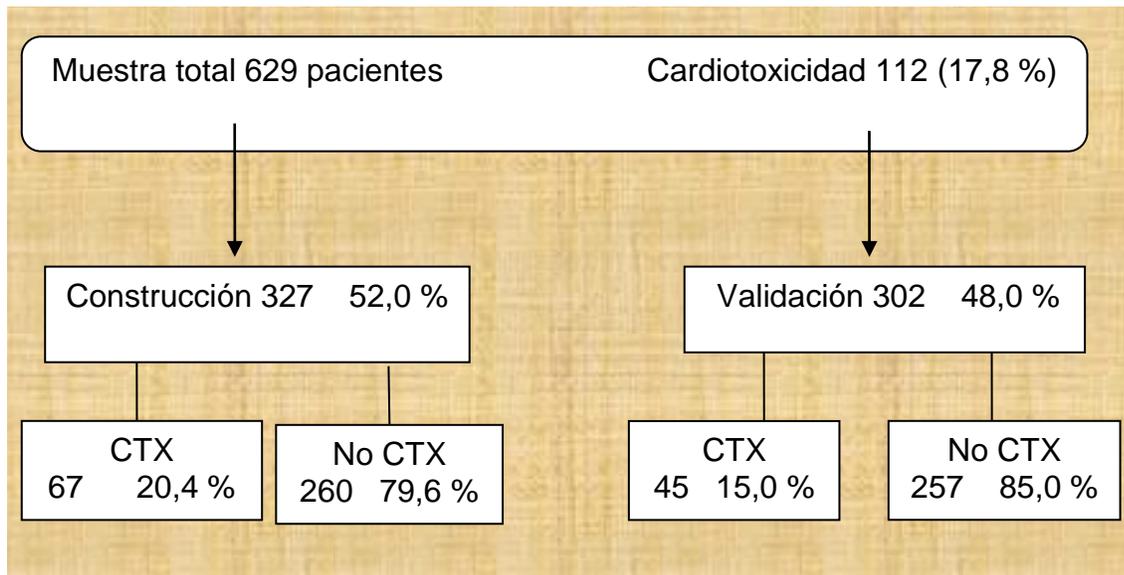


Figura 3. Tamaño muestral

Leyenda: CTX cardiotoxicidad

Anexo 1-A. Control de las pérdidas en el seguimiento en la cohorte. n=718

Causas de las pérdidas	N°	%
Fallecimiento por causas ajenas a cardiotoxicidad	35	39,3
Abandonos (bajas) o traslados a otras provincias	41	46,1
Aparición de enfermedades excluyentes	13	14,6
Total	89	12,3

Anexo1-B. Comparación entre en la muestra de estudio y las pérdidas en el seguimiento de la cohorte. Factores cardiovasculares clásicos. n = 718

VARIABLES	Muestra de estudio n = 629	%	Pérdidas n = 89	%	p
Antecedentes de hipertensión arterial	346	55,0	41	46,0	0,141
Edad ≥ 65 años	289	45,9	51	57,3	0,568
Obesidad	211	33,5	22	24,7	0,122
Superficie corporal ≥ 1,8 m <sup>2</sup>	186	29,6	17	19,1	0,541
Dislipidemia	179	28,4	19	21,3	0,201
Tabaquismo	168	26,7	16	17,9	0,101
Antecedentes de mellitus	126	20,0	23	25,8	0,260

Comparación entre proporciones para muestras específicas

Anexo 1-C. Comparación entre en la muestra de estudio y las pérdidas en el seguimiento de la cohorte. Factores cardiovasculares no clásicos. n=718

VARIABLES	Muestra de estudio n = 629	%	Pérdidas n = 89	%	p
Disfunción diastólica	372	59,1	47	52,8	0,308
Grasa epicárdica $\geq 7$ mm	246	39,1	28	31,4	0,202
Índice de masa ventricular izquierda $\geq 120$ gr/m <sup>2</sup>	229	36,4	25	28,0	0,156
Intervalo QTc $\geq 470$ ms	215	34,2	21	23,5	0,061
Cardiopatía hipertensiva	211	33,5	33	37,0	0,589
Diámetro aurícula izquierda $\geq 36$ mm	185	29,4	23	25,8	0,568
Fibrilación auricular	41	6,51	3	3,3	0,356

Comparación entre proporciones para muestras específicas

Anexo 1-D. Comparación entre en la muestra de estudio y las pérdidas en el seguimiento de la cohorte. Variables analíticas. n=718

VARIABLES	Muestra de estudio n = 629	%	Pérdidas n = 89	%	p
Filtrado glomerular < 70 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	232	36,9	34	38,2	0,901
Creatinina ≥ 90,0 μmol/L	229	36,4	24	26,9	0,103
Glucemia ≥ 5,4 mmol/L	204	32,4	20	22,4	0,075
Hemoglobina ≤ 100 g/L	160	25,4	16	17,9	0,161
Ácido úrico ≥ 370 μmol/L	132	21,0	11	12,3	0,775

Comparación entre proporciones para muestras específicas

Anexo 2. MODELO GENERAL PARA LA BASE DE DATOS

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_ N° de orden: \_\_\_\_\_

N° de historia clínica: \_\_\_\_\_ N° de CI: \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años Peso: \_\_\_\_\_ kg Talla: \_\_\_\_\_ cm IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

SC: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup> Circunferencia abdominal: \_\_\_\_\_ cm

Antecedentes personales de cardiopatía isquémica ( )

Fumador ( ) Exfumador ( ) Dislipidemia ( )

Obesidad ( ) Diabetes mellitus ( ) HTA ( ) Cardiopatía hipertensiva ( )

**Variables ecocardiográficas**

Evaluación ecocardiográfica	FEVI %	AI mm	DtdVI mm	VTD mL	VS mL	E/A cm/s	SIV mm	PPvi mm	PPM mmHg
Evaluac. Inicial									
Durante QMTP									
Al final QMTP									
3 meses									
6 meses									
12 meses									

HVI ( ) IMvi: \_\_\_\_\_ gr/m<sup>2</sup> Grasa epicárdica: \_\_\_\_\_ mm

Trastornos de la contractilidad ( ) \_\_\_\_\_

Disfunción sistólica ( ) DVI ( ) DVD ( ) Disfunción diastólica ( ) grado \_\_\_\_\_

Pericarditis aguda ( ) Derrame pericárdico ( )

Miocardopatía dilatada por cardiotoxicidad ( )

Analítica

Hemoglobina: \_\_\_\_\_ g/L

Glucemia: \_\_\_\_\_ mmol/L

Creatinina: \_\_\_\_\_  $\mu$ mol/L

Ácido úrico: \_\_\_\_\_  $\mu$ mol/L

Colesterol total: \_\_\_\_\_ mmol/L

Triglicéridos: \_\_\_\_\_ mmol/L

Comorbilidad

EPOC ( )    IRC ( )    Cirrosis hepática ( )    Anemia ( )    otra \_\_\_\_\_

Complicaciones (CTX)

Síndrome Coronario Agudo IAMCEST ( )    SCASEST: AIAC/C ECG ( )

IAMSEST ( )    Insuficiencia cardíaca ( )    Tromboembolismo pulmonar ( )

Fibrilación auricular ( )    Intervalo QTc: \_\_\_mseg

Suspensión del tratamiento citostáticos ( )    temporal ( )    definitiva ( )

Causas de suspensión: \_\_\_\_\_

Fallecimiento ( )    Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Causa oncológica \_\_\_\_\_

Causa cardiotóxica \_\_\_\_\_

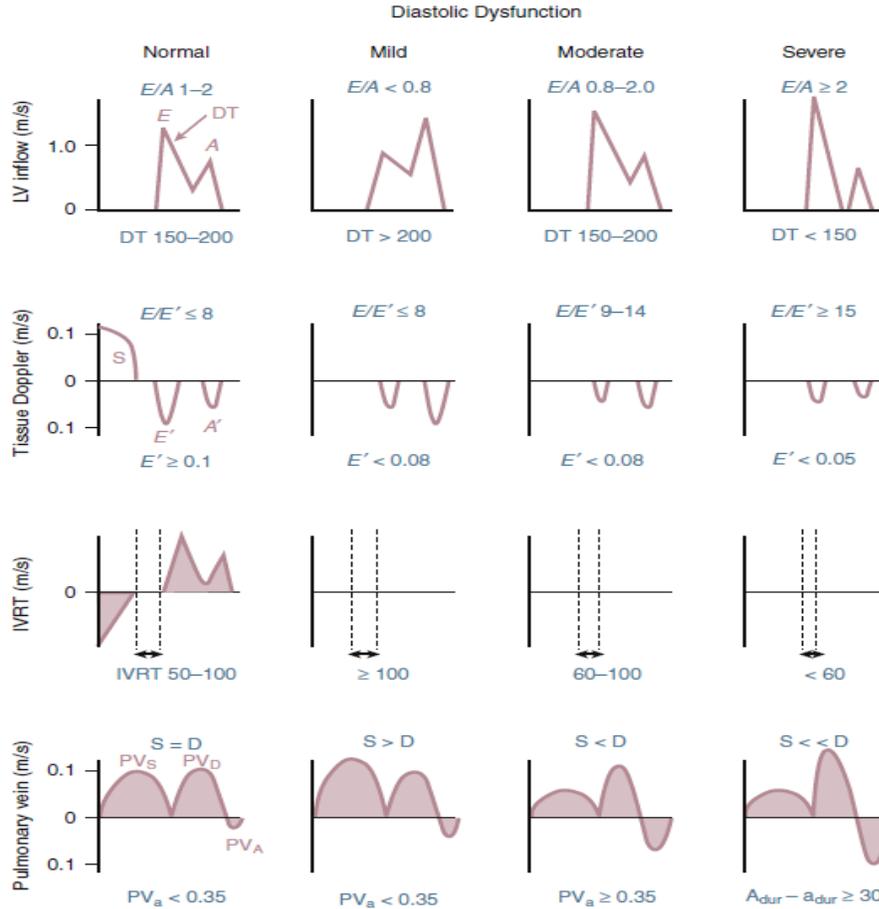
Fecha de inclusión en el estudio: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Fecha de culminación: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

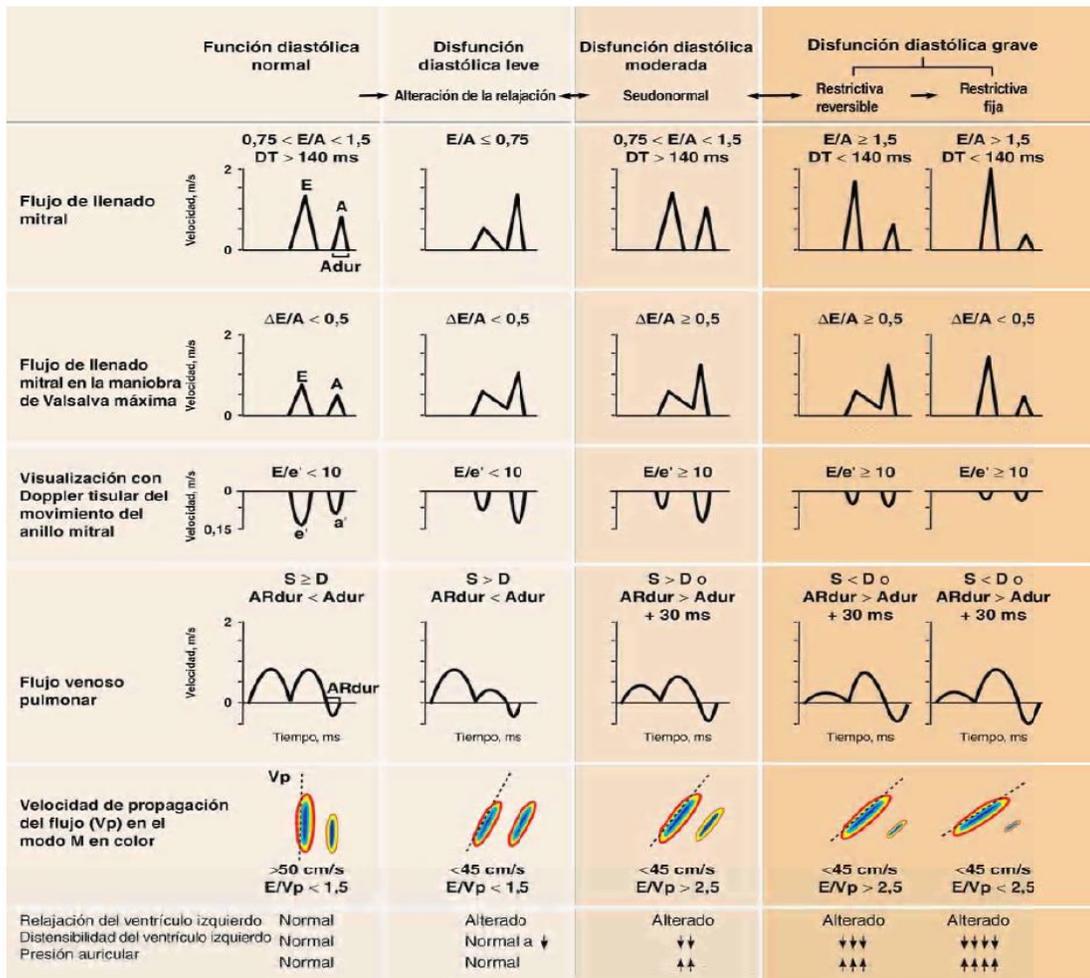
\_\_\_\_\_  
MSc. Dr. Julio Alberto Pérez Domínguez



**Figure 7-23** Diagram comparing typical Doppler findings in patients with normal, mild, moderate, and severe diastolic dysfunction. The top row shows LV inflow with early (E) and atrial (A) phases of diastolic filling, the second row shows tissue Doppler recorded at the septal side of the mitral annulus with the myocardial early (E') and atrial (A') velocities and the expected ratio of E/E', the third row shows the isovolumic relaxation time (IVRT), and the bottom row shows the pulmonary vein (PV) inflow pattern with systolic (S) and diastolic (D) antegrade flow and the pulmonary vein atrial (PV<sub>a</sub>) reversal of flow. (From Otto, CM: Textbook of Clinical Echocardiography, ed 5, Elsevier, 2013, Philadelphia.)

Figura 4. Disfunción diastólica.

Otto, Catherine M., Schwaegler, Rebecca Gibbons., Freeman, Rosario V. Echocardiography Review: Companion to the textbook of clinical echocardiography. Third ed. ISBN: 978-0-323-22758-2. Philadelphia. Echocardiography Review Guide: Companion to the Textbook of Clinical Echocardiography: books2900323227581 Medicine>Medical Ref>Med Review Paperback, Elsevier Health Sciences. [Internet] Feb 28, 2018. [Cited Sep 14, 2022]. Available from: <https://www.find-more-books.com/book/isbn/2900323227581.html>



**FIGURA 14-18** Esquema de clasificación de la función diastólica. A, velocidad de flujo transmitral con contracción auricular; a', velocidad de movimiento del anillo mitral con la sístole auricular; Adur, duración de A; AR, flujo desde la aurícula izquierda a las venas pulmonares durante la contracción auricular; ARdur, duración de AR; D, diastólica; E, velocidad de flujo al principio de la diástole; e', velocidad del movimiento del anillo mitral al principio de la diástole; S, sístolica; Vp, velocidad de propagación del flujo transmitral. (Modificado de Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289:194, 2003.)

## Figura 5. Disfunción diastólica.

Zipes, Douglas P. et al. Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine. Ed. Douglas P. Zipes et al. Eleventh edition / edited by Douglas P. Zipes, MD, Peter Libby, MD, Robert O. Bonow, MD, Douglas L. Mann, MD, Gordon F. Tomaselli, MD; founding editor and online editor, Eugene Braunwald, MD, MD(Hon), ScD (Hon), FRCP. Philadelphia, PA: Elsevier, [Internet] 2019. [Cited Sep 14, 2022]. Available from:

<https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B978032346342300102X>

Anexo 3. Encuesta a los expertos sobre el grado de cumplimiento de los aspectos a evaluar.

A) Razonable y comprensible: comprensión de los diferentes ítems que se evalúan en relación con el fenómeno que se pretende medir.

Nada \_\_\_ moderada \_\_\_ mucho\_\_\_.

B) Sensible a variaciones en el fenómeno que se mide: si del instrumento puede derivarse un índice que distinga los diferentes grados de riesgo de CTX.

Nada \_\_\_ moderada \_\_\_ mucho \_\_\_

C) Con suposiciones básicas justificables: si se justifica la presencia de cada uno de los ítems que se incluyen en el instrumento.

Nada \_\_\_ moderada \_\_\_ mucho\_\_\_.

D) Con componentes claramente definidos: si cada ítem se define claramente.

Nada \_\_\_ moderada \_\_\_ mucho\_\_\_.

E) Derivable de datos factibles de obtener: si es posible obtener la información deseada a partir de la aplicación del instrumento.

Nada \_\_\_ moderada \_\_\_ mucho\_\_\_.

## Anexo 4. Código de Núremberg (1946)

1. Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario de sujeto humano. Esto significa que la persona implicada debe tener capacidad legal para dar consentimiento; su situación debe ser tal que pueda ser capaz de ejercer una elección libre, sin intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción u otra forma de constreñimiento o coerción; debe tener suficiente conocimiento y comprensión de los elementos implicados que le capaciten para hacer una decisión razonable e ilustrada. Este último elemento requiere que antes de que el sujeto de experimentación acepte una decisión afirmativa, debe conocer la naturaleza, duración y fines del experimento, el método y los medios con los que será realizado; todos los inconvenientes y riesgos que pueden ser esperados razonablemente y los efectos sobre su salud y persona que pueden posiblemente originarse de su participación en el experimento.

El deber y la responsabilidad para asegurarse de la calidad del consentimiento residen en cada individuo que inicie, dirija o esté implicado en el experimento. Es un deber y responsabilidad personales que no pueden ser delegados impunemente.

2. El experimento debe ser tal que dé resultados provechosos para el beneficio de la sociedad, no sea obtenible por otros métodos o medios y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.

3. El experimento debe ser proyectado y basado sobre los resultados de experimentación animal y de un conocimiento de la historia natural de la enfermedad o de otro problema bajo estudio, de tal forma que los resultados previos justificarán la realización del experimento.

4. El experimento debe ser realizado de tal forma que se evite todo sufrimiento físico y mental innecesario y todo daño.

5. No debe realizarse ningún experimento cuando exista una razón a priori que lleve a creer el que pueda sobrevenir muerte o daño que lleve a una incapacitación, excepto, quizás, en aquellos experimentos en que los médicos experimentales sirven también como sujetos.

6. El grado de riesgo que ha de ser tomado no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema que ha de ser resuelto con el experimento.

7. Deben realizarse preparaciones propias y proveerse de facilidades adecuadas para proteger al sujeto de experimentación contra posibilidades, incluso remotas, de daño, incapacitación o muerte.

8. El experimento debe ser realizado únicamente por personas científicamente cualificadas. Debe exigirse a través de todas las etapas del experimento el mayor grado de experiencia (pericia) y cuidado en aquellos que realizan o están implicados en dicho experimento.

9. Durante el curso del experimento el sujeto humano debe estar en libertad de interrumpirlo si ha alcanzado un estado físico o mental en que la continuación del experimento le parezca imposible.

10. Durante el curso del experimento el científico responsable tiene que estar preparado para terminarlo en cualquier fase, si tiene una razón para creer con toda probabilidad, en el ejercicio de la buena fe, que se requiere de él una destreza mayor y un juicio cuidadoso de modo que una

continuación del experimento traerá probablemente como resultado daño, discapacidad o muerte del sujeto de experimentación.

Código de Núremberg (1946). Observatori de Bioètica i Dret. Parc Científic de Barcelona [Internet] 31 Oct 2008. [citado 06 Sept 2023] Disponible en:

<http://www.pcb.ub.es/bioeticaidret/archivos/norm/CodigoNuremberg.pdf>

## Anexo 5. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM).

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

### Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

### Principios generales

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula «velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente», y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: «El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica».

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.

12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o

voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.

13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

#### Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

#### Grupos y personas vulnerables

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

#### Requisitos científicos y protocolos de investigación

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para

tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

Comités de ética de investigación

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Privacidad y confidencialidad

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Consentimiento informado

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsible e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación.

El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el participante potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

28. Cuando el participante potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como

objetivo promover la salud del grupo representado por el participante potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un participante potencial que toma parte en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del participante potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo, los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento

informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

#### Uso del placebo

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

#### Estipulaciones post ensayo

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

#### Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes.

Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público.

En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Intervenciones no probadas en la práctica clínica

37. Cuando en la atención de un paciente las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento.

Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Medica Mundial. WMA. [Internet] Mar 21, 2017. [cited Sep 07, 2023] Available from:

<https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

## Anexo 6. Consentimiento informado

Yo, \_\_\_\_\_, con número de identidad permanente \_\_\_\_\_, ofrezco mi consentimiento para participar en esta investigación y que los datos de la historia clínica sean utilizados con este fin, además me comprometo a brindar verídica información sobre lo que se me pregunte, con el objetivo de colaborar teniendo por sentado que los datos serán utilizados con la ética pertinente.

---

Firma

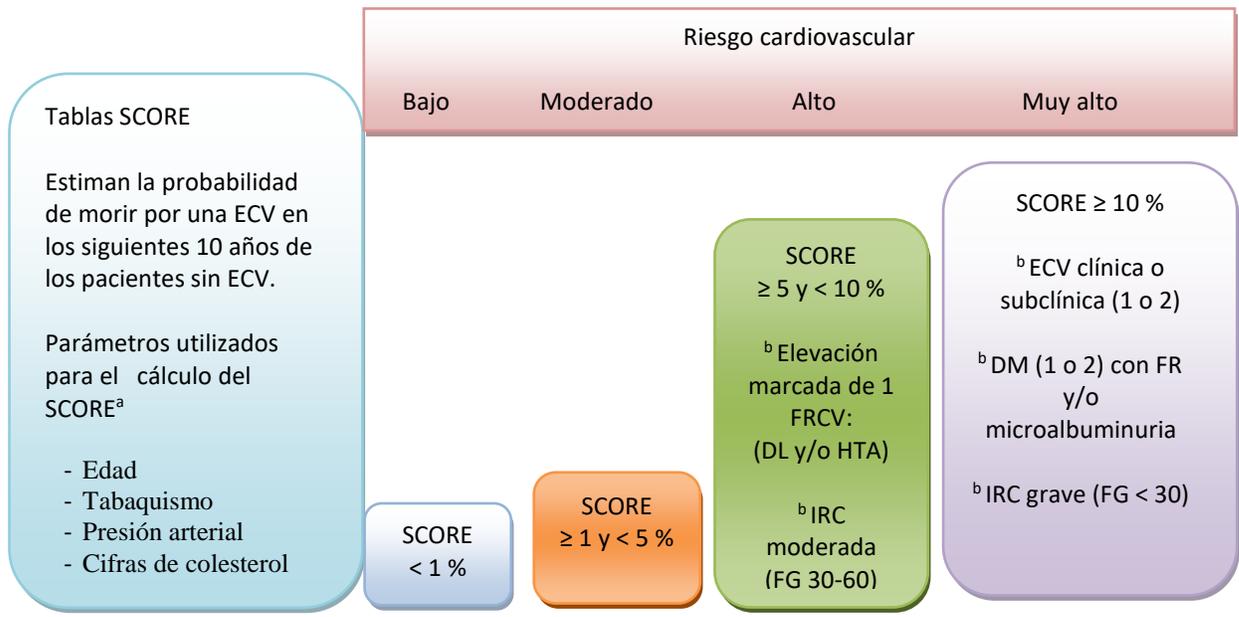


Figura 6. Evaluación sistemática del riesgo coronario. (Systematic Coronary Risk Evaluation SCORE)

DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; FG: filtrado glomerular; FRCVC: factor de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica; RCV: riesgo cardiovascular.

<sup>a</sup> En la sección multimedia de la web de la Sociedad Española de Cardiología, está disponible una aplicación para el cálculo del SCORE.

<sup>b</sup> Independientemente del SCORE calculado (%), la presencia de estos factores se asocia con un RCV alto o muy alto.

López-Fernández T, Martín-García AM, Santaballa-Beltrán A, Montero-Luís A, García-Sanz R, Mazón-Ramos P. Cardiooncohematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017; 70(6): 474–486.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.021>

Algoritmo de predicción de riesgo SCORE2	Nº (%) o media (DE) *
Total de participantes	677684
Sexo masculino	300735 (44%)
Edad (años)	57 ±9,0
Fumador actual	101211 (15%)
Presión arterial sistólica (mmHg)	136 ±19
Diabetes mellitus	31413 (5%)
Colesterol total (mmol/L)	5,8 ±1,1
HDL-colesterol (mmol/L)	1,4 ±0,4
Seguimiento (años, mediana, percentil 5/95)	10,7 (5,0–18,6)
Eventos cardiovasculares	30121
Muertes no cardiovasculares	33809

Figura 7. Resumen de los datos disponibles utilizados en la derivación del modelo de riesgo SCORE2. (Systematic Coronary Risk Evaluation2) (Evaluación Sistemática de Riesgo Coronario2).

Leyenda: \* DE desviación estándar

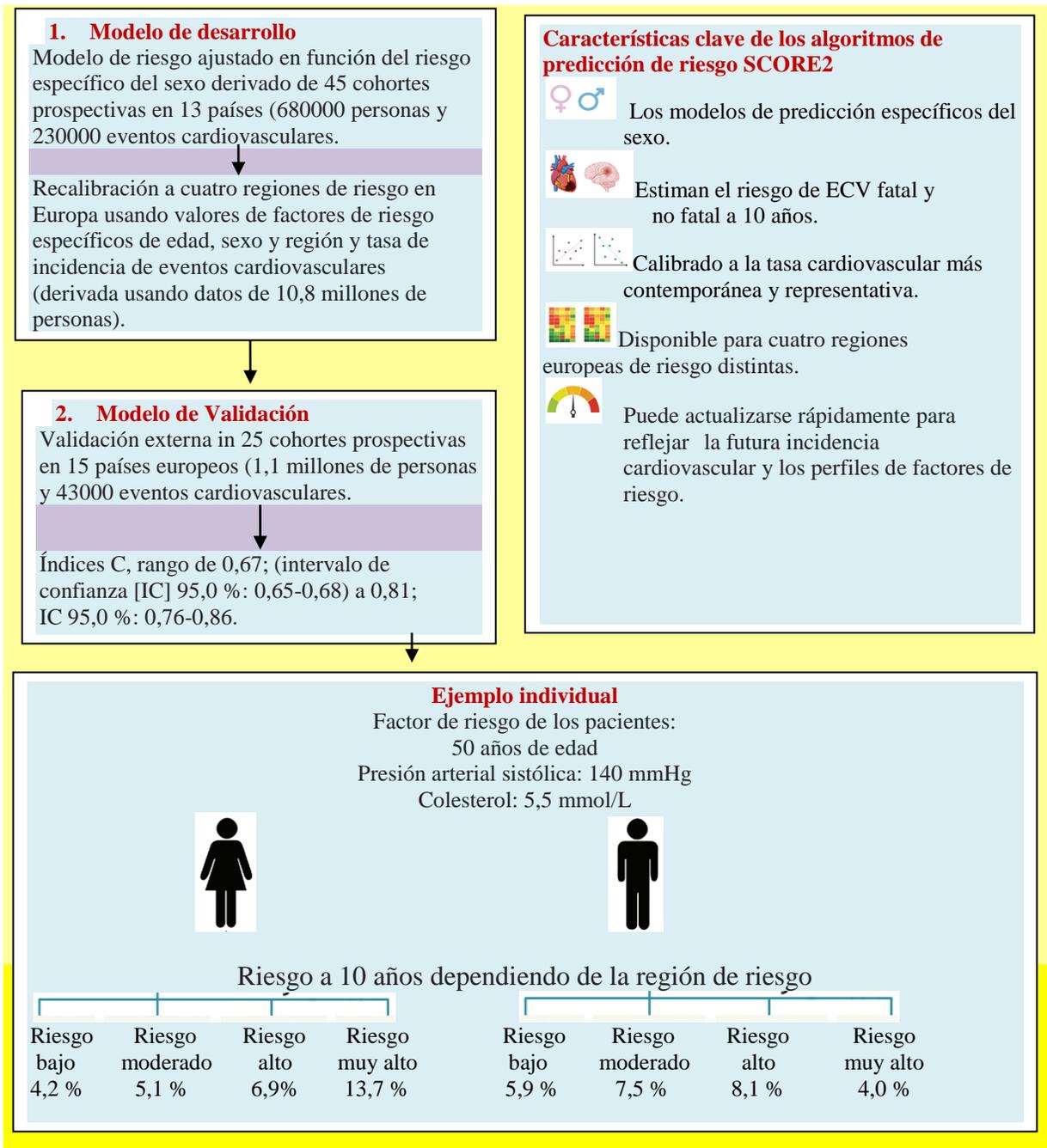


Figura 8. Algoritmo de riesgo de predicción SCORE2 (Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario2).

SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. European Heart Journal (2021) 42, 2439–2454. DOI:10.1093/eurheartj/ehab309

Factor de riesgo	Escala de riesgo	Nivel de evidencia
<b>Enfermedad cardiovascular previa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia cardiaca o miocardiopatía</li> <li>- Enfermedad valvular grave</li> <li>- Infarto de miocardio o revascularización coronaria previa (ICP o CABG)</li> <li>- Angina estable</li> <li>- FEVI basal &lt; 50,0 %</li> <li>- FEVI en el límite 50,0–54,0%</li> </ul>	muy alto alto alto alto alto medio	B C C C B C
<b>Biomarcadores cardíacos (donde estén disponibles)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Troponina basal elevada<sup>a</sup></li> <li>- BNP basal elevado o NT-proBNP<sup>a</sup></li> </ul>	medio medio	C C
<b>Factores de riesgo demográficos y cardiovasculares</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad ≥ 80 años</li> <li>- Edad 65-79 años</li> <li>- Hipertensión arterial<sup>b</sup></li> <li>- Diabetes mellitus<sup>c</sup></li> <li>- Enfermedad renal crónica<sup>d</sup></li> </ul>	alto medio medio Medio medio	B B B C C
<b>Tratamiento del cáncer cardiotoxico previo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exposición previa a antraciclinas</li> <li>- Radioterapia previa en el tórax izquierdo o el mediastino</li> <li>- Quimioterapia previa no basada en antraciclinas</li> </ul>	alta alta media	B C C
<b>Factores de riesgo del estilo de vida</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fumador actual o antecedentes importantes de tabaquismo</li> <li>- Obesidad (índice de masa corporal &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>)</li> </ul>	medio medio	C C

Figura 9. Proforma de estratificación del riesgo cardiovascular inicial para la quimioterapia con antraciclinas. Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society. HFA-ICOS.

(CABG); Bypass de derivación de arteria coronaria, (ICP); intervención coronaria percutánea, (BNP); péptido natriurético cerebral.

- Riesgo bajo: ningún factor de riesgo o un factor de riesgo medio.
- Riesgo medio: factores de riesgo medio con un total de 2 a 4 puntos.

- Riesgo alto: factores de riesgo medio con un total de  $\geq 5$  puntos o cualquier factor de riesgo alto.
- Riesgo muy alto: cualquier factor de riesgo muy alto.

<sup>a</sup>Elevado por encima del límite superior de normalidad para el rango de referencia del laboratorio local.

<sup>b</sup>Presión arterial sistólica  $> 140$  mmHg o presión arterial diastólica  $>90$  mmHg, o en tratamiento.

<sup>c</sup>Hemoglobina glicosilada  $> 7,0$  % o  $>53$  mmol/mol, o en tratamiento.

<sup>d</sup>Filtrado glomerular estimado  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardiooncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(11):1945-1960. DOI:10.1002/ejhf.1920