

Artículo especial

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



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

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación La Paz-IdiPAZ, Madrid, España

<sup>b</sup> Comisión de Trabajo Conjunta Sociedad Española de Cardiología-Sociedad Española de Oncología Radioterápica-Sociedad Española de Hematología, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

<sup>d</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

<sup>e</sup> Servicio de Oncología Radioterápica, Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC), Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

<sup>g</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>h</sup> Servicio de Cardiología, Hospital de Galdakao, Galdakao, Vizcaya, España

<sup>i</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>j</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, IDISSC, Madrid, España

<sup>k</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

<sup>l</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>m</sup> Departamento de Cardiología Clínica, Hospital Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

<sup>n</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>o</sup> Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

<sup>p</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>q</sup> Servicio de Hematología, Hospital General Universitario, Alicante, España

<sup>r</sup> Section of Cardiology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 3 de febrero de 2017

Palabras clave:

Cardio-Oncología

Quimioterapia

Radioterapia

Cardiotoxicidad

## RESUMEN

Los avances en la detección precoz y el tratamiento del cáncer han reducido de manera significativa la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, mejorar el pronóstico no es solo curar el tumor, sino prevenir, diagnosticar y tratar eficazmente las complicaciones derivadas de las terapias onco-hematológicas. La toxicidad cardiovascular es un problema ampliamente reconocido con múltiples esquemas terapéuticos; sin embargo, la evidencia científica en el manejo de las complicaciones cardiovasculares de pacientes onco-hematológicos es escasa, pues sistemáticamente se ha excluido de los ensayos clínicos a estos enfermos y las recomendaciones actuales están basadas en consensos de expertos. Es imprescindible crear equipos multidisciplinares locales para optimizar los resultados en salud de los supervivientes al cáncer. Una preocupación excesiva por la aparición de toxicidad cardiovascular puede impedir terapias potencialmente curativas, mientras que la subestimación de este riesgo compromete el pronóstico vital a largo plazo. El objetivo de este documento, elaborado en colaboración con la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica y la Sociedad Española de Hematología, es actualizar los conocimientos aplicables a la práctica clínica diaria de la cardio-onco-hematología y promover el desarrollo de equipos multidisciplinares locales que mejoren la salud cardiovascular de los pacientes con cáncer.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, P.º de la Castellana 261 planta 1, 28046 Madrid, España.

Correo electrónico: [tlfernandez8@gmail.com](mailto:tlfernandez8@gmail.com) (T. López-Fernández).

<sup>1</sup> Revisores del documento.

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

### ABSTRACT

#### Keywords:

Cardio-Oncology  
Chemotherapy  
Radiotherapy  
Cardiotoxicity

Improvements in early detection and treatment have markedly reduced cancer-related mortality. However, improving cancer prognosis not only depends on an effective cure, but also on the prevention, diagnosis, and treatment of cancer-related complications. Although cardiovascular toxicity is a widespread problem across many classes of therapeutic regimens, scientific evidence on the management of cardiovascular complications in onco-hematology patients is scarce because these patients have been systematically excluded from clinical trials and current recommendations are based on expert consensus. Multidisciplinary teams are mandatory to decrease morbidity and mortality from both cardiotoxicity and the cancer itself. Excessive concern for the occurrence of cardiovascular toxicity can hamper the use of potentially curative therapies, while underestimation of this risk increases the long-term mortality of cancer survivors. The objective of this consensus document, developed in collaboration with the Spanish Society of Cardiology, the Spanish Society of Medical Oncology, the Spanish Society of Radiation Oncology, and the Spanish Society of Hematology, is to update the necessary concepts and expertise on cardio-onco-hematology that enable its application in daily clinical practice and to promote the development of local multidisciplinary teams in order to improve the cardiovascular health of patients with cancer.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

DV: disfunción ventricular  
DV-CTOX: disfunción ventricular secundaria a cardiotóxicos  
ECV: enfermedades cardiovasculares  
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
FRCV: factores de riesgo cardiovascular  
IC: insuficiencia cardíaca  
RCV: riesgo cardiovascular  
SLG: *strain* longitudinal global

### INTRODUCCIÓN: EQUIPOS MULTIDISCIPLINARIOS EN CARDIO-ONCO-HEMATOLOGÍA

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son, junto con las segundas neoplasias, la principal causa de muerte de los supervivientes al cáncer y su tratamiento plantea un enorme reto<sup>1</sup>. Los tratamientos onco-hematológicos triplican el riesgo de eventos cardiovasculares a medio y largo plazo<sup>2–4</sup>, pero la evidencia científica en su manejo es escasa. Los equipos de cardio-onco-hematología reúnen a los profesionales implicados en la atención de pacientes con cáncer, con el objetivo de facilitar el tratamiento y minimizar la toxicidad cardiovascular<sup>5,6</sup>. El desarrollo de protocolos locales de prevención y tratamiento precoz de la cardiotoxicidad evita las suspensiones precoces de los antitumorales, optimiza los resultados en salud y reduce costes. Los equipos de cardio-onco-hematología son herramientas de control de calidad en el cuidado de la salud y deben coordinar la investigación y la educación médica continuadas en su campo<sup>7</sup>.

### DEFINICIÓN DE CARDIOTOXICIDAD SECUNDARIA A TRATAMIENTOS ONCO-HEMATOLÓGICOS

La cardiotoxicidad se define como el conjunto de ECV derivadas de los tratamientos onco-hematológicos, con criterios diagnósticos similares a los utilizados en la población general ([tabla 1 y tabla 2 del material suplementario](#))<sup>8</sup>. Una de las complicaciones más frecuentes, pero que genera más controversia, es la disfunción ventricular (DV) secundaria a cardiotóxicos (DV-CTOX). Se define

como una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 10% respecto al valor basal con FEVI inferior al límite normal. La Sociedad Europea de Cardiología identifica el 50%<sup>9</sup> como punto de corte de normalidad, al igual que registros previos<sup>10</sup>. Sin embargo, en pacientes tratados con antraciclinas<sup>11</sup> y trastuzumab<sup>12</sup>, una FEVI en rango bajo-normal (50–55%) aumenta de forma significativa el riesgo de DV-CTOX. Por ese motivo, y en concordancia con las recomendaciones de cuantificación de cámaras cardíacas<sup>13</sup>, la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular utilizan el 53% como límite normal<sup>14</sup>. Ambos documentos destacan la importancia de una monitorización reproducible de la FEVI, así como la necesidad de iniciar precozmente el tratamiento de la DV-CTOX para favorecer la recuperación funcional<sup>15,16</sup>.

### EVALUACIÓN DEL RIESGO Y ESTRATEGIAS PARA PREVENCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD

#### Evaluación del riesgo de cardiotoxicidad

Cáncer y corazón comparten múltiples factores de riesgo<sup>17</sup>. Actualmente no se dispone de escalas prospectivas que valoren de forma conjunta el riesgo cardiovascular (RCV) y de cardiotoxicidad, y las escalas tradicionales subestiman el riesgo asociado al tratamiento del cáncer<sup>3</sup>. A pesar de esta limitación, se recomienda estratificar el RCV con las tablas SCORE antes de iniciar el tratamiento antitumoral ([figura 1](#))<sup>18</sup> y evaluar la presencia de los factores, detectados en estudios retrospectivos y registros, que aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares durante el tratamiento antitumoral ([tabla 1](#))<sup>9–12,14,19,20</sup>.

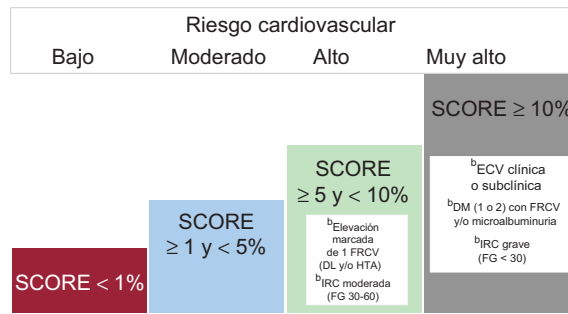
#### Estrategias para la prevención de la cardiotoxicidad

Para todos los pacientes, independientemente del tratamiento previsto:

- Promoción de un estilo de vida cardiosaludable con programas de ejercicio físico regular<sup>21</sup>.
- Identificación y control estricto de los factores de RCV (FRCV) antes, durante y después del tratamiento. Los objetivos terapéuticos, similares a los de población general, se resumen en la [tabla 2](#)<sup>18,22</sup>.

**Tablas SCORE**

- Estiman la probabilidad de morir por una ECV en los siguientes 10 años de los pacientes sin ECV
- Parámetros utilizados para el cálculo del SCORE<sup>a</sup>
  - Edad
  - Tabaquismo
  - Presión arterial
  - Cifras de colesterol



**Figura 1.** Estratificación del riesgo cardiovascular<sup>18</sup>. DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; ECV: enfermedad cardiovascular; FG: filtrado glomerular; FRCV: 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.

**Tabla 1**

Factores de riesgo de disfunción ventricular, en pacientes tratados con fármacos antitumorales y radioterapia (si el volumen de irradiación incluye, total o parcialmente, el corazón)<sup>9-12,14,19,20</sup>

Factores de riesgo de DV-CTOX	Antraciclinas	Anti-HER2	Anti-VEGF	Radioterapia torácica
Factores genéticos	X			
Dosis acumulada	X			≥ 35 Gy o ≥ 2 Gy/día
Mujeres	X			X
< 15 o > 65 años	X	X		X
Hipertensión arterial	X	X	X	
Cardiopatía isquémica	X	X	X	X
FEVI en rango bajo de la normalidad (50-55%) antes del tratamiento <sup>11,12</sup>	X	X		
Historia de insuficiencia cardiaca/DV-CTOX	X	X	X	
Tratamiento combinado antitumorales <sup>†</sup> y radioterapia torácica	X	X	X	X
Insuficiencia renal	X			
Obesidad (IMC > 30) y sedentarismo		X		
Tiempo transcurrido desde el tratamiento				X

anti-HER2: fármacos que bloquean el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; anti-VEGF: fármacos inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular; DV-CTOX: disfunción ventricular secundaria a cardiotóxicos; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal.

<sup>†</sup> Fármacos de riesgo alto: antraciclinas, ciclofosfamida, trastuzumab; de riesgo moderado: docetaxel, pertuzumab, sunitinib, sorafenib; de riesgo bajo: bevacizumab, dasatinib, imatinib y lapatinib.

Durante la administración de tratamientos potencialmente cardiotóxicos:

- Reducción del efecto cardiotóxico directo mediante la utilización de esquemas terapéuticos menos cardiotóxicos (formulaciones liposomales)<sup>9,23</sup>.

**Tabla 2**

Objetivos de control de los factores de riesgo cardiovascular<sup>18,22</sup>

FRCV	Objetivos
cLDL <sup>*</sup>	Riesgo muy alto, < 70 mg/dl Riesgo moderado/alto, < 100 mg/dl
Presión arterial	< 140/90 mmHg < 140/85 mmHg (diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica)
HbA <sub>1c</sub>	< 7% (> 75 años, 7,5-8%)
Dieta	Cardiosaludable
Tabaco	No
Ejercicio	≥ 150 min semanales de ejercicio moderado

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina.

<sup>\*</sup> Se debe considerar a los pacientes que van a recibir o han recibido tratamientos antitumorales cardiotóxicos como en alto riesgo cardiovascular, independientemente del SCORE.

- Uso de agentes cardioprotectores en prevención primaria.
  - Dexrazoxano: reduce el riesgo de DV-CTOX por antraciclinas, pero su utilización es controvertida y excepcional en nuestro medio<sup>9</sup>.
  - Bloqueadores beta (carvedilol y nebivolol): previenen la reducción de la FEVI y disminuyen la incidencia de insuficiencia cardiaca (IC) durante el tratamiento con trastuzumab y/o antraciclinas<sup>24,25</sup>.
  - Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA): el enalapril previene el deterioro de la FEVI en pacientes con elevación de troponinas durante el tratamiento con antraciclinas<sup>26</sup>.
  - Terapias de combinación: el estudio OVERCOME demostró una disminución de la DV y una menor incidencia de muerte o IC en pacientes hematológicos tratados con carvedilol y enalapril frente a placebo<sup>27</sup>. En pacientes con cáncer de mama, el estudio PRADA demostró el efecto cardioprotector de candesartán (no de la combinación candesartán y metoprolol) frente a placebo<sup>28</sup>.
  - Estatinas: se ha demostrado *in vitro* y en estudios retrospectivos que las estatinas de alta potencia reducen el daño celular y el riesgo de IC de los pacientes en tratamiento con antraciclinas<sup>9,23,24</sup>.
  - Los datos iniciales respaldan el uso de inhibidores de la aldosterona<sup>23</sup> en prevención de IC.

**Tabla 3**  
Equipos multidisciplinares de Cardio-Onco-Hematología<sup>7,9,14</sup>

Objetivos de los equipos locales de Cardio-Onco-Hematología
1. Agilizar la comunicación entre los profesionales implicados en el proceso del cáncer
2. Desarrollar protocolos locales de prevención, diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones cardiovasculares
3. Estratificar el riesgo cardiovascular del paciente oncológico
4. Facilitar el tratamiento oncológico (evitar repeticiones de estudios, listas de espera, etc.)
5. Evitar interrupciones en la administración del tratamiento antitumoral
6. Registrar y analizar los resultados en salud y calidad
Consulta de Cardio-Onco-Hematología
1. Optimizar el control de los factores de riesgo y/o enfermedad cardiovascular
2. Optimizar medidas terapéuticas de protección cardiaca
3. Identificar y tratar precozmente posibles toxicidades cardiovasculares (mantener alta sospecha clínica)
4. Programar el seguimiento de los supervivientes al cáncer

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

## ALGORITMOS DE MONITORIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA CARDIOTOXICIDAD

### Seguimiento clínico

Además de optimizar el RCV y considerar estrategias de prevención primaria, los equipos de cardio-onco-hematología deben coordinar la monitorización de los tratamientos antitumorales para identificar y tratar precozmente posibles complicaciones cardiovasculares (tabla 3)<sup>7,9,14</sup>. Se recomienda remitir a cardiología a aquellos pacientes con mal control de FRCV, alteraciones significativas en estudios de imagen o biomarcadores

y/o síntomas indicativos de cardiopatía, para evaluar la necesidad de tratamiento cardiológico y/o monitorización intensiva<sup>9,14</sup>.

### Biomarcadores

Son herramientas de detección precoz de daño miocárdico<sup>9,14,29,30</sup>. Se recomienda la determinación de troponinas en situación basal y antes de cada ciclo<sup>31</sup>. Se detecta elevación precoz (< 72 h) de troponina I (TnI) (> 0,08 ng/dl) en un tercio de los pacientes tratados con antraciclinas<sup>32</sup>. La elevación persistente de la TnI durante el tratamiento del cáncer identifica a pacientes con peor pronóstico cardiovascular, que podrían beneficiarse de tratamiento con IECA para reducir el riesgo de ECV sin necesidad de suspender o modificar el tratamiento antitumoral<sup>14,32</sup>. El uso de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP), marcador diagnóstico de IC, así como el de otros biomarcadores y/o con otros antitumorales, está menos definido como predictor de DV<sup>31</sup>.

### Técnicas de imagen

La ecocardiografía aporta una valoración cardiaca general y es la técnica de elección para la evaluación seriada de la FEVI. La FEVI bidimensional (2D) ha mostrado baja sensibilidad para detectar cambios menores en la función cardiaca, ya que su variabilidad está próxima al intervalo diagnóstico de DV-CTOX (8-11%)<sup>33</sup>. El uso de contrastes y la revisión sistemática de estudios previos<sup>13</sup> mejoran la precisión diagnóstica. Siempre que esté disponible y en centros con experiencia, la FEVI tridimensional tiene menos variabilidad (5,8%)<sup>34</sup> y es la técnica ecocardiográfica recomendada para monitorizar el tratamiento (tabla 4)<sup>9,14,35,36</sup>. Por falta de disponibilidad, el uso de la resonancia magnética cardiaca, patrón de referencia para la cuantificación de la FEVI, está limitado a pacientes con dudas en la valoración ecocardiográfica<sup>9,14,37</sup>. Actualmente la ventriculografía isotópica no se debe considerar de elección para monitorizar tratamientos onco-hematológicos, por el riesgo que conlleva la radiación ionizante<sup>9</sup>.

En el desarrollo de DV-CTOX, el inicio del tratamiento de la IC basado solo en FEVI-2D no siempre asegura la recuperación funcional<sup>38</sup>. Las nuevas tecnologías, como el *speckle-tracking* 2D, identifican el daño miocárdico en una fase más precoz, estudiando la deformación miocárdica o *strain*<sup>39</sup>. En situación basal, el *strain*

**Tabla 4**  
Técnicas de imagen cardiaca y biomarcadores en la monitorización del tratamiento antitumoral<sup>9,14,35,36</sup>

Técnica	Indicación	Valor de referencia	Ventajas	Desventajas
ECO 2D	Técnica habitual para monitorizar la FEVI	Reducción sintomática o asintomática de la FEVI > 10% respecto a la basal, con FEVI final < 53%	Disponibilidad Bajo coste Experiencia	Baja reproducibilidad Calidad de imagen Diagnóstico de DV establecida
ECO 3D <sup>a</sup>	Mejor reproducibilidad que la FEVI-2D	Reducción sintomática o asintomática de la FEVI > 10% respecto a la basal, con FEVI final < 53%	Reproducibilidad	Disponibilidad Calidad de imagen Diagnóstico de DV establecida
SLG <sup>a</sup>	Predictor de IC	Reducción de SLG > 15% respecto al valor basal <sup>b</sup>	Diagnóstico de DV subclínica Reproducibilidad Alto valor predictivo negativo	Disponibilidad Calidad de imagen Variabilidad entre vendedores Ausencia de valor absoluto de normalidad
RMC	Cuantificación de la FEVI si hay dudas con ECO o discordancia con otras técnicas de imagen	FEVI < normal	Reproducibilidad Calidad de imagen Caracterización tisular	Disponibilidad Limitaciones técnicas: obesidad, claustrofobia, marcapasos, etc.
BMC	Predictores de IC	Elevación de TnI > normal	Reproducible Disponible Alto valor predictivo negativo	Variabilidad entre reactivos Sin intervalo diagnóstico o establecido

2D: bidimensional; 3D: tridimensional; BMC: biomarcadores; DV: disfunción ventricular; ECO: ecocardiografía; IC: insuficiencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RMC: resonancia magnética cardiaca; SLG: *strain* longitudinal global; TnI: troponina I.

<sup>a</sup> Se recomienda su uso, siempre que esté disponible, en laboratorios con experiencia.

<sup>b</sup> Se recomienda cuantificar el SLG con el mismo *software*.

longitudinal global (SLG) mejora la estratificación del riesgo de DV-CTOX frente a la FEVI-2D<sup>40</sup>. Durante el tratamiento antitumoral, el SLG detecta daño miocárdico precozmente y con menos variabilidad que la FEVI (intraobservador, < 4%; interobservador, < 6%)<sup>41-45</sup>. Se recomienda evaluar los cambios relativos en el SLG, en lugar de valores absolutos, y siempre con el mismo equipo y *software* de cuantificación. Descensos del SLG > 15% con respecto al basal identifican daño estructural cardíaco (estadio B de la IC)<sup>9,14,46</sup>. El uso combinado de SLG y TnI mejora el valor predictivo negativo para DV y, por lo tanto, la estratificación del riesgo de IC<sup>9,14</sup>.

**Algoritmos de monitorización de pacientes con riesgo de disfunción ventricular secundaria a cardiotoxicos**

*Valoración inicial*

Permite discutir opciones terapéuticas y programar la monitorización. Debe incluir: a) anamnesis y exploración física (excluir cardiopatía); b) electrocardiograma (descartar arritmias, signos de isquemia o anomalías en el intervalo QTc); c) valoración estructural y funcional del corazón mediante ecocardiograma y biomarcadores (tabla 3 del material suplementario y tabla 4); d) consejo estructurado sobre hábitos de vida cardiosaludable, y e) estratificación del RCV, optimización del tratamiento de los FRCV y la eventual cardiopatía, evitando inotrópicos negativos<sup>9,14</sup>.

*Monitorización del tratamiento*

El objetivo es detectar precozmente síntomas o cambios en la función ventricular mediante ecocardiografía. El uso de biomarcadores y/o SLG, dependiendo de la experiencia y la disponibilidad locales, mejora la estratificación del riesgo. Tradicionalmente se ha diferenciado el seguimiento de pacientes tratados con agentes de tipos I y II; sin embargo, es excepcional que los pacientes reciban un único fármaco, por lo que la frecuencia de los estudios debe priorizarse según el RCV, el esquema terapéutico y la disponibilidad local<sup>9,14,29,30</sup>. La figura 2 y la figura 3 utilizan el criterio de

FEVI < 53% propuesto por la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular<sup>14</sup>. De este modo se facilita un diagnóstico precoz de DV-CTOX, lo que no implica necesariamente interrumpir el tratamiento antitumoral.

**MANEJO CLÍNICO DE LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DERIVADAS DE LOS TRATAMIENTOS ANTITUMORALES**

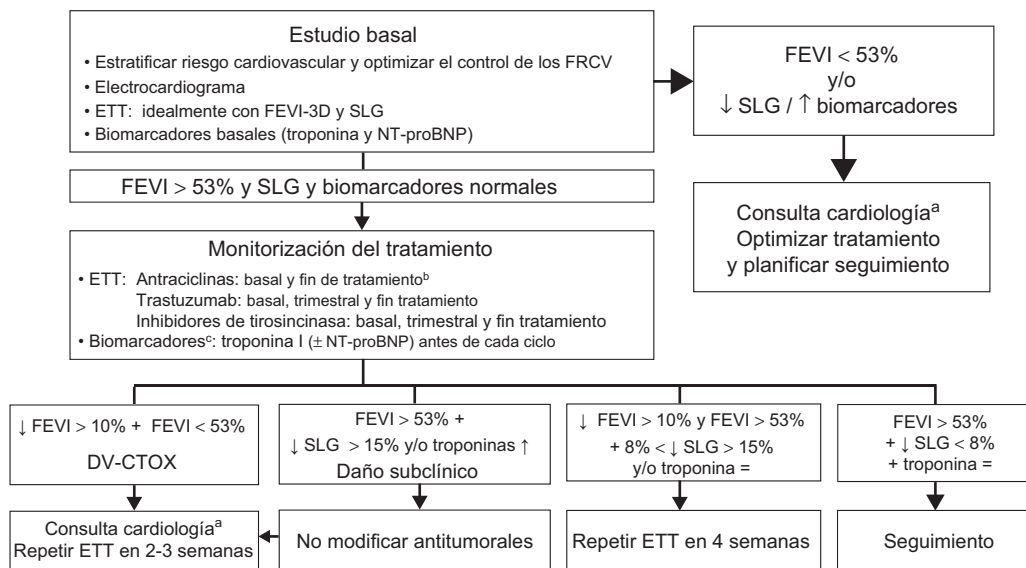
**Insuficiencia cardiaca**

El diagnóstico de IC requiere la presencia de síntomas y signos típicos junto con elevación de péptidos natriuréticos o alteraciones ecocardiográficas<sup>16,47</sup>. En presencia de IC, se recomienda seguir los algoritmos de tratamiento convencionales y descartar cardiopatía isquémica<sup>16,47</sup>.

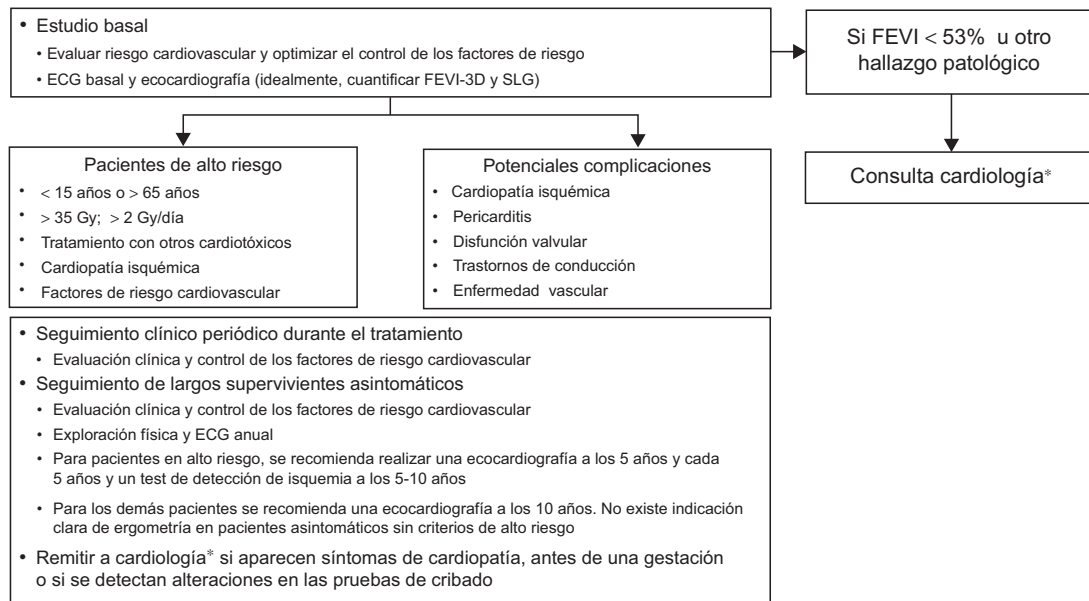
El tratamiento con bloqueadores beta e IECA en pacientes con FEVI deprimida, sintomática o asintomática es obligado para evitar IC clínica y el remodelado ventricular<sup>11,16</sup>. La elevación de troponinas y/o disminución de SLG > 15% con FEVI normal identifican a pacientes con daño estructural asintomático (estadio B de la IC) y mayor riesgo de progresión a IC<sup>14,46</sup>. Estudios iniciales respaldan el inicio de IECA, con o sin bloqueadores beta, para evitar la suspensión de tratamientos antitumorales potencialmente curativos<sup>15,32,38,48</sup>.

Es necesario individualizar la indicación de suspender/retrasar el tratamiento onco-hematológico valorando el riesgo de IC frente al de recidiva/progresión del cáncer (tabla 1 y tabla 2 del material suplementario y figura 4)<sup>9,14,29,49,50</sup>.

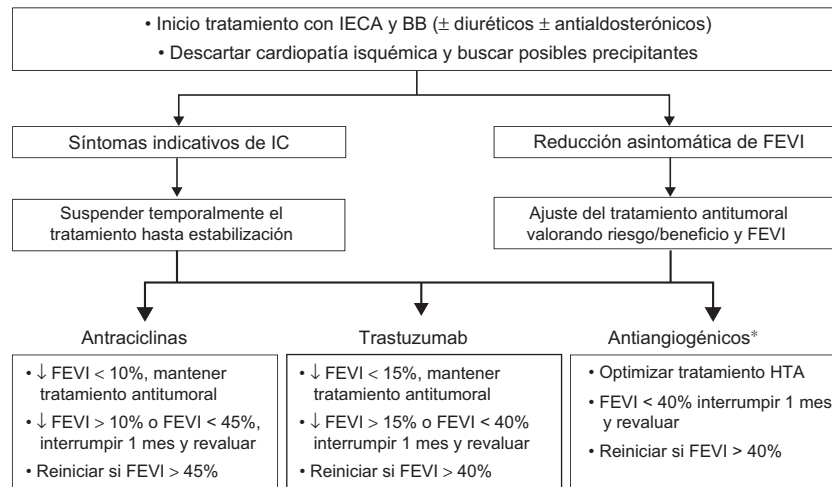
La duración del tratamiento de IC tras normalización de la FEVI es motivo de controversia. No se recomienda la suspensión precoz. Podría considerarse, bajo vigilancia estrecha, para pacientes asintomáticos sin FRCV y con parámetros normales y estables de función ventricular más de 1 año (FEVI, SLG, TnI y NT-proBNP)<sup>51</sup>. Para pacientes con DV a pesar de tratamiento óptimo, se recomienda seguir las guías de IC con respecto al implante de dispositivos o trasplante cardíaco cuando el pronóstico vital lo permita<sup>16,47</sup>.



**Figura 2.** Algoritmo de monitorización del tratamiento con fármacos antitumorales<sup>14</sup>. 3D: tridimensional; DV-CTOX: disfunción ventricular secundaria a cardiotoxicos; ETT: ecocardiograma transtorácico; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; SLG: *strain* longitudinal global. <sup>a</sup>Idealmente, consulta específica de cardio-onco-hematología. <sup>b</sup>Se recomienda reevaluar la FEVI antes de finalizar el tratamiento si se supera una dosis acumulada de 240 mg/m<sup>2</sup>. En estos casos, debe monitorizarse la FEVI periódicamente hasta el final del tratamiento. <sup>c</sup>En pacientes de bajo riesgo cardiovascular y sin antecedentes de tratamientos cardiotoxicos, la determinación de troponinas antes de cada ciclo reduce el número de ecocardiogramas y los limita a pacientes con síntomas o elevación de troponinas.



**Figura 3.** Algoritmo de monitorización del tratamiento con radioterapia en pacientes cuyo volumen de irradiación incluya, total o parcialmente, el corazón<sup>19</sup>. 3D: tridimensional; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SLG: *strain* longitudinal global. \*Idealmente se derivará a la consulta específica de cardio-onco-hematología.

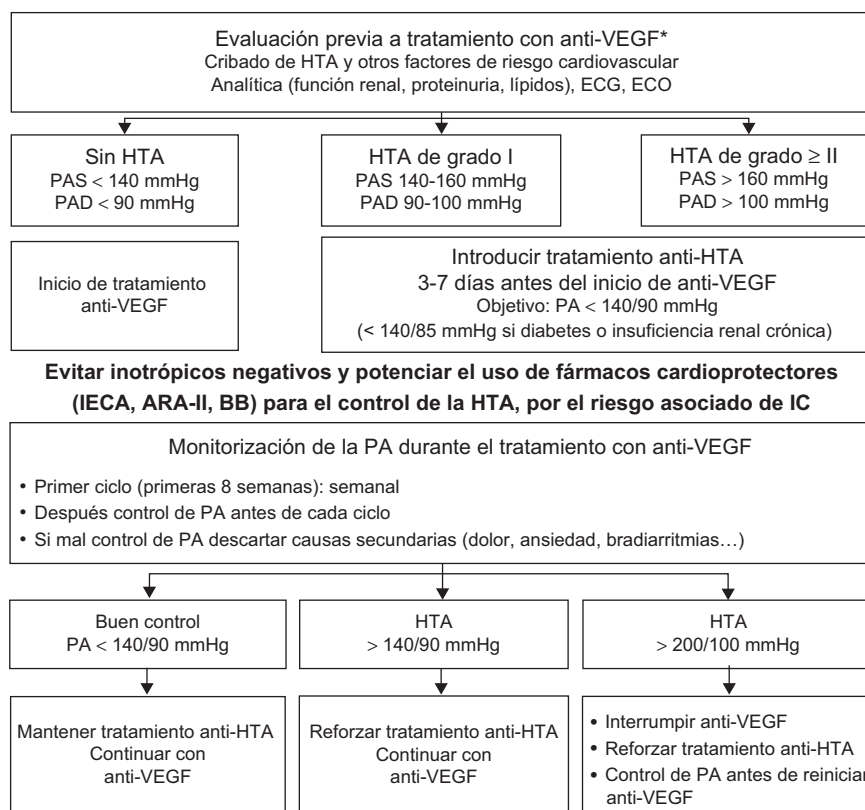


**Figura 4.** Tratamiento y monitorización de pacientes que toman cardiotoxícos y tienen FEVI < 53%<sup>9,14,16,29,49,50</sup>. BB: bloqueadores beta; IC: insuficiencia cardiaca; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Véase la [tabla 4 del material suplementario](#).

### Hipertensión arterial

La HTA es la comorbilidad más frecuente en pacientes con cáncer<sup>8</sup>. Las terapias onco-hematológicas causan HTA por diferentes mecanismos, aunque los más frecuentes son los fármacos que inhiben la angiogénesis, interactúan con los factores de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF) y disminuyen la producción de óxido nítrico<sup>52</sup>. Su incidencia y la gravedad dependen del tumor, el fármaco y la coexistencia de otros FRCV ([tabla 1](#), [tabla 2](#) y [tabla 4 del material suplementario](#))<sup>53,54</sup>. Aunque la HTA por anti-VEGF puede ser un biomarcador de buena respuesta tumoral, controlarla no reduce la eficacia terapéutica<sup>55</sup> y evita complicaciones cardiovasculares y la interrupción del tratamiento<sup>50</sup>. Se recomienda realizar una valoración inicial y una monitorización estrecha de la presión

arterial durante el tratamiento siguiendo las recomendaciones farmacológicas y dietéticas de la población general. Para pacientes con HTA no complicada, el objetivo es una presión arterial (PA) < 140/90 mmHg y para pacientes diabéticos o con insuficiencia renal, PA < 140/85 mmHg<sup>56</sup>. Los IECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los bloqueadores beta son los fármacos de primera línea, pues presentan un perfil de protección frente a la aparición de IC. En caso de mal control, se recomienda agregar amlodipino y antihistamínicos. Las tiazidas deben ser usadas con precaución por el riesgo de hipopotasemia y prolongación del QTc. Es desaconsejable el uso de inotrópicos negativos (diltiazem y verapamilo), por el riesgo de IC y las interacciones farmacológicas (inhibidores del citocromo p450: aumentan la concentración de sorafenib) ([figura 5](#))<sup>57</sup>.



**Figura 5.** Protocolo de inicio, monitorización y tratamiento de la presión arterial de pacientes con indicación de tratamiento con anti-VEGF<sup>9,46,57</sup>. anti-VEGF: inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiografía; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. \*Véase la [tabla 4 del material suplementario](#).

## Arritmias

### Taquiarritmias

La arritmia sostenida más frecuente es la fibrilación auricular. En pacientes sin fibrilación auricular previa, la cirugía oncológica suele ser el escenario de presentación, junto con el uso de algunos fármacos ([tabla 1 y tabla 2 del material suplementario](#)). Para pacientes con tratamiento antitumoral activo, se recomienda inicialmente una estrategia de control de frecuencia cardiaca<sup>9,58</sup>. La indicación de anticoagulación se establece por la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc junto con el riesgo hemorrágico ([figura 6](#))<sup>59,60</sup>.

En pacientes sin cardiopatía estructural, el riesgo de taquicardia ventricular depende de los efectos del tratamiento en el potencial de acción transmembrana (trioxido de arsénico) o en la circulación coronaria (vasospasmo por 5-fluorouracilo). Se debe considerar la suspensión, o la administración bajo vigilancia hospitalaria, de cualquier fármaco si el QTc es > 500 ms o aumenta más de 60 ms respecto al basal<sup>9</sup>.

### Bradiarritmias

El tratamiento es similar al de los pacientes sin cáncer, considerando el implante de marcapasos ante bradicardias sintomáticas por taxanos o talidomida, si el tratamiento aporta claro beneficio en la supervivencia<sup>61</sup>.

## Dispositivos

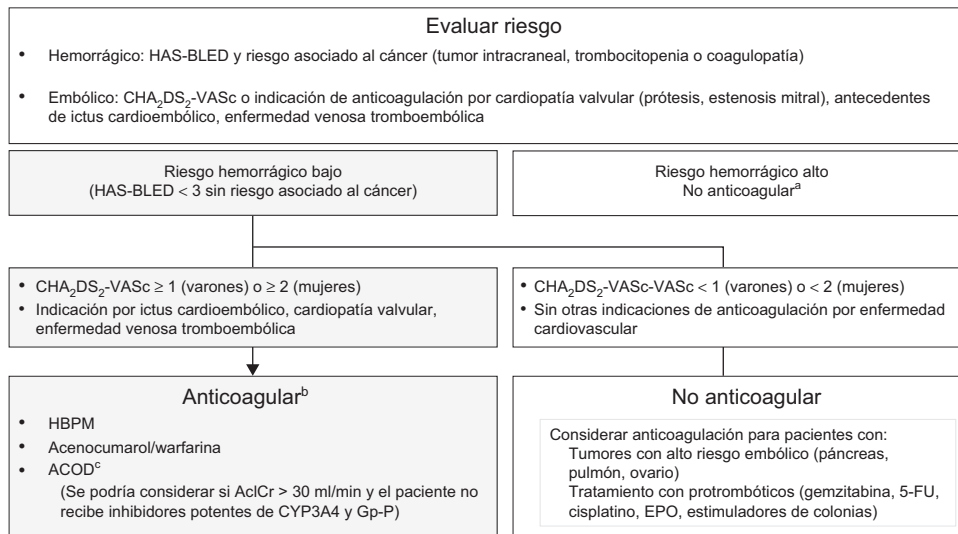
Los dispositivos pueden verse afectados por la radioterapia. Cuando el generador se encuentra dentro del campo terapéutico, puede plantearse recolocarlos para evitar interferencias. El impacto clínico de la radioterapia en el dispositivo es directamente proporcional al tipo y la dosis de energía administrada y al grado de dependencia de la estimulación. Es imprescindible el empleo de elementos de protección, modelos de dosificación y protocolos de evaluación y seguimiento ([figura 7](#))<sup>62</sup>. Para los pacientes con enfermedad terminal, no se debe modificar la estimulación antibradicardia si no deteriora la calidad de vida, pero debe considerarse, de acuerdo con el paciente, la opción de desconectar terapias antitaquicardia<sup>63</sup>.

## Cardiopatía isquémica

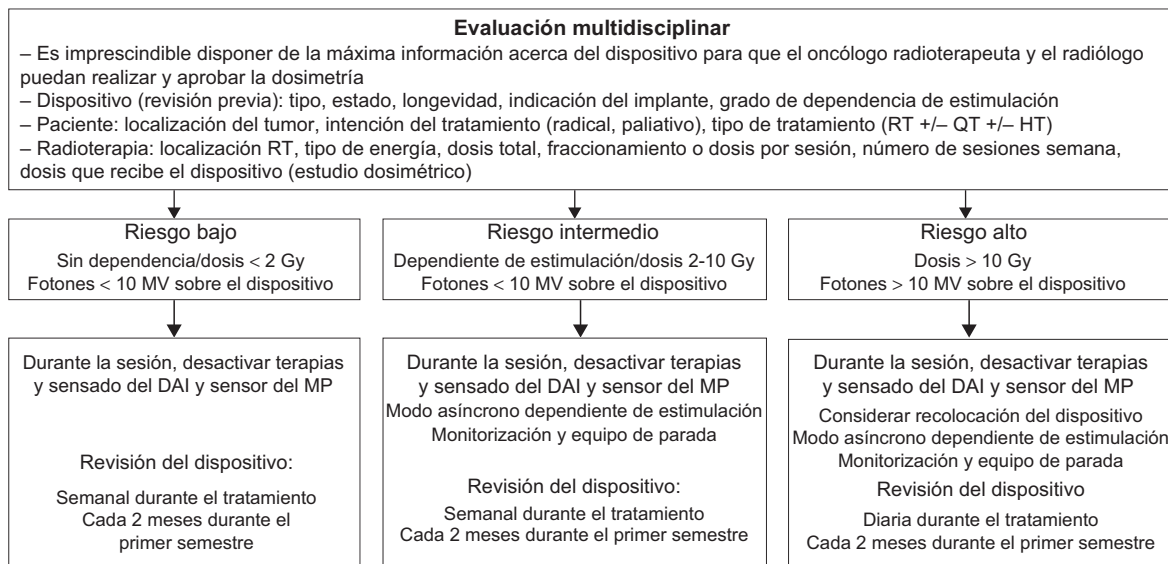
Aunque el cáncer puede causar cardiopatía isquémica (CI) por diferentes mecanismos, los más frecuentes son las secuelas de los fármacos antitumorales y la radioterapia ([figura 8](#))<sup>9,19</sup>.

### Cribado y prevención de la cardiopatía isquémica en pacientes con cáncer

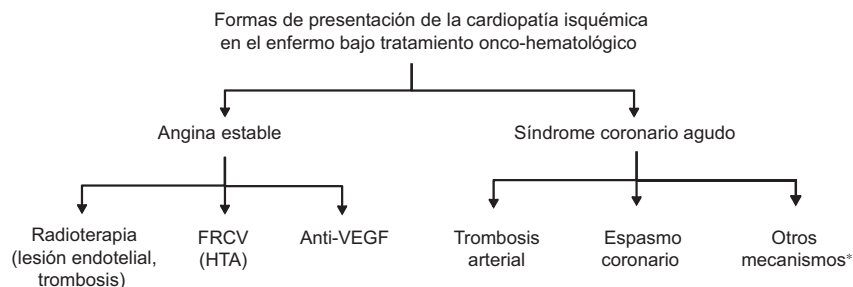
No hay evidencia alguna de que los algoritmos de diagnóstico para identificar CI en pacientes con cáncer deban diferir de los de la población general. La principal recomendación es la detección y el



**Figura 6.** Algoritmo para la indicación de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular relacionada con el cáncer<sup>9,58-60</sup>. 5-FU: 5-fluorouracilo; AclCr: aclaramiento de creatinina; ACOD: anticoagulantes orales directos; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes mellitus, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); CYP: citocromo P450; EPO: eritropoyetina; GP-P: glucoproteína P; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes de hemorragia o predisposición a ella, labilidad de la razón internacional normalizada, edad mayor 65 años y toma concomitante de fármacos o alcohol; HBPM: heparina de bajo peso molecular. <sup>a</sup>Para los pacientes con riesgo hemorrágico elevado e indicación de anticoagulación que no dependa del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, es necesario individualizar la decisión de no anticoagular. <sup>b</sup>La selección del anticoagulante dependerá del estado clínico, las comorbilidades y las posibles interacciones con el tratamiento antitumoral del paciente. <sup>c</sup>Actualmente no se dispone de evidencia científica sobre su uso en pacientes con tratamiento antitumoral activo.

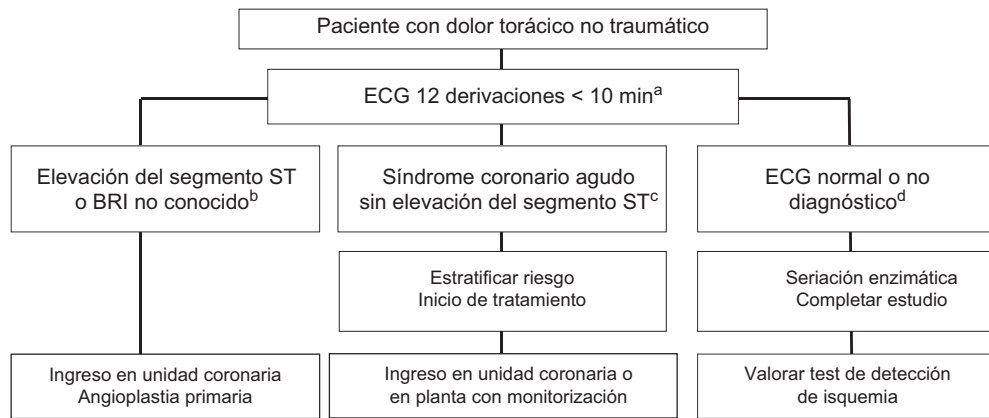


**Figura 7.** Protocolo de evaluación y seguimiento de pacientes portadores de dispositivos (marcapasos, desfibriladores) durante la administración de tratamiento con RT a pacientes cuyo volumen de irradiación incluya, total o parcialmente, el corazón. DAI: desfibrilador automático implantable; HT: hormonoterapia; MP: marcapasos; QT: antitumorales; RT: radioterapia.



**Figura 8.** Formas de presentación de la cardiopatía isquémica en el paciente en tratamiento onco-hematológico. anti-VEGF: inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial. \*Aumento de la viscosidad sanguínea; compresión coronaria extrínseca.





**Figura 9.** Algoritmo para el tratamiento de los pacientes con dolor torácico en urgencias. BRI: bloqueo de rama izquierda; ECG: electrocardiograma. <sup>a</sup>Debe obtenerse e interpretarse correctamente un ECG de 12 derivaciones en < 10 min y seriar troponinas. Debe repetirse el ECG si este no es diagnóstico o el dolor cede o reaparece. <sup>b</sup>En pacientes con elevación persistente del segmento ST, siempre que el pronóstico vital del paciente lo permita y no existan contraindicaciones hematológicas, debe realizarse una angioplastia primaria. <sup>c</sup>En pacientes con síndrome coronario sin elevación del segmento ST, se debe estratificar el riesgo (escala GRACE) y valorar la necesidad de una estrategia invasiva. En caso de necesitar doble antiagregación, hay que optar por pautas cortas y evitar ticagrelor en pacientes con quimioterapia activa por el riesgo de interacciones con el citocromo P450 3A4. <sup>d</sup>Si el ECG es normal y la seriación enzimática es negativa, valorar test de isquemia según el protocolo preestablecido y consensuado del hospital.

tratamiento agresivo de los FRCV y mantener la alerta ante síntomas indicativos de enfermedad coronaria<sup>9</sup>.

#### Tratamiento del cáncer en pacientes con cardiopatía isquémica

Los pacientes con CI tratados con 5-fluorouracilo, etopósido, bleomicina, vinblastina, bevacizumab, sorafenib y taxanos deben ser vigilados para detectar precozmente eventos isquémicos<sup>8,9</sup>. Los fármacos que con mayor frecuencia se vinculan con isquemia aguda son el 5-fluorouracilo y su precursor, la capecitabina (tabla 1 y tabla 2 del material suplementario). No hay recomendaciones específicas de profilaxis, aunque se evita administrar 5-fluorouracilo durante más de 3 h o combinarlo con cisplatino<sup>64</sup>. Para pacientes que han sufrido angina, la administración de nitroglicerina o antagonistas del calcio puede ser eficaz en la prevención de nuevos episodios si no hay alternativa terapéutica<sup>64</sup>.

La trombosis arterial es una causa menos habitual de eventos isquémicos (< 1%)<sup>9</sup>. Su riesgo se relaciona con la extensión de la enfermedad, la predisposición hereditaria, algunos tumores (páncreas, ovario, pulmón y mieloma), el tratamiento con inhibidores de la tirosinasa (ITK) y, en menor grado, con cisplatino<sup>54</sup>. No existen contraindicaciones absolutas de administración de ningún fármaco en ausencia de IC<sup>9</sup>.

#### Manejo de las complicaciones isquémicas del tratamiento del cáncer

No existe una recomendación de antiagregantes profilácticos. Para pacientes con angina, se recomienda optimizar el tratamiento y controlar precipitantes como la anemia. En caso de síntomas persistentes, son candidatos a test de detección de isquemia y eventual revascularización que permita tolerar la terapia, valorando riesgo/beneficio. Los protocolos de evaluación de dolor torácico son similares a los de los pacientes no oncológicos (figura 9), individualizando la estrategia de revascularización y el régimen antitrombótico<sup>9</sup>.

#### Miocarditis y pericarditis

La miocarditis es una complicación poco frecuente del tratamiento antitumoral (tabla 1 y tabla 2 del material suplementario)<sup>65</sup> que debe confirmarse con resonancia magnética

cardíaca. El manejo sigue los mismos criterios que en la población general<sup>66</sup>. La inmunodepresión puede complicar el pronóstico, sobre todo en miocarditis hemorrágica por ciclofosfamida o miocardiopatía tipo *tako-tsubo* inducida por 5-fluorouracilo, citarabina o rituximab<sup>67</sup>. Por el riesgo de recidiva, es imprescindible reevaluar el tratamiento del cáncer y mantener cardioprotectores, al menos hasta completarlo<sup>9</sup>.

Los cuadros de pericarditis aguda son poco frecuentes y su manejo es similar al de los pacientes sin cáncer<sup>68</sup>. Se relacionan con la radioterapia torácica, antraciclina, ciclofosfamida, citarabina y bleomicina<sup>9,19</sup>. Hasta un 20% de los pacientes pueden adquirir formas crónicas, efusivo-constrictivas, años después de la radioterapia<sup>19</sup>.

#### Valvulopatías

La radioterapia causa daño del endocardio valvular, con fibrosis, engrosamiento y calcificación distrófica<sup>69</sup>. El grado de afección se relaciona con el tiempo transcurrido desde la radioterapia<sup>19</sup>. En necropsias, hasta el 81% de los pacientes tienen evidencia de daño valvular, predominantemente insuficiencia mitral, estenosis aórtica y calcificación de la fibrosa mitroaórtica<sup>70</sup>. La probabilidad de tener estenosis aórtica aumenta en 13,9 veces por cada 10 años transcurridos<sup>69</sup>. Las recomendaciones de tratamiento son similares a las de la población general, recordando que la radioterapia aumenta el riesgo de la cirugía cardíaca y que el tipo de lesión hace improbable la reparación valvular<sup>71</sup>.

#### Enfermedad venosa tromboembólica

La enfermedad venosa tromboembólica (EVT), definida como trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar, es de 4 a 7 veces más frecuente en pacientes onco-hematológicos, y se ha documentado en más del 20% de los pacientes hospitalizados con un proceso tumoral<sup>19</sup>. Los factores asociados con EVT son la edad, la predisposición hereditaria, la extensión y el tipo de tumor (más frecuente en cáncer de páncreas, ovario, pulmón, estómago, riñón, linfomas y mieloma) y el tratamiento activo principalmente con ITK, inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), 5-fluorouracilo, cisplatino y tamoxifeno. Estos datos epidemiológicos justifican la prevención de la EVT (tabla 5)<sup>72,73</sup>.

**Tabla 5**Profilaxis y tratamiento de la enfermedad venosa tromboembólica de pacientes con cáncer<sup>72,73</sup>

Profilaxis	
Cirugía oncológica	<p><i>Antes de la cirugía:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HBPM 12 h antes (alto riesgo) o 2 h antes (bajo riesgo)</li> </ul> <p><i>Después de la cirugía:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reiniciar HBPM tras 8 h, salvo sangrado activo o alto riesgo hemorrágico</li> <li>- Duración mínima, 7-10 días, y se recomiendan 4 semanas para pacientes con factores de riesgo</li> <li>- Si el riesgo hemorrágico es alto o existe contraindicación para HBPM: compresión mecánica intermitente</li> </ul>
Cáncer y movilidad reducida	Se recomienda tromboprofilaxis con HBPM
Quimioterapia antineoplásica	<p><i>No se hace tromboprofilaxis sistemáticamente</i></p> <p><i>Tromboprofilaxis indicada (salvo alto riesgo hemorrágico en la escala HAS-BLED) en:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cáncer de páncreas metastásico o localmente avanzado o cáncer de pulmón</li> <li>- Talidomida o lenalidomida en combinación con esteroides/doxorubicina</li> <li>- Leucemia aguda linfoblástica en tratamiento con L-asparraginasa (individualizar)</li> </ul>
Tratamiento	
HBPM a dosis plenas (si > 50.000 plaquetas/ $\mu$ l) (menos tasas de recidivas trombóticas que los antagonistas de la vitamina K)	
Duración del tratamiento: HBPM $\leq$ 3 meses, deseable 6 meses	
Individualizar interrupción del tratamiento: mantener HBPM hasta completar el tratamiento curativo o mientras persistan factores de riesgo de recurrencia de EVT	
Si recurre la enfermedad venosa tromboembólica con HBPM, aumentar la dosis y optimizar control de anti-Xa. Valorar un filtro de cava en embolia pulmonar	
Situaciones especiales en el tratamiento de la EVT	
Los tumores cerebrales no son contraindicación para HBPM	
Iniciar la tromboprofilaxis posoperatoria en neurocirugía	
En insuficiencia renal grave (< 30 ml/min), ajustar HBPM (niveles anti-Xa)	
No se recomienda profilaxis sistemática para los catéteres centrales en la vena yugular derecha	
Trombosis asociada a catéteres centrales: HBPM a dosis plenas, al $\leq$ 3 meses (individualizar retirada de catéter)	
Los datos actuales de los anticoagulantes directos son escasos y no hay estudios frente a HBPM	

EVT: enfermedad venosa tromboembólica; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

## Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es una complicación poco frecuente pero grave que aparece meses o años después de la exposición a algunos antineoplásicos (ITK, principalmente dasatinib)<sup>9</sup>. El cuadro puede ser reversible interrumpiendo el tratamiento. La ciclofosfamida puede producir hipertensión pulmonar grave por enfermedad pulmonar venooclusiva<sup>74</sup>. El diagnóstico se basa en la evaluación clínica, ecocardiográfica y de biomarcadores (NT-proBNP). La hipertensión pulmonar debe monitorizarse cada 3-6 meses con ecocardiografía en pacientes con ITK y sospecharla ante cambios significativos en la clase funcional. Estos pacientes

requieren una evaluación multidisciplinaria para decidir la mejor estrategia terapéutica<sup>9,75</sup>.

## Enfermedad vascular periférica

La vasculopatía periférica tras radioterapia afecta principalmente a arterias y capilares y las lesiones son diferentes de la aterosclerosis clásica (menor acumulación de lípidos y macrófagos, un marcado engrosamiento endotelial, destrucción de la lámina elástica interna, necrosis de los *vasa vasorum* y áreas de hemorragia dentro de la placa)<sup>9,19</sup>. Es difícil determinar su

**Tabla 6**

Recomendaciones para la atención cardiovascular de pacientes con cáncer

1	Potenciar el desarrollo de equipos locales de cardio-onco-hematología y la elaboración de protocolos locales de prevención y diagnóstico y tratamiento precoz de la cardiotoxicidad
2	Estratificar el riesgo cardiovascular y optimizar el tratamiento de cardiopatías e hipertensión antes del inicio del tratamiento antitumoral, evitando inotrópicos negativos
3	Recomendar hábitos de vida saludable y control óptimo de factores de riesgo de todos los pacientes onco-hematológicos
4	Programar la monitorización del tratamiento antitumoral en función del esquema previsto y del riesgo de que se produzca cardiotoxicidad
5	Valorar el uso de fármacos cardioprotectores para pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto o antecedentes de tratamientos cardiotoxícos o que durante la monitorización del tratamiento antitumoral muestren elevación persistente de biomarcadores o reducción significativa del <i>strain</i> longitudinal global
6	Tratar precozmente la disfunción ventricular (independientemente de la presencia de síntomas) y otras complicaciones cardiovasculares, según las guías de práctica clínica habitual
7	Evitar interrupciones en la administración del tratamiento antitumoral. Individualizar la decisión según riesgo/beneficio del tratamiento
8	Considerar con el equipo de cardio-onco-hematología estrategias para optimizar el tratamiento cardiovascular y antitumoral de los pacientes que sufran toxicidad cardiovascular
9	Programar el seguimiento de pacientes con larga supervivencia
10	Establecer criterios de calidad asistencial, promover la creación de registros e impulsar programas de formación y estudios de investigación

incidencia por la enorme heterogeneidad de las series, pero hay lesiones carotídeas hasta en el 70% de los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello a los 2-3 años de tratamiento<sup>76</sup>.

La administración de algunos antineoplásicos se asocia con fenómenos tromboembólicos arteriales (tabla 1 y tabla 2 del material suplementario) o aterosclerosis precoz en la parte distal de las extremidades (nilotinib o ponatinib)<sup>54</sup>. La prevención y el tratamiento de la aterosclerosis inducida por antitumorales o radioinducida requieren un control exquisito de los FRCV, especialmente de los pacientes con largas supervivencias<sup>9,19</sup>.

## ALGORITMOS DE MONITORIZACIÓN EN LARGA SUPERVIVENCIA

### ¿Por qué realizar un seguimiento a largo plazo?

El 11% de los pacientes de 40 años que superan una neoplasia en la infancia sufren una cardiopatía grave, generalmente IC, o precisan tratamiento cardiovascular<sup>3</sup>. El cribado sistemático reduce la incidencia acumulada de IC un 18%<sup>77</sup>. La coordinación de los equipos hospitalarios con atención primaria es imprescindible para asegurar las necesidades de salud de aquellos con larga supervivencia<sup>7</sup>.

### ¿Qué pacientes precisan seguimiento?

La mayoría de la información disponible proviene de supervivientes a cáncer infantil. Chow et al.<sup>78</sup> han elaborado y validado un score de riesgo de IC clasificando a los supervivientes en riesgo bajo (incidencia acumulada de IC a los 40 años de edad del 0,5%), medio (2,4%) o alto (11,7%). El riesgo depende del tratamiento recibido (dosis acumulada de fármacos/radiación y tratamientos combinados) y de la edad de exposición. Se recomienda el seguimiento de los supervivientes que hayan recibido dosis de antraciclina  $\geq 250 \text{ mg/m}^2$  o  $\geq 35 \text{ Gy}$  de radioterapia torácica o tratamiento combinado con  $\geq 100 \text{ mg/m}^2$  de antraciclina y

$\geq 15 \text{ Gy}$ . El seguimiento de supervivientes de bajo riesgo (antraciclina  $< 100 \text{ mg/m}^2$  o  $< 15 \text{ Gy}$ ) no ha demostrado beneficio<sup>79</sup>.

### ¿Cómo y cuándo realizarlo?

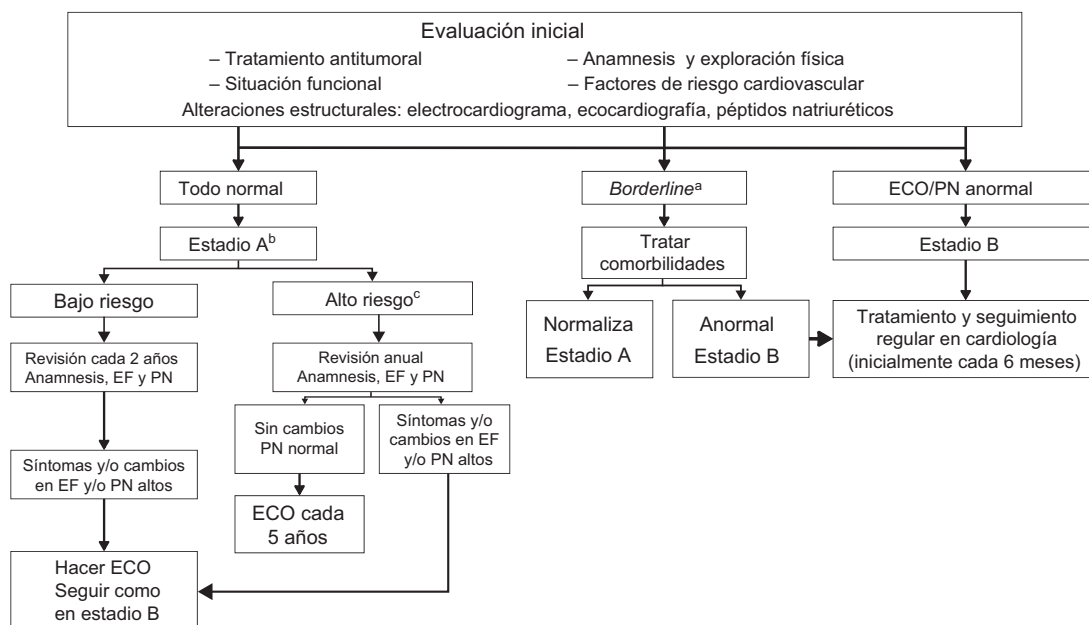
Hay acuerdo general en la necesidad de vigilancia, pero no en la forma de realizarla. Es imprescindible un seguimiento clínico que descarte síntomas y signos de cardiopatía y aporte un consejo estructurado que fomente conductas cardiosaludables y la práctica regular de ejercicio físico (tabla 2)<sup>18</sup>. Debe prestarse especial atención al riesgo aumentado de desarrollar FRCV y síndrome metabólico<sup>80,81</sup>.

Se recomienda realizar ecocardiografía para monitorizar la función ventricular (generalmente FEVI; el SLG podría aportar más información en casos seleccionados<sup>4</sup>), aunque falta información prospectiva sobre la frecuencia de los estudios. En supervivientes de cáncer infantil, Armenian et al.<sup>79</sup> proponen realizar un ecocardiograma a los 2 años del tratamiento y después cada 5 años, así como un seguimiento cardiovascular antes y al final de la gestación.

En supervivientes de cáncer de mama se recomienda realizar un ecocardiograma al finalizar el tratamiento antitumoral que permita planificar el seguimiento (si la FEVI y el SLG son normales se reduce el riesgo de IC)<sup>14</sup>. La presencia de hallazgos patológicos requiere tratamiento y controles periódicos por cardiología<sup>9,16</sup>. Una propuesta coste-efectiva es el algoritmo combinado de Carver et al.<sup>82</sup> que valora síntomas, ecocardiografía y péptidos natriuréticos (figura 10).

Para supervivientes adultos asintomáticos con alto riesgo de cardiopatía por radiación, se recomienda realizar ecocardiograma a los 5 años, test de isquemia a los 5-10 años y reevaluar cada 5 años (figura 3)<sup>19</sup>.

La tabla 6 resume las principales recomendaciones para la atención cardiovascular de pacientes con cáncer.



**Figura 10.** Algoritmo de seguimiento de pacientes con larga supervivencia modificado de Carver et al.<sup>82</sup>. ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiografía; EF: exploración física; FEVI: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca; PN: péptidos natriuréticos. <sup>a</sup>Alteraciones menores en el ECG o trastorno de conducción intraventricular, arritmias no sostenidas; FEVI entre el 50 y el 55%. <sup>b</sup>Pacientes con riesgo de IC. <sup>c</sup>Cualquiera de las siguientes condiciones: edad durante el tratamiento  $< 15$  o  $> 65$  años, mujer, cualquier síntoma cardíaco o exploración física anómala, factores de riesgo cardiovascular, disfunción ventricular izquierda o cardiopatía previa, obesidad, antecedentes de cardiotoxicidad, antraciclina  $> 350 \text{ mg/m}^2$ , radiación torácica  $\geq 35 \text{ Gy}$ , tratamiento combinado con antraciclina y radioterapia, radioterapia premoderna, seguimiento  $> 10$  años tras tratamiento.

## CONCLUSIONES

Las complicaciones cardiovasculares derivadas de los tratamientos antitumorales son un problema clínico creciente. La reversibilidad del daño miocárdico en fases precoces ha despertado el interés en un enfoque centrado en estrategias de prevención, monitorización y tratamiento precoz. Este documento une por primera vez a expertos de todas las sociedades científicas españolas implicadas en la atención de los pacientes con cáncer (Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Oncología Médica, Sociedad Española de Oncología Radioterápica y Sociedad Española de Hematología) y resume las recomendaciones más significativas aplicables al cuidado de la salud de pacientes onco-hematológicos que van a recibir tratamientos antitumorales potencialmente cardiotoxicos. Como la evidencia científica es escasa en muchos aspectos, es imprescindible crear grupos multidisciplinarios de cardio-onco-hematología locales que permitan optimizar el tratamiento, profundizar en los mecanismos de desarrollo de la enfermedad cardiovascular y potenciar la investigación y la creación de registros de cardiotoxicidad.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.reeesp.2016.12.021](https://doi.org/10.1016/j.reeesp.2016.12.021).

## BIBLIOGRAFÍA

- Miller K, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:271-289.
- Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:365-375.
- Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, et al. Cardiac diseases following childhood cancer treatment cohort study. *Circulation*. 2016;133:31-38.
- Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2511-2522.
- Witteles RM, Bosch X. Myocardial protection during cardiotoxic chemotherapy. *Circulation*. 2015;132:1835-1845.
- Cardinale D, Biasillo G, Cipolla CM. Curing cancer, saving the heart: a challenge that cardiology should not miss. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18:51.
- Barac A, Murtagh G, Carver JR, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2739-2746.
- Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitelli C, Aseyev O, Lenihan D. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:309-325.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37:2768-2801.
- 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;89:1287-1306.
- Wang L, Tan TC, Halpern EF, et al. Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2015;116:442-446.
- Romond E, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:3792-3799.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the ASE and the EACVI. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the ASE and the EACVI. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:911-939.
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131:1981-1988.
- Ponikowski P, Voors A, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
- Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016;133:1104-1114.
- Piepoli M, Hoes W, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381.
- Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the EACVI and the ASE. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1013-1032.
- Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure. Part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002661.
- Berkman A, Lakoski SG. The potential of aerobic exercise training in mitigating cardiovascular side effects of cancer therapy. *Future Cardiol*. 2015;11:407-411.
- Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica, revisores expertos para la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica y Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:894-899.
- Hamo C, Bloom M, Cardinale D, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure. Part 2: prevention, treatment, guidelines, and future directions. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002843.
- Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49:2900-2909.
- Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of  $\beta$ -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:420-426.
- Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114:2474-2481.
- Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355-2362.
- Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37:1671-1680.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23:vii155-66.
- Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, et al. Canadian cardiovascular society guidelines for evaluation and management of cardiovascular complications of cancer therapy. *Can J Cardiol*. 2016;32:831-841.
- Henri C, Heinonen T, Tardif JC. The role of biomarkers in decreasing risk of cardiac toxicity after cancer therapy. *Biomark Cancer*. 2016;8:39-45.
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749-2754.
- Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J*. 1997;18:507-513.
- Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:77-84.
- López-Fernández T, Saura D, Rodríguez-Palomares JF, Agudé-Bruix S, Pérez de Isla L, Barba-Cosials J. Selección de temas de actualidad en imagen cardíaca 2015. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:286-293.
- López-Fernández T, Thavendiranathan P. Emerging cardiac image modalities for early detection of cardiotoxicity derived for anticancer therapies. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:487-495.
- Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1080-1090.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:213-220.
- Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy. A systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2751-2760.
- Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:977-984.
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107:1375-1380.
- Farsalinos KE, Daraban AM, Unlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors. The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1171-1181.

43. Nolan M, Plana JC, Thavendiranathan P, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Cost-effectiveness of strain-targeted cardioprotection for prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol.* 2016;336–345.
44. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:596–603.
45. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:493–498.
46. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the ACC Foundation/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147–e239.
47. Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica, revisores expertos para la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica y Comité de Guías de la SEC. Comentarios a la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:1119–1125.
48. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:324–331.
49. Spallarossa P, Maurea N, Cadeddu C, 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.* 2016;17:S84–S92.
50. Maurea N, Spallarossa P, Cadeddu C, et al. A recommended practical approach to the management of target therapy and angiogenesis inhibitors cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. *Med (Hagerstown).* 2016;17 Suppl 1:e93–e104.
51. Hopper I, Samuel R, Hayward C, Tonkin A, Krum H. Can medications be safely withdrawn in patients with stable chronic heart failure? Systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2014;20:522–532.
52. Gopal S, Miller KB, Jaffe IZ. Molecular mechanisms for vascular complications of targeted cancer therapies. *Clin Sci.* 2016;130:1763–1779.
53. Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Witteles RM. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *JACC Heart Fail.* 2013;1:72–78.
54. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new—an evolving avenue. *Circulation.* 2016;133:1272–1289.
55. Scartozzi M, Galizia E, Chiorri S, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol.* 2009;20:227–230.
56. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the ESH and of the ESC. *Eur Heart J.* 2013;34:2159–2219.
57. Brinda B, Viganego F, Vo T, Dolan D, Fradley MG. Anti-VEGF-induced hypertension: a review of pathophysiology and treatment options. *Curr Treat Options Cardio Med.* 2016;18:33.
58. Kirchhoff P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893–2962.
59. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:945–953.
60. Short N, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist.* 2014;19:82–93.
61. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the EHRA. *Eur Heart J.* 2013;34:2281–2329.
62. Hurkmans CW, Kneijens JL, Oei BS, et al. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: A new comprehensive practical guideline in The Netherlands. *Radiat Oncol.* 2012;7:198.
63. Lampert R, Hayes DL, Annas GJ, et al. HRS Expert Consensus Statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Heart Rhythm.* 2010;7:1008–1026.
64. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev.* 2013;39:974–984.
65. Alida L, Caforio P, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on a etiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34:2636–2648.
66. Domínguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Actualización sobre miocarditis y miocardiopatía inflamatoria: el resurgir de la biopsia endomiocárdica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:178–187.
67. Goel S, Sharma A, Garg A, et al. Chemotherapy induced tako-tsubo cardiomyopathy. *World J Clin Cases.* 2014;2:565–568.
68. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015;36:2921–2964.
69. Murbræck K, Wethal T, Smeland KB, Holte H, Loge JH, Holte E. Valvular dysfunction in lymphoma survivors treated with autologous stem cell transplantation: a national cross-sectional study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:230–239.
70. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2319–2328.
71. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:e57–e185.
72. Frere C, Farge D. Clinical practice guidelines for prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Haemost.* 2016;116:618–625.
73. Streiff MB, Holmstrom B, Ashrani A, et al. NCC guidelines for cancer-associated venous thromboembolic disease 2016 [citado 20 Dic 2016]. [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf).
74. Ranchoux B, Gunther S, Quarck R, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol.* 2015;185:356–371.
75. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the ESC and the ERS. *Eur Heart J.* 2016;37:67–119.
76. Thalhammer C, Husmann M, Glanzmann C, Studer G, Amann-Vesti BR. Carotid artery disease after head and neck radiotherapy. *Vasa.* 2015;44:23–30.
77. Wong FL, Bhatia S, Landier W, et al. Efficacy and cost-effectiveness of the Children's Oncology Group long-term follow-up guidelines for early detection of treatment-related cardiac compromise in childhood cancer survivors. *Ann Intern Med.* 2014;160:672–683.
78. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2014;33:394–402.
79. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2015;16:e123–e136.
80. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3673–3680.
81. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. ACS/ASCO breast cancer survivorship care guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34:611–635.
82. Carver JR, Szalda D, Ky B. Asymptomatic cardiac toxicity in long-term cancer survivors: defining the population and recommendations for surveillance. *Semin Oncol.* 2013;40:229–238.