

Factores asociados a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes con cáncer de mama**Factors associated with anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients**

Elys María Pedraza-Rodríguez¹ , Víctor Ernesto González-Velázquez¹  , Lissi Lisbet Rodríguez-Rodríguez² 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Medicina. Villa Clara, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Oncológico Universitario “Celestino Hernández Robau”. Villa Clara, Cuba

Recibido: 10 de noviembre de 2019 | **Aceptado:** 31 de diciembre de 2019 | **Publicado:** 10 de enero de 2020

Citar como: 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: fecha de acceso]; 16(1): e383. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/383>

RESUMEN

Introducción: la enfermedad cardíaca inducida por quimioterapia es una complicación frecuente y constituye la segunda causa de morbilidad y mortalidad de los sobrevivientes al cáncer.

Objetivo: determinar los factores que se asocian a la aparición de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas en el Hospital Oncológico Universitario “Celestino Hernández Robau” durante el 2018.

Método: se realizó un estudio observacional, analítico, de casos y controles durante los meses de enero de 2018 a febrero de 2019, en el Hospital Oncológico Universitario “Celestino Hernández Robau” de Villa Clara. La población estuvo constituida por 89 pacientes con cáncer de mama diagnosticadas durante el año 2018, que fueron tratadas con antraciclinas, de las que fue seleccionada una muestra de 52 pacientes.

Resultados: existió relación estadísticamente significativa entre las variables antecedentes de hipertensión arterial ($p=0,021$; OR: 1,901; IC: 1,056-3,412), obesidad ($p=0,001$; OR: 2,032; IC: 1,596-4,178), hipertrofia del ventrículo izquierdo ($p=0,004$; OR: 4,032; IC: 1,569-6,178), QT corregido máximo ($p=0,073$), disfunción diastólica ($p=0,025$; OR: 3,545; IC: 1,346-5,687) y FEVI ($p=0,012$), los cuales se asociaron a la aparición de cardiotoxicidad en la muestra de estudio.

Conclusiones: los antecedentes de hipertensión arterial, obesidad, hipertrofia del ventrículo izquierdo y disfunción diastólica, así como los valores de la FEVI y el QT corregido, predisponen la aparición de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas.

Palabras clave: Cardiotoxicidad; Antraciclinas; Neoplasias de la Mama; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Trastornos Químicamente Inducidos.

ABSTRACT

Introduction: chemotherapy-induced heart disease is a common complication and the second leading cause of morbidity and mortality in cancer survivors.

Objective: to determine the factors associated with the onset of cardiotoxicity in breast cancer patients treated with anthracyclines at Celestino Hernández Robau Teaching Cancer Hospital during 2018.

Method: an observational, analytical, case-control study was conducted during the months of January 2018 to February 2019, at “Celestino Hernández Robau” Teaching Cancer Hospital, Villa Clara. The population was comprised of 89 patients with breast cancer diagnosed during 2018 treated with anthracyclines, from which a sample of 52 patients was chosen.

Results: there was a statistically significant relationship between variables such as history of high blood pressure ($p=0,021$, OR: 1,901, CI: 1,056-3,412), obesity ($p=0,001$, OR: 2,032, CI: 1,596-4,178), left ventricular hypertrophy ($p=0,004$, OR: 4,032; CI: 1,569-6,178), maximum corrected QT ($p=0,073$), diastolic dysfunction ($p=0,025$; OR 3,545; CI 1,346-5,687) and LVEF ($p=0,012$), which were associated with the occurrence of cardiotoxicity in the study sample.

Conclusions: history of hypertension, obesity, left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction, as well as LVEF and corrected QT values, predispose the appearance of cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with anthracyclines.

Keywords: Cardiotoxicity; Anthracyclines; Breast Neoplasms; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Chemically-Induced Disorders.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades más temibles conocidas por el ser humano. Muchas de las complicaciones que agravan su pronóstico surgen más por el tratamiento que por la enfermedad en sí misma. Sin embargo, la relación riesgo/beneficio en el tratamiento antineoplásico hace que muchas veces los pacientes sean sometidos a tratamientos que, siendo efectivos para la enfermedad oncológica, resulta perjudicial para órganos no implicados en ella⁽¹⁾.

La relación existente entre la terapia oncológica y los procesos cardiovasculares es estrecha, por lo que la relación entre oncólogos y cardiólogos debe ser armoniosa, garantizando una terapia multidisciplinaria que permita enfrentar conflictos referentes al tratamiento y tomar las decisiones más adecuadas⁽²⁾.

Los pacientes que sobreviven al cáncer presentan una alta morbilidad y mortalidad cardiovascular. Identificar el riesgo de cardiotoxicidad precozmente resulta imprescindible para promover el inicio precoz de tratamientos cardioprotectores y evitar interrupciones del tratamiento oncológico, lo cual resulta aún más importante teniendo en cuenta que la afectación cardiovascular se asocia a un mal pronóstico⁽³⁾.

El creciente uso de antraciclinas, conjuntamente con el aumento de la sobrevida media de los pacientes oncológicos, motiva a la necesidad de monitorizar los efectos tóxicos de estos fármacos. Para que la cardiotoxicidad pueda ser detectada, prevenida o tratada, es esencial que los pacientes sean sometidos a una rigurosa evaluación cardiovascular inicial antes del tratamiento oncológico y, posteriormente, a un seguimiento estricto⁽⁴⁾.

Actualmente, las estrategias de detección precoz de la cardiotoxicidad incluyen el uso de biomarcadores y técnicas de imagen cardíaca, que detectan alteraciones precoces de la función miocárdica de pacientes en tratamiento antitumoral y en supervivientes al cáncer, pero es conocido que estos medios diagnósticos y pronósticos presentan limitaciones en cuanto a su costo, así como a su sensibilidad y especificidad⁽³⁾.

Los mecanismos responsables del daño cardíaco inducido por antraciclinas no son bien conocidos en la actualidad, pero se reconoce que la identificación de disfunción ventricular refleja daño miocárdico. Sin embargo, si se han descrito factores de riesgo para la aparición de cardiotoxicidad, entre ellos, la mayor dosis acumulativa parece ser uno de los más importantes⁽⁵⁾.

Otros factores que pueden influir en la aparición de toxicidad cardíaca en pacientes oncológicos son el uso concomitante de otro fármaco cardiotoxico, la radioterapia previa sobre el mediastino, el sexo femenino, la mayor edad y el daño miocárdico preexistente, todos los cuales además de aumentar el riesgo de ocurrencia de esta complicación, empeoran el pronóstico de la misma una vez ocurrida⁽⁶⁾.

En cuanto al momento de aparición, la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas se clasifica en aguda o subaguda cuando aparece durante el uso del medicamento o inmediatamente después, crónica o precoz cuando aparece hasta el año posterior a la administración de la droga o tardía cuando aparece después de los 12 meses de terminado el tratamiento⁽¹⁾.

La enfermedad cardíaca inducida por quimioterapia es una complicación frecuente y constituye la segunda causa de morbilidad y mortalidad de los sobrevivientes al cáncer, sin embargo, actualmente no existe una guía práctica que oriente hacia estrategias de prevención cardiovascular en pacientes tratados con antraciclinas, por lo que las investigaciones que determinen factores asociados a la cardiotoxicidad en pacientes oncológicos resultan de extraordinaria utilidad.

El objetivo de este estudio fue determinar los factores que se asocian a la aparición de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas en el Hospital Oncológico Universitario “Celestino Hernández Robau” durante el 2018.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles desde el 1ro de enero de 2018 y hasta el 31 de diciembre de 2018, en el Hospital Oncológico Universitario “Celestino Hernández Robau” de Villa Clara. La población de estudio estuvo constituida por 89 pacientes con cáncer de mama diagnosticadas durante el año 2018, que fueron tratadas con antraciclinas. Se seleccionó una muestra de 52 pacientes, a través de un muestreo no probabilístico intencional.

A partir de la muestra se confeccionaron dos grupos: uno que presentó afectación miocárdica precoz, determinada por una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a valores inferiores o iguales al 50 % (grupo caso; n = 13) y otro que presentó una FEVI mayor al 50 % posterior al tratamiento quimioterapéutico con antraciclinas (grupo control; n = 39).

Las variables se recolectaron mediante la revisión de historias clínicas, con un formulario de recolección de datos confeccionado al efecto. Las variables ecocardiográficas y electrocardiográficas se obtuvieron mediante el electrocardiograma y ecocardiograma realizado a todas las mujeres estudiadas antes de iniciar el tratamiento, que sirvió para determinar las que no cumplían con los criterios de inclusión y

exclusión, y entre 60 y 90 días después de terminado este, según dictan los protocolos de atención integral multidisciplinaria al paciente oncológico.

Las variables analizadas fueron: edad, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipercolesterolemia; se recogió además la presencia de obesidad ($IMC \geq 30$), hipertrofia del VI, bloqueo de rama derecha, QT corregido máximo, disfunción diastólica, hipertrofia del VI, regurgitación mitral ligera, prolapso de la válvula mitral, hipertensión pulmonar ligera, FEVI antes del tratamiento. Se estableció como variable dependiente a la cardiotoxicidad inducida por antraciclina: esta se definió cuando existió una FEVI ≤ 50 % posterior al tratamiento con antraciclina.

Se utilizaron procedimientos de la estadística inferencial para hallar relación entre las variables analizadas, como fueron el test de Chi cuadrado, la prueba T de Student, la prueba U de Mann Whitney y el Odds Ratio (OR) con su intervalo de confianza con una significación del 95 % (IC 95 %). La fortaleza de las variables cualitativas estadísticamente significativas fue probada mediante la V de Cramer. Se valoró la capacidad discriminadora de las variables cuantitativas analizadas para asociarse a la aparición de cardiotoxicidad mediante el área bajo la curva ROC.

Los datos obtenidos se utilizaron con fines científicos, siguieron los principios y recomendaciones para los médicos en la investigación biomédica en seres humanos, adoptados por la 18^{va} Asamblea médica mundial de Helsinki en 1964 y ratificada en la 41^{era} Asamblea internacional celebrada en Hong Kong en 1991. Cumpliendo con los principios éticos de Beneficencia, No maleficencia, Justicia y Autonomía.

RESULTADOS

La media de edad fue mayor en el grupo caso ($56,6 \pm 11,5$). Existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los antecedentes de Hipertensión arterial ($p=0,021$) la cual aumentó el riesgo de cardiotoxicidad en casi dos veces (OR: 1,901; IC: 1,056 - 3,412). La obesidad también mostró significación estadística ($p=0,001$) y aumentó el riesgo de cardiotoxicidad en aproximadamente 2 veces (OR: 2,032; IC: 1,596 - 4,178) (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de pacientes según antecedentes patológicos personales.

Variable	Total N=52 (%)	Grupo caso n=13 (%)	Grupo control n=39 (%)	p	OR (IC95%)
Edad ^a	56,6 \pm 11,5	59,2 \pm 7,4	52,3 \pm 12,9	0,502	-
HTA	32 (61,5)	11 (84,6)	21 (53,8)	0,021 ^b	1,901 (1,056 - 3,412)
Diabetes	26 (50,0)	4 (60,8)	22 (56,4)	0,095	0,891 (0,347 - 2,287)
Cardiopatía	15 (28,8)	6 (46,2)	9 (23,1)	0,051	0,936 (0,510 - 2,221)
EPOC	7 (13,5)	1 (7,7)	6 (15,4)	0,213	0,521 (0,102 - 1,026)
Dislipidemia	21 (40,4)	3 (23,1)	18 (46,2)	0,613	0,412 (0,095 - 0,813)
Obesidad	43 (82,7)	10 (76,9)	33 (84,6)	0,001 ^b	2,032 (1,569 - 4,178)

^aResultado expresado como media \pm DE, ^bEstadísticamente significativo.

Fuente: Historias clínicas individuales.

Dentro de los hallazgos electrocardiográficos, las medias del QT corregido máximo mostraron ser significativamente diferentes ($p=0,043$). La hipertrofia del VI también resultó asociarse significativamente con la cardiotoxicidad ($p=0,004$). El antecedente recogido mediante ecocardiografía de disfunción diastólica se asoció significativamente con el grupo caso ($p=0,025$). En cuanto a la FEVI previa al tratamiento quimioterapéutico se observó que existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la comparación de la media en ambos grupos ($p=0,012$) (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de pacientes según hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos previos al tratamiento.

Variable	Total N=52 (%)	Grupo caso n=13 (%)	Grupo control n=39 (%)	p	OR (IC95%)
Hallazgos electrocardiográficos					
Hipertrofia del VI	13 (25)	9 (69,2)	4 (10,3)	0,004 ^b	4,032 (1,569 - 6,178)
Bloqueo RD	4 (7,7)	1 (7,7)	3 (7,7)	0,328	0,163 (0,017 - 0,392)
QT corregido máximo ^a	449,19 ± 21,64	478,12 ± 24,13	436,68 ± 22,03	0,043 ^b	-
Hallazgos ecocardiográficos					
Disfunción diastólica	16 (30,8)	12 (92,3)	1 (2,6)	0,025 ^b	3,545 (1,346 - 5,687)
Regurgitación mitral ligera	4 (7,7)	1 (7,7)	3 (7,7)	0,073	0,545 (0,284 - 1,120)
Prolapso de la válvula mitral	3 (5,8)	1 (7,7)	2 (5,1)	0,913	0,875 (0,179 - 1,453)
Hipertensión pulmonar ligera	6 (11,5)	1 (7,7)	5 (12,8)	0,507	0,556 (0,076-1,021)
FEVI (%)	60,06 ± 11,02	56,25 ± 6,43	63,87 ± 7,34	0,012 ^b	-

^aResultado expresado como media±DE, ^bEstadísticamente significativo, RD: rama derecha.

Fuente: Historias clínicas individuales.

El análisis de la fortaleza de las variables cualitativas con significación estadística respecto a la aparición de cardiotoxicidad (tabla 3) demostró que todas mostraron fortaleza asociativa (V de Cramer $\geq 0,500$), destacándose la Obesidad ($V=0,835$) y la hipertrofia del ventrículo izquierdo ($V=0,798$).

Tabla 3. Fortaleza de las variables con significación estadística respecto a la aparición de cardiotoxicidad

Variables	Estadígrafo	
	V de Cramer	p ^a
HTA	0,520	0,021
Obesidad	0,835	0,001
Hipertrofia del VI	0,798	0,004
Disfunción diastólica	0,506	0,025

^aSignificación asintótica bilateral del test exacto de Fisher.

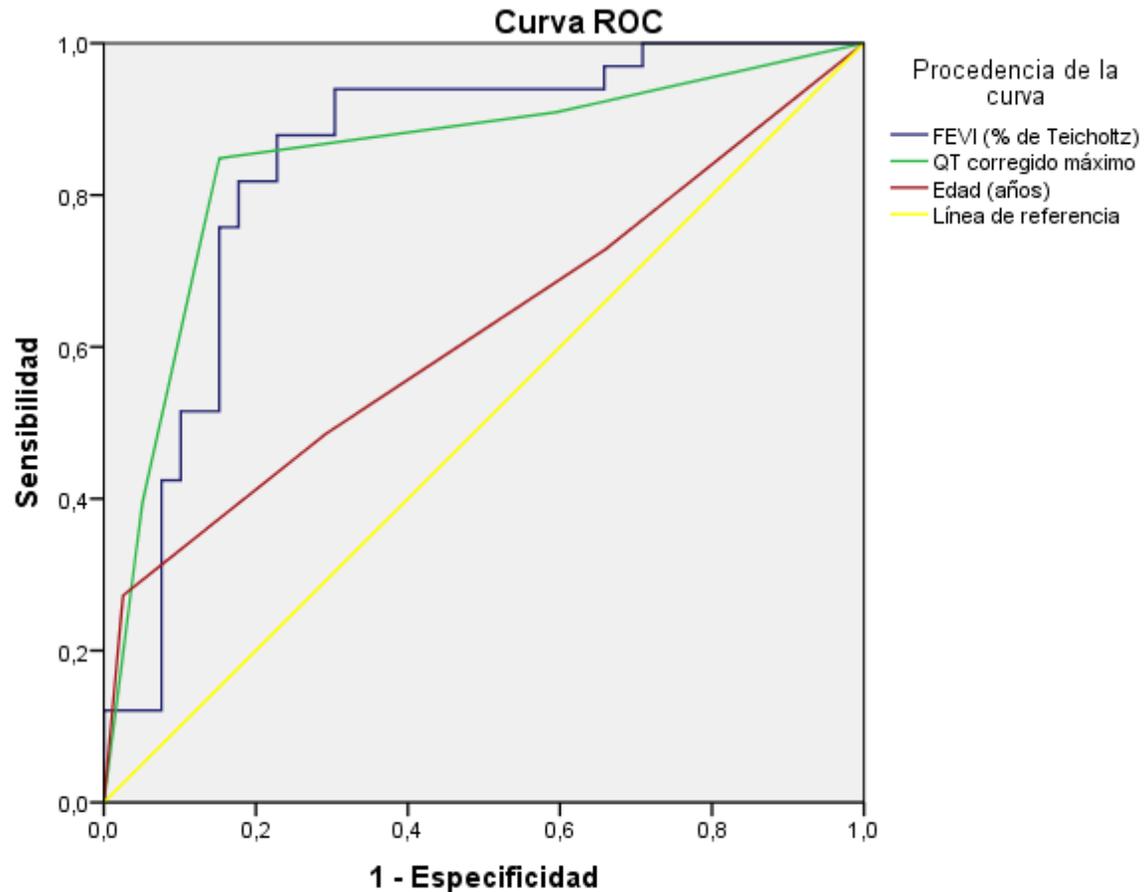
Fuente: Historias clínicas individuales.

El análisis del área bajo la curva ROC (tabla 4 y gráfico 1), que representa la capacidad predictiva de las variables cuantitativas analizadas en el análisis bivariado con independencia de su significación estadística, mostró que la FEVI previa al tratamiento resultó la variable con mayor capacidad para asociarse a la aparición de cardiotoxicidad, con un área de 0,851 (IC: 0,768 - 0,956). También el valor del QT corregido máximo obtuvo un estadístico C de 0,843 (0,754 - 0,925), traduciendo una buena sensibilidad y especificidad.

Tabla 4. Áreas bajo las curvas ROC correspondientes a las variables cuantitativas analizadas en el análisis bivariado

Variables resultado de contraste	Área	Error típico	p	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
FEVI (%)	0,851	0,039	0,010	0,768	0,956
QT corregido máx.	0,843	0,045	0,015	0,754	0,925
Edad	0,612	0,063	0,023	0,498	0,746

Fuente: Historias clínicas individuales.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Fuente: Historias clínicas individuales.

Gráfico 1. Curva ROC correspondiente a la capacidad discriminadora de las variables cuantitativas analizadas

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran los factores que se asociaron significativamente con la aparición de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas. Esta complicación compromete la calidad de vida de los pacientes, por lo que constituye un reto para la medicina moderna su prevención y tratamiento⁽⁷⁾.

La hipertensión arterial constituye una de las enfermedades más frecuente en Cuba⁽⁸⁾, y una comorbilidad que agrava el pronóstico de muchas otras enfermedades, dentro de ellas las enfermedades oncológicas⁽⁶⁾. Según lo referido por Parma y colaboradores⁽⁹⁾ los medicamentos antineoplásicos que agravan la HTA y por tanto, pueden producir una cardiopatía asociada a su uso son solo los inhibidores de la angiogénesis. Sin embargo, se conoce que el uso de antraciclinas en pacientes hipertensos aumenta el riesgo de

cardiopatía porque a nivel celular se afectan la estabilidad de membrana y la función contráctil del miocito cardíaco, generando disfunción de organelos intracelulares y aceleración del estrés oxidativo⁽¹⁰⁾.

En el presente estudio la totalidad de las pacientes eran del sexo femenino. El pronóstico del uso de antraciclicos en mujeres es más reservado que en los hombres, teniendo en cuenta que Hermann y colaboradores⁽¹¹⁾ desarrolló una escala de estratificación pronóstica para la incidencia de toxicidad cardíaca en pacientes sometidos a quimioterapia, donde le otorga un puntaje al sexo femenino como mayor probabilidad de cardiopatía secundaria. Sin embargo, lo planteado anteriormente no coincide por lo obtenido por Nwuruku y colaboradores⁽¹⁾, quien obtuvo un predominio del sexo masculino entre los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad inducida por antraciclina.

Una de las principales estrategias del Sistema Nacional de Salud siempre ha sido la prevención de daños evitables. Como es conocido, el daño por cardiotoxicidad puede aparecer hasta años luego de administrada la quimioterapia. Por tanto, la estratificación de riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclina es pilar fundamental en el seguimiento y establecimiento de medidas profilácticas⁽¹²⁾.

La incidencia de cardiotoxicidad por Doxorubicina de manera crónica está estimada en 2 %, se manifiesta generalmente de 6 a 10 años después del tratamiento; sin embargo, suele ser evidente en los primeros 30 días después de la administración. El riesgo de muerte en los supervivientes al cáncer de mama debido a enfermedad cardíaca es incluso ocho veces superior al esperado para la población que no recibió quimioterapia⁽¹³⁾.

En un estudio realizado por Sáez y colaboradores⁽¹⁴⁾ la obesidad resultó ser uno de los factores de riesgo más frecuentes, conjuntamente con la Hipertensión arterial. La obesidad aumenta la incidencia de todas las cardiopatías por su relación con la morbilidad cardiovascular. Yera y colaboradores⁽¹⁵⁾ propone la valoración de ciertos factores de riesgo como la obesidad, la hipertensión y la diabetes mellitus antes del comienzo del tratamiento quimioterapéutico, pues reconoce la asociación de estos con las cardiopatías secundarias al tratamiento antineoplásico.

La hipertrofia del ventrículo izquierdo es más frecuente en pacientes con edades avanzadas⁽¹⁶⁾, los cuales poseen mayor probabilidad de desarrollar toxicidad cardíaca y otras comorbilidades durante el tratamiento antineoplásico. Los resultados del presente estudio establecen la relación entre la hipertrofia del ventrículo izquierdo como hallazgo electrocardiográfico con el desarrollo de cardiotoxicidad. Este resultado no coincide con lo obtenido por Sáez y colaboradores⁽¹⁴⁾, quien detectó esta característica en solo el 19,4 % de las pacientes con cardiotoxicidad secundaria al tratamiento con antraciclina.

En cuanto a la disfunción diastólica como hallazgo antes del inicio del tratamiento, varios autores^(1,19,20) coinciden en su influencia en la morbilidad cardiovascular posterior a la terapia quimioterapéutica, pues es conocido el daño que esta produce al miocito, el cual es dependiente de la dosis y acumulativo, y se asocia, por ende, a disfunción diastólica precoz y sistólica tardía.

El Instituto Nacional Americano del Corazón define la cardiotoxicidad por antraciclina como una reducción absoluta de la FEVI por debajo del 50 % o una caída de 10 % de la FEVI en relación al valor inicial, asociado o no a la aparición de síntomas o signos de insuficiencia cardíaca⁽¹⁷⁾, por lo que la realización del ecocardiograma para la estratificación de riesgo individual de los pacientes reviste una gran importancia en la medida de que los valores de FEVI iniciales pueden indicar los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar toxicidad cardiovascular. En el presente estudio, los valores iniciales de FEVI

del grupo caso fueron significativamente inferiores, lo cual coincide con lo descrito por Sáez y colaboradores⁽¹⁴⁾.

En cuanto al intervalo QT corregido máximo, en el presente estudio se obtuvo que este se asoció con el grupo caso, por lo cual se considera que el aumento de este se relaciona con la toxicidad cardíaca. Sánchez y colaboradores⁽²⁾ afirma que en los pacientes que reciben terapia contra el cáncer se presentan otros conflictos que contribuyen al alargamiento del segmento QT, por lo que el estado anómalo de este previo al tratamiento, además de traducir un trastorno electrocardiográfico de base, contribuye a la aparición de estados cardiovasculares patológicos posteriores al tratamiento con antraciclinas.

Los factores que resultaron asociarse a la aparición de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas resultaron ser los antecedentes de hipertensión arterial, obesidad, hipertrofia del ventrículo izquierdo y disfunción diastólica, así como los valores de la FEVI y el QT corregido. Su identificación temprana podría indicar qué pacientes precisan de un seguimiento más estrecho e individualizado durante el tratamiento con citostáticos.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

EMPR, VEGV y LLRR participaron en la concepción y diseño del estudio, procesamiento estadístico, análisis de los resultados, redacción del artículo y revisión de la versión final del artículo.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nwuruku GC, Martínez JAP, Arca ÁMC, Álvarez OM, Tamayo JB, Hernández RAG. Detección precoz de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. CorSalud [Internet]. 3 de julio de 2014 [citado 2019 Sep 26];6(3):229-34. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/159>
2. Sánchez MD, Milián MB. Repolarización ventricular en la terapia oncológica. CorSalud [Internet]. 2019 [citado 2019 Nov 30];11(2):146-152. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/download/462/864>
3. López-Fernández T, Thavendiranathan P. Nuevas técnicas de imagen cardíaca en la detección precoz de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos oncológicos. Revista Española de Cardiología [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 2019 Sep 26];70(6):487-95. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893217300507>
4. Cruz M, Duarte-Rodrigues J, Campelo M. Cardiotoxicidade na terapêutica com antraciclinas: estratégias de prevenção. Revista Portuguesa de Cardiologia [Internet]. 1 de junio de 2016 [citado 2019 Sep 26];35(6):359-71. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255116000627>

5. Vicente-Hernández B, Sarre-Álvarez D, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Cardiotoxicidad por antracíclicos. *Medicina Interna de Mexico*. [Internet]. 9 de octubre de 2015 [citado 2019 Sep 27];31(5):567-77. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2015/mim155j.pdf>
6. Monsuez JJ, Charniot JC, Vighat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiology*. [Internet]. 2010 [citado 2019 Sep 27];144(1):3-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167527310001786>
7. Pedraza-Rodríguez EM, González-Velázquez VE, Medina-Morales JI, Rodríguez-Rodríguez LL. Caracterización clínica del dolor y la calidad de vida en pacientes con tumores malignos. *Universidad Médica Pinareña* [Internet]. 2 de mayo de 2019 [citado 2019 Sep 27];15(2):233-241. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/download/601/pdf>
8. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana: Ministerio de Salud Pública, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas en Salud. [Internet]. 2018. [citado 2019 Oct 14]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
9. Parma G, Lluberas N, Castillo C, Ormaechea G. Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. *Archivos de Medicina Interna* [Internet]. julio de 2013 [citado 2019 Oct 14];35(2):38-47. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-423X2013000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=en
10. Salazar L, Palacio AC, Rodríguez JR. Mecanismos de cardiotoxicidad: antineoplásicos, anti-inflamatorios no esteroideos, antipsicóticos, cocaetileno y simpaticomiméticos. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. 1 de marzo de 2011 [citado 2019 Oct 14];18(2):100-10. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563311701723>
11. 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*. [Internet]. 2014 [citado 2019 Oct 15];89(9):1287-306. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025619614004753>
12. Ramos MAR. Estratificación del riesgo de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud* [Internet]. 10 de febrero de 2019 [citado 2019 Oct 15];10(4):341-2. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/392>
13. Pérez-Topete SE, Miranda-Aquino T, Muñoz-Ramírez M del R, Barrientos-Quintanilla LA, Calderón JA, Herrera E. Cardiomiopatía inducida por antraciclina y choque séptico secundario a colitis neutropénica. *Med Int Mex* [Internet]. 15 de junio de 2016 [citado 2019 Oct 15];32(2):256-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=65815>
14. Sáez GC, Hernández NEB, Tamayo FDP, Santos AV de la T. Evaluación cardiaca de pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclina. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* [Internet]. 10 de marzo de 2017 [citado 2019 Oct 26];23(1):266-71. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/679>

15. Yera RAM, Pérez LS, Díaz AT. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. CorSalud [Internet]. 13 de abril de 2018 [citado 2019 Oct 26];10(1):68-77. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/295>

16. Fariñas LDLCR, Puerta RC, Machado RL. Alteraciones electrocardiográficas en pacientes adultos mayores hospitalizados CorSalud [Internet]. 2019 [citado 2019 Nov 30];11(2):129-138. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/viewFile/463/865#page=38>

17. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, y colaboradores. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. [Internet]. 2014 [citado 2019 Dic 12];27(9):911-939. [Internet]. [citado 2019 Sep 26]. Disponible en: <https://academic.oup.com/ehjcardimaging/article/15/10/1063/2397309>