

Cardiotoxicidad por antraciclinas en supervivientes de cáncer durante la infancia

DOI: <http://doi.org/10.15446/av.enferm.v40n2.90007>

1 Judy Ximena Ramos Garzón

3 Lyda Z. Rojas

2 Luisa Fernanda Achury Beltrán

Resumen

Introducción: a nivel mundial, cada año cerca de 300.000 niños entre 0 y 19 años son diagnosticados con cáncer. El porcentaje de supervivientes va en aumento, llegando a 80 % en países desarrollados y 60 % en América Latina. Sin embargo, la expectativa y la calidad de vida de estas personas pueden verse comprometidas ante el desarrollo de cardiotoxicidad, un efecto adverso asociado al uso de algunos agentes antineoplásicos, como los antracicílicos.

Objetivo: resaltar los aspectos clínicos relevantes para la prevención, detección oportuna, tratamiento y seguimiento de la cardiotoxicidad secundaria a la administración de antraciclinas durante la infancia.

Síntesis de contenido: reflexión teórica que presenta consideraciones clínicas relevantes para guiar las acciones de enfermería y del equipo multidisciplinario en la atención y el cuidado de la salud cardiovascular de los supervivientes de cáncer a cualquier edad. Es importante destacar que en población pediátrica la única estrategia efectiva de prevención primaria para cardiotoxicidad por antraciclinas es la administración de dexrazoxano, mientras que la prevención secundaria debe incluir detección oportuna, control y seguimiento de las alteraciones de la función cardíaca y de los factores de riesgo cardiovascular. Por su parte, la prevención terciaria se centra en el control de la enfermedad y el manejo farmacológico.

Conclusiones: no existe un tratamiento estándar para la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia o radioterapia, siendo el objetivo principal de este tipo de tratamientos prevenir o retrasar la remodelación del ventrículo izquierdo. Todos los supervivientes requieren seguimiento vitalicio y búsqueda activa de signos de cardiotoxicidad, siendo fundamental la acción conjunta de diferentes profesionales y la consolidación de los servicios de cardio-oncología.

Descriptores: Cardiotoxicidad; Sobrevidentes; Insuficiencia Cardíaca; Prevención y Control (fuente: DECS, BIREME).

1 Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga, Colombia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8459-076X>

Correo electrónico: jxramosg@uis.edu.co

Contribución: búsqueda general de literatura, estructuración y escritura del artículo.

2 Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6931-396X>

Correo electrónico: achuryl@javeriana.edu.co

Contribución: búsqueda específica de literatura sobre prevención primaria y seguimiento integral a los supervivientes de cáncer en la infancia, escritura del artículo.

3 Fundación Cardiovascular de Colombia (Florida blanca, Colombia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4252-7105>

Correo electrónico: lydarojas@fcv.org

Contribución: búsqueda específica de literatura sobre prevención secundaria, refinamiento en la interpretación de los datos estadísticos de los estudios referenciados, escritura del artículo.

Como citar: Ramos Garzón JX; Achury Beltrán LF; Rojas LZ. Cardiotoxicidad por antraciclinas en supervivientes de cáncer durante la infancia. Av. enferm. 2022;40(2):307-319. <https://doi.org/10.15446/av.enferm.v40n2.90007>

Recibido: 19/08/2020

Aceptado: 13/11/2021

Publicado: 04/03/2022

Cardiotoxicidade das antraciclinas em sobreviventes de câncer na infância

Resumo

Introdução: em todo o mundo, a cada ano cerca de 300.000 pessoas entre 0 e 19 anos de idade são diagnosticadas com câncer. A porcentagem de sobreviventes aumentou e atingiu a cifra de 80% nos países desenvolvidos e 60% na América Latina; no entanto, a expectativa e a qualidade de vida podem ser comprometidas devido ao desenvolvimento de cardiotoxicidade, um efeito adverso associado ao uso de alguns agentes antineoplásicos, como os antraciclicos.

Objetivo: destacar os aspectos clínicos relevantes para a prevenção, a detecção oportunamente, o tratamento e o monitoramento da cardiotoxicidade secundária à administração de antraciclinas na infância.

Síntese de conteúdo: reflexão teórica que apresenta as considerações clínicas relevantes para orientar as ações da enfermagem e da equipe multiprofissional na assistência e no cuidado à saúde cardiovascular do sobrevivente de qualquer idade. É importante observar que, na população pediátrica, a única estratégia eficaz de prevenção primária da cardiotoxicidade das antraciclinas é a administração de dexrazoxano; enquanto a prevenção secundária deve incluir a detecção oportunamente, o controle e o acompanhamento de alterações da função cardíaca e dos fatores de risco cardiovascular; a prevenção terciária se concentra no controle da doença e no manejo farmacológico.

Conclusões: não existe um tratamento-padrão para a cardiotoxicidade induzida por quimioterapia ou radioterapia, seu principal objetivo é prevenir ou retardar a remodelação ventricular esquerda. Todos os sobreviventes necessitaram de acompanhamento vitalício e busca ativa de sinais de cardiotoxicidade, sendo essencial a ação conjunta de diferentes profissionais e a consolidação dos serviços de cardio-oncologia.

Descritores: Cardiotoxicidade; Sobreviventes; Insuficiência Cardíaca; Prevenção e Controle (fonte: DECS, BIREME).

Anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors

Abstract

Introduction: Every year, nearly 300,000 children aged 0 to 19 are diagnosed with cancer worldwide. The percentage of survivors has increased significantly, reaching 80% in developed countries and 60% in Latin America. However, the life expectancy and quality of life of these individuals can be severely compromised in the face of the development of cardiotoxicity, an adverse effect associated with the use of antineoplastic agents such as anthracyclines.

Objective: To highlight relevant clinical aspects for the prevention, timely detection, treatment and follow-up of cardiotoxicity secondary to the administration of anthracyclines during childhood.

Content synthesis: Theoretical reflection that presents relevant clinical considerations to guide the actions of nursing professionals and the interdisciplinary teams in charge of providing cardiovascular health care to cancer survivors at any age. We emphasize that the only effective primary prevention strategy for anthracycline cardiotoxicity in the pediatric population is the administration of dexrazoxane, while secondary prevention should include timely detection, control, and follow-up of cardiac function alterations and cardiovascular risk factors, and tertiary prevention must be focused on disease control and pharmacological management.

Conclusions: There is no standard treatment for chemotherapy or radiotherapy-induced cardiotoxicity, and the main objective of current treatment methods is to prevent, or delay, left ventricular remodeling. All survivors require life-long monitoring and an active search for signs of cardiotoxicity, where the joint action of different professionals and the consolidation of cardio-oncology services becomes essential.

Descriptors: Cardiotoxicity; Survivors; Heart Failure; Prevention and Control (source: DeCS, BIREME).

Introducción

Cada año, cerca de 300.000 niños entre 0 y 19 años de edad son diagnosticados con cáncer a escala global, siendo las leucemias, los linfomas y los tumores del sistema nervioso central las patologías más frecuentes (1). En las últimas décadas, el porcentaje de supervivientes ha aumentado, llegando a 80 % en países desarrollados (2) y 60 % en América Latina (3). Sin embargo, la calidad de vida y la supervivencia a mediano y largo plazo de estas personas pueden verse severamente comprometidas ante el desarrollo de cardiotoxicidad, un efecto adverso asociado al uso de algunos agentes antineoplásicos, como los antracíclicos. De hecho, la enfermedad cardiovascular prematura secundaria a cardiotoxicidad es la principal causa no oncológica de morbimortalidad de los supervivientes de cáncer infantil (4).

Los antracíclicos, o antraciclinas, son un grupo de medicamentos de acción antineoplásica que actúa alterando la actividad enzimática en el ADN, inhibiendo la replicación y proliferación de células tumorales (5). Actualmente, antraciclinas como la doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, epirrubicina, mitoxantrone y las antraciclinas liposomales hacen parte del esquema antineoplásico para el tratamiento de leucemias, linfomas, neuroblastoma, tumor de Wills, rhabdomiosarcoma, hepatoblastoma, osteosarcoma y sarcoma de Ewing (4, 6), por lo que se estima que más de la mitad de los niños con cáncer recibe antraciclinas. El efecto adverso de mayor importancia clínica es la cardiotoxicidad, con posterior desarrollo de miocardiopatía, insuficiencia cardíaca secundaria, pericarditis, alteraciones valvulares, arritmias y rigidez vascular (7, 8). A pesar de los riesgos existentes, el uso de antraciclinas sigue siendo frecuente por su alta efectividad antineoplásica. No obstante, a diferencia de otros medicamentos cardiotóxicos empleados en el tratamiento del cáncer, el daño miocárdico que causan las antraciclinas es de tipo irreversible (2).

Hasta ahora no existe un concepto unificado de cardiotoxicidad. Por ello, esta entidad se reconoce como el conjunto de enfermedades o alteraciones cardiovasculares derivadas de los tratamientos oncológicos (9), o más específicamente, como la aparición de una disfunción cardíaca secundaria al tratamiento antineoplásico, con posibilidad de progresar a insuficiencia cardíaca (10). La cardiotoxicidad puede presentarse de forma aguda durante el tratamiento con antraciclinas o crónica, manifestándose muchos años después de terminado el esquema antineoplásico (11).

La cardiotoxicidad crónica es la forma más prevalente y se presenta como una cardiomiopatía subclínica y progresiva que se caracteriza por una pérdida irreversible de cardiomiositos. Más del 50 % de los niños que recibe antraciclinas desarrolla disfunción ventricular izquierda asintomática a largo plazo y hasta un 16 % presenta insuficiencia cardíaca manifiesta (2). La principal variable asociada al desarrollo de cardiotoxicidad crónica es una dosis acumulada de antraciclicos $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ (4, 7, 12, 13). Otras variables descritas son radioterapia en cabeza, cuello o tórax, edad temprana de exposición, predisposición genética, ser de género femenino (2, 6, 13-15) y la administración combinada con otros agentes antineoplásicos (2, 4, 6, 15, 16).

En los primeros 30 años después del diagnóstico de cáncer infantil, los supervivientes que recibieron antraciclinas en la infancia tienen entre 10 y 15 veces mayor probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca (15), cardiopatía isquémica o un evento cerebrovascular (15, 17), en comparación con la población general, lo que aumenta la morbilidad, disminuye la calidad de vida y potencia el riesgo de muerte prematura en esta población (4, 7, 12, 13, 15, 17, 18).

Debido a que la cardiotoxicidad es un evento adverso demostrado y frecuente en los supervivientes de cáncer infantil de todo el mundo (2, 6, 12-18), y que se trata de una entidad de inicio subclínico, evolución tórpida y desenlace fatal en ausencia de tratamiento, es fundamental brindar un manejo oportuno e integral. Así, el objetivo de esta reflexión es resaltar los aspectos clínicos relevantes para la prevención, detección oportuna, tratamiento y seguimiento de la cardiotoxicidad secundaria a la administración de antraciclinas en la infancia, permitiendo guiar las acciones para el cuidado de la salud cardiovascular de los supervivientes a cualquier edad.

Prevención

La prevención primaria de la cardiotoxicidad por antraciclinas se centra en implementar algunas medidas antes y durante su administración (Figura 1). De momento, la única estrategia farmacológica aprobada en la población pediátrica que ha demostrado ser efectiva es la administración de dexrazoxane (2, 19), un medicamento que se une al hierro antes que los antraciclicos, evitando así la formación de radicales libres y el daño de cardiomiositos, sin comprometer la eficacia de la terapia antineoplásica (19). Un estudio de costo-efectividad demostró que el dexrazoxano es una terapia rentable para la prevención de la cardiotoxicidad por antraciclinas en pacientes pediátricos europeos con sarcoma o neoplasias hematológicas, independiente de su sistema de salud. Adicionalmente, estos beneficios persisten cuando los pacientes que reciben dosis de antraciclina $> 250 \text{ mg/m}^2$ permanecieron incluidos en el modelo (20).

Figura 1. Acciones de prevención, detección, seguimiento y control de la cardiotoxicidad en supervivientes de cáncer infantil



Fuente: elaboración propia.

La prevención secundaria inicia una vez finaliza el tratamiento antineoplásico y comprende todas las acciones de detección oportuna, control y seguimiento de las alteraciones de la función cardíaca y los factores de riesgo cardiovascular (Figura 1), siendo fundamental el trabajo multidisciplinar de oncología, cardiología y enfermería (2). Al respecto, en 2015, el grupo internacional para la vigilancia de la miocardiopatía en supervivientes de cáncer infantil recomendó hacer seguimiento ecocardiográfico con un intervalo no mayor a 5 años durante toda la vida a todos los pacientes que hayan recibido antraciclinas, considerando como grupo de alto riesgo a quienes recibieron más de 250 mg/m^2 , riesgo medio de $100-250 \text{ mg/m}^2$ y riesgo bajo menos de 100 mg/m^2 , haciendo además especial énfasis en que no existe una dosis segura y que todos los supervivientes están en riesgo (12) (Figura 1). Por su parte, la dosis acumulada se calcula tomando como base la doxorubicina. Así, cuando la persona recibe daunorrubricina la dosis acumulada se debe ajustar multiplicando por 0,83, a fin de realizar una correcta estimación del riesgo (13).

Vincular a los supervivientes a los programas de seguimiento de manera oportuna es crucial, por lo que el seguimiento de la función cardíaca a largo plazo debe iniciarse a más tardar en los dos primeros años de finalizado el esquema antineoplásico, incluyendo la identificación y tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia y obesidad (9, 12) (Figura 1). Además, se debe tener en cuenta que el riesgo de obesidad es mayor en los supervivientes de tumores cerebrales o leucemias y se relaciona con la radioterapia craneal, la disfunción endocrina secundaria al trasplante de médula ósea y el uso de corticoides (21, 22). Otra consideración importante es que para el diagnóstico de obesidad en los supervivientes de cáncer infantil, es más confiable la medición del pliegue cutáneo que el cálculo del índice de masa corporal (23).

De otro lado, la prevención terciaria se centra en el control de la enfermedad y el manejo farmacológico mientras se da continuidad a las acciones de prevención secundaria. Una vez sea identificada la miocardiopatía sintomática o asintomática se recomienda manejo y seguimiento por cardiología, así como que el paciente sea vinculado a un programa de rehabilitación cardíaca (12) (Figura 1).

Detección oportuna

La cardiotoxicidad crónica suele ser asintomática durante años, por lo que su diagnóstico en fases iniciales se restringe principalmente a la evaluación ecocardiográfica periódica. Sin embargo, es prudente que en cada consulta los profesionales de la salud eduquen, valoren e indaguen en busca de signos y síntomas que revelen alteraciones de origen cardiovascular. En la entrevista es necesario indagar por síntomas específicos como fatiga, disnea, dolor torácico, palpitaciones, mareo o síncope y durante la valoración física prestar especial atención a signos de insuficiencia cardíaca como dificultad respiratoria, cianosis, auscultación pulmonar sugestiva de edema, auscultación cardíaca con presencia de S3 o ritmo de galope, ganancia o pérdida de peso, ingurgitación yugular, edema bimaleolar y otros signos de congestión vascular (24) (Cuadro 1). Es recomendable evaluar la clase funcional en cada consulta para menores de 14 años con la escala modificada de Ross (25) y en adolescentes y adultos con la clasificación NYHA (New York Heart Association) (26, 27).

El medio diagnóstico primario para la detección de la cardiotoxicidad es la ecocardiografía 2D (9, 12), puesto que esta permite la medición de la función ventricular y la identificación de alteraciones estructurales o funcionales de forma no invasiva y precisa, aún en fases asintomáticas. Antes de dar inicio a la terapia con antraciclinas es indispensable la realización de un ecocardiograma para descartar insuficiencia cardíaca previa u otras condiciones que aumenten el riesgo de cardiotoxicidad y, adicionalmente, obtener mediciones del estado basal del paciente que servirán como referencia para la interpretación de los ecocardiogramas de seguimiento. Así mismo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es el parámetro ecocardiográfico más utilizado para el monitoreo de la función sistólica, siendo indicativo de cardiotoxicidad una reducción de la $FEVI \geq 10\%$ con respecto a la medición inicial, o una FEVI inferior a 53 % (9) (Cuadro 1). Sobre este tema, un estudio de casos y controles que evaluó el momento de los cambios en los parámetros ecocardiográficos seriados en supervivientes de cáncer pediátrico y su asociación con el desarrollo de cardiomiopatía (412 ecocardiogramas, casos = 181 y controles = 231), determinó que los cambios longitudinales en los parámetros funcionales ecocardiográficos pueden ocurrir tempranamente en los supervivientes de cáncer infantil y se asocian con el desarrollo de cardiomiopatía (28).

Además de lo anterior, en los últimos años ha cobrado importancia clínica medir la deformación miocárdica o *strain*, que a través del pos-procesamiento de imágenes ecocardiográficas permite evaluar la contractilidad ventricular por segmentos durante todo el ciclo cardíaco (8), lo cual resulta de gran utilidad para detectar la cardiotoxicidad secundaria a antraciclinas debido a su capacidad para identificar el daño miocárdico en estado subclínico (29-31), en una fase más temprana y con mayor precisión, en comparación con la FEVI (9, 32-34). Un *strain* longitudinal global (SLG) se considera alterado cuando es menor de -21 % en adultos (35), o según el parámetro del software específico que se utilice, puesto que este puede variar en función de la edad y el género de la persona (36). En niños (≤ 17 años) es indicativo de cardiotoxicidad un SLG indexado con un valor Z igual o menor a -2 desviaciones estándar (11, 25, 37), como se muestra en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Cardiotoxicidad crónica por antraciclinas: aspectos clave

Factores de riesgo	Signos y síntomas	Criterios diagnósticos
<ul style="list-style-type: none"> - Dosis acumulada ≥ 250 mg/m². - Radioterapia en cabeza, cuello o tórax. - Administración combinada con otros medicamentos cardiotóxicos. - Edad temprana de exposición. - Predisposición genética. - Género femenino. 	<p>Signos: taquipnea, dificultad para respirar, cianosis, estertores, auscultación cardíaca con presencia de S3 o ritmo de galope, ganancia o pérdida de peso, ingurgitación yugular, edema bimaleolar.</p> <p>Síntomas: fatiga, disnea, dolor torácico, palpitaciones, mareo o síncope.</p>	<p>Ecocardiográficos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la FEVI ≥ 10 % con respecto a la medición inicial. - FEVI ≤ 53 %. - SLG menor de -21 % en adultos. - SLG con valor Z ≤ -2 en niños (≤ 17 años).

Notas: SLG: strain longitudinal global; FEVI: fracción de eyeción del ventrículo izquierdo.

Fuente: elaboración propia.

Las troponinas cardíacas (I y T) han demostrado ser útiles para la identificación y el seguimiento de la lesión miocárdica secundaria a *cardiotoxicidad aguda* por antraciclinas (38). Estas pueden elevarse después de la primera dosis como reflejo de un proceso inflamatorio o de necrosis de cardiomiositos, demostrando daño miocárdico, aun en ausencia de alteraciones ecocardiográficas (24). Sin embargo, no se ha demostrado una relación entre estas alteraciones agudas y el desarrollo de miocardiopatía crónica (5), ni los valores de troponinas han resultado útiles en el diagnóstico o monitoreo de la cardiotoxicidad crónica (2, 29). Por lo tanto, el seguimiento de la miocardiopatía por cardiotoxicidad crónica se realiza con el péptido natriurético cerebral (BNP), o de preferencia con el péptido N-terminal de BNP (NT-proBNP), el cual tiene una vida media más larga (14). Los péptidos natriuréticos son especialmente útiles para el seguimiento en supervivientes con miocardiopatía asintomática que presentan cambios ecocardiográficos en la función sistólica o que tienen insuficiencia cardíaca sintomática en tratamiento (12, 39).

Un estudio de cohorte con seguimiento de 10 años evaluó parámetros clínicos, de laboratorio y de imagen de enfermedad cardiovascular subclínica en supervivientes de cáncer infantil (11). Los resultados de esta investigación mostraron que un aumento de la dosis acumulada de antraciclinas se correlaciona directamente con disfunción cardíaca subclínica detectada por biomarcadores séricos cardíacos elevados, disminución de la capacidad en la prueba de ejercicio cardiopulmonar y anormalidades en el seguimiento ecocardiográfico con *strain* e imagen doppler tisular (11).

Tratamiento

De momento, no existe una terapia estándar para la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia o radioterapia, y el objetivo del tratamiento es prevenir o retrasar la remodelación del VI (20). El tratamiento actual se basa en investigaciones con población adulta para quienes el manejo de la disfunción sistólica se realiza con diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), como fármacos clase I, y los betabloqueadores y antagonistas de los receptores de aldosterona, como clase IIa (2, 14). Los estudios de estos fármacos en población pediátrica son limitados por la baja frecuencia de insuficiencia cardíaca a temprana edad (40, 41).

Por otra parte, se han reportado efectos secundarios como hipotensión, fatiga, teratogenicidad y mayor riesgo de malignidad con el uso de IECA (19), a pesar de que el consenso de expertos en el manejo de la insuficiencia cardíaca en pediatría recomienda adoptar el esquema empleado en adultos, incluyendo el uso de IECA, betabloqueadores (nivel de evidencia B) y agonistas de los receptores de aldosterona (nivel de evidencia C) (42) (Figura 1). El tratamiento farmacológico con enalapril y carvedilol ha demostrado buenos resultados en niños y adultos jóvenes, al prevenir, realentecer e incluso revertir la disfunción progresiva del ventrículo izquierdo (43). No obstante, su uso profiláctico, es decir, en ausencia de evidencia de miocardiopatía, no es recomendado (2).

En estadios avanzados de la insuficiencia cardíaca, los dispositivos de asistencia ventricular y el trasplante cardíaco ortotópico son una alternativa terapéutica, reportando tasas de supervivencia al primer, segundo y quinto año de 100, 92 y 60 %, respectivamente, según datos de un estudio con trasplante a pacientes con miocardiopatía relacionada con antraciclinas (44). Asimismo, una investigación reciente evidenció que la supervivencia a largo plazo después de un trasplante cardíaco por miocardiopatía secundaria a antraciclinas no presenta diferencias en comparación con los pacientes con cardiomiopatía dilatada de otras etiologías (45).

El tratamiento farmacológico, la rehabilitación cardíaca, los dispositivos de asistencia ventricular y el trasplante cardíaco son acciones de prevención terciaria que constituyen el último eslabón de un grupo de intervenciones que inician incluso antes de la administración de la primera dosis de antraciclinas, tal como se presentó en la Figura 1. Las medidas preventivas son fundamentales para mejorar la calidad de vida e incrementar los años libres de enfermedad secundaria al tratamiento oncológico en los supervivientes del cáncer infantil (2, 4, 8, 12).

Seguimiento

Diferentes estudios en adolescentes y adultos que recibieron antraciclinas durante su infancia han demostrado que a mayor tiempo de seguimiento, mayor cantidad de alteraciones cardiovasculares son reportadas (4, 7, 15, 46). Además de la insuficiencia cardíaca, se ha descrito la aparición temprana de isquemia miocárdica (7, 15, 16, 18), isquemia cerebral (18, 47, 48) e incremento de la rigidez vascular (49, 50), siendo estos eventos más frecuentes en los supervivientes con factores de riesgo cardiovascular tradicionales como hipertensión (48, 51), diabetes (50), dislipidemia y obesidad (6, 12, 18, 23).

Los supervivientes de osteosarcoma, neuroblastoma y linfoma Hodking presentan una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica (15, 16). Los primeros, por recibir una dosis acumulada de antraciclicos de hasta 450 mg/m^2 (19), mientras que en los otros dos grupos el riesgo se incrementa por el uso de radioterapia en cabeza, cuello o tórax (4). Por otra parte, el evento

cerebro vascular es más común en supervivientes de cáncer del sistema nervioso central (7,3 %), leucemia linfoides aguda (6,9 %) y leucemia mieloide aguda (6,8 %) en los 10 años siguientes a la terminación del tratamiento antineoplásico (47).

La estimación del riesgo cardiovascular en los supervivientes expuestos a antraciclinas en la infancia se ha realizado aplicando las escalas tradicionales o evaluando de forma independiente los factores típicamente asociados a mayor riesgo cardiovascular (2, 19, 21, 52, 53). Sin embargo, recientemente se han desarrollado modelos matemáticos específicos para esta población que estiman el riesgo de padecer insuficiencia cardíaca (IC), infarto agudo de miocardio (IAM) o un evento cerebro vascular (ECV), teniendo en cuenta variables como edad de diagnóstico de cáncer, género, dosis acumulada de antraciclicos, dosis de radioterapia, uso de otros antineoplásicos cardiotóxicos y la presencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales como hipertensión, diabetes y dislipidemia (6, 13, 18). La ventaja de las calculadoras específicas es que incluyen además de los riesgos tradicionales los riesgos inherentes a la cardiotoxicidad por antraciclinas.

Según la calculadora de riesgo cardiovascular de Chow *et al.*, desarrollada a partir de los datos de seguimiento a una cohorte de más de 20.000 supervivientes de cáncer infantil, los principales factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (IC, IAM, ECV) en esta población son dosis acumuladas de antraciclicos ($> 250 \text{ mg/m}^2$), radioterapia, diabetes e hipertensión (13, 18). Esta calculadora se encuentra disponible para su uso gratuito en la página del centro de investigación del hospital St. Jude (54).

A pesar de la abrumadora evidencia sobre el desarrollo de cardiotoxicidad y el aumento del riesgo cardiovascular en los supervivientes de cáncer, un estudio determinó que hasta el 36 % de los programas de oncología no realiza un seguimiento integral o con la periodicidad requerida para detectar estas complicaciones (53). En contraste, una iniciativa efectiva ha sido la conformación de las unidades de cardio-oncología con profesionales en las áreas de oncología, hematología, cardiología, enfermería, nutrición y psicología, principalmente, que se encargan de prevenir, detectar o tratar de forma oportuna las complicaciones cardiovasculares asociadas o secundarias a las patologías oncológicas y su tratamiento (55-57). No obstante, la configuración de estos grupos puede variar en función de los recursos y la disponibilidad de los diferentes profesionales en las instituciones de salud (55). Particularmente, los grupos de cardio-oncología tienen entre sus funciones la atención integral de los pacientes en las diferentes etapas del tratamiento, la elección y modificación de la terapia oncológica, la prescripción de fármacos cardioprotectores, la detección y manejo de las complicaciones, la categorización individual del riesgo de cardiotoxicidad, el seguimiento a largo plazo, la elaboración de guías y protocolos y el desarrollo de procesos de investigación (57, 58).

En este contexto, el rol del profesional de enfermería es fundamental para articular el equipo interdisciplinario (57) y realizar intervenciones que promuevan en los supervivientes la reducción de los factores de riesgo cardiovascular, la promoción del autocuidado y la adherencia al tratamiento (59-61), ya sea a través del cuidado directo o haciendo uso de las tecnologías de la información y la comunicación. Estas últimas son una herramienta valiosa y un campo prometedor para llevar a cabo una intervención y un seguimiento eficiente de los supervivientes (61).

Como se observa, la participación de la enfermería es notoria en la prevención de la enfermedad y en la promoción de la salud a nivel individual o colectiva (62), lo cual es primordial para la implementación de estrategias recientes, como la rehabilitación cardíaca para supervivientes de cáncer, propuesta por la American Heart Association (AHA), que incluye un enfoque multimodal

de ejercicio estructurado, asesoramiento nutricional y evaluación de factores de riesgo cardiovascular (63). Desde el punto de vista asistencial, la contribución de la enfermería se deriva de las acciones de cuidado individualizado fundamentado en el conocimiento específico, con el fin de detectar precozmente las complicaciones y los efectos adversos (agudos o crónicos) secundarios al uso de terapias antineoplásicas que afectan el sistema cardiovascular (59).

Un equipo de trabajo multidisciplinario, que incluye a los profesionales de enfermería, desarrolló en 2018 una estrategia que reúne de manera integral los aspectos relevantes que se han descrito a lo largo del presente artículo en relación con la atención y seguimiento (64). La estrategia tiene en cuenta los siguientes aspectos: i) identificación del riesgo individual con respecto a la dosis acumulada y el tipo de antraciclina utilizada, área y dosis de radiación y edad al momento de la terapia; ii) factores de riesgo cardiovascular adicionales, por ejemplo, dislipidemia, hipertensión, obesidad, tabaquismos, historia familiar; iii) revisión detalla de los síntomas; iv) monitoreo de la función cardíaca, siempre con el mismo método; v) asesoramiento sobre estilo de vida; vi) monitoreo de la función cardíaca durante el embarazo o anestesia general.

La experiencia positiva de diversos equipos multidisciplinares en el manejo integral del paciente oncológico con cardiotoxicidad (57, 65, 66) permite dimensionar la importancia y la necesidad de sumar esfuerzos multisectoriales y realizar acciones coordinadas entre enfermería y los demás profesionales para la puesta en marcha de las unidades de cardio-oncología en todas las instituciones de salud responsables de la atención y el seguimiento de los supervivientes.

Conclusiones

Los supervivientes que recibieron antraciclinas en la infancia tienen mayor riesgo de enfermedad y muerte prematura que la población general, particularmente en presencia de factores tradicionales de riesgo cardiovascular. Ninguna dosis de antraciclicos es segura y la única estrategia efectiva de prevención primaria es la administración de dexrazoxano.

Se han podido identificar con claridad los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de cardiotoxicidad, los cuales son: dosis acumulada $\geq 250 \text{ mg/m}^2$, radioterapia en cabeza, cuello o tórax, edad temprana de exposición, pertenecer al género femenino y la administración combinada con otros agentes antineoplásicos cardiotóxicos. De otro lado, el ecocardiograma es el medio diagnóstico esencial y los biomarcadores séricos como los péptidos natriuréticos permiten el monitoreo a largo plazo.

El objetivo principal del tratamiento disponible en la actualidad es prevenir o retrasar la remodelación del ventrículo izquierdo. Sin embargo, cuando la insuficiencia cardíaca se ha instaurado, el manejo se centra en diuréticos, inhibidores de la ECA, betabloqueadores y antagonistas de los receptores de aldosterona. En estadios avanzados, los dispositivos de asistencia ventricular y el trasplante cardíaco son la única alternativa terapéutica con altas tasas de supervivencia.

En cuanto al seguimiento, lo más importante a tener en cuenta es que este debe iniciarse en los primeros dos años de finalizado el esquema de antraciclinas y mantenerse durante toda la vida. Además, debe centrarse en la búsqueda activa de signos de cardiotoxicidad y el control de los factores de riesgo cardiovascular, siendo esencial para ello la consolidación de los servicios de cardio-oncología, donde los profesionales de enfermería son el eje articulador del equipo interdisciplinario, además de participar en la identificación del riesgo, el fomento de la adherencia al tratamiento y el seguimiento eficiente de los supervivientes.

Conflictos de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

- (1) Steliarova-Foucher E; Colombet M; Ries LAG; Moreno F; Dolya A; Bray F et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: A population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719-731. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30186-9)
- (2) Chow EJ; Leger KJ; Bhatt NS; Mulrooney DA; Ross CJ; Aggarwal S et al. Paediatric cardio-oncology: Epidemiology, screening, prevention, and treatment. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):922-934. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz031>
- (3) Prieto Bravo C; Cuadrado C; González I. Cáncer infantil en Latinoamérica: Un análisis comparativo de la respuesta de los sistemas de salud. *Medwave.* 2019;19(Suppl 1):SP95. <https://www.medwave.cl/resumenescongreso/sp2018/poldesalud/7536.html>
- (4) Lipshultz SE; Adams MJ; Colan SD; Constine LS; Herman EH; Hsu DT et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128(17):1927-1955. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182a88099>
- (5) Sadurska E. Current views on anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors. *Pediatr Cardiol.* 2015;36:1112-1119. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1176-7>
- (6) Chen Y; Chow EJ; Oeffinger KC; Border WL; Leisenring WM; Meacham LR et al. Traditional cardiovascular risk factors and individual prediction of cardiovascular events in childhood cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(3):256-265. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz108>
- (7) Mulrooney DA; Yeazel MW; Kawashima T; Mertens AC; Mitby P; Stovall M et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: Retrospective analysis of the childhood cancer survivor study cohort. *BMJ.* 2009;339:b4606. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4606>
- (8) Plana JC. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(5):409-415. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2010.12.013>
- (9) López-Fernández T; Martín GA; Santaballa BA; Montero LA; García SR; Mazon RP et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(6):474-486. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.021>
- (10) Madonna R. Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías "ómicas". *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(7):576-582. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.032>
- (11) Wolf CM; Reiner B; Kühn A; Hager A; Müller J; Meierhofer C et al. Subclinical cardiac dysfunction in childhood cancer survivors on 10-years follow-up correlates with cumulative anthracycline dose and is best detected by cardiopulmonary exercise testing, circulating serum biomarker, speckle tracking echocardiography, and Tissue Doppler Imaging. *Front Pediatr.* 2020;8:123. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00123>
- (12) Armenian SH; Hudson MM; Mulder RL; Chen MH; Constine LS; Dwyer M 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(3):123-136. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70409-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70409-7)
- (13) Chow EJ; Chen Y; Kremer LC; Breslow NE; Hudson MM; Armstrong GT et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2015;33(5):394-402. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.1373>
- (14) Loar RW; Noel CV; Tunuguntla H; Colquitt JL; Pignatelli RH. State of the art review: Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Congenit Heart Dis.* 2018;13:5-15. <https://doi.org/10.1111/chd.12564>
- (15) Oeffinger KC; Mertens AC; Sklar CA; Kawashima T; Hudson MM; Meadows AT et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1572-1582. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa060185>
- (16) Bhakta N; Liu Q; Yeo F; Baassiri M; Ehrhardt MJ; Srivastava DK et al. Cumulative burden of cardiovascular morbidity in paediatric, adolescent, and young adult survivors of Hodgkin's lymphoma: An analysis from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1325-1334. [http://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30215-7](http://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30215-7)
- (17) Armstrong GT; Liu Q; Yasui Y; Neglia JP; Leisenring W; Robison LL et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: A summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(14):2328-2338. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.21.1425>
- (18) Chow EJ; Chen Y; Hudson MM; Feijen EAM; Kremer LC; Border WL et al. Prediction of ischemic heart disease and stroke in survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(1):44-52. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.8673>
- (19) Bansal N; Blanco JG; Sharma UC; Pokharel S; Shisler S; Lipshultz SE. Cardiovascular diseases in survivors of childhood cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39:55-68. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09859-w>
- (20) Dewilde S; Carroll K; Nivelle E; Sawyer J. Evaluation of the cost-effectiveness of dexamzoxane for the prevention of anthracycline-related cardiotoxicity in children with sarcoma and haematologic malignancies: A European perspective. *Cost Eff Resour Alloc.* 2020;18:7. <https://doi.org/10.1186/s12962-020-0205-4>
- (21) Teixeira JFC; Maia-Lemos PS; Cypriano MS; Pisani LP. The influence of antineoplastic treatment on the weight of survivors of childhood cancer. *J Pediatr.* 2016;92(6):559-566. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.04.003>
- (22) Miller AM; Lopez-Mitnik G; Somarriba G; Lipsitz SR; Himkle AS; Constine LS et al. Exercise capacity in long-term survivors of pediatric cancer: An analysis from the cardiac risks factors in childhood cancer survivors study. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(4):663-668. <https://doi.org/10.1002/pbc.24410>

- (23) Karlage RE; Wilson CL; Zhang N; Kaste S; Green DM; Armstrong GT et al. Validity of anthropometric measurements for characterizing obesity among adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer*. 2015;121(12):2036-2043. <https://doi.org/10.1002/cncr.29300>
- (24) Lipshultz SE; Miller TL; Scully RE; Lipsitz SR; Rifai N; Silverman LB et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: Associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1042-1049. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.3404>
- (25) Skitch A; Mital S; Mertens L; Liu P; Kantor P; Grosse-Wortmann L et al. Novel approaches to the prediction, diagnosis and treatment of cardiac late effects in survivors of childhood cancer: A multi-centre observational study. *BMC Cancer*. 2017;17:519. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3505-0>
- (26) Pareek N; Cevallos J; Moliner P; Shah M; Tan LL; Chambers V et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom - A five-year experience. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1721-1731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1292>
- (27) Yap J; Lim FY; Gao F; Teo LL; Lam CSP; Yeo KK. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-minute walk distance: A systematic review. *Clin Cardiol*. 2015;38(10):621-628. <https://doi.org/10.1002/clc.22468>
- (28) Border WL; Sachdeva R; Stratton KL; Armenian SH; Bhat A; Cox DE et al. Longitudinal changes in echocardiographic parameters of cardiac function in pediatric cancer survivors. *JACC: CardioOncology*. 2020;2(1):26-37. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.016>
- (29) Slieker MG; Fackoury C; Slorach C; Hui W; Friedberg MK; Fan CPS et al. Echocardiographic assessment of cardiac function in pediatric survivors of anthracycline-treated childhood cancer. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(12):e008869. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.008869>
- (30) Li VW; Cheuk DK; Cheng FW; Yang JY; Yau JP; Ho KK et al. Myocardial stiffness as assessed by diastolic wall strain in adult survivors of childhood leukaemias with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(4):451-458. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew098>
- (31) Kang Y; Xiao F; Chen H; Wang W; Shen L; Zhao H et al. Subclinical anthracycline-induced cardiotoxicity in the long- term follow-up of lymphoma survivors: A multi-layer speckle tracking analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(3):219-228. <https://doi.org/10.5935/abc.20180042>
- (32) 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(25):2751-2768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>
- (33) Arévalo GE; Restrepo MG. Rol del strain miocárdico en cardiotoxicidad por quimioterapia. *Rev Colomb Cardiol*. 2019;26(S1):86-90. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.06.007>
- (34) Armstrong GT; Joshi VM; Ness KK; Marwick TH; Zhang N; Srivastava D 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(23):2511-2522. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.013>
- (35) 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(5):493-498. <http://doi.org/10.1016/j.echo.2013.02.008>
- (36) Plana JC; Galderisi M; Barac A; Ever MS; Ky B; Scherer-Crosbie M et al. 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*. 2014;27(9):911-939. <http://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>
- (37) Pettersen MD; Du W; Skeens ME; Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: An echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(8):922-934. <http://doi.org/10.1016/j.echo.2008.02.006>
- (38) Song FY; Shi J; Guo Y; Zhang CJ; Xu YC; Zhang QL et al. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy. *Int J Card Imaging*. 2017;33:857-868. <http://doi.org/10.1007/s10554-017-1082-6>
- (39) Michel L; Mincu RI; Mrozek SM; Korste S; Neudorf U; Rassaf T et al. Cardiac biomarkers for the detection of cardiotoxicity in childhood cancer - A meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2020;7(2):423-433. <http://doi.org/10.1002/ehf2.12589>
- (40) Lipshultz SE; Lipsitz SR; Sallan SE; Simbre II vc; Shaikh SL; Mone SM et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(23):4517-4522. <http://doi.org/10.1200/JCO.2002.12.102>
- (41) El-shitany NA; Tolba OA; El-shanshory MR; El-Hawary EE. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Card Fail*. 2012;18(8):607-613. <http://doi.org/10.1016/j.cardfail.2012.06.416>
- (42) Kirk R; Dipchand AI; Rosenthal DN; Addonizio L; Burch M; Chrisant M et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33(9):888-909. <http://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.002>
- (43) Bansal N; Adams MJ; Ganatra S; Colan SD; Aggarwal S; Steiner R et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardio-Oncology*. 2019;5:18. <https://doi.org/10.1186/s40959-019-0054-5>
- (44) Ward KM; Binns H; Chin C; Webber SA; Canter CE; Pahl E. Pediatric heart transplantation for anthracycline cardiomyopathy: Cancer recurrence is rare. *J Hear Lung Transplant*. 2004;23(9):1040-1045. <http://doi.org/10.1016/j.healun.2003.08.014>
- (45) Shugh SB; Ryan TD. Heart transplantation in survivors of childhood cancer. *Transl Pediatr*. 2019;8(4):314-321. <http://doi.org/10.21037/tp.2019.06.02>
- (46) Suh E; Stratton KL; Leisenring WM; Nathan PC; Ford JS; Freyer DR et al. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: A retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):421-435. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30800-9](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30800-9)
- (47) Keegan THM; Kushi LH; Li Q; Brunson A; Chawla X; Chew HK et al. Cardiovascular disease incidence in adolescent and young adult cancer survivors: A retrospective cohort study. *J Cancer Surviv*. 2018;12:388-397. <http://doi.org/10.1007/s11764-018-0678-8>

- (48) Scholz-Kreisel P; Spix C; Blettner M; Eckerle S; Faber J; Wild P et al. Prevalence of cardiovascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7):e26428. <http://doi.org/10.1002/pbc.26428>
- (49) Sadurska E; Brodzisz A; Zaucha-Prażmo A; Kowalczyk J. The estimation of intima-media thickness and cardiovascular risk factors in young survivors of childhood cancer. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38(7):549-554. <http://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000513>
- (50) Sadurska E; Zaucha-Prażmo A; Brodzisz A; Kowalczyk J; Ben-Skowronek I. Premature atherosclerosis after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Ann Agric Environ Med*. 2018;25(1):71-76. <http://doi.org/10.5604/12321966.1230680>
- (51) Armstrong GT; Oeffinger KC; Chen Y; Kawashima T; Yasui Y; Leisenring W et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3673-3680. <http://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3205>
- (52) Bansal N; Amdani SM; Hutchins KK; Lipshultz SE. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(5):628-638. <http://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000675>
- (53) Kapoor A; Prakash V; Sekhar M; Greenfield DM; Hatton M; Lean MEJ et al. Monitoring risk factors of cardiovascular disease in cancer survivors. *Clin Med*. 2017;17(4):293-297. <http://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-4-293>
- (54) ccss The Childhood Cancer Survivor Study. ccss Cardiovascular Risk Calculator. Memphis, Tennessee: St. Jude Children's Research Hospital. <https://bit.ly/3HBNCZy>
- (55) Lancellotti P; Suter TM; López-Fernández T; Calderisi M; Lyon AR; Van-Der-Meer P et al. Cardio-oncology services: Rationale, organization, and implementation: A report from the ESC Cardio-Oncology council. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1756-1763. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453>
- (56) Parent S; Pituskin E; Paterson DI. The Cardio-oncology Program: A multidisciplinary approach to the care of cancer patients with cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2016;32(7):847-851. <http://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.04.014>
- (57) Hameau R; Gabrielli L; Garrido M; Guzmán AM; Retamal I; Vacarezza MJ et al. Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos. Fundamentos para la implementación de equipos de Cardio-Oncología. *Rev Med Chile*. 2018;146(1):68-77. <http://doi.org/10.4067/s0034-98872018000100068>
- (58) Nhola LF; Villarraga HR. Fundamentos de las unidades de cardio-oncología. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(7):583-589. <http://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.01.025>
- (59) Fernández RC; Pérez LI. Estrategias y cuidados de enfermería en la prevención y mantenimiento de la salud cardiovascular del paciente oncohematológico. *Enferm cardiol*. 2020;27(79):25-32. <https://bit.ly/3MokYoD>
- (60) Jorstad HT; Von-Birgelen C; Alings AMW; Liem A; Van-Dantzig JM; Jaarsma W et al. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: Main results of the RESPONSE randomised trial. *Heart*. 2013;99(19):1421-1430. <http://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303989>
- (61) Hudson MM; Leisenring W; Stratton KK; Tinner N; Steen BD; Ogg S et al. Increasing cardiomyopathy screening in at-risk adult survivors of pediatric malignancies: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3974-3981. <http://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.3493>
- (62) Atehortúa S; Castaño-Pineda Y; Restrepo Villa RO; Villa R. Situación de la enfermería en el desarrollo de la atención primaria en salud en Antioquia (Colombia): aproximación desde la perspectiva de los profesionales. *Rev Gerenc Polit Salud*. 2019;18(36):1-35. <https://doi.org/10.11144/javeriana.rgsp18-36.seda>
- (63) Gilchrist SC; Barac A; Ades PA; Alfano CM; Franklin BA; Jones LW et al. Cardio-Oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(21): e997-e1012. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679>
- (64) Neudorf U; Schönecker A; Reinhardt D. Cardio-toxicity in childhood cancer survivors "Cure is not enough". *J Thorac Dis*. 2018;10 (Suppl35):S4344-S4350. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.28>
- (65) Barros-Gomes S; Herrmann J; Mulvagh SL; Lerman A; Lin G; Villarraga HR. Rationale for setting up a cardio-oncology unit: our experience at Mayo Clinic. *Cardio-Oncology*. 2016;2:5. <http://doi.org/10.1186/s40959-016-0014-2>
- (66) Sulper J; Mathur S; Graham N; Crawley F; Turek M; Johnson C et al. Clinical experience of patients referred to a multidisciplinary cardiac oncology clinic: An observational study. *J Oncol*. 2015;671232. <http://doi.org/10.1155/2015/671232>