



Guía ESC 2022

sobre cardio-oncología desarrollada
en colaboración con la *European
Hematology Association* (EHA),
la *European Society for Therapeutic Radiology
and Oncology* (ESTRO) y la *International
Cardio-Oncology Society* (IC-OS)

Desarrollada por el grupo de trabajo
de cardio-oncología
de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)



ESC

European Society
of Cardiology

SEC: 2023-E



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGÍA
Publicación oficial

Guía ESC 2022 sobre cardio-oncología desarrollada en colaboración con la *European Hematology Association (EHA)*, la *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)* y la *International Cardio-Oncology Society (IC-OS)*

2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)

Desarrollada por el grupo de trabajo de cardio-oncología de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)

Traducción de la Sociedad Española de Cardiología de la guía original 2022 *ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC)* (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>) la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) no es responsable del contenido de esta traducción.

© *The European Society of Cardiology* 2022. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Alexander R. Lyon*† (coordinador) (Reino Unido), Teresa López-Fernández*† (coordinadora) (España), Liam S. Couch (Coordinador del Grupo de Trabajo) (Reino Unido), Riccardo Asteggiano (Italia), Marianne C. Aznar¹ (Reino Unido), Jutta Bergler-Klein (Austria), Giuseppe Boriani (Italia), Daniela Cardinale (Italia), Raul Cordoba² (España), Bernard Cosyns (Bélgica), David J. Cutter (Reino Unido), Evandro de Azambuja (Bélgica), Rudolf A. de Boer (Países Bajos), Susan F. Dent³ (Estados Unidos), Dimitrios Farmakis (Chipre), Sofie A. Gevaert (Bélgica), Diana A. Gorog (Reino Unido), Joerg Herrmann³ (Estados Unidos), Daniel Lenihan³ (Estados Unidos), Javid Moslehi (Estados Unidos), Brenda Moura (Portugal), Sonja S. Salinger (Serbia), Richard Stephens (Reino Unido), Thomas M. Suter (Suiza), Sebastian Szmit (Polonia), Juan Tamargo (España), Paaladinesh Thavendiranathan (Canadá), Carlo G. Tocchetti (Italia), Peter van der Meer (Países Bajos), Helena J.H. van der Pal (Países Bajos) y Grupo de Documentos Científicos de la ESC.

Versión en español traducida por Marisol Ruiz-Meana; traducción revisada por Gonzalo Luis Alonso Salinas (Grupo Jóvenes Cardiólogos de la Sociedad Española de Cardiología) y Pilar Mazón Ramos y Pedro Moliner Borja, coordinadores del Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología para esta guía.

Véase contenido relacionado:

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

***Autores para la correspondencia:** Alexander R. Lyon, National Heart and Lung Institute, Imperial College London and Cardio-Oncology Service, Royal Brompton Hospital, Londres, Reino Unido. Tel: +44 207 352 8121, E-mail: a.lyon@imperial.ac.uk. Teresa López-Fernández, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación IdiPAZ, Madrid, España. Tel: +34 619 227 076, E-mail: tfernandez8@gmail.com. † Los dos moderadores han contribuido por igual al documento y ambos son autores para la correspondencia.

Afiliaciones de los autores/miembros del Grupo de Trabajo: véase la información sobre los autores.

¹En representación de la *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ESTRO); ² en representación de la *European Hematology Association* (EHA); ³ en representación de la *International Cardio-Oncology Society* (IC-OS).

Comité de la ESC para la Práctica de las guías (CPG): la lista de los miembros se recoge en el apéndice.

Entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: *Association for Acute CardioVascular Care* (ACVC), *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI), *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC), *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI), *European Heart Rhythm Association* (EHRA), *Heart Failure Association* (HFA).

Consejos: *Council of Cardio-Oncology*, *Council on Hypertension*, *Council on Valvular Heart Disease*.

Grupos de Trabajo: *Aorta and Peripheral Vascular Diseases*, *Cardiovascular Pharmacotherapy*, *e-Cardiology*, *Myocardial Function*, *Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function*, *Thrombosis*. Foro de pacientes, *European Heart Journal* (2022) 00, 1–133 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244> ESC GUIDELINES

Revisores del documento: Patrizio Lancellotti (Coordinador de Revisión de CPG) (Bélgica), Franck Thuny (Coordinador de Revisión de CPG) (Francia), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Berthe Aleman¹ (Países Bajos), Joachim Alexandre (Francia), Ana Barac³ (Estados Unidos), Michael A. Borger (Alemania), Ruben Casado-Arroyo (Bélgica), Jennifer Cautela (Francia), Jolanta Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croacia), Alain Cohen-Solal (Francia), Kreena Dhiman (Reino Unido), Stéphane Ederhy (Francia), Thor Edvardsen (Noruega), Laurent Fauchier (Francia), Michael Fradley³ (Estados Unidos), Julia Grapsa (Reino Unido), Sigrun Halvorsen (Noruega), Michael Heuser² (Alemania), Marc Humbert (Francia), Tiny Jaarsma (Suecia), Thomas Kahan (Suecia), Aleksandra Konradi (Rusia), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), Dipak Kotecha (Reino Unido), Bonnie Ky³ (Estados Unidos), Ulf Landmesser (Alemania), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (República Checa), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Maja-Lisa Løchen (Noruega), Katarzyna Malaczynska-Rajpold (Reino Unido), Marco Metra (Italia), Richard Mindham (Reino Unido), Marie Moonen (Bélgica), Tomas G. Neilan (Estados Unidos), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Anna-Sonia Petronio (Italia), Eva Prescott (Dinamarca), Amina Rakisheva (Kazajstán), Joe-Elie Salem (Francia), Gianluigi Savarese (Suecia), Marta Sitges (España), Jurrien ten Berg (Países Bajos), Rhian M. Touyz (Canadá/Reino Unido), Agnieszka Tycinska (Polonia), Matthias Wilhelm (Suiza) y José Luis Zamorano (España).

Todos los expertos involucrados en la redacción de esta guía han presentado declaraciones de conflicto de intereses. Las declaraciones de conflicto de intereses han sido recopiladas en un documento suplementario publicado simultáneamente a esta guía. Este documento está disponible en la página *web* de la ESC: www.escardio.org/Guidelines.

Para acceder al material suplementario, que incluye información adicional sobre los antecedentes y una discusión detallada de los datos que han servido de base para la elaboración de la guía, véase la publicación *on-line* de *European Heart Journal*.

Palabras clave

· Terapia de privación de andrógenos · Antraciclinas · Fibrilación auricular · Arritmias · Biomarcadores · Cáncer · Supervivientes al cáncer · Síndrome carcinoide · Amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras · Resonancia magnética cardiaca · Tumor cardiaco · Cardio-oncología · Cardiotoxicidad · Enfermedad coronaria · Quimioterapia · Ecocardiografía · Fluoropirimidinas · Insuficiencia cardiaca · Trasplante de células madre hematopoyéticas · Tratamiento hormonal · Hipertensión · Inmunoterapia · Cardiopatía isquémica · Miocarditis · Enfermedad pericárdica · Hipertensión pulmonar · Trombosis · Estratificación del riesgo · Trastuzumab · Valvulopatía · Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFi) · Tromboembolia venosa · Inhibidores del proteasoma · Prolongación de QTc · Radioterapia · *Strain*

El contenido de esta guía de la ESC se ha publicado para uso personal y educativo solamente. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal*, o a los representantes autorizados de la ESC (journals.permissions@oup.com).

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre las guías de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o guía publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta guía a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las guías de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y guías actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos.

Este artículo se ha publicado simultáneamente en *European Heart Journal* y *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, © *The European Society of Cardiology* 2022. Reservados todos los derechos. Los artículos de ambas revistas son idénticos excepto en diferencias estilísticas menores de cada revista; se pueden citar indistintamente. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com.

CONTENIDO

1. Preámbulo	10	5.5.12. Inhibidores de la cinasa 4/6 dependiente de ciclina	50
2. Introducción	11	5.5.13. Inhibidores de la cinasa del linfoma anaplásico	50
2.1. Cáncer y necesidades cardiovasculares de los pacientes con cáncer	11	5.5.14. Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico	50
2.2. Función de los servicios de cardio-oncología	12	5.5.15. Terapias con células T con receptores quiméricos de antígenos y linfocitos infiltrantes del tumor	51
2.3. Principios generales de la cardio-oncología	12	5.5.16. Radioterapia	52
3. Definiciones de toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer	15	5.5.17. Trasplante de células madre hematopoyéticas	53
4. Estratificación del riesgo de toxicidad cardiovascular antes de iniciar el tratamiento del cáncer	17	5.5.18. Otros tratamientos antitumorales	55
4.1. Aproximación general al riesgo de toxicidad cardiovascular en pacientes con cáncer	18	6. Diagnóstico y manejo de la toxicidad cardiovascular aguda y subaguda en pacientes que reciben tratamiento del cáncer	55
4.2. Historia clínica y exploración	22	6.1. Disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer	55
4.3. Electrocardiograma	24	6.1.1. Disfunción cardíaca por quimioterapia con antraciclinas	55
4.4. Biomarcadores séricos cardíacos	24	6.1.2. Disfunción cardíaca por tratamiento con inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano	57
4.5. Imagen cardiovascular	25	6.1.3. Miocarditis asociada con el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario e insuficiencia cardíaca no inflamatoria	59
4.6. Evaluación de la capacidad cardiopulmonar	27	6.1.4. Terapias con células T con receptores quiméricos de antígenos y linfocitos infiltrantes del tumor y disfunción cardíaca	63
4.7. Evaluación del riesgo cardiovascular antes de la cirugía del cáncer	27	6.1.5. Insuficiencia cardíaca durante el trasplante de células madre hematopoyéticas	63
4.8. Pruebas genéticas	28	6.1.6. Síndrome de tako-tsubo y cáncer	63
5. Prevención y monitorización de las complicaciones cardiovasculares durante el tratamiento del cáncer	28	6.2. Enfermedad coronaria	65
5.1. Principios generales	28	6.2.1. Síndrome coronario agudo	65
5.2. Estrategias de prevención primaria	28	6.2.2. Síndrome coronario crónico	66
5.2.1. Prevención primaria de la toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer durante la quimioterapia con antraciclinas	28	6.3. Valvulopatía	66
5.2.2. Prevención primaria de la toxicidad cardiovascular inducida por radiación	29	6.4. Arritmias cardíacas	67
5.3. Estrategias de prevención secundaria	30	6.4.1. Fibrilación auricular	67
5.4. Vigilancia cardiovascular durante el tratamiento del cáncer	30	6.4.2. Intervalo QT largo y arritmias ventriculares	71
5.4.1. Biomarcadores séricos cardíacos	30	6.4.3. Bradiarritmias	74
5.4.2. Imagen cardíaca	30	6.5. Hipertensión arterial	74
5.5. Protocolos de monitorización de la toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer	32	6.6. Trombosis y episodios tromboembólicos	76
5.5.1. Quimioterapia con antraciclinas	32	6.6.1. Tromboembolia venosa	76
5.5.2. Terapias dirigidas a HER2	32	6.6.2. Tromboembolia arterial	77
5.5.3. Fluoropirimidinas	34	6.6.3. Trombosis intracardiaca	78
5.5.4. Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular	34	6.6.4. Tratamiento anticoagulante	78
5.5.5. Inhibidores de las cinasas dirigidas a la proteína BCR-ABL	37	6.6.4.1. Tratamiento y prevención secundaria de la tromboembolia venosa	79
5.5.6. Inhibidores de la tirosinquinasa de Bruton	40	6.6.4.2. Prevención primaria de la tromboembolia venosa	79
5.5.7. Tratamientos del mieloma múltiple	40	6.7. Complicaciones hemorrágicas	80
5.5.8. Tratamiento con inhibidores de la cinasa de crecimiento acelerado de fibrosarcoma y de la cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno	44	6.7.1. Pacientes de alto riesgo	80
5.5.9. Inhibidores del punto de control inmunitario	46	6.7.2. Tratamiento antiagregante plaquetario	80
5.5.10. Terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata	47	6.7.3. Control y tratamiento del sangrado	80
5.5.11. Tratamientos endocrinos para el cáncer de mama	49	6.8. Enfermedad arterial periférica	80
		6.9. Hipertensión pulmonar	81
		6.10. Enfermedades pericárdicas	82
		6.10.1. Pericarditis	82
		6.10.2. Derrame pericárdico	82
		7. Evaluación del riesgo cardiovascular al finalizar el tratamiento del cáncer	83
		7.1. Evaluación cardiovascular en el primer año después de un tratamiento antitumoral cardiotoxico	83

7.2. ¿Qué supervivientes al cáncer requieren vigilancia cardiovascular en el primer año después del tratamiento del cáncer?	84
7.3. Manejo de la disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer al final de la terapia	84
7.4. Prueba de ejercicio cardiopulmonar y condición física en la evaluación realizada al final de la terapia	85
7.5. Papel de la rehabilitación cardiaca	86
8. Seguimiento a largo plazo y complicaciones cardiovasculares crónicas en los supervivientes al cáncer	86
8.1. Supervivientes al cáncer	86
8.1.1. Supervivientes adultos al cáncer durante la infancia y adolescencia	86
8.1.2. Supervivientes al cáncer en edad adulta	87
8.2. Disfunción miocárdica e insuficiencia cardiaca	90
8.3. Enfermedad coronaria	90
8.4. Valvulopatía	91
8.5. Enfermedad arterial periférica y accidente cerebrovascular	91
8.6. Complicaciones pericárdicas	92
8.7. Arritmias y sistema nervioso autónomo	92
8.8. Síndrome metabólico, anomalías lipídicas, diabetes mellitus e hipertensión	92
8.9. Embarazo en las supervivientes al cáncer	93
8.10. Hipertensión pulmonar	93
9. Poblaciones especiales	93
9.1. Tumores cardiacos	93
9.2. Pacientes embarazadas con cáncer	96
9.2.1. Disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca	97
9.2.2. Tromboembolia venosa y embolia pulmonar	97
9.3. Valvulopatía carcinoide	98
9.4. Amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras	99
9.5. Dispositivos cardiacos	101
10. Información, comunicación y autocuidado del paciente	105
11. Función de las sociedades científicas en la promoción y el desarrollo de la cardio-oncología en la medicina moderna	106
12. Mensajes clave	107
13. Necesidades futuras	107
14. Lagunas en la evidencia	108
15. Mensajes sobre qué hacer y qué no basados en la evidencia	109
16. Indicadores de calidad en cardio-oncología	116
17. Datos complementarios	117
18. Declaración de disponibilidad de datos	117
19. Información sobre los autores	117
20. Apéndice	117
21. Bibliografía	118

RECOMENDACIONES

Tabla 1 de recomendaciones. Recomendaciones generales para la categorización del riesgo de toxicidad cardiovascular	22
Tabla 2 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación electrocardiográfica inicial	24
Tabla 3 de recomendaciones. Recomendación para la evaluación de biomarcadores cardiacos antes de iniciar los tratamientos potencialmente cardiotoxicos	25
Tabla 4 de recomendaciones. Recomendaciones sobre las modalidades de imagen cardiaca en pacientes con cáncer	27
Tabla 5 de recomendaciones. Recomendaciones para la prevención primaria de la toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer	30
Tabla 6 de recomendaciones. Recomendación para la prevención secundaria de la toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer	30
Tabla 7 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante la quimioterapia con antraciclinas y en los primeros 12 meses después de la terapia	32
Tabla 8 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores dirigidos al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano y en los primeros 12 meses después de la terapia	33
Tabla 9 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con fluoropirimidinas	34
Tabla 10 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular	36
Tabla 11 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores de la tirosinasa de segunda y tercera generación del locus del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson	37
Tabla 12 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores de la tirosinasa de Bruton	40
Tabla 13 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento del mieloma múltiple	43
Tabla 14 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento combinado con inhibidores de la cinasa de crecimiento acelerado de fibrosarcoma y de la cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno	45
Tabla 15 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante la inmunoterapia	47
Tabla 16 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante la terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata	49
Tabla 17 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento endocrino para el cáncer de mama	49

Tabla 18 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores de la cinasa 4/6 dependiente de ciclina 50

Tabla 19 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores de la cinasa del linfoma anaplásico y del receptor del factor de crecimiento epidérmico .. 50

Tabla 20 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización de los pacientes que reciben tratamiento con células T con receptores quiméricos de antígenos y linfocitos infiltrantes del tumor 52

Tabla 21 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial de los pacientes antes de recibir radioterapia dirigida a un volumen que incluye el corazón..... 52

Tabla 22 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial de los pacientes que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas 54

Tabla 23 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la enfermedad cardiovascular y la toxicidad cardiovascular en pacientes que reciben tratamiento del cáncer 55

Tabla 24 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer durante la quimioterapia con antraciclina 57

Tabla 25 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer con inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano 59

Tabla 26 de recomendaciones. Recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de la miocarditis asociada con el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario 62

Tabla 27 de recomendaciones. Recomendaciones para el diagnóstico y el manejo del síndrome de *tako-tsubo* en pacientes con cáncer 64

Tabla 28 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes que reciben tratamiento oncológico..... 66

Tabla 29 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo del síndrome coronario crónico en pacientes que reciben tratamiento oncológico..... 66

Tabla 30 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la valvulopatía en pacientes que reciben tratamiento oncológico 67

Tabla 31 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la fibrilación auricular en pacientes que reciben tratamiento oncológico..... 70

Tabla 32 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo del intervalo QT largo corregido y las arritmias ventriculares en pacientes que reciben tratamiento oncológico 74

Tabla 33 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la hipertensión en pacientes que reciben tratamiento oncológico 75

Tabla 34 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la tromboembolia venosa en pacientes que reciben tratamiento oncológico 79

Tabla 35 de recomendaciones. Recomendaciones para la profilaxis de la tromboembolia venosa durante el tratamiento oncológico 80

Tabla 36 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la enfermedad arterial periférica durante el tratamiento oncológico 81

Tabla 37 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la hipertensión pulmonar durante el tratamiento oncológico 82

Tabla 38 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la enfermedad pericárdica en pacientes que reciben tratamiento oncológico..... 83

Tabla 39 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo cardiovascular al finalizar el tratamiento del cáncer 86

Tabla 40 de recomendaciones. Recomendaciones para la vigilancia cardiovascular en adultos asintomáticos supervivientes al cáncer infantil y adolescente 87

Tabla 41 de recomendaciones. Recomendaciones para la vigilancia cardiovascular en adultos asintomáticos supervivientes al cáncer 89

Tabla 42 de recomendaciones. Recomendaciones para adultos supervivientes al cáncer que desarrollan disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer tardíamente tras recibir la terapia cardioprotéctica 90

Tabla 43 de recomendaciones. Recomendaciones para adultos supervivientes al cáncer con enfermedad coronaria 91

Tabla 44 de recomendaciones. Recomendaciones para adultos supervivientes al cáncer con valvulopatía 91

Tabla 45 de recomendaciones. Recomendaciones para adultos supervivientes al cáncer con complicaciones pericárdicas 92

Tabla 46 de recomendaciones. Recomendaciones para el seguimiento cardiovascular durante el embarazo en supervivientes al cáncer 93

Tabla 47 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación y la monitorización cardiovascular de mujeres embarazadas con cáncer 98

Tabla 48 de recomendaciones. Recomendaciones para la valvulopatía carcinoide 99

Tabla 49 de recomendaciones. Recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de la amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras 101

Tabla 50 de recomendaciones. Recomendaciones para la estratificación del riesgo y la monitorización de los pacientes con dispositivos cardíacos implantables que se someten a radioterapia 104

TABLAS

Tabla 1. Clases de recomendaciones 10

Tabla 2. Niveles de evidencia..... 10

Tabla 3. Definiciones de toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer 16

Tabla 4. Estratificación del riesgo de toxicidad cardiovascular basal según la *Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society* 19

Tabla 5. Dosis de equivalencia de antraciclina 20

Tabla 6. Factores que podrían influir en el riesgo perioperatorio durante la cirugía oncológica y estrategias preventivas..... 27

Tabla 7. Tratamientos del cáncer que predisponen a un síndrome coronario agudo 65

Tabla 8. Factores de riesgo de prolongación del intervalo QT inducida por fármacos y *torsade de pointes*..... 71

Tabla 9. Clasificación de la prolongación del intervalo QT corregido inducida por el tratamiento oncológico 72

Tabla 10. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular futura durante la evaluación realizada al término del tratamiento del cáncer84

Tabla 11. Categorías de riesgo en adultos asintomáticos supervivientes al cáncer infantil y adolescente 87

Tabla 12. Categorías de riesgo en adultos asintomáticos supervivientes al cáncer89

Tabla 13. Estrategias de manejo e indicaciones quirúrgicas para paciente sintomáticos y asintomáticos con tumores cardíacos benignos y malignos..... 96

FIGURAS

Figura 1. Ilustración central, Vídeo 1: Dinámica del riesgo de toxicidad cardiovascular en pacientes con cáncer a lo largo de su tratamiento 12

Figura 2. Rutas de atención cardio-oncológica 13

Figura 3. Lista de verificación en la evaluación inicial del riesgo de toxicidad cardiovascular. 14

Figura 4. Dimensión del riesgo de toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer y gravedad de la enfermedad 15

Figura 5. Evaluación del riesgo de toxicidad cardiovascular basal antes del tratamiento del cáncer 18

Figura 6. Abordaje cardio-oncológico general después de la evaluación del riesgo de toxicidad cardiovascular según la *Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society* 21

Figura 7. Recomendaciones de cribado basal en pacientes con cáncer tratados con fármacos potencialmente cardiotoxicos 23

Figura 8. Parámetros recomendados de ecocardiografía transtorácica y resonancia magnética cardíaca para la evaluación de pacientes con cáncer26

Figura 9. Prevención primaria y secundaria de la toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer29

Figura 10. Monitorización de la toxicidad cardiovascular en pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas 31

Figura 11. Monitorización de la toxicidad cardiovascular en pacientes que reciben tratamientos dirigidos al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano..... 33

Figura 12. Toxicidad cardiovascular relacionada con los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular. 35

Figura 13. Monitorización de la toxicidad cardiovascular en pacientes que reciben inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular 36

Figura 14. Toxicidad cardiovascular relacionada con los inhibidores de la tirosinasa del *locus* del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson 38

Figura 15. Protocolo de vigilancia de los inhibidores de la tirosinasa de segunda y tercera generación del *locus* del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson 39

Figura 16. Toxicidad cardiovascular relacionada con los fármacos para el mieloma múltiple 41

Figura 17. Monitorización cardiovascular en pacientes con mieloma múltiple que reciben inhibidores del proteasoma.....42

Figura 18. Factores de riesgo para episodios tromboembólicos venosos en pacientes con mieloma múltiple 43

Figura 19. Toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento con inhibidores de la cinasa de crecimiento acelerado de fibrosarcoma y de la cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno 45

Figura 20. Vigilancia cardiovascular en pacientes tratados con inhibidores del punto de control inmunitario46

Figura 21. Toxicidad cardiovascular relacionada con la terapia de privación de andrógenos48

Figura 22. Toxicidad cardiovascular relacionada con los inhibidores de la cinasa del linfoma anaplásico y del receptor del factor de crecimiento epidérmico 51

Figura 23. Dosis media de radioterapia sobre el corazón y riesgo asociado de toxicidad cardiovascular 53

Figura 24. Factores de riesgo y vigilancia cardiovascular en pacientes derivados para trasplante de células madre hematopoyéticas 54

Figura 25. Manejo de la disfunción cardíaca relacionada con la quimioterapia con antraciclinas56

Figura 26. Manejo de la disfunción cardíaca relacionada con la terapia dirigida al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano 58

Figura 27. Toxicidad cardiovascular directa e indirecta relacionada con los inhibidores del punto de control inmunitario..... 60

Figura 28. Diagnóstico y manejo de la miocarditis relacionada con los inhibidores del punto de control inmunitario 61

Figura 29. Diagnóstico y manejo del síndrome de *tako-tsubo* asociado al cáncer64

Figura 30. Fisiopatología de la fibrilación auricular asociada al cáncer68

Figura 31. Abordaje estructurado de la anticoagulación para el tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con cáncer69

Figura 32. Monitorización del intervalo QT corregido antes y durante el tratamiento con fármacos antitumorales que prolongan el intervalo QT corregido 73

Figura 33. Umbral recomendado para el tratamiento de la hipertensión asintomática en diferentes escenarios clínicos ... 75

Figura 34. Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con cáncer 76

Figura 35. Factores de riesgo para tromboembolia venosa en pacientes con cáncer 77

Figura 36. Abordaje estructurado de la anticoagulación para el tratamiento de la tromboembolia venosa en pacientes con cáncer activo 78

Figura 37. Manejo de la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer al término de la terapia 85

Figura 38. Seguimiento a largo plazo en supervivientes al cáncer 88

Figura 39. Localización de los tumores cardíacos primarios y secundarios94

Figura 40. Algoritmo diagnóstico para las masas cardíacas95

Figura 41. Protocolo de monitorización cardíaca en mujeres embarazadas que reciben quimioterapia con antraciclinas97

Figura 42. Cardiopatía carcinoide: características clínicas y pruebas diagnósticas98

Figura 43. Diagnóstico no invasivo de la amiloidosis por cadenas ligeras 100

Figura 44. Estratificación del riesgo en pacientes portadores de un desfibrilador automático implantable que se someten a radioterapia 102

Figura 45. Manejo de los pacientes portadores de un desfibrilador automático implantable ubicado en el haz de tratamiento de la radioterapia 103

Figura 46. Manejo de los pacientes portadores de un desfibrilador automático implantable ubicado fuera del volumen de tratamiento de la radioterapia..... 104

Figura 47. Información, comunicación y autocuidado del paciente 105
 Figura 48. Función de las sociedades científicas en la promoción y el desarrollo de la cardio-oncología 106

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

2D	Bidimensional	CV	Cardiovascular
3D	Tridimensional	DAI	Desfibrilador automático implantable
5-FU	5-fluorouracilo	DCM	Dosis cardiaca media
5HIAA	Ácido 5-hidroxiindolacético	DC-RTC	Disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer
a'	Velocidad diastólica tardía del anillo mitral obtenida por imagen Doppler tisular	DL	Dislipemia
AAI	Apéndice auricular izquierdo	DM	Diabetes mellitus
ABC	<i>Atrial fibrillation Better Care</i>	D-Peric	Derrame pericárdico
AC-AL	Amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras	D-Pleu	Derrame pleural
AclCr	Aclaramiento de creatinina	DTVI	Diámetro telediastólico ventricular izquierdo
ACTC	Angiografía coronaria por tomografía computarizada	DVI	Disfunción ventricular izquierda
AD	Aurícula/auricular derecha	E	Velocidad diastólica temprana del flujo de entrada mitral obtenida por onda de pulso
AI	Aurícula/auricular izquierda	e'	Velocidad diastólica temprana del anillo mitral obtenida por imagen Doppler tisular
ALK	Cinasa de linfoma anaplásico (se respeta nomenclatura del gen codificante)	EAC	Enfermedad arterial coronaria
AMC	Asistencia mecánica circulatoria	EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
AMID	Arteria mamaria interna derecha	EAP	Enfermedad arterial periférica
AMII	Arteria mamaria interna izquierda	ECA	Ensayo clínico controlado y aleatorizado
ARA	Antagonistas del receptor de la angiotensina II	ECCG	Electrocardiograma
ArrV	Arritmias ventriculares	Eco	Ecocardiografía
ASTCT	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>	ECV	Enfermedad cardiovascular
AV	Auriculoventricular	ECVAS	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica
AVK	Antagonistas de la vitamina K	EFPO	Electroforesis de proteínas en orina
BB	Bloqueadores beta	EFPS	Electroforesis de proteínas séricas
BCC	Bloqueadores de los canales de calcio	EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
BCR-ABL	<i>locus</i> del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson	EICH	Enfermedad de injerto contra huésped
BEM	Biopsia endomiocárdica	EMA	<i>European Medicines Agency</i>
BIG	<i>Breast International Group</i>	EMD	Equipo multidisciplinar
BLEED	Mayor riesgo de sangrado	ENOXACAN	<i>Enoxaparin and Cancer</i>
BNP	Péptido natriurético cerebral	EP	Embolia pulmonar
BrS	Bradycardia sinusal	ERS	<i>European Respiratory Society</i>
BTK	Tirosincinasa de Bruton	ESC	Sociedad Europea de Cardiología (<i>European Society of Cardiology</i>)
C	Ciclo de quimioterapia	ESC-CCO	<i>European Society of Cardiology Council of Cardio-Oncology</i>
CABC	Cirugía de revascularización coronaria	ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
CAF	Cambio de área fraccional	ETT	Ecocardiografía transtorácica
CARDIOTOX	Toxicidad cardiovascular inducida por los tratamientos del cáncer	FA	Fibrilación auricular
CAR-T	Células T con receptores quiméricos de antígenos	FRCR	<i>Fitness</i> (capacidad) cardiorrespiratorio
CDK	Cinasa dependiente de ciclina	FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
CHA2DS2-VASc	insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 (2 puntos), diabetes, accidente cerebrovascular (2 puntos)—enfermedad vascular, edad 65–74, sexo (mujer)	FdeV	Final de la vida
CI	Cardiopatía isquémica	FEVD	Fracción de eyección ventricular derecha
CM	Cáncer de mama	FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
CMP	Cáncer de mama precoz	FIM	Fármacos inmunomoduladores
CTLA-4	Antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos	FLT3	Tirosincinasa 3 similar a FMS
cTn	Troponina cardiaca	FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
		FVE	Fracción de volumen extracelular
		GI	Gastrointestinal
		GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
		GU	Genitourinario
		Gy	Gray
		HP	Hipertensión pulmonar
		HAP	Hipertensión arterial pulmonar
		HAS-BLED	Hipertensión, disfunción renal y hepática, accidente cerebrovascular, INR lábil, edad avanzada, consumo concomitante de drogas/alcohol
		HbA1c	Glucohemoglobina
		HBPM	Heparinas de bajo peso molecular

HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano	RAF	Fibrosarcoma de crecimiento acelerado
HFA	<i>Heart Failure Association</i>	RMC	Resonancia magnética cardíaca
HG	Hiper glucemia	RT	Radioterapia
HIIT	Entrenamiento de intervalos de alta intensidad	RTG	Realce tardío de gadolinio
hs-cTn	Troponina cardíaca de alta sensibilidad	s'	Velocidad sistólica del anillo tricuspídeo obtenida por imagen Doppler tisular
HTA	Hipertensión arterial	SC	Supervivientes al cáncer
IA	Inhibidores de la aromatasa	SCA	Síndrome coronario agudo
IAMCEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
IC	Insuficiencia cardíaca	SCC	Síndrome coronario crónico
ICFEC	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada	SCORE2	<i>Systematic Coronary Risk Estimation 2</i>
ICFElr	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida	SCORE2-OP	<i>Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons</i>
ICFER	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida	SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
ICI	Inhibidores del punto de control inmunitario	SL	Strain longitudinal
ICOS	<i>International Cardio-Oncology Society</i>	SLC	Síndrome de liberación de citocinas
ICP	Intervención coronaria percutánea	SLG	Strain longitudinal global
IECA	Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina	SLPL	Strain longitudinal de la pared libre
IM	Infarto de miocardio	SIV	Septo interventricular
IMC	Índice de masa corporal	SMART	<i>Second manifestations of arterial disease</i>
IP	Inhibidores del proteasoma	SNA	Sistema nervioso autónomo
ITB	Índice tobillo-brazo	SQTL	Síndrome de QT largo
i.v.	Intravenoso	STIR	Recuperación de inversión de tau corta
LIT	Linfocitos infiltrantes del tumor	STS PROM	<i>Society of Thoracic Surgeons – Predicted Risk of Mortality</i>
LMC	Leucemia mieloide crónica	STT	Síndrome de <i>tako-tsubo</i>
LSN	Límite superior de la normalidad	TAPD	Tratamiento antiagregante plaquetario doble
MACE	Episodios cardiovasculares adversos mayores	TAPSE	Excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo
MedDRA	Diccionario médico para actividades reguladoras	TAVI	Implante transcáteter de válvula aórtica
MEK	Cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno	TC	Tomografía computarizada
MM	Mieloma múltiple	TCMH	Trasplante de células madre hematopoyéticas
MUGA	Imagen nuclear con adquisición de sincronización múltiple	TCV-RTC	Toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer
NACO	Nuevos anticoagulantes orales (no antagonistas de la vitamina K)	TDA	Terapia de privación de andrógenos
NR	No reanimar/resucitar	TdP	<i>Torsade de pointes</i>
NT-pro-BNP	Fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral	TEA	Tromboembolia arterial
PA	Presión arterial	TEV	Tromboembolia venosa
PAP	Presión arterial pulmonar	TFG	Tasa de filtración glomerular
PAPs	Presión arterial pulmonar sistólica	TKI	Inhibidores de la tirosinasa
PD-1	Muerte celular programada de tipo 1	ToxVasc	Toxicidad vascular
PD-L1	Ligando 1 de muerte celular programada	TSV	Taquicardia supraventricular
PECP	Prueba de ejercicio cardiopulmonar	TVP	Trombosis venosa profunda
PET	Tomografía por emisión de positrones	UAD	Unidad de alta dependencia
PN	Péptidos natriuréticos	UC	Unidad coronaria
PPVI	Pared posterior del ventrículo izquierdo	UCI	Unidad de cuidados intensivos
QA	Quimioterapia con antraciclinas	VCI	Vena cava inferior
QI	Indicador de calidad	VD	Ventrículo/ventricular derecho
QTc	Intervalo QT corregido	VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
↑QTc	Prolongación de QT corregido	VEGF _i	Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular
QTcF	Intervalo QT corregido usando la fórmula de Fridericia	VI	Ventrículo/ventricular izquierdo
		VP	valvulopatía
		VRT	Velocidad de regurgitación tricuspídea
		VVD	Volumen ventricular derecho
		VVI	Volumen ventricular izquierdo

1. PREÁMBULO

Las guías tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema determinado para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular que sufre una enfermedad concreta. Las guías y las recomendaciones deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, las guías no deben reemplazar la relación final del paciente con su médico. La decisión final sobre un paciente concreto debe tomarla el médico responsable de su salud, en consulta con el propio paciente o, cuando proceda, con la persona encargada de sus cuidados.

Las guías están destinadas a los profesionales de la salud. La ESC pone a disposición de forma gratuita sus guías para garantizar que todos los usuarios tengan acceso a las recomendaciones más recientes. La ESC advierte a los lectores de que el lenguaje técnico puede ser malinterpretado y declina cualquier responsabilidad al respecto.

En los últimos años, la ESC ha publicado un gran número de guías. Debido al impacto de éstas, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de guías están disponibles en el apartado de guías de la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>). Las guías de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Además de la publicación de las guías de práctica clínica, la ESC desarrolla el *EurObservational Research Programme* sobre registros internacionales de enfermedades e intervenciones cardiovasculares, que es esencial para evaluar los procesos diagnósticos/terapéuticos, el uso de los recursos y la adherencia a las guías. El objetivo de estos registros es mejorar la comprensión de la práctica médica en Europa y el mundo, basándose en datos de alta calidad recogidos durante el ejercicio clínico diario.

Además, la ESC ha desarrollado e incluido en este documento una serie de indicadores de calidad (IQs), que son herramientas que permiten evaluar el grado de implementación de las guías. Estos indicadores pueden ser usados por la ESC, hospitales, servicios públicos y profesionales de la salud para cuantificar la práctica clínica, así como en programas educativos junto con los mensajes clave de las guías para mejorar la calidad de la atención y los resultados clínicos.

Los miembros de este Grupo de Trabajo han sido seleccionados por la ESC para representar a los profesionales dedicados a los cuidados médicos de los pacientes con esta enfermedad. El procedimiento de selección tuvo como objetivo garantizar que haya una combinación representativa de miembros de toda la región ESC y de las subespecialidades más relevantes. Se tuvo en cuenta la diversidad y la inclusión, en particular con respecto al género y el país de origen. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre la atención a una entidad concreta según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la elaboración de las guías. Además, se llevó a cabo la evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración del cociente riesgo/beneficio. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular según escalas predefinidas, tal como se indica más abajo. El Grupo de Trabajo siguió los procedimientos de votación de la ESC. Todas las recomendaciones sujetas a votación lograron al menos el 75% de apoyo entre los miembros con derecho a voto.

Los miembros del panel de redacción y los revisores del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas están archivadas y disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>) en un documento suplementario publicado simultáneamente a la guía. Este proceso garantiza la transparencia y evita posibles sesgos en los procesos de desarrollo y revisión. Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudieran considerar conflicto de intereses se notificaron a la ESC y se actualizaron. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de las guías de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas guías. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las guías. El Comité de la ESC y expertos externos realizaron una revisión exhaustiva del documento, tras lo cual fue aprobado por todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final fue aprobado por el Comité de la ESC para su publicación en *European Heart Journal*. La elaboración de la presente guía se realizó tras la meticulosa evaluación del conocimiento científico y médico y de la evidencia disponible hasta la fecha de su redacción.

La tarea de elaboración de las guías incluye no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de

Tabla 1. Clases de recomendaciones

	Definición	Expresiones propuestas	
Clases de recomendaciones	Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.	Se recomienda/está indicado
	Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia de un determinado tratamiento o procedimiento	
	Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de su utilidad/eficacia	Se debe considerar
	Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
	Clase III	Evidencia o acuerdo general en que un determinado tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Tabla 2. Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis.
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros.

herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúmenes en diapositivas y tarjetas, folletos con mensajes clave y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en la página *web* de la ESC y en la de *European Heart Journal*. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las guías de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, así como en la determinación y la implementación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas; no obstante, la decisión final sobre la atención de un paciente concreto, debe tomarla el médico responsable de su cuidado en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable en su país a los fármacos y los dispositivos médicos antes de su prescripción, así como respetar las normas éticas de su profesión.

La guía puede presentar un uso “*off-label*” (fuera de indicación) de una medicación determinada siempre y cuando exista un nivel de evidencia que demuestre que puede considerarse médicamente apropiado para una afección dada y los pacientes puedan beneficiarse de dicha recomendación. No obstante, la decisión final relativa a un paciente individual la debe tomar el profesional sanitario responsable prestando especial atención a:

- (1) la condición específica del paciente. En este caso, el uso de medicamentos “*off-label*” debe limitarse a situaciones en las que el paciente salga beneficiado con respecto a la calidad, seguridad y eficacia del tratamiento, a menos que las recomendaciones nacionales dispongan lo contrario, y solo después de que el paciente haya sido informado y dado su consentimiento;
- (2) la normativa sanitaria específica de cada país, las indicaciones de los organismos gubernamentales reguladores de medicamentos y las normas éticas a las que están sujetos los profesionales sanitarios, en su caso.

2. INTRODUCCIÓN

Esta es la primera guía de cardio-oncología de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). El objetivo de esta guía es ayudar a todos los profesionales de la salud que brindan atención a pacientes oncológicos antes, durante y después de sus tratamientos del cáncer con respecto a su salud y bienestar cardiovascular (CV). Esta guía ofrece orientación sobre las definiciones, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la toxicidad CV relacionada con el tratamiento del cáncer (TCV-RTC) y el manejo de la enfermedad CV (ECV) causada directa o indirectamente por el cáncer. Esta área de la medicina tiene pocos ensayos clínicos y poca evidencia en las que basar la toma de decisiones y, cuando la evidencia es limitada, la guía proporciona el consenso de la opinión de expertos para asistir a los profesionales de la salud.

La presente guía incluye definiciones de TCV-RTC (Apartado 3)¹, y ofrece un abordaje personalizado a la atención basado en la evaluación del riesgo de toxicidad CV inicial (Apartado 4) y protocolos nuevos para la vigilancia CV durante el tratamiento del cáncer (Apartado 5). El manejo de la TCV-RTC se aborda en el Apartado 6, donde los pacientes con cáncer activo son los que reciben tratamiento oncológico. A lo largo de estos apartados, la toma de decisiones depende del balance riesgo/beneficio de la eficacia del tratamiento oncológico y la gravedad y el impacto de la TCV-RTC. Se proporciona orientación para los primeros 12 meses después de completar los tratamientos cardiotoxicos (Apartado 7), cuando puede surgir una ECV subaguda y cuando se revisan los pacientes que desarrollaron TCV-RTC durante el tratamiento oncológico. En el Apartado 8 se presenta el diagnóstico y manejo de las complicaciones CV a largo plazo de tratamientos oncológicos previos, más allá de los 12 meses después de completar los tratamientos cardiotoxicos, y la integración en la estrategia general de supervivencia para supervivientes al cáncer (SC), con recomendaciones nuevas de vigilancia a largo plazo para pacientes de riesgo alto.

En el Apartado 9 se abordan las poblaciones especiales, en las que las ECV están causadas directamente por el cáncer o en las que se requieren consideraciones especiales. El Apartado 10 proporciona información sobre la participación de los pacientes en su propio cuidado. El apartado final subraya el papel de la ESC y el *Council of Cardio-Oncology* de la ESC (ESC-CCO).

El riesgo de TCV-RTC es una variable dinámica que cambia a lo largo de la ruta de atención cardio-oncológica (Figura 1, Vídeo 1). Es importante comprender el riesgo absoluto de TCV-RTC y sopesarlo con respecto al beneficio absoluto del tratamiento oncológico, antes y durante el mismo. No obstante, el riesgo de TCV-RTC puede verse influenciado por diversas variables, incluida la implementación de tratamientos de prevención primaria, la optimización de la ECV previa, la dosis, frecuencia y duración del tratamiento oncológico, la aparición y gravedad de las complicaciones CV durante el tratamiento y, en SC, el tratamiento total acumulado que han recibido, el tiempo transcurrido desde el tratamiento y la interacción con otras ECV.

2.1. Cáncer y necesidades cardiovasculares de los pacientes con cáncer

Desde la década de 1990 ha habido una disminución constante de la mortalidad relacionada con el cáncer reflejada en un aumento constante de SC^{2,3}. En este contexto, los efectos secundarios relacionados con el tratamiento han ganado más importancia. El manejo de la TCV-RTC tiene un impacto enorme sobre el tipo de tratamiento oncológico que pueden recibir los pacientes, así como sobre los resultados de morbilidad y mortalidad a largo plazo. El manejo eficaz de los pacientes con cáncer y ECV precisa de la experiencia de los responsables de la atención médica, lo que ha llevado a la formación de una nueva disciplina: la cardio-oncología^{4,5}. Un documento ESC-CCO publicado recientemente describe los criterios necesarios para la organización e implementación de servicios de cardio-oncología⁵.

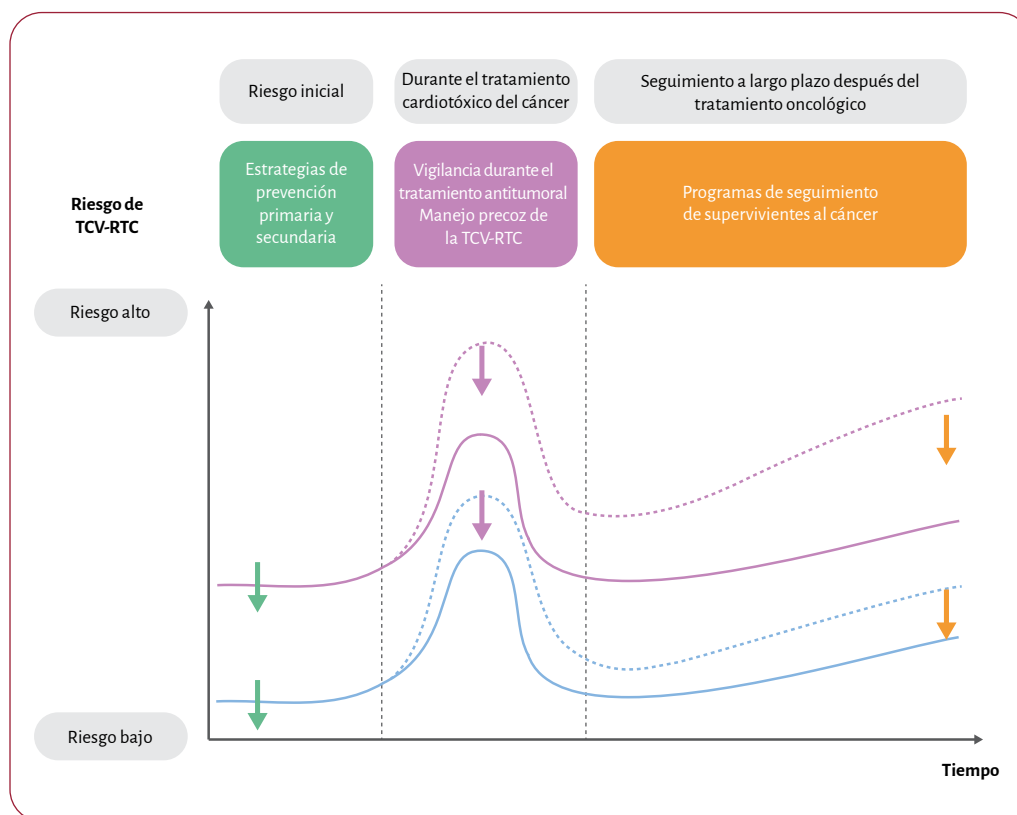


Figura 1. Ilustración central, Vídeo 1: Dinámica del riesgo de toxicidad cardiovascular en pacientes con cáncer a lo largo de su tratamiento. CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cardiovascular; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; SC, supervivientes al cáncer; TCV-RTC, toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer. La TCV-RTC es una variable dinámica que cambia a lo largo del tratamiento y está modulada por diversas condiciones, como la edad, la historia del cáncer, los FRCV o ECV preexistentes y el tratamiento antitumoral cardiotoxico previo. El riesgo de TCV-RTC cambia durante y después del tratamiento dependiendo del tipo, la dosis, la frecuencia y la duración de la terapia oncológica (línea azul continua). La presencia de ECV o FRCV preexistentes, o los tratamientos oncológicos previos pueden aumentar la magnitud del riesgo de toxicidad CV aguda y crónica (línea morada continua). El riesgo de TCV-RTC tiene una duración variable durante el tratamiento del cáncer y puede o no aumentar gradualmente con el tiempo (líneas punteadas). La estrategia cardio-oncológica puede reducir la magnitud de la TCV-RTC mediante: (1) la optimización del manejo de la ECV y los FRCV (flechas verdes); (2) la consideración de estrategias cardioprotectoras en pacientes de alto riesgo (flechas verdes); (3) la organización de una estrategia de vigilancia del tratamiento del cáncer; y (4) el empleo de estrategias precoces de cardioprotección tras la detección de TCV-RTC subclínica (flechas moradas). La evaluación del riesgo CV dentro del primer año después de completar la terapia cardiotoxica del cáncer identifica a los SC que requieren un seguimiento a largo plazo. Están recomendados los programas de seguimiento de supervivientes al cáncer, que incluyen una evaluación anual del riesgo CV y del manejo de ECV/FRCV, para minimizar los episodios CV adversos a largo plazo (flechas naranjas).

2.2. Función de los servicios de cardio-oncología

El objetivo general de la disciplina de la cardio-oncología es permitir que los pacientes con cáncer reciban los mejores tratamientos posibles contra el cáncer de manera segura, minimizando la TCV-RTC en todo el espectro de atención oncológica⁵. Antes de iniciar los tratamientos del cáncer que tengan un perfil conocido de toxicidad CV, el equipo de cardio-oncología debe identificar y tratar los factores de riesgo CV (FRCV) y las ECV previas, y definir un plan adecuado de prevención y vigilancia para la identificación precoz y el manejo adecuado de las posibles complicaciones CV (Figura 2). Otro aspecto importante es la participación en debates interdisciplinarios sobre los beneficios y los riesgos de ciertos tratamientos oncológicos y su continuación o interrupción en caso de que se manifiesten efectos secundarios. Una vez que se ha completado el tratamiento del cáncer, el enfoque debe dirigirse a la coordinación del seguimiento y tratamiento a largo plazo. Para los pacientes que reciben tratamientos oncológicos prolongados con riesgo de toxicidad CV, la vigilancia debe continuar hasta que finalice el tratamiento⁶⁻⁸. Tam-

bién se deben reevaluar los riesgos CV en pacientes que requieran tratamiento para neoplasias malignas secundarias.

2.3. Principios generales de la cardio-oncología

El principio rector de la cardio-oncología es la integración de las disciplinas clínicas. Los especialistas en cardio-oncología deben tener un amplio conocimiento de manejo en cardiología, oncología y hematología⁵. Las recomendaciones se han formulado teniendo en cuenta los tratamientos oncológicos más permisibles (desde la perspectiva de la ECV) y más eficaces (desde la perspectiva oncológica). La adjudicación de episodios cardiovasculares que ocurren en pacientes con un tratamiento activo es otro aspecto importante de la práctica de la cardio-oncología^{1,3}. Esto se suma a las recomendaciones sobre las mejores prácticas de tratamiento y manejo, que incluye la totalidad de tratamientos CV, tanto las intervenciones sobre el estilo de vida como los tratamientos farmacológicos, quirúrgicos e intervencionistas (dispositivos)^{4,9,10}.

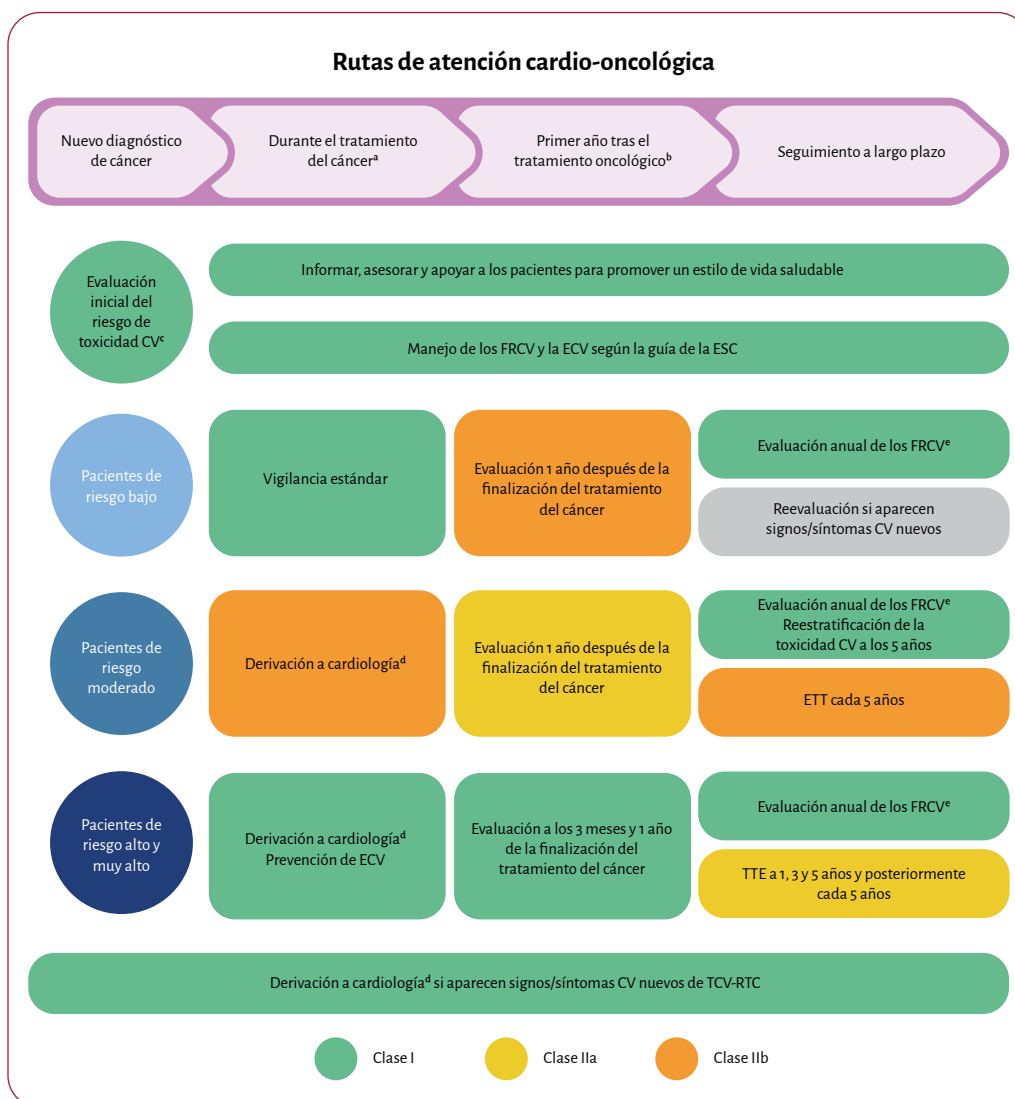


Figura 2. Rutas de atención cardio-oncológica. CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; ETT, ecocardiografía transtorácica; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HbA1c, glucohemoglobina; HFA, *Heart Failure Association*; ICOS, *International Cardio-Oncology Society*; PA, presión arterial; PN, péptidos natriuréticos; SC, supervivientes al cáncer; RT, radioterapia; TCV-RCT, toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer. ^aVigilancia CV según el riesgo inicial de toxicidad CV, tipo de cáncer, fase del cáncer y terapia antitumoral. ^bSe recomienda la evaluación del riesgo de TCV-RTC en el primer año después del inicio del tratamiento cardiotóxico del cáncer para establecer un plan de seguimiento a largo plazo. ^cSe debe considerar el uso de herramientas de la HFA-ICOS para la evaluación del riesgo de TCV-RCT en pacientes con cáncer programados para recibir terapia oncológica cardiotóxica. Se recomienda evaluación clínica y ECG inicial en pacientes con cáncer, y ecocardiografía, biomarcadores cardíacos y otras pruebas de imagen en pacientes seleccionados según el riesgo inicial de toxicidad CV y el tipo de tratamiento del cáncer (véase figura 7). ^dSe recomienda derivar a la unidad de cardio-oncología cuando esté disponible; en caso contrario, los pacientes deben ser derivados a cardiólogos especialistas en el manejo de la ECV de pacientes con cáncer. ^eSe recomienda una evaluación anual del riesgo CV (que incluya revisión clínica, PA, perfil lipídico, HbA1c, ECG y PN) y manejo de los FRCV en SC que han sido tratados con un fármaco antitumoral potencialmente cardiotóxico o con RT dirigida a un volumen que expone al corazón.

El principio que subyace al curso dinámico del desarrollo de TCV-RTC en pacientes con cáncer es que el riesgo absoluto depende de su riesgo inicial y los cambios producidos por los tratamientos cardiotóxicos a lo largo del tiempo (Figura 3)¹¹. Esto ha sido reconocido en modelos conceptuales, con herramientas de estratificación de riesgo diseñadas para clasificar a los pacientes con cáncer en riesgo bajo, moderado, alto y muy alto de complicaciones CV antes de comenzar el tratamiento, publicadas por la *Heart Failure Association* (HFA) de la ESC en

colaboración con la *International Cardio-Oncology Society* (ICOS) (véase el Apartado 4)^{12,13}. La gravedad, la duración y el tipo de manifestación de TCV-RTC varían según el tipo de neoplasia y tratamiento oncológico. El riesgo puede entenderse de dos maneras: (1) la probabilidad de que ocurra y (2) la gravedad de la complicación (Figura 4). Por ejemplo, un paciente puede tener una probabilidad alta de experimentar TCV-RTC, pero si el episodio es leve, se debe continuar con el tratamiento oncológico. Por el contrario, un paciente con baja probabilidad

podría tener un riesgo alto dependiendo de la gravedad del episodio, lo que conduciría a la interrupción del tratamiento del cáncer. Un ejemplo de ello sería la disminución significativa de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a < 40% por quimioterapia con antraciclinas. El curso temporal de estos problemas también puede ser bastante diferente. Una vez finalizado el tratamiento oncológico cardiotoxic, se recomienda una nueva

evaluación del riesgo para establecer las trayectorias a largo plazo de la salud CV. Estas trayectorias se ven afectadas por los efectos tóxicos CV permanentes y el daño cardíaco o vascular de algunas terapias, FRCV relacionados con el paciente, factores ambientales y factores de estrés (p. ej., infecciones virales agudas). El objetivo debe ser personalizar el enfoque para minimizar la TCV-RTC y mejorar los resultados clínicos oncológicos y CV.

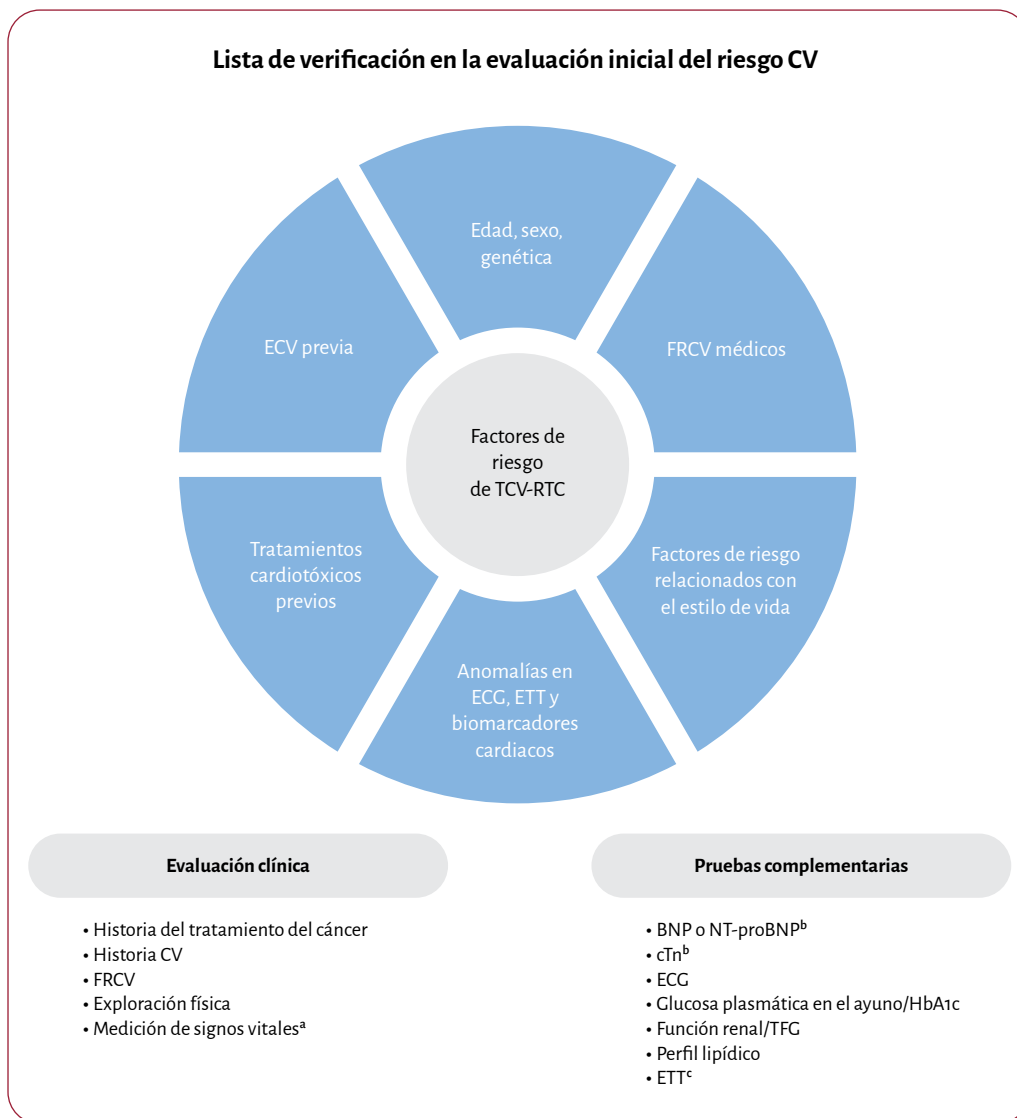


Figura 3. Lista de verificación en la evaluación inicial del riesgo de toxicidad cardiovascular. ACTC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; BNP, péptido natriurético cerebral; cTn, troponina cardíaca; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; ETT, ecocardiografía transtorácica; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HbA1c, glucohemoglobina; NT-proBNP, fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PECP, prueba de ejercicio cardiopulmonar; RMC, resonancia magnética cardíaca; TCV-RTC, toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer; TFG, tasa de filtración glomerular. ^aIncluida presión arterial, frecuencia cardíaca, altura, peso e índice de masa corporal. ^bSe deben medir los biomarcadores cardíacos (troponina y PN) cuando estén disponibles en pacientes con riesgo de DC-RTC y los resultados deben interpretarse de acuerdo con el estado clínico del paciente, tipo de tratamiento oncológico y función renal. ^cConsiderar otras pruebas CV complementarias en pacientes seleccionados: RMC, ACTC, PECP (en paciente seleccionados para estratificación del riesgo preoperatorio [cáncer de pulmón, colon y recto]). Véase Apartado 4.6.

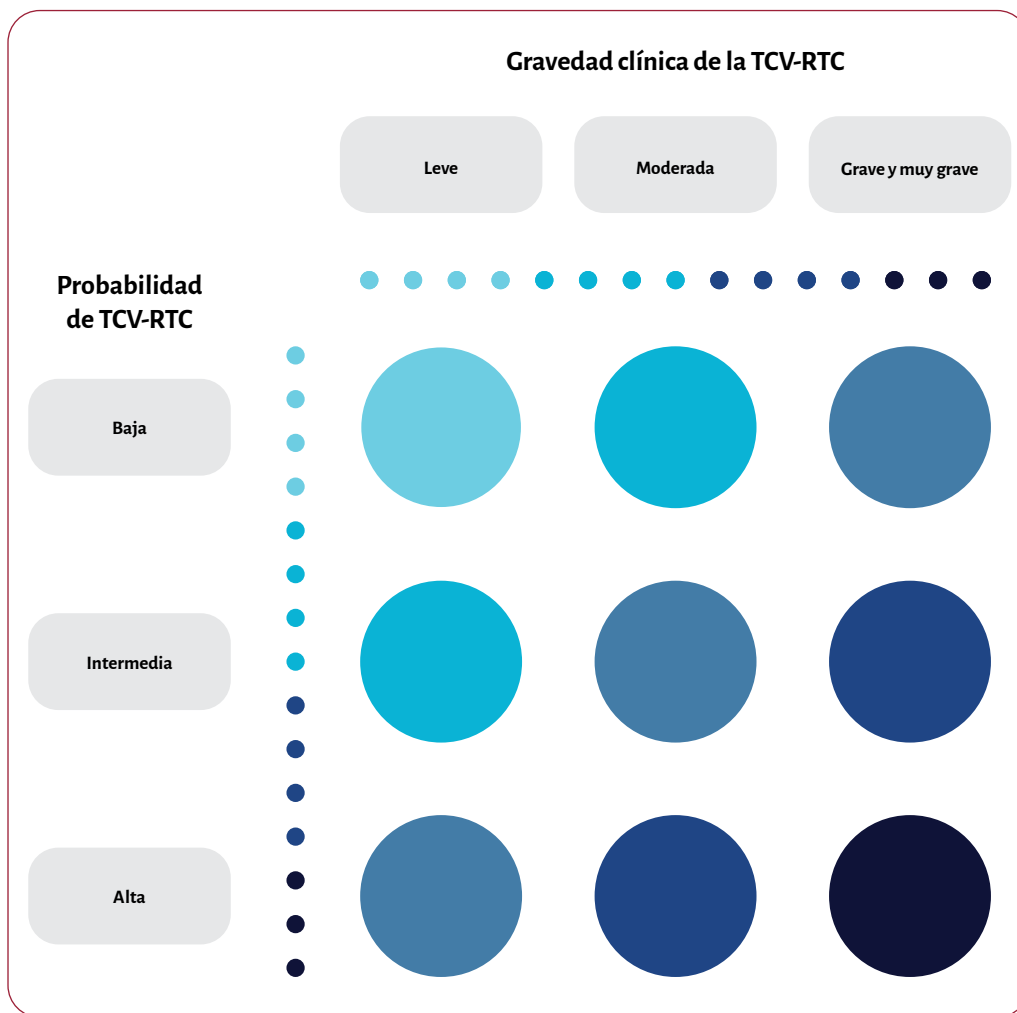


Figura 4. Dimensión del riesgo de toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer y gravedad de la enfermedad. CV, cardiovascular; TCV-RTC, toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer. El riesgo final es la combinación de la probabilidad (basada en la incidencia notificada) y el grado (gravedad o grado) del episodio adverso. Los grupos de pacientes más vulnerables son los que tienen una alta probabilidad de experimentar un episodio adverso grave. El grado de atención que debe dedicarse a estos pacientes varía de acuerdo con sus características. El riesgo y tipo de TCV-RTC, así como su reversibilidad potencial, depende de diversos factores (que se enumeran en la Figura 3) que deben tenerse en cuenta para definir el pronóstico CV y oncológico global y para personalizar la vigilancia de la TCV-RTC. Otros factores que aumentan la complejidad de la evaluación del riesgo de TCV-RTC son el tipo de cáncer y su pronóstico, y el tipo, duración e intensidad del tratamiento oncológico.

3. DEFINICIONES DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Se han propuesto varias terminologías y definiciones para describir el espectro de TCV-RTC, lo que genera inconsistencias en el diagnóstico y el manejo. La necesidad de armonizar estas definiciones ha sido reconocida con frecuencia y, como resultado, se han propuesto unas definiciones internacionales de TCV-RTC que están respaldadas por esta guía (Tabla 3; Datos Complementarios, Tabla S1). Este documento se centrará en las definiciones consensuadas de miocardiopatía e insuficiencia cardíaca (IC), miocarditis, toxicidades vasculares, hiperten-

sión, arritmias cardíacas y prolongación del intervalo QT corregido (QTc). Las definiciones de otras TCV-RTC, incluidas las cardiopatías pericárdicas y valvulopatías (VP), son las mismas que se utilizan para la población cardiológica general. Para el daño miocárdico, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca se recomienda el término descriptivo de disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DC-RTC), ya que incluye todo el espectro de presentaciones y tiene en consideración el vínculo etiológico con la amplia variedad de tratamientos oncológicos, incluida la quimioterapia, agentes dirigidos a dianas específicas, inmunoterapia y radioterapia.

Tabla 3. Definiciones de toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer

DC-RTC			
DC-RTC sintomática (IC)a,b	Muy grave	IC que requiere apoyo inotrópico, asistencia mecánica circulatoria o consideración de trasplante	
	Grave	Hospitalización por IC	
	Moderada	Necesidad de intensificación ambulatoria de diuréticos y tratamiento para IC	
	Leve	Síntomas de IC leves, no se requiere intensificación del tratamiento	
DC-RTC asintomática	Grave	Nueva reducción de FEVI a <40%	
	Moderada	Nueva reducción de FEVI en ≥10 puntos de porcentaje hasta FEVI de 40–49% O Nueva reducción de la FEVI en <10 puntos de porcentaje hasta FEVI de 40–49% Y nueva disminución relativa en el SGL en >15 % con respecto al valor inicial O nuevo aumento de los biomarcadores cardíacos ^c	
	Leve	FEVI ≥ 50% Y nueva disminución relativa en el SGL en >15 % con respecto al valor inicial Y/O nuevo aumento de los biomarcadores cardíacos ^c	
Miocarditis por ICI (ya sea por diagnóstico histopatológico o diagnóstico clínico)			
Diagnóstico histopatológico (BEM)	Infiltrados multifocales de células inflamatorias con pérdida manifiesta de cardiomiocitos por microscopía óptica		
Diagnóstico clínico^d	Elevación de cTn (nueva o cambio significativo respecto al valor inicial) ^e con 1 criterio mayor o 2 criterios menores , después de excluir SCA y miocarditis infecciosa aguda basada en sospecha clínica ^f		
	Criterio mayor: • Diagnóstico por RMC de miocarditis aguda (criterios modificados de Lake Louise) ^g		
	Criterios menores: • Síndrome clínico (incluyendo cualquiera de los siguientes: fatiga, mialgias, dolor torácico, diplopía, ptosis, dificultad para respirar, ortopnea, edema de las extremidades inferiores, palpitaciones, aturdimiento/mareos, síncope, debilidad muscular, shock cardiogénico) • Arritmia ventricular (incluyendo paro cardíaco) y/o enfermedad nueva del sistema de conducción • Disminución de la función sistólica VI, con o sin anomalías regionales de la motilidad de la pared según patrón no <i>tako-tsubo</i> • Otros episodios adversos relacionados con el sistema inmunitario, especialmente miositis, miopatía, miastenia <i>gravis</i> • RMC sugestiva ^h		
Gravedad de la miocarditis	<ul style="list-style-type: none"> • Fulminante: Inestabilidad hemodinámica, IC que requiere ventilación no invasiva o invasiva, bloqueo cardíaco completo o de alto grado y/o arritmia ventricular significativa • No fulminante: Incluidos pacientes sintomáticos pero hemodinámica y eléctricamente estables y casos incidentales diagnosticados al mismo tiempo que otros episodios adversos relacionados con el sistema inmunitario. Los pacientes pueden tener FEVI reducida pero sin características de enfermedad grave • Refractaria a esteroides: Miocarditis que no se resuelve o empeora (empeoramiento clínico o elevación persistente de troponina después de la exclusión de otras etiologías) a pesar de dosis altas de metilprednisolona 		
Recuperación de la miocarditis	<ul style="list-style-type: none"> • Recuperación completa: Pacientes con resolución completa de los síntomas agudos, normalización de biomarcadores y recuperación de la FEVI después de suspender la inmunosupresión. La RMC todavía puede mostrar RTC o T1 elevado por la fibrosis, pero no debe haber ningún indicio de edema agudo • Recuperándose: Mejora continua de los síntomas clínicos, signos, biomarcadores y parámetros de imagen del paciente, aunque sin estar plenamente normalizados, mientras se reducen las dosis de inmunosupresión 		
Toxicidad vascular (para las definiciones generales de cardiología, véase la Información Complementaria, Tabla S1)			
Toxicidad vascular asintomática	EAC	Toxicidad vascular sintomática	Accidente cerebrovascular
	EAP		Accidente isquémico transitorio
	Enfermedad carotídea		IM
	Trombosis venosa		SCA
	Trombosis arterial		SCC
	Vasoreactividad periférica		EAP
	Vasoreactividad coronaria epicárdica		Angina vasoespástica
	Vasoreactividad coronaria microvascular		Angina microvascular
			Fenómeno de Raynaud

Hipertensión arterial	
Umbral de tratamiento de la hipertensión antes, durante y después de la terapia	En pacientes con riesgo CV alto: PA sistólica ≥ 130 mmHg y/o PA diastólica ≥ 80 mmHg
	En el resto: PA sistólica ≥ 140 mmHg y/o PA diastólica ≥ 90 mmHg
Umbral de mantenimiento del tratamiento oncológico	PA sistólica ≥ 180 mmHg y/o PA diastólica ≥ 110 mmHg
Emergencia hipertensiva	Elevación (muy alta) de la PA asociada con daño orgánico mediado por hipertensión aguda (corazón, retina, cerebro, riñones y grandes arterias), que requiere una reducción inmediata de la PA para limitar la extensión o promover la regresión del daño de los órganos diana
Arritmias cardíacas	
Prolongación QT	Prolongada: QTcF > 500 ms ³
Bradicardia	Para las definiciones generales de cardiología, véase la Información Complementaria, Tabla S1
Taquicardia supraventricular	
Arritmias ventriculares	
FA	

BEM, biopsia endomiocárdica; BNP, péptido natriurético cerebral; cTn, troponina cardíaca; CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer; EAC, enfermedad arterial coronaria; EAP, enfermedad arterial periférica; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; FA, fibrilación auricular; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; FVE, fracción de volumen extracelular; IC, insuficiencia cardíaca; ICfEc, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; ICfElr, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida; ICfEr, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICI, inhibidores del punto de control inmunitario; IM, infarto de miocardio; NT-proBNP, fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PA, presión arterial; QTcF, intervalo QT corregido usando la fórmula de Fridericia; RMC, resonancia magnética cardíaca; RTG, realce tardío de gadolinio; SCA, síndrome coronario agudo; SCC, síndrome coronario crónico; SCORE2, *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; SCORE2-OP, *Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons*; SLG, *strain* longitudinal global; VI, ventricular izquierdo.

Véase Información Complementaria, Tabla S1 para las definiciones expandidas.

³Con el valor de FEVI y biomarcadores diagnósticos de apoyo según la Guía de la ESC 2021 para el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica.¹⁴

⁴La DC-RTC sintomática representa la IC, un síndrome clínico que consiste en síntomas cardinales (p. ej., disnea, edema de tobillos y fatiga) que pueden ir acompañados de signos (p. ej., presión venosa yugular elevada, crepitanes pulmonares y edema periférico) y que se ha dividido tradicionalmente en distintos fenotipos según el valor de FEVI: $\leq 40\%$ = ICfEr; $41-49\%$ = ICfElr; $\geq 50\%$ = ICfEc.

⁵TnI/cTnT $>$ percentil 99, BNP ≥ 35 pg/mL, NT-proBNP ≥ 125 pg/mL o aumento nuevo significativo respecto al valor inicial más allá de la variación biológica y analítica del ensayo utilizado.

⁶Los diagnósticos clínicos deben confirmarse con imágenes de resonancia magnética o BEM si es posible y sin causar retrasos en el tratamiento. El tratamiento con inmunosupresión debe iniciarse de inmediato mientras se esperan los resultados de pruebas adicionales confirmatorias en pacientes sintomáticos.

⁷Se pueden utilizar tanto la troponina I como la troponina T; sin embargo, las observaciones clínicas sugieren que la troponina T puede estar falsamente elevada en pacientes con miositis concomitante sin miocarditis.¹⁵⁻¹⁷ De acuerdo con los protocolos locales.

⁸RMC diagnóstica: Basada en los criterios actualizados de Lake Louise¹⁸: criterio basado en T2 + criterio basado en T1 + criterios de apoyo (criterios basados en T2: aumento regional o global de T2 nativo o intensidad de la señal T2; criterios basados en T1: aumento regional o global de T1 nativo, o aumento regional o global de la FVE, o presencia de RTG; criterios de apoyo: pericarditis y/o disfunción sistólica VI regional o global).

⁹hRMC *sugestiva*: cumplir algunos pero no todos los criterios modificados de Lake Louise. La presencia de criterios basados en T2 o T1 puede respaldar un diagnóstico de inflamación miocárdica aguda en el escenario clínico apropiado.

¹⁰iSCORE2 (< 70 años), SCORE2-OP (≥ 70 años) o equivalente.¹⁹ Estratificación del riesgo CV: < 50 años: riesgo bajo $< 2,5\%$; riesgo moderado $2,5\%$ a $< 7,5\%$; riesgo alto $\geq 7,5\%$; $50-69$ años: riesgo bajo $< 5\%$; riesgo moderado 5% a $< 10\%$; riesgo alto $\geq 10\%$; ≥ 70 años: riesgo bajo $< 7,5\%$; riesgo moderado $7,5\%$ a $< 15\%$; riesgo alto $\geq 15\%$.

¹¹QTcF $480-500$ ms: corregir las causas reversibles, reducir el uso de otras medicaciones que prolonguen QT, monitorización estrecha de QTcF. Se recomienda aplicar la fórmula de Fridericia ($QTcF = QT/3\sqrt{RR}$).²⁰

4. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

El momento óptimo para considerar las estrategias de prevención de la ECV en los pacientes oncológicos es cuando se diagnostica el cáncer y antes de iniciar los tratamientos oncológicos^{4,5}. Esto permite que el equipo de oncología tenga en cuenta el riesgo CV a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento del cáncer, educar a los pacientes sobre su riesgo CV, personalizar la vigilancia CV y las estrategias de seguimiento, y derivar a los pacientes de riesgo alto a la unidad de cardio-oncología cuando corresponda. Estas

estrategias son necesarias para mitigar el riesgo de ECV y mejorar la adherencia a tratamientos efectivos contra el cáncer y la supervivencia general.

Las estrategias de prevención de ECV requieren un enfoque personalizado. La evaluación del riesgo puede ser un desafío y es fundamental que los médicos adopten un enfoque sistemático sin retrasar el tratamiento oncológico^{12,21,22}. La Figura 5 proporciona un abordaje integral para la evaluación del riesgo. La elección de las pruebas cardíacas (electrocardiograma [ECG], biomarcadores y pruebas de imagen) debe basarse en un enfoque personalizado dependiendo del riesgo CV y de los tratamientos oncológicos que se hayan planificado.

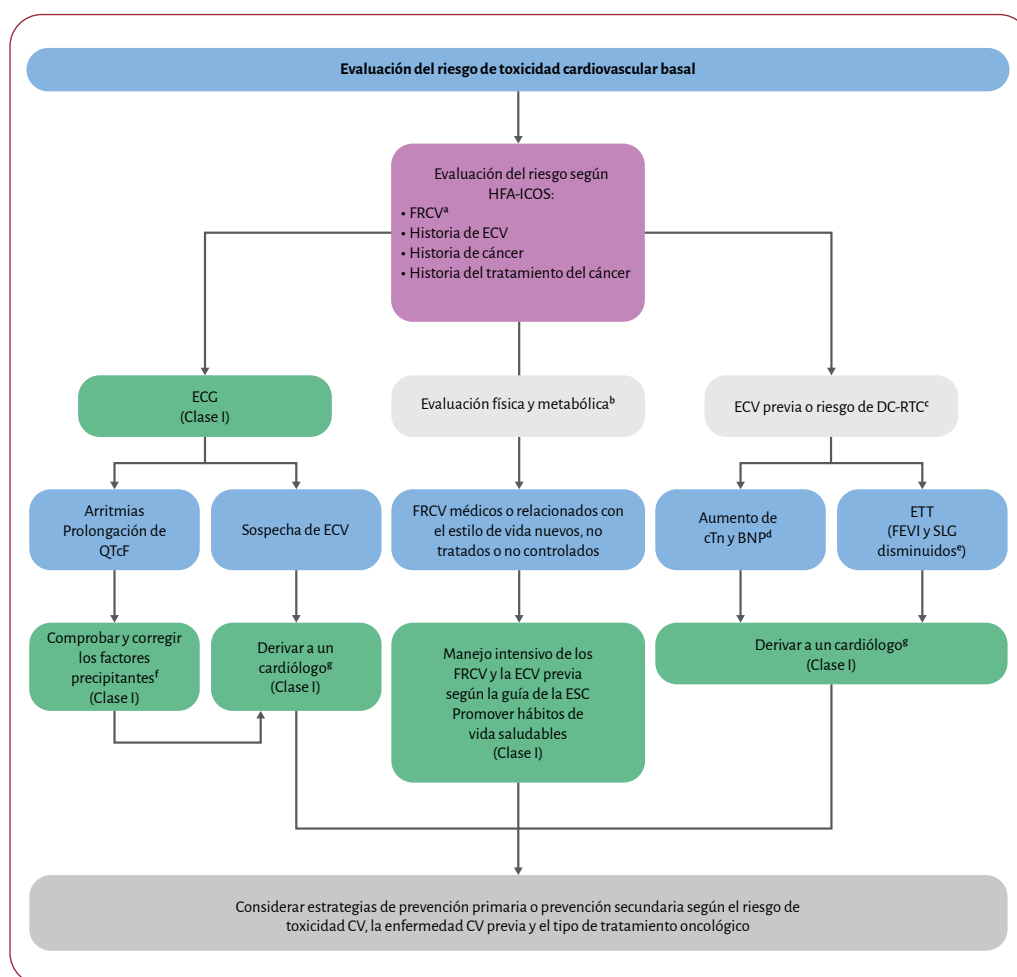


Figura 5. Evaluación del riesgo de toxicidad cardiovascular basal antes del tratamiento del cáncer. BNP, péptido natriurético cerebral; cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; ETT, ecocardiografía transtorácica; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HFA, *Heart Failure Association*; ICOS, *International Cardio-Oncology Society*; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; NT-proBNP, fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PN, péptidos natriuréticos (incluidos BNP y NT-proBNP); QTc, intervalo QT corregido; QTcF, intervalo QT corregido usando la fórmula de Fridericia; SLG, *strain* longitudinal global. ^aEn la evaluación de los FRCV, se debe incluir información sobre los hábitos de vida no saludables, como el sedentarismo, tabaquismo y consumo de alcohol. ^bVéase Figura 3. ^cDe acuerdo con el tratamiento del cáncer y la evaluación del riesgo según la HFA-ICOS. ^dcTnI/T > percentil 99, BNP ≥ 35 pg/mL, NT-proBNP ≥ 125 pg/mL. ^eLos pacientes con FEVI basal < 50% o que se encuentren en el rango normal bajo (FEVI 50–54%) deben ser derivados a un cardiólogo especializado o cardio-oncólogo. Cuando se usa ETT, lo ideal sería medir FEVI y SLG tridimensionales. Si la determinación de SLG no está disponible, se deben considerar otros marcadores de la función longitudinal (pej., la velocidad Doppler anular). Se debe considerar la resonancia magnética cardiaca cuando la ecocardiografía no tenga calidad diagnóstica. ^fAnemia, infecciones, anomalías electrolíticas, problemas metabólicos, otros fármacos que prolongan el QTc. ^gSe recomienda derivar a la unidad de cardio-oncología cuando esté disponible; en caso contrario, los pacientes deben ser derivados a cardiólogos especialistas en el manejo de la ECV de pacientes con cáncer.

4.1. Aproximación general al riesgo de toxicidad cardiovascular en pacientes con cáncer

Idealmente, la evaluación del riesgo de TCV-RTC previa al tratamiento debe realizarse utilizando un método de estratificación de riesgo reconocido en el que se incorporen múltiples factores de riesgo para determinar el riesgo específico del paciente²³. Se dispone de un número limitado de sistemas de puntuación de riesgo retrospectivo en pacientes con cáncer. La mayoría de los sistemas de puntuación se han desarrollado para grupos específicos de pacientes oncológicos y no pueden aplicarse o extrapolarse fácilmente a otros tipos de neoplasias^{24–29}. Si bien se precisa una mayor validación, se recomienda tener en consideración las he-

rramientas de evaluación de riesgo de la HFA-ICOS para determinar el riesgo de TCV-RTC previo al tratamiento oncológico, ya que son fáciles de usar e implementar en los servicios de oncología y hematología (Tabla 4; Datos Complementarios, Tablas S2-S7)^{12,13}. Se pueden considerar otras calculadoras de riesgo CV (como los *scores* SMART [*Second manifestations of arterial disease*], ADVANCE [*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation*], SCORE2 [*Systematic Coronary Risk Estimation 2*], SCORE2-OP [*Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons*], ASCVD [*AtheroSclerotic Cardiovascular Disease*], U-Prevent, y calculadoras del riesgo de por vida) para la evaluación del riesgo CV inicial, teniendo en cuenta que el cáncer puede aumentar por sí mismo la probabilidad de ECV^{19,23,30,31}.

Tabla 4. Estratificación del riesgo de toxicidad cardiovascular basal según la Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society

Factores de riesgo de toxicidad CV basal	Quimioterapia con antraciclinas	Terapias dirigidas a HER2	Inhibidores de VEGF	Inhibidores de la proteína BCR-ABL	Tratamientos para el mieloma múltiple	Inhibidores de RAF y MEK
ECV previa						
IC/miocardiopatía/DC-RTC	MA	MA	MA	A	MA	MA
VP grave	A	A	–	–	–	A
IM o ICP o CABG	A	A	MA	–	–	A
Angina estable	A	A	MA	–	–	A
Enfermedad arterial	–	–	MA	MA	MA	–
Índice tobillo-brazo alterado	–	–	–	A	–	–
HP	–	–	–	A	–	–
Trombosis arterial con TKI	–	–	–	MA	–	–
Trombosis venosa (TVP/EP)	–	–	A	M2	MA	–
Arritmia ^a	–	M2	M2	M2	M2	M1
QTc ≥ 480 ms	–	–	A	A	–	–
450 ≤ QTc < 480 ms (hombres); 460 ≤ QTc < 480 ms (mujeres)	–	–	M2	M2	–	–
Toxicidad CV previa a IP	–	–	–	–	MA	–
Toxicidad CV previa a FIM	–	–	–	–	A	–
Imagen cardíaca						
FEVI < 50%	A	A	A	A	A	A
FEVI 50–54%	M2	M2	M2	–	M2	M2
Hipertrofia VI	–	–	–	–	M1	–
Amiloidosis cardíaca	–	–	–	–	MA	–
Biomarcadores cardíacos						
cTn basal elevada ^b	M1	M2	M1	–	M2	M2
NP basales elevados ^b	M1	M2	M1	–	A	M2
Edad y FRCV						
Edad ≥ 80 años	A	A	–	–	–	M1
Edad 65–79 años	M2	M2	–	–	–	M1
Edad ≥ 75 años	–	–	A	A	A	M1
Edad 65–74 años	–	–	M1	M2	M1	M1
Edad ≥ 60 años	–	–	–	M1	–	–
Score de riesgo ECV a 10 años > 20%	–	–	–	A	–	–
Hipertensión ^c	M1	M1	A	M2	M1	M2
Enfermedad renal crónica ^d	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Proteinuria	–	–	M1	–	–	–
DM ^e	M1	M1	M1	M1	M1	M1

Continúa

Hiperlipidemia ^f	–	–	M1	M1	M1	–
Historia familiar de trombofilia	–	–	–	M1	M1	–
Tratamiento oncológico actual						
Dexametasona >160 mg/mes	–	–	–	–	M1	–
Incluye antraciclinas antes de la terapia dirigida a HER2	–	M1 ^g	–	–	–	–
Exposición previa a						
Antraciclinas	A	M2 ^h	A	–	A	A
Trastuzumab	–	MA	–	–	–	–
RT en tórax izquierdo o mediastino	A	M2	M1	–	M1	M2
Quimioterapia no antraciclínica	M1	–	–	–	–	–
Factores de riesgo del estilo de vida						
Fumador actual historia importante de tabaquismo	M1	M1	M1	A	M1	M1
Obesidad (IMC >30 kg/m ²)	M1	M1	M1	M1	M1	M1

A, riesgo alto; BCR-ABL, locus del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción–Abelson; BNP, péptido natriurético cerebral; CABG, cirugía de revascularización coronaria; cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer; DM, diabetes mellitus; ECV, enfermedad cardiovascular; EP, embolia pulmonar; FA, fibrilación auricular; RAF, fibrosarcoma de crecimiento acelerado; FEV1, fracción de eyección ventricular izquierda; FIM, fármacos inmunomoduladores; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HbA1c, glucohemoglobina; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HP, hipertensión pulmonar; IC, insuficiencia cardiaca; ICP, intervención coronaria percutánea; IM, infarto de miocardio; IMC, índice de masa corporal; IP, inhibidores del proteasoma; LSN, límite superior de la normalidad; M, riesgo moderado; MA, riesgo muy alto; MEK, cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno; MM, mieloma múltiple; NT-proBNP, fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PA, presión arterial; PN, péptidos natriuréticos (incluidos BNP y NT-proBNP); QTc, intervalo QT corregido; RT, radioterapia; TFG, tasa de filtración glomerular; TKI, inhibidores de la tirosinasa; TVP, trombosis venosa profunda; VEGFi, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular; VI, ventricular izquierdo; VP, valvulopatía.

Para una versión expandida de esta tabla véase la Información Complementaria, Tablas S2-S7.

Nivel de riesgo: Riesgo bajo = sin factores de riesgo O un factor de riesgo moderado 1; **riesgo moderado (M)** = factores de riesgo moderado con 2-4 puntos totales (Moderado 1 [M1] 1 punto; Moderado 2 [M2] 2 puntos); **riesgo alto (A)** = factores de riesgo moderado con ≥ 5 puntos totales O cualquier factor de riesgo alto; **riesgo muy alto (MA)** = cualquier factor de riesgo muy alto.

^aFA, flutter auricular, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.

^bPor encima del LSN del rango de referencia del laboratorio local.

^cPA sistólica >140 mmHg o PA diastólica >90 mmHg, o en tratamiento.

^dTFG < 60 mL/min/1,73 m².

^eHbA1c > 7,0% o >53 mmol/mol, o en tratamiento.

^fColesterol unido a lipoproteínas de no alta densidad >3,8 mmol/L (>145 mg/dL), o en tratamiento.

^gRiesgo alto si la quimioterapia con antraciclinas y trastuzumab se administra al mismo tiempo.

^hNeoplasia previa (protocolo de tratamiento no actual).

Tabla 5. Dosis de equivalencia de antraciclinas

	Doxorrubicina	Epirubicina	Daunorrubicina	Mitoxantrona	Idarrubicina ^a
Relación de dosis de toxicidad CV	1	0,8	0,6	10,5	5
Dosis isoequivalente	100 mg/m ²	125 mg/m ²	167 mg/m ²	9,5 mg/m ²	20 mg/m ²

Esta tabla se refiere a la dosis de equivalencia de antraciclinas usando la doxorrubicina como referencia. Téngase en cuenta que estas dosis isoequivalentes se derivan de SC pediátrico. CV, cardiovascular; SC, supervivientes al cáncer.

^aLos datos de idarrubicina se basan en un índice de eficacia antitumoral estimado, no se derivan de datos de cardiotoxicidad. La relación de dosis de toxicidad CV es el valor que debe usarse para multiplicar la dosis de las antraciclinas de interés para convertirla en dosis isoequivalentes de doxorrubicina; por ejemplo, para convertir 125 mg/m² de epirubicina a isoequivalente de doxorrubicina, se debe multiplicar la dosis por 0,8 (125 mg/m² x 0,8 = 100 mg/m² de doxorrubicina).

Se debe considerar la evaluación del riesgo inicial por el equipo oncológico o hematológico, o por un cardiólogo cuando corresponda, en todos los pacientes diagnosticados de cáncer, programados para recibir un tratamiento oncológico conocido por tener un nivel clínicamente significativo de TCV-RTC. En los

pacientes programados para recibir quimioterapia con antraciclinas, también es relevante conocer la dosis acumulada de antraciclina total que se planifica, de forma que una dosis ≥ 250 mg/m² de doxorrubicina o equivalente debe ser considerada como de riesgo alto (Tabla 5).³²

Los resultados de la estratificación del riesgo CV se deben debatir con el paciente y documentar en notas clínicas. Este proceso permite la validación futura de estas herramientas.

Se recomienda derivar a cardiología (programa de cardio-oncología o cardiólogo con experiencia en el manejo de la ECV en pacientes oncológicos) en el caso de pacientes identificados como de riesgo inicial alto y muy alto (Tabla 4), para instaurar estrategias que mitiguen el riesgo³³. Los pacientes con riesgo

moderado se pueden beneficiar de un control cardiaco más estricto y un manejo estricto de los FRCV tradicionales; algunos pacientes seleccionados de riesgo moderado también pueden beneficiarse de la derivación a una unidad de cardio-oncología (Figura 6). El seguimiento de los pacientes de riesgo bajo se puede hacer dentro del programa de oncología y derivar a la unidad de cardio-oncología si surge TCV-RTC o aparecen FRCV nuevos o no controlados.

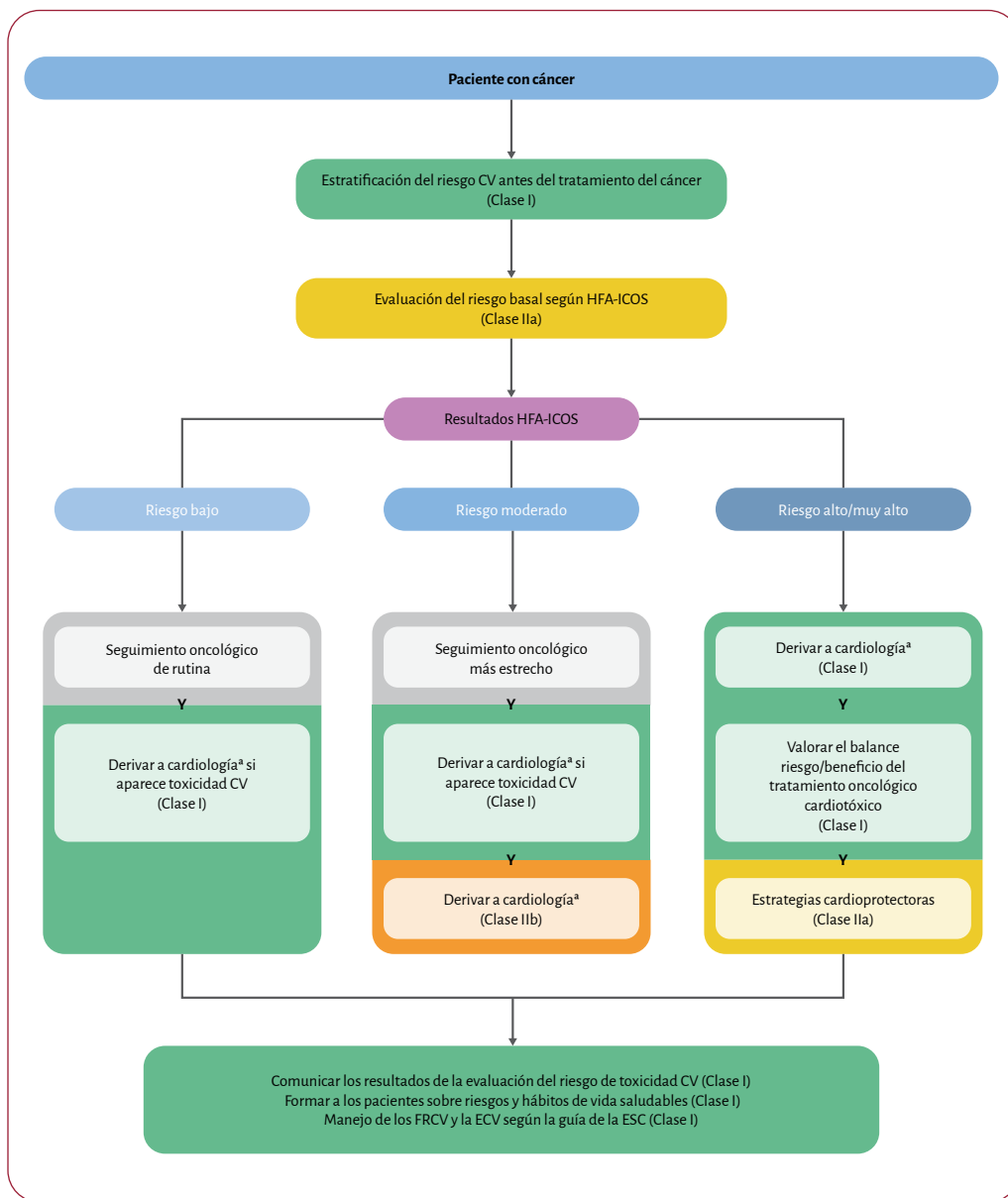


Figura 6. Abordaje cardio-oncológico general después de la evaluación del riesgo de toxicidad cardiovascular según la *Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society*. CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cardiovascular; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HFA, *Heart Failure Association*; ICOS, *International Cardio-Oncology Society*. ^aSe recomienda derivar a la unidad de cardio-oncología cuando esté disponible; en caso contrario, los pacientes deben ser derivados a cardiólogos especialistas en el manejo de la ECV de pacientes con cáncer.

Tabla 1 de recomendaciones. Recomendaciones generales para la categorización del riesgo de toxicidad cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la estratificación del riesgo de toxicidad CV ^c en todos los pacientes con cáncer antes de iniciar un tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico ^{12,14,19,21,25,28,31} .	I	B
Se recomienda comunicar los resultados de la evaluación del riesgo de toxicidad CV al paciente y a los profesionales de la salud que corresponda.	I	C
Se debe considerar la evaluación del riesgo según HFA-ICOS para estratificar el riesgo de toxicidad CV en los pacientes con cáncer programados para recibir un tratamiento oncológico cardiotoxico ¹² .	IIa	C
Se recomienda que los pacientes categorizados como de bajo riesgo de toxicidad CV se sometan al tratamiento oncológico sin demora.	I	C
Para pacientes con riesgo de toxicidad CV moderado, puede considerarse ^e la derivación a cardiología ^d .	IIb	C
Se recomienda derivar a cardiología ^d los pacientes de riesgo alto y muy alto antes de iniciar el tratamiento del cáncer ^f .	I	C
Se recomienda debatir el balance riesgo/beneficio del tratamiento oncológico cardiotoxico en pacientes de riesgo alto y muy alto antes de iniciar el tratamiento usando un enfoque multidisciplinar.	I	C
Se recomienda derivar a cardiología ^d los pacientes con cáncer y ECV previa o hallazgos anómalos en la evaluación inicial del riesgo de toxicidad CV que requieran un tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico.	I	C

CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; ETT, ecocardiografía transtorácica; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; HbA1c, glucohemoglobina; HFA, *Heart Failure Association*; ICOS, *International Cardio-Oncology Society*; LSN, límite superior de la normalidad; SLG, *strain* longitudinal global.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cQue incluya historia clínica y exploración, ECG, analítica general, HbA1c, perfil lipídico y biomarcadores séricos cardiacos y/o ETT (según el tipo de tratamiento oncológico y el riesgo de toxicidad CV).

^dSe recomienda derivar a la unidad de cardio-oncología cuando esté disponible; en caso contrario, el paciente debe ser derivado a cardiólogos especialistas en el manejo de la ECV de pacientes con cáncer.

^eSin retrasar los tratamientos del cáncer.

^fA menos que haya una emergencia oncológica que requiera un tratamiento oncológico inmediato.

^gECV previa de moderada a grave o hallazgos nuevos anormales (biomarcadores séricos cardiacos basales >LSN, FEVI ≤ 50%, SLG por debajo de los valores locales, enfermedad miocárdica, pericárdica o valvular no diagnosticada de moderada a grave, ECG basal anormal).

4.2. Historia clínica y exploración

Se recomienda recoger la historia clínica y realizar una exploración de forma cuidadosa como parte de la evaluación del riesgo inicial. Los pacientes oncológicos se pueden dividir en dos cohortes dependiendo de la presencia o ausencia de ECV previa. Se puede

considerar una estrategia de prevención primaria en los pacientes sin ECV o TCV-RTC previas, mientras que la prevención secundaria incluiría intervenciones en pacientes que tienen ECV previa o activa o TCV-RTC previa¹².

Se recomienda revisar los factores de riesgo tradicionales para ECV. Cuando estén presentes, se debe determinar la eficacia del tratamiento y el control de estos factores de riesgo modificables para asegurar un control óptimo durante el tratamiento del cáncer^{4,34}. Aunque las tablas recientes SCORE2 y SCORE2-OP¹⁹ no se centran en pacientes oncológicos, se recomienda el cálculo del riesgo en pacientes con cáncer que tengan más de 40 años (excepto cuando son automáticamente categorizados como pacientes con riesgo alto o muy alto en base a la presencia de ECV documentada, diabetes *mellitus* [DM], enfermedad renal o un único factor de riesgo muy elevado) como referencia para optimizar los objetivos del tratamiento de los FRCV^{19,31,35}. Se debe tener en cuenta la historia familiar de ECV prematura porque las anomalías genéticas asociadas con la ECV pueden predisponer a los pacientes con cáncer a un mayor riesgo de TCV-RTC³⁶⁻³⁸. Los factores relacionados con el estilo de vida como el tabaquismo, consumo de alcohol, hábitos sedentarios, exposición a la contaminación y fragilidad son factores de riesgo importantes compartidos por el cáncer y las ECV. Se debe recopilar información sobre la historia previa de cáncer, los tratamientos oncológicos cardiotoxicos y sus dosis. Se debe preguntar a los pacientes sobre la existencia de síntomas cardiacos típicos (dolor torácico durante la actividad, disnea de esfuerzo, ortopnea, palpitaciones y edema periférico), que podrían guiar el examen clínico y las investigaciones ulteriores. La exploración física debe documentar signos vitales y dirigirse a la búsqueda de posibles indicadores de ECV no diagnosticada, como IC, enfermedad pericárdica, VP y arritmias³⁹⁻⁴².

El segundo escenario es la prevención secundaria en pacientes con historia previa de ECV. Este grupo de pacientes oncológicos tiene un riesgo potencial alto o muy alto de desarrollar episodios CV futuros¹², y precisa una evaluación clínica más completa de su ECV, gravedad, así como los tratamientos previos y actuales. Según el tipo y gravedad de ECV, puede estar indicado llevar a cabo más investigaciones (incluida una ecocardiografía en reposo o estrés, resonancia magnética cardiaca [RMC], imagen nuclear y angiografía coronaria por tomografía computarizada [ACTC]) para determinar el estado de riesgo. La identificación de una ECV previa no debe considerarse como una razón automática para interrumpir el tratamiento del cáncer sino más bien como una oportunidad para optimizar el riesgo CV previo y durante el tratamiento. La valoración sobre el riesgo/beneficio debe ser debatida con el propio paciente, el oncólogo o hematólogo y, cuando esté disponible, el servicio de cardio-oncología especializado.

Otros factores que añaden complejidad a la evaluación del riesgo CV inicial son el tipo de cáncer y su pronóstico, así como el tipo, duración e intensidad del tratamiento oncológico (Figura 7)^{4,12,43}. En los Datos Complementarios, Tabla S8, se resumen los aspectos relacionados con la historia clínica, el tipo de exploración y los factores de riesgo asociados con el tratamiento del cáncer que contribuyen a la TCV-RTC en diversas terapias oncológicas. Estos factores de riesgo deben recopilarse y considerarse junto con el ECG inicial, los biomarcadores séricos cardiacos y las pruebas de imagen cardiaca (resumidas en la Figura 7) para completar la evaluación de la TCV-RTC inicial.

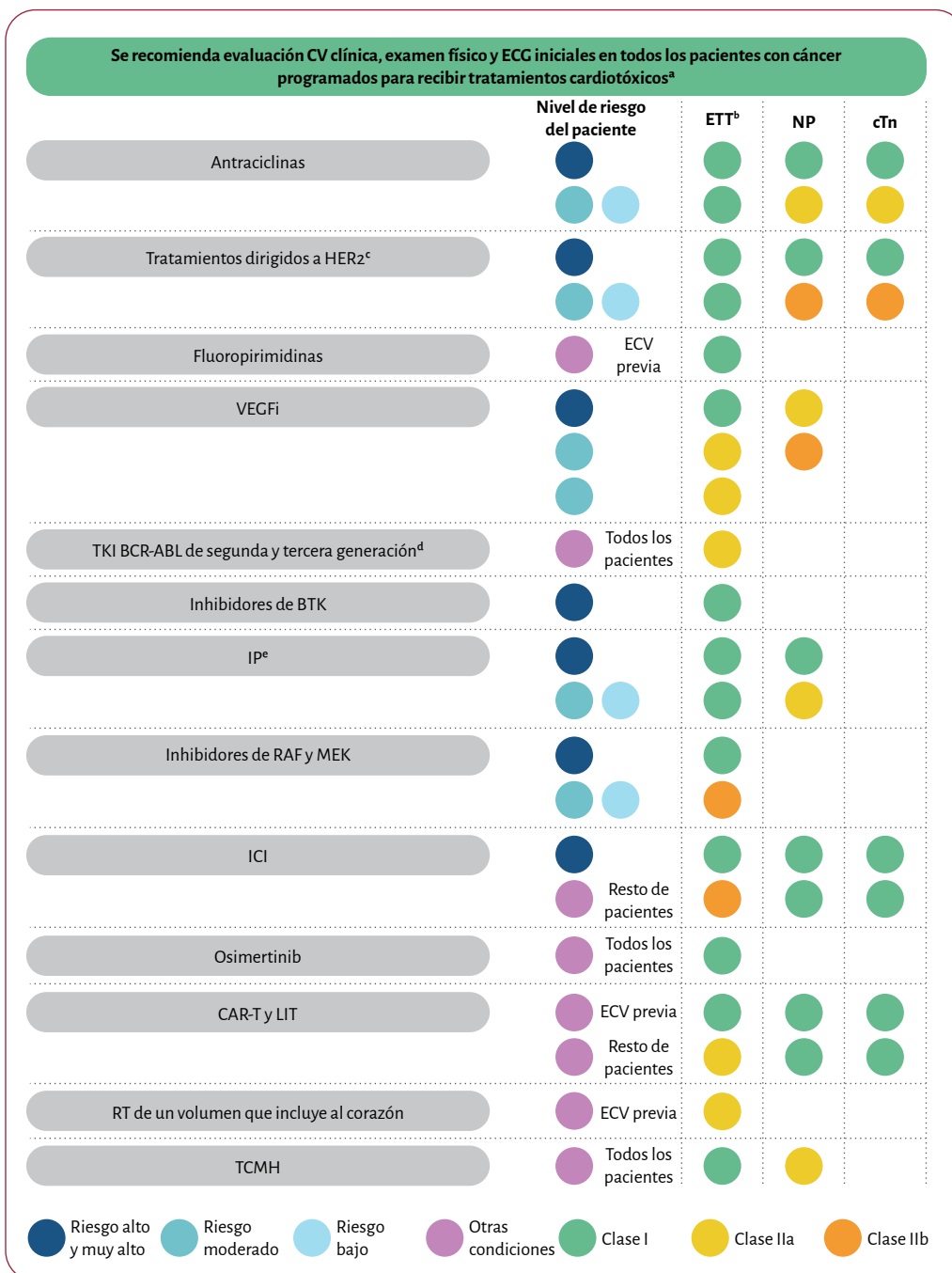


Figura 7. Recomendaciones de cribado basal en pacientes con cáncer tratados con fármacos potencialmente cardiotoxicos. 3D, tridimensional; AC-AL, amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras; BCR-ABL, locus del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson; BNP, péptido natriurético cerebral; BTK, tirosinasa de Bruton; CAR-T, células T con receptores quiméricos de antígenos; CDK, cinasa dependiente de ciclina; CM, cáncer de mama; cTn, troponina cardíaca; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; ETT, ecocardiografía transtorácica; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; ICI, inhibidores del punto de control inmunitario; IP, inhibidores del proteasoma; LIT, linfocitos infiltrantes del tumor; MEK, cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno; NT-proBNP, fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PN, péptidos natriuréticos (incluidos BNP y NT-proBNP); RAF, fibrosarcoma de crecimiento acelerado; RMC, resonancia magnética cardíaca; RT, radioterapia; SLG, strain longitudinal global; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas; TDA, terapia de privación de andrógenos; TKI, inhibidores de la tirosinasa; VEGFi, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular. ^aIncluye pacientes programados para recibir TDA para cáncer de próstata, inhibidores CDK 4/6, tratamiento endocrino para CM e inhibidores de la cinasa del linfoma anaplásico. ^bSe recomienda ETT como modalidad de primera línea para la evaluación de la función cardíaca. Se recomienda ecocardiografía 3D para medir la FEVI. Se recomienda SLG en todos los pacientes con cáncer que se sometan a ecocardiografía, cuando esté disponible. Se debe considerar RMC cuando la ecocardiografía no esté disponible o no sea diagnóstica. ^cSe debe considerar la determinación de cTn basal (Clase IIa, Nivel A) en pacientes de riesgo bajo y moderado después de la quimioterapia con antraciclinas y antes de iniciar las terapias dirigidas a HER2. Se puede considerar la determinación de PN y cTn basales (Clase IIb, Nivel C) en pacientes de riesgo bajo y moderado. ^dSe recomienda ecocardiografía inicial en pacientes programados para tratamiento con dasatinib (Clase I, Nivel C). ^eSe recomienda determinación de PN y cTn basales en pacientes con AC-AL (Clase I, Nivel B).

4.3. Electrocardiograma

El ECG basal de 12 derivaciones es una prueba fácilmente disponible que puede proporcionar pistas importantes sobre la ECV subyacente. La evidencia ECG de agrandamiento de cámaras, anomalías de la conducción, arritmias, isquemia o infarto de miocardio (IM) previo y voltajes bajos se debe interpretar en el contexto clínico. Se recomienda un ECG basal antes de iniciar un tratamiento del cáncer que provoque prolongación del intervalo QTc⁴⁴⁻⁴⁹. Se recomienda la determinación del intervalo QTc usando la fórmula de Fridericia (QTcF)⁴⁴⁻⁴⁸. Cuando se identifique una prolongación del QTcF basal, se recomienda la corrección de las causas reversibles y la identificación de las condiciones genéticas que prolongan el intervalo QT (véase el Apartado 6.4.2)⁴⁵.

Se ha demostrado que el agrandamiento de la aurícula izquierda en el ECG basal antes del tratamiento con ibrutinib es un predictor del desarrollo de fibrilación auricular (FA) durante la quimioterapia^{50,51}. La presencia de retrasos en la conducción auriculoventricular (AV) y los complejos auriculares prematuros se asocian con el desarrollo de arritmias en pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)⁵².

Tabla 2 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación electrocardiográfica inicial

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda ECG en todos los pacientes que inicien un tratamiento oncológico como parte de la evaluación del riesgo CV inicial.	I	C
Se recomienda derivar a un cardiólogo ^d los pacientes con ECG inicial anormal ^c .	I	C

CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; FA, fibrilación auricular; QTc, intervalo QT corregido; QTcF, intervalo QT corregido usando la fórmula de Fridericia; VI, ventricular izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEnfermedad de la conducción avanzada (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, bloqueo cardiaco de segundo grado, bloqueo cardiaco severo de primer grado con intervalo PR >300 ms); ondas Q en dos o más derivaciones contiguas; hipertrofia VI; FA/flutter auricular si no se había diagnosticado previamente; prolongación QTc usando la fórmula de Fridericia (QTcF = QT/√RR) >450 ms para los hombres y >460 ms para las mujeres u otras anomalías ECG que generen preocupación.

^dSe recomienda derivar a la unidad de cardio-oncología cuando esté disponible; en caso contrario, el paciente debe ser derivado a cardiólogos especialistas en el manejo de la ECV de pacientes con cáncer.

4.4. Biomarcadores séricos cardiacos

Hay pocos datos publicados sobre el uso de biomarcadores para la estratificación del riesgo de TCV-RTC antes del tratamiento oncológico, y las recomendaciones se basan fundamentalmente en la opinión de expertos^{12,43,53-55}. Hay cuatro artículos de posición recientes fruto de la colaboración entre el *Cardio-Oncology Study Group* de la HFA de la ESC, el ESC-CCO y el ICOS que sugieren que la determinación de biomarcadores séricos cardiacos (troponina cardiaca [cTn] I o T y péptidos natriuréticos [PN], como el péptido natriurético cerebral [BNP] o el fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral [NT-proBNP]), puede ayudar a la estratificación del riesgo CV inicial de los pacientes programados para recibir tratamientos oncológicos, incluidas antraciclina,

terapias dirigidas al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFi), inhibidores del proteasoma (IP), inhibidores del punto de control inmunitario (ICI), y terapias basadas en células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) y linfocitos infiltrantes del tumor (LIT), permitiendo la identificación de aquellos que pueden beneficiarse de un tratamiento cardioprotector^{12,43,53,54}. Se debe hacer una determinación de los biomarcadores séricos cardiacos basales si el grado de cambio en la concentración de los biomarcadores se va a utilizar para identificar daño cardiaco subclínico durante el tratamiento del cáncer.

Algunos estudios realizados con pacientes pediátricos y adultos que requerían quimioterapia con antraciclina han descrito que los pacientes oncológicos que presentan una elevación de cTn antes del tratamiento tienen más probabilidad de desarrollar DC-RTC⁵⁶⁻⁵⁸. No obstante, la mayoría de estudios no ha documentado el valor pronóstico de la determinación basal de cTn, posiblemente por la baja prevalencia de pacientes con ECV previa o FRCV en estos estudios^{55,59,60}. Un estudio realizado con 251 mujeres que recibían trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama (CM) precoz positivo para HER2 ha descrito que el 19% de las pacientes que desarrollaba disfunción cardiaca durante el tratamiento con trastuzumab tenía un aumento basal de la troponina I de alta sensibilidad (>80 ng/L)⁶¹. Además, el aumento de la concentración basal de cTnI fue un predictor de la falta de recuperación a pesar del tratamiento óptimo para la IC⁶¹. Estos hallazgos han sido confirmados en un estudio posterior realizado con 533 pacientes con CM que se sometieron a mediciones seriadas de cTn de alta sensibilidad (hs-cTn) I y T durante el tratamiento con trastuzumab⁶². El aumento de la concentración basal de cTn (>40 ng/L y >14 ng/L para hs-cTnI y hs-cTnT, respectivamente) se asoció con un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar disfunción del VI (DVI)⁶². Sin embargo, dada la gran proporción de pacientes con exposición previa a las antraciclina en ambos estudios, los valores elevados de cTn no son un valor basal real, ya que reflejan la quimioterapia con antraciclina previa al tratamiento con trastuzumab. No está claro si la concentración de cTn previa al tratamiento será predictiva de DVI en todas las pacientes con CM tratadas con trastuzumab, o solo en aquellas que no recibieron antraciclina previamente.

Los PN son otro biomarcador potencial para la estratificación del riesgo CV. Diversos estudios han descrito el papel de la determinación de PN basales o los cambios de PN para predecir la TCV-RTC futura⁶³⁻⁶⁵. En los pacientes con mieloma múltiple (MM), los PN antes del tratamiento pueden ser marcadores predictores de episodios CV adversos ulteriores. En un estudio con 109 pacientes con MM recidivante, las concentraciones de BNP > 100 pg/mL o NT-proBNP > 125 pg/mL antes de iniciar el tratamiento con carfilzomib se asociaron con una odds ratio de 10,8 para los episodios CV adversos ulteriores⁶⁶. Por lo tanto, se recomienda la determinación basal de PN en pacientes con riesgo alto y muy alto, y se debe considerar en pacientes con riesgo moderado y bajo antes del tratamiento con IP.

Los valores basales elevados de péptidos CV funcionales (incluido NT-proBNP) y hs-cTnT han tenido una correlación estrecha con la mortalidad por cualquier causa en 555 pacientes con distintos tipos de tumor, lo que sugiere que la presencia de daño miocárdico subclínico puede estar directamente vinculado con la progresión de la enfermedad⁶⁷. No obstante, según el registro CARDIOTOX (CARDIOvascular TOXicity induced by cancer-related therapies), que ha incluido 855 pacientes que habían recibido diversas

terapias oncológicas, incluida la radioterapia (RT), no hubo asociación entre el aumento basal de la concentración de NT-proBNP y cTn y el desarrollo ulterior de DC-RTC (FEVI <40% o IC clínica)⁶⁸.

Existen otros biomarcadores nuevos para la estratificación del riesgo de TCV-RTC antes del tratamiento oncológico que también han despertado interés; no obstante, los datos publicados son escasos. Entre ellos está la mieloperoxidasa, la proteína C-reactiva, la galectina-3, los metabolitos de la arginina-óxido nítrico, el factor de diferenciación de crecimiento-15, el factor de crecimiento placentario, la tirosinasa-1 similar a FMS, los ácidos microrribonucleicos y la inmunoglobulina E^{60,69-71}. Actualmente, no hay evidencia que respalde la determinación de rutina de estos nuevos biomarcadores y se requiere más investigación para establecer su posible utilidad.

Tabla 3 de recomendaciones. Recomendación para la evaluación de biomarcadores cardíacos antes de iniciar los tratamientos potencialmente cardiotoxicos

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la determinación basal de PN ^c y/o cTn ^d en todos los pacientes oncológicos con riesgo de DC-RTC si estos marcadores se van a determinar a lo largo del tratamiento para detectar DC-RTC ^{e,53,55} .	I	C

cTn, troponina cardíaca; DC-RTC, disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer; PN, péptidos natriuréticos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPN, incluido el péptido natriurético cerebral y el fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral.

^dcTn incluye la troponina I, troponina T o hs-cTnT.

^eLas recomendaciones específicas para los biomarcadores cardíacos basales en pacientes oncológicos con riesgo bajo, moderado, alto y muy alto de toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer se enumeran en el Apartado 5.

4.5. Imagen cardiovascular

La imagen CV tiene un papel importante en la identificación de pacientes con ECV subclínica, permite determinar el grado de comorbilidad cardíaca previa antes de tomar las decisiones relativas al tratamiento del cáncer, y sirve como referencia para identificar los cambios durante el tratamiento y el seguimiento a largo plazo^{12,54,72-74}. La ecocardiografía transtorácica (ETT) es la técnica de imagen preferida para la estratificación del riesgo basal, ya que permite la evaluación cuantitativa de la función VI y ventricular derecha (VD), dilatación de las cámaras, hipertrofia VI, anomalías de la motilidad de la pared, función diastólica, VP, presión arterial pulmonar (PAP) y enfermedad pericárdica, que pueden modificar la decisión terapéutica^{22,72}. Las sugerencias sobre los componentes del estudio ecocardiográfico basal se muestran en la Figura 8.

Las definiciones actuales de DC-RTC se basan en la reducción de la FEVI y/o los cambios relativos en la deformación o *strain* longitudinal global (SLG) (Tabla 3). La ecocardiografía tridimensional (3D) es la modalidad ecocardiográfica de elección para la evaluación de la FEVI y los volúmenes cardíacos^{54,75-79}. Cuando la ecocardiografía 3D no sea factible (porque no esté disponible o tenga una calidad insuficiente), se recomienda el método biplano de Simpson bidimensional (2D) modificado^{80,81}. En pacientes

con insuficiente calidad de imagen ETT se deben añadir agentes de contraste para mejorar la evaluación de la función y volúmenes VI cuando dos o más segmentos VI no puedan ser bien visualizados⁸². Alternativamente, se debe considerar la RMC (si está disponible) en sujetos con ventanas ecocardiográficas de mala calidad (Figura 8)^{14,72,83,84}. En el caso de que la ETT y la RMC no estén disponibles para la evaluación de la FEVI, se puede considerar la imagen nuclear con adquisición de sincronización múltiple (MUGA) como modalidad de tercera línea. El uso de MUGA debe evitarse siempre que sea posible por la exposición a la radiación y la incapacidad para obtener información adicional importante (por ejemplo, VP, PAP o SLG).

Se recomienda medir FEVI y SLG basales en todos los pacientes evaluados con ETT antes de iniciar el tratamiento oncológico cardiotoxico para estratificar el riesgo de TCV-RTC e identificar los cambios significativos durante el tratamiento^{8,64}. Es frecuente que se produzcan cambios en las condiciones de llenado durante la quimioterapia (por ejemplo, aumento de volumen por fluidos intravenosos [i.v.], pérdida de volumen debido a vómitos o diarrea, cambios en la presión arterial [PA] y la frecuencia cardíaca por dolor o estrés) que pueden afectar a los volúmenes cardíacos, FEVI y la cuantificación del SLG. Se recomienda la determinación de la PA sistémica en todas las ETT en reposo, ya que puede modificar las determinaciones de la función cardíaca, y debe quedar registrada en el informe de ETT. Un valor de FEVI basal en el límite (50-54 %) o reducido (<50 %) es un factor de riesgo de TCV-RTC futura para la mayoría de tratamientos oncológicos cardiotoxicos, especialmente con antraciclinas o trastuzumab^{12,24,74}. El aumento del volumen telediastólico VI basal indexado puede ser un predictor de episodios CV mayores (IC sintomática o muerte cardíaca) durante la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes con FEVI conservada⁸⁵.

Una FEVI normal no excluye la presencia de DC-RTC y los parámetros de deformación pueden detectar una alteración sistólica temprana con suficiente fiabilidad⁸⁶⁻⁸⁹. Se recomienda la determinación de SLG basal mediante *speckle tracking* (rastreo de marcas), usando tres perspectivas apicales⁹⁰, particularmente en pacientes con riesgo moderado y alto. El SLG basal puede predecir la DVI⁸⁹⁻⁹⁴ en pacientes que reciben antraciclinas y/o trastuzumab. Los valores de *strain* pueden estar sujetos a variabilidad entre proveedores⁹⁵, por lo que se recomienda realizar las determinaciones seriadas de SLG usando la misma máquina/software para cada paciente. Un cambio medio de SLG de 13,6% ha demostrado predecir una caída futura en la FEVI con un límite superior del 95% para reducción de 15%⁹³. El valor umbral de 15% mejora la especificidad y, por lo tanto, es el valor que se recomienda para la monitorización del SLG durante el tratamiento del cáncer. Se ha descrito que el *strain* circunferencial global⁹⁶ identifica pacientes con riesgo de DC-RTC, pero los datos disponibles siguen siendo insuficientes para recomendar su uso en la práctica de rutina. La función diastólica VI basal puede asociarse con un riesgo pequeño de disfunción sistólica subsiguiente, especialmente durante el tratamiento con antraciclinas y trastuzumab, aunque la evidencia no es consistente^{97,98}. La tomografía computarizada (TC) torácica o la RMC pueden ser de ayuda para identificar ECV subclínica, como presencia de calcio intracoronario o masas intracardíacas, en imágenes de rutina fácilmente disponibles realizadas para establecer el estadio del cáncer⁹⁹.

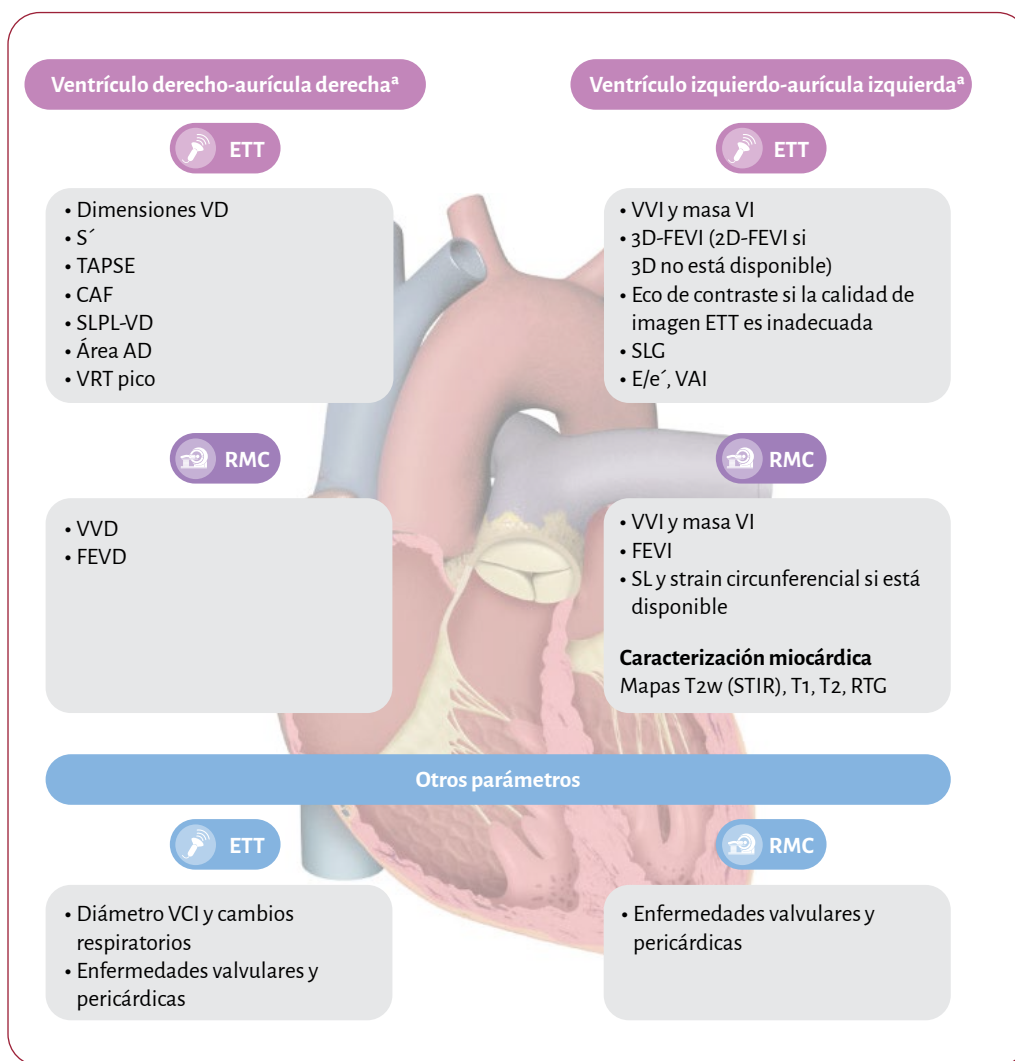


Figura 8. Parámetros recomendados de ecocardiografía transtorácica y resonancia magnética cardíaca para la evaluación de pacientes con cáncer. 2D, bidimensional; 3D, tridimensional; AD, auricular derecho; CAF, cambio de área fraccional; E, velocidad diastólica temprana del flujo de entrada mitral obtenida por onda de pulso; e', velocidad diastólica temprana del anillo mitral obtenida por imagen Doppler tisular; Eco, ecocardiografía; ETT, ecocardiografía transtorácica; FEVD, fracción de eyección ventricular derecha; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; PA, presión arterial; RMC, resonancia magnética cardíaca; RTG, realce tardío de gadolinio; s', velocidad sistólica del anillo tricuspídeo obtenida por imagen Doppler tisular; SL, *strain* longitudinal; SLG, *strain* longitudinal global; SLPL, *strain* longitudinal de la pared libre; STIR, recuperación de inversión de tau corta; TAPSE, excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo; VAI, volumen auricular izquierdo; VCI, vena cava inferior; VD, ventricular derecho; VI, ventricular izquierdo; VVI, volumen ventricular izquierdo; VVD, volumen ventricular derecho; VRT, velocidad de regurgitación tricuspídea. ^aLos cambios en la PA sistémica y las condiciones de llenado pueden modificar las mediciones de la función cardíaca.

En el contexto de la prevención secundaria, o de pacientes con signos y síntomas de ECV previa, se debe iniciar la evaluación con una ETT integral⁷³. Esta aproximación permite obtener una evaluación basal similar a la que se hace en el contexto de la prevención primaria y al mismo tiempo, sirve para determinar la gravedad de la ECV subyacente. En el caso de que las imágenes ETT sean de mala calidad o no puedan interpretarse, o si se identifica una ECV específica (por ejemplo, miocardiopatía hipertrófica), se debe considerar la RMC para la evaluación ulterior del riesgo.

Se deben realizar pruebas de imagen funcional para la isquemia miocárdica (incluida la ecocardiografía de estrés, RMC con

perfusión o imagen nuclear de perfusión miocárdica) para valorar la presencia de isquemia en pacientes sintomáticos (angina estable, disnea discapacitante) cuando exista sospecha clínica de enfermedad arterial coronaria (EAC), especialmente antes del uso de los tratamientos oncológicos asociados con toxicidad vascular (por ejemplo, fluoropirimidinas, VEGFi, *locus* del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson [BCR-ABL], inhibidores de la tirosinasa [TKI]). En pacientes con una probabilidad de EAC previa a la prueba entre baja y moderada, la ACTC es una modalidad alternativa robusta de alta sensibilidad para descartar la presencia de EAC obstructiva^{100,101}.

Tabla 4 de recomendaciones. Recomendaciones sobre las modalidades de imagen cardíaca en pacientes con cáncer

General	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la ecocardiografía como modalidad de primera línea para la evaluación de la función cardíaca en los pacientes con cáncer ^{4,12,54,94} .	I	C
Se recomienda la ecocardiografía 3D como modalidad ecocardiográfica de elección para medir la FEVI ^{77-79,89} .	I	B
Se recomienda SLG en todos los pacientes con cáncer que se sometan a ecocardiografía cuando esté disponible ^{75,80,81,89,90,92,93,102,103} .	I	C
Se debe considerar la RMC para la evaluación de la función cardíaca cuando la ecocardiografía no esté disponible o no sea concluyente ^{83,104,105} .	IIa	C
Se puede considerar la MUGA cuando la ETT no sea diagnóstica y la RMC no esté disponible ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ .	IIb	C
Imagen cardíaca basal antes de iniciar tratamientos potencialmente cardiotoxicos^c		
Se recomienda ETT integral basal en todos los pacientes oncológicos con riesgo de toxicidad CV alto y muy alto antes de iniciar el tratamiento del cáncer ^{d,54} .	I	C

3D, tridimensional; CV, cardiovascular; ETT, ecocardiografía transtorácica; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; MUGA, imagen nuclear con adquisición de sincronización múltiple; RMC, resonancia magnética cardíaca; SLG, *strain* longitudinal global; TCv-RTC, toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLas recomendaciones específicas para la imagen CV basal en pacientes oncológicos con riesgo bajo o moderado de TCv-RTC se enumeran en el Apartado 5.

^dExcepto los pacientes asintomáticos remitidos a terapia del *locus* del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson (BCR-ABL) en los que se debe considerar ETT basal (véase la Figura 7 y el Apartado 5.5.5).

4.6. Evaluación de la capacidad cardiopulmonar

La prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP) máximo evalúa la capacidad integral del sistema CV para transportar oxígeno y sus-
tratos energéticos al músculo esquelético durante el ejercicio¹⁰⁹, lo

que se describe como *fitness* (capacidad) cardiorrespiratorio (FCR). La PECP puede proporcionar una evaluación más global de la salud CV que otras exploraciones complementarias. El FCR derivado de la PECP (normalmente medido como la velocidad máxima del consumo de oxígeno^{110,111} o equivalentes metabólicos^{111,112} durante el ejercicio) es uno de los predictores más robustos de la salud CV y la longevidad^{113,114}, y mejora la clasificación del riesgo¹¹⁵⁻¹²¹. La evidencia del valor de la PECP antes del tratamiento está limitada a la estratificación del riesgo preoperatorio, especialmente para pacientes con cáncer de pulmón¹²², colon¹²³ y recto¹²⁴. Se desconoce si la PECP realizada antes de iniciar el tratamiento oncológico cardiotoxico tiene valor pronóstico sobre los episodios CV futuros.

4.7. Evaluación del riesgo cardiovascular antes de la cirugía del cáncer

La cirugía del cáncer sigue siendo la modalidad de tratamiento principal para muchos tipos de cáncer. Los equipos de cardio-oncología deben participar en la estratificación del riesgo CV preoperatorio para identificar y proporcionar un manejo y vigilancia adecuados de los posibles factores de riesgo⁵.

En pacientes sometidos a cirugía oncológica, las complicaciones cardíacas perioperatorias están determinadas por los factores de riesgo relacionados con el paciente, tipo de tumor, tratamientos oncológicos concomitantes y riesgo quirúrgico esperado. Para garantizar una cirugía oncológica segura, las consultas deben dirigirse a: (1) pacientes con ECV importante o sintomática previa; (2) pacientes con riesgo de toxicidad CV alto y muy alto, de acuerdo con las herramientas de evaluación de riesgo basal HFA-ICOS², cuando esté previsto un tratamiento oncológico adyuvante (postoperatorio); y (3) pacientes que han recibido terapia neoadyuvante (antes de la cirugía) contra el cáncer que es potencialmente cardiotoxica. La evaluación clínica preoperatoria no debe retrasar la cirugía. Las pruebas complementarias requeridas para los pacientes incluidos en los grupos 1 y 2 deben seguir las recomendaciones de las guías ESC²⁵. Sin embargo, en los pacientes del grupo 3, la evaluación preoperatoria debe estar encaminada a confirmar que no se han producido episodios relevantes durante la monitorización CV (Apartado 5). La Tabla 6 resume los factores que podrían influir en el riesgo perioperatorio durante la cirugía del cáncer.

Tabla 6. Factores que podrían influir en el riesgo perioperatorio durante la cirugía oncológica y estrategias preventivas

	Factores que pueden influir en el riesgo perioperatorio durante la cirugía del cáncer	Estrategias preventivas
Factores relacionados con el paciente	<ul style="list-style-type: none"> Factores de riesgo del estilo de vida: tabaquismo, obesidad, hábitos sedentarios FRCV mal controlados: hipertensión, DM ECV previa, incluida TCv-RTC Tratamientos cardiovasculares que aumentan el riesgo de sangrado perioperatorio (antiplaquetarios y anticoagulantes) Historia de cáncer previo Tipo de cáncer actual, estadio y localización 	<ul style="list-style-type: none"> Manejo óptimo de FRCV y ECV (Apartado 5) Optimizar las estrategias preventivas de TEV y TEA (Apartado 6)
Tratamiento neoadyuvante del cáncer	<ul style="list-style-type: none"> Tratamientos oncológicos cardiotoxicos neoadyuvantes (véase Apartado 5; especialmente quimioterapia con antraciclinas y/o, ICI, VEGFi, fluoropirimidinas y RT torácica) Tratamientos del cáncer que aumentan el riesgo de sangrado perioperatorio (VEGFi, inhibidores de BTK) Trombocitopenia causada por el tratamiento del cáncer 	<ul style="list-style-type: none"> Garantizar una monitorización CV óptima del tratamiento neoadyuvante (Apartado 5) Optimizar las estrategias preventivas de TEV y TEA (Apartado 6)

BTK, tirosinasa de Bruton; CV, cardiovascular; DM, diabetes *mellitus*; ECV, enfermedad cardiovascular; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; ICI, inhibidores del punto de control inmunitario; RT, radioterapia; TCv-RTC, toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer; TEA, tromboembolia arterial; TEV, tromboembolia venosa; VEGFi, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular.

4.8. Pruebas genéticas

Los estudios de asociación de genes candidatos y genoma completo han identificado 40 genes candidatos y polimorfismos de un solo nucleótido asociados con la disfunción cardíaca relacionada con antraciclina^{37,126–128}. Cabe señalar a partir del uso de la inmunoterapia, que los genes de la línea germinal pueden no ser las únicas predisposiciones genéticas a la TCV-RTC. Un estudio de pacientes con miocarditis asociada a ICI identificó que las poblaciones de células T clonales selectivas que se infiltraban en el miocardio eran idénticas a las presentes en los tumores y el músculo esquelético, y los estudios de secuenciación de ácido ribonucleico revelaron la expresión de genes específicos del corazón en el tumor¹²⁹, lo que plantea la intrigante posibilidad de que las mutaciones somáticas en el propio tumor puedan contribuir a la TCV-RTC. Se puede consultar la lista de variantes genéticas asociadas con ECV durante el tratamiento oncológico, recientemente revisada³⁸, en los Datos Complementarios (Tabla S9).

Actualmente no se recomienda el uso rutinario de pruebas genéticas para la evaluación del riesgo de TCV-RTC antes del inicio del tratamiento del cáncer. En el futuro, el enfoque genético personalizado podría ayudar a definir la susceptibilidad individual a la ECV en pacientes con cáncer, aunque se requiere más investigación para ello.

5. PREVENCIÓN Y MONITORIZACIÓN DE LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DURANTE EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

5.1. Principios generales

El riesgo de TCV-RTC puede variar dependiendo del tipo y estadio de cáncer, los fármacos antitumorales y sus dosis, así como las comorbilidades subyacentes. Cierta combinación de terapias (fármaco-fármaco o fármaco-radiación) puede tener un efecto tóxico sinérgico sobre el corazón, dependiendo de la pauta de los tratamientos (secuencial o concomitante) y las comorbilidades previas. La fisiopatología de la TCV-RTC sobrepasa los objetivos de esta guía y ha sido ampliamente revisada en el libro de texto CardioMed de la ESC¹³⁰.

La ECV y el cáncer comparten algunos factores de riesgo modificables y no modificables (Figura 3)^{4,131,132}. El primer paso debe ser la optimización de los hábitos de vida, dejar de fumar, restringir el consumo de alcohol a un máximo de 100 g por semana y mantener una actividad física adecuada³⁰. La prescripción de ejercicio parece ser una estrategia prometedora para contrarrestar los efectos secundarios del tratamiento oncológico; se pueden prescribir distintos tipos de entrenamiento durante la terapia del cáncer, de acuerdo con las características individuales del paciente¹³³. Un estilo de vida saludable disminuye el riesgo de cáncer, ECV y la transición desde un cáncer diagnosticado a una ECV ulterior^{134,135}.

Un FCR pobre se asocia con mayor prevalencia de TCV-RTC aguda y crónica, y el ejercicio tiene un impacto positivo sobre el FCR durante la quimioterapia, aunque según los resultados de un metanálisis reciente, la capacidad del ejercicio para prevenir la DC-RTC es incierta^{136,137}. Los FRCV deben corregirse con un tratamiento intensivo de la hipertensión arterial¹³⁸, DM¹³⁹ y dislipemia¹⁴⁰, y la ECV subyacente y comorbilidades modificables deben manejarse siguiendo las recomendaciones de la Guía ESC 2021 sobre prevención de la ECV en la práctica clínica (Figura 9)¹⁹.

Se debe prestar una atención especial a la polimedicación que se observa frecuentemente en los pacientes con cáncer, tratando de

reducir el uso de fármacos que puedan interferir con los tratamientos oncológicos a los indispensables, y realizando un control activo de sus efectos CV secundarios y las interacciones farmacológicas¹⁴¹. Se deben corregir los desequilibrios electrolíticos como la hipokalemia e hipomagnesemia. El plan de manejo del riesgo CV se debe compartir con el equipo de oncólogos especialistas, los médicos de atención primaria y el paciente, con el fin de coordinar las estrategias de tratamiento.

5.2. Estrategias de prevención primaria

La prevención primaria de la TCV-RTC tiene como objetivo evitar o reducir el desarrollo de daño CV secundario al tratamiento oncológico en pacientes sin ECV^{12,142} y se debe basar en un enfoque de equipo multidisciplinar (EMD) formado por oncólogos y cardiólogos para el manejo de los pacientes complejos con cáncer y múltiples comorbilidades^{4,21,22,43,143,144}.

5.2.1. Prevención primaria de la toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer durante la quimioterapia con antraciclina

Los tratamientos neurohormonales durante la quimioterapia con antraciclina (con o sin tratamiento ulterior con trastuzumab) han reducido el riesgo de disminución de la FEVI durante el seguimiento en diversos ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) (Datos Complementarios, Tabla S10)^{145–154}. Algunos metanálisis recientes que han incluido pacientes oncológicos tratados con quimioterapia con antraciclina y terapias dirigidas a HER2 han documentado que los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, bloqueadores beta y antagonistas del receptor de mineralocorticoides tienen un beneficio significativo en la prevención de la reducción de FEVI, aunque no se han demostrado diferencias estadísticas en la incidencia de IC franca u otros resultados clínicos (Datos Complementarios, Tabla S11)^{155–160}. Esto puede ser debido, en parte, al hecho de que la mayoría de estudios clínicos han incluido pacientes con un riesgo basal de DC-RTC bajo, por lo que será necesario llevar a cabo ECA de mayor tamaño en poblaciones de riesgo alto.

Desde la perspectiva oncológica, se han investigado algunas estrategias, como manejar la toxicidad relacionada con las antraciclina mediante el ajuste del tiempo de infusión y la dosis¹⁶¹. El dexrazoxano y las antraciclina liposomales están aprobadas actualmente para el tratamiento de pacientes con riesgo alto y muy alto de DC-RTC o que ya han recibido dosis acumuladas elevadas de antraciclina^{158,162–167}. El dexrazoxano es protector contra la DC-RTC inducida por antraciclina. Actualmente, el dexrazoxano está formalmente aprobado para pacientes adultos con CM metastático o avanzado que ya han recibido una dosis acumulada mínima de 300 mg/m² de doxorubicina o equivalente (Tabla 5; Datos Complementarios, Tabla S12)¹⁶³. En la práctica clínica, se debe considerar la infusión de dexrazoxano (el cociente de dosis dexrazoxano/doxorubicina es 10/1; por ejemplo, 500 mg/m² dexrazoxano por 50 mg/m² doxorubicina), al menos 30 min antes de cada ciclo de antraciclina, en pacientes adultos con cáncer programados para recibir una dosis acumulada total elevada de antraciclina para un tratamiento curativo, y en pacientes con riesgo alto y muy alto de DC-RTC (incluidos aquellos con IC previa o FEVI entre baja y normal o reducida) en los que la quimioterapia con antraciclina se considera indispensable¹⁶³.

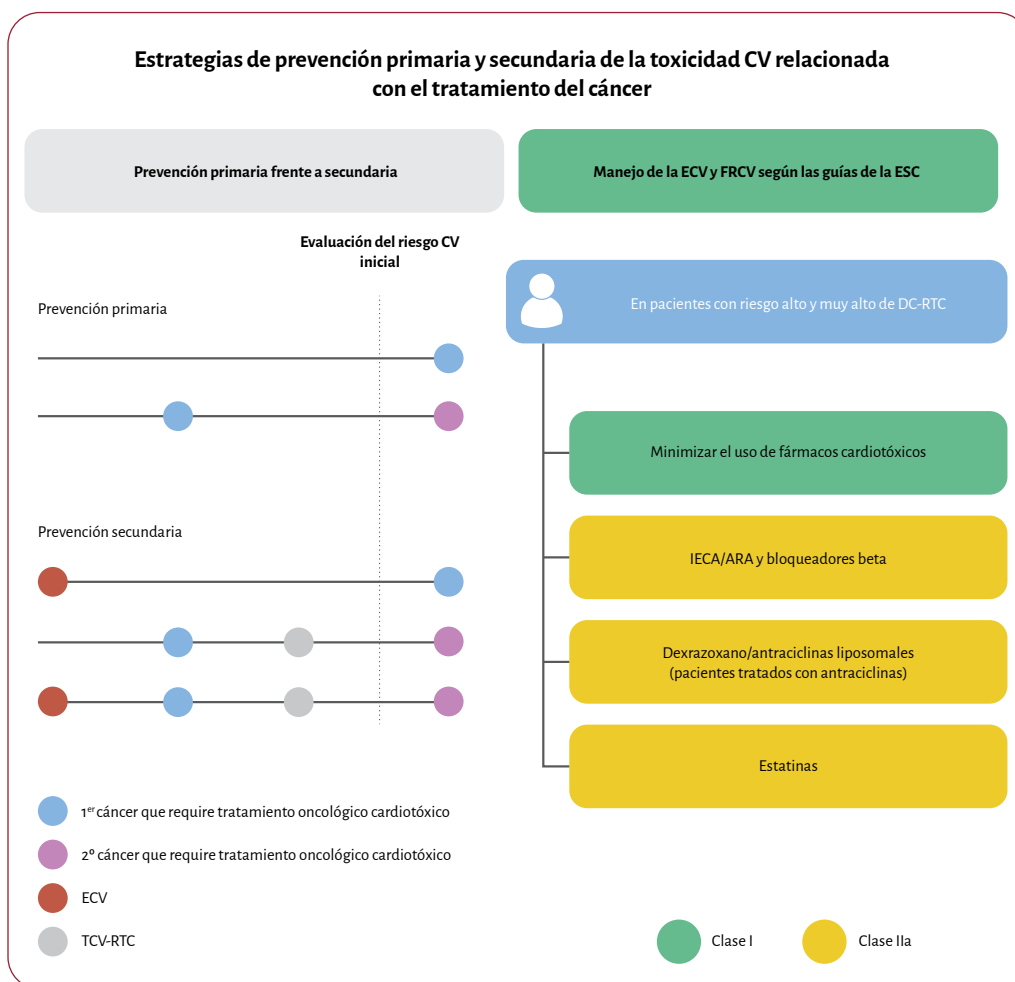


Figura 9. Prevención primaria y secundaria de la toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer. ARA, antagonistas del receptor de angiotensina II; CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer; ECV, enfermedad cardiovascular; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; TCV-RTC, toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer.¹²El panel izquierdo muestra ejemplos de cinco definiciones de estrategias de prevención primaria o secundaria según la ECV y/o TCV-RTC previas. El panel derecho describe algunas estrategias generales para paliar la TCV-RTC en pacientes con riesgo alto y muy alto de DC-RTC.

La doxorubicina liposomal pegilada y no pegilada^{164,165,168} modifica las propiedades farmacocinéticas y la distribución tisular sin comprometer su eficacia antitumoral. La doxorubicina liposomal pegilada y no pegilada se ha aprobado para el CM metastático, y la doxorubicina liposomal pegilada también se ha aprobado para el cáncer ovárico avanzado, el sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y el MM. En un metanálisis reciente de 19 ensayos clínicos, la doxorubicina liposomal ha demostrado ser menos cardiotoxica que la convencional, tanto en el contexto adyuvante como en el metastático¹⁶⁵. La daunorrubicina liposomal también está disponible en lugar de la daunorrubicina para los pacientes con leucemia aguda cuando hay DVI previa^{164,165}.

5.2.2. Prevención primaria de la toxicidad cardiovascular inducida por radiación

La prevención primaria del daño inducido por RT al sistema CV depende de los avances tecnológicos que permiten una orientación

más dirigida del haz de RT, lo que ayuda a mantener o aumentar la eficacia oncológica al tiempo que se reduce la TCV-RTC^{169,170}. Las técnicas modernas se esfuerzan por minimizar la dosis cardíaca media (DCM), ya sea modificando la distribución de la dosis (RT de intensidad modulada) o mediante el control respiratorio (activando o conteniendo la respiración)^{171,172}. El tratamiento de protones ofrece la posibilidad de disminuir aún más la exposición que reciben los órganos sanos circundantes¹⁷³. No obstante, la protección completa del corazón a la radiación no siempre es posible por la proximidad del tumor (por ejemplo, tumores pulmonares centrales, linfomas mediastínicos, irradiación de la cadena mamaria interna en el CM). En pacientes en los que la RT solo tenga un papel de consolidación y el riesgo de daño CV inducido por RT sea muy alto (por la presencia de factores de riesgo basales, por ejemplo), es el EMD quien debe considerar el riesgo/beneficio de la RT^{171,174}.

No hay tratamientos médicos que hayan demostrado prevenir la toxicidad CV inducida por RT. Uno de los componentes de la toxicidad CV inducida por RT es la aceleración de la EAC previa, por lo que se recomienda un control estricto de los FRCV.

Tabla 5 de recomendaciones. Recomendaciones para la prevención primaria de la toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el manejo de los FRCV de acuerdo con las indicaciones de la Guía de la ESC 2021 sobre prevención de la ECV en la práctica clínica antes ^c , durante y después del tratamiento del cáncer ¹⁹ .	I	C
Se debe considerar el dexrazoxano en pacientes adultos con cáncer con riesgo de toxicidad CV alto y muy alto cuando esté indicada la quimioterapia con antraciclinas ^{d,158} .	IIa	B
Se deben considerar las antraciclinas liposomales en pacientes adultos con cáncer con riesgo de toxicidad CV alto y muy alto cuando esté indicada la quimioterapia con antraciclinas ^{e,164,165,168} .	IIa	B
Se debe considerar el uso de IECA o ARA y bloqueadores beta recomendados para la IC ^f en la prevención primaria de pacientes con riesgo alto y muy alto que reciben antraciclinas y/o tratamientos anti-HER2 ^{g,145,150,155-157,159,160,175} .	IIa	B
Se debe considerar el uso de IECA o ARA y bloqueadores beta recomendados para la IC ^f en la prevención primaria de pacientes con riesgo alto y muy alto que reciben tratamientos oncológicos que pueden causar IC ^g .	IIa	C
Se debe considerar el uso de estatinas en la prevención primaria de pacientes adultos con cáncer con riesgo de toxicidad CV alto y muy alto ^{h,149,176-185} .	IIa	B

ARA, antagonistas del receptor de la angiotensina II; CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cardiovascular; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; RAF, fibrosarcoma de crecimiento acelerado; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HFA, *Heart Failure Association*; IC, insuficiencia cardiaca; ICOS, *International Cardio-Oncology Society*; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MEK, cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno; PI, inhibidores del proteasoma; VEGFi, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cSin retrasar los tratamientos del cáncer.

^dSegún la *European Medicine Agency*: ≥ 350 mg/m² doxorubicina o equivalente; según la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos: ≥ 300 mg/m² doxorubicina o equivalente.

^eVéase el Apartado 5.2.1 para el tipo específico de doxorubicina liposomal neoplasias malignas.

^fCarvedilol (bloqueador beta de elección para la protección CV si no hay contraindicaciones)¹⁸⁶, bisoprolol, succinato de metoprolol de liberación controlada/prolongada y nebivolol.

^gVEGFi y bevacizumab, inhibidor de RAF, inhibidor de MEK, IP, dasatinib, ponatinib y osimertinib.

^hSegún las herramientas HFA-ICOS de evaluación del riesgo (Apartado 4.1; Tabla 4).

5.3. Estrategias de prevención secundaria

La prevención secundaria se refiere a las intervenciones en pacientes que tienen una ECV previa, incluida TCV-RTC, y que desarrollan TCV-RTC emergente nueva durante el tratamiento oncológico. La ECV y las comorbilidades se deben tratar de forma óptima antes y durante la terapia oncológica, tal como se explica en los apartados previos. Se recomienda realizar evaluaciones clínicas regula-

res, exploraciones físicas e investigaciones CV (incluido ECG de 12 derivaciones, ETT y biomarcadores cardiacos) en pacientes que reciban tratamientos oncológicos cardiotoxicos específicos, con una frecuencia de vigilancia guiada por el riesgo inicial y la posibilidad de aparición de TCV-RTC nueva^{5,12,33,53,54,187-190}.

Tabla 6 de recomendaciones. Recomendación para la prevención secundaria de la toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el manejo de la ECV de acuerdo con las guías ESC correspondientes antes ^c , durante y después del tratamiento del cáncer.	I	C

ECV, enfermedad cardiovascular; ESC, Sociedad Europea de Cardiología.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cSin retrasar los tratamientos del cáncer.

5.4. Vigilancia cardiovascular durante el tratamiento del cáncer

Se recomienda una evaluación clínica cuidadosa y un examen físico durante el tratamiento del cáncer para detectar signos y síntomas tempranos de TCV-RTC. Se requiere monitorización ECG en pacientes con riesgo de arritmias cardiacas de acuerdo con los protocolos específicos de los fármacos.

5.4.1. Biomarcadores séricos cardiacos

Se debe usar la concentración de PN y cTn para el cribado y diagnóstico de DC-RTC durante el tratamiento oncológico y para guiar la terapia^{55,63,191-194}. La elevación de cTn y PN difiere según el tipo de tratamiento. Por lo tanto, un aumento de la concentración de biomarcadores debe ser interpretado en el contexto clínico del paciente (pauta del tratamiento oncológico y comorbilidades).

Es importante tener presente que no se han establecido valores de corte ni valores de referencia generalmente aceptados para los pacientes con cáncer o aquellos que reciben tratamientos oncológicos. Además, la concentración de PN y cTn puede variar dependiendo de los laboratorios y puede estar alterada por múltiples factores, incluida la edad, sexo, función renal, obesidad, infecciones y comorbilidades como la FA y la embolia pulmonar (EP)^{53,63,195-197}.

5.4.2. Imagen cardiaca

La imagen cardiaca desempeña un papel fundamental en la toma de decisiones clínicas durante el proceso del cáncer^{72,198}. Las técnicas de imagen (sobre todo la ecocardiografía avanzada y la RMC) facilitan el diagnóstico precoz y el manejo de la TCV-RTC^{22,54,94}. La frecuencia de monitorización de la imagen cardiaca debe adaptarse al riesgo basal calculado¹² y la presentación esperable de TCV-RTC⁵⁴. El tipo de técnica de imagen cardiaca debe basarse en la disponibilidad y experiencia local, y se recomienda usar la misma modalidad de imagen (por ejemplo, ETT-3D, ETT-2D, RMC) a lo largo de todo el tratamiento para disminuir la variabilidad intertécnica^{94,199,200}. La imagen cardiaca se debe realizar en cualquier momento si los pacientes que reciben tratamientos cardiotoxicos presentan síntomas cardiacos nuevos.

Las definiciones nuevas de DC-RTC se presentan en el Apartado 3¹. El reconocimiento precoz de la DC-RTC sintomática permite a los clínicos incorporar un tratamiento cardioprotector antes de que se produzca una disminución significativa de la FEVI, que puede ser o no reversible, y también disminuye el riesgo de interrupciones del tratamiento oncológico, que podrían afectar la supervivencia del paciente^{22,43,72,94}. Para el diagnóstico y manejo de la DC-RTC durante el tratamiento del cáncer, la ETT (incluida la evaluación 3D de FEVI y SLG) es la técnica de elección para detectar y confirmar una disfunción cardíaca^{72,83,93,102}. La evaluación del SLG es particularmente importante en pacientes con FEVI normal-baja para confirmar o descartar daño miocárdico asintomático²⁰¹. Se recomienda usar el mismo proveedor para analizar el SLG durante el tratamiento oncológico con el fin de comparar de forma más precisa los valores a lo

largo del tiempo⁷³. En este contexto, se ha sugerido que un cambio relativo en el SLG sea la herramienta óptima para identificar DC-RTC asintomática leve^{1,4,94}. Se han considerado diferentes valores umbral en las publicaciones recientes^{93,202,203}. Actualmente se recomienda usar como valor umbral una disminución relativa en el SLG >15% respecto al basal, ya que refleja el 95% del límite superior en un metanálisis de SLG para predecir una reducción significativa futura de la FEVI⁹³. El uso de un valor umbral de 15% permite maximizar la especificidad, minimizar el sobrediagnóstico de DC-RTC y guiar el tratamiento cardioprotector^{1,4,93}.

En los pacientes con imágenes ETT de mala calidad o cuando la ETT no sea diagnóstica, se debe considerar la RMC, incluida la RMC rápida codificada por *strain* cuando esté disponible^{105,204-206}. Se puede considerar la MUGA como modalidad de tercera línea.

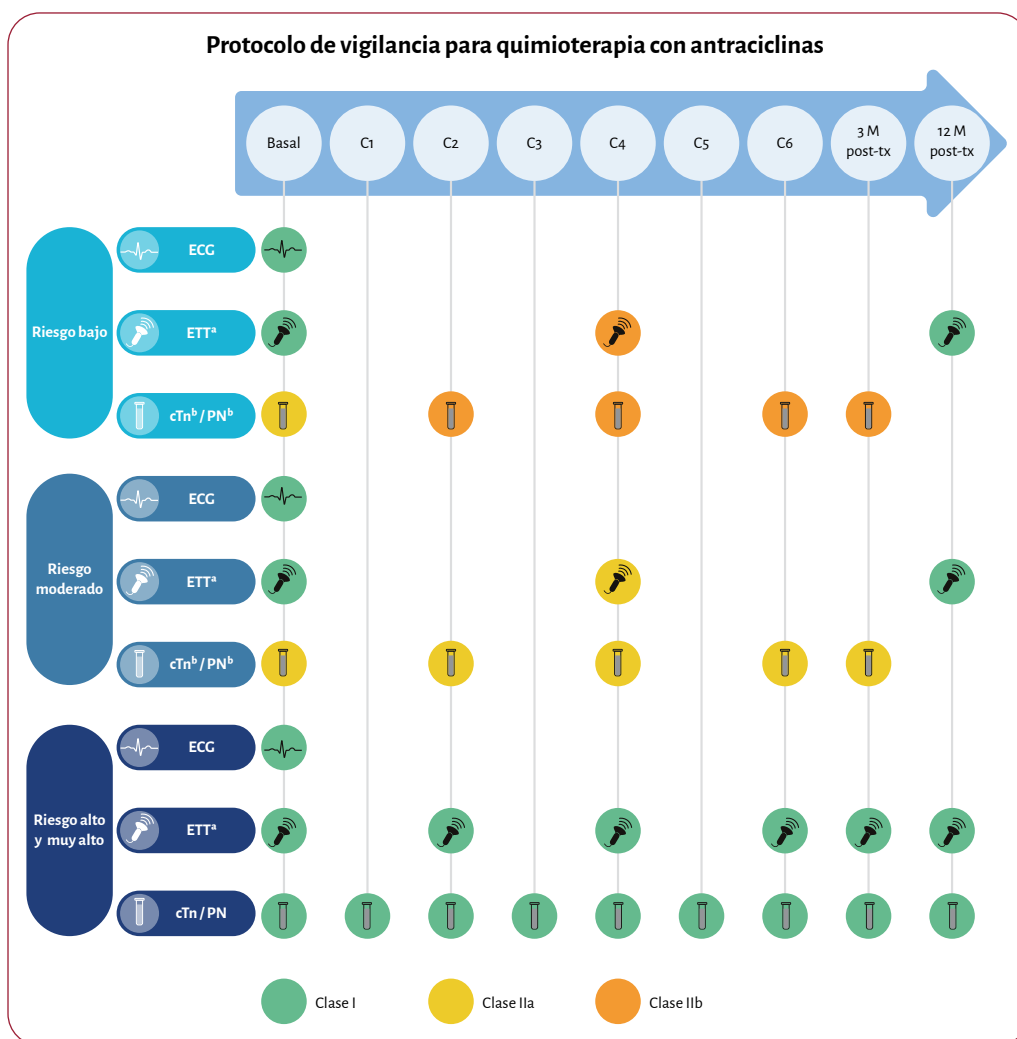


Figura 10. Monitorización de la toxicidad cardiovascular en pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas. cTn, troponina cardíaca; ECG, electrocardiograma; ETT, ecocardiografía transtorácica; M, meses; PN, péptidos natriuréticos; Q, ciclo de quimioterapia; tx, tratamiento. Lo ideal es hacer una determinación de biomarcadores y ETT antes del ciclo correspondiente de antraciclinas (C1-C6). ^aSe debe considerar la resonancia magnética cardíaca para la evaluación de la función cardíaca cuando la ETT no esté disponible o no sea diagnóstica. En pacientes de riesgo moderado, se debe considerar ETT después de una dosis acumulativa ≥ 250 mg/m² de doxorubicina o equivalente. En pacientes de riesgo bajo, se puede considerar ETT después de una dosis acumulativa ≥ 250 mg/m² de doxorubicina o equivalente. Se recomienda la determinación de PN y/o cTn en todos los pacientes con cáncer cuando dichos marcadores vayan a ser utilizados durante la monitorización del tratamiento. Se puede considerar la monitorización de cTn y PN cada dos ciclos durante la quimioterapia con antraciclinas y dentro de los primeros 3 meses después de finalizar el tratamiento en pacientes de riesgo bajo (Clase IIb, Nivel C). Se debe considerar la monitorización de cTn y PN cada dos ciclos durante la quimioterapia con antraciclinas y dentro de los primeros 3 meses después de finalizar el tratamiento en pacientes de riesgo moderado y en pacientes de riesgo bajo que reciben una dosis acumulativa ≥ 250 mg/m² de doxorubicina o equivalente (Clase IIa, Nivel C).

5.5. Protocolos de monitorización de la toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer

5.5.1. Quimioterapia con antraciclinas

La DC-RTC inducida por antraciclinas es un proceso acumulativo y dependiente de dosis que tiene un inicio variable y puede tener una presentación asintomática o sintomática⁴.

En la Figura 10 se resume el protocolo de monitorización recomendado durante el tratamiento con antraciclinas de acuerdo con el riesgo inicial de DC-RTC (Tabla 4). La evaluación clínica combinada con la determinación de biomarcadores cardiacos (cTn y PN) y ETT (incluida la FEVI-3D y el SLG cuando estén disponibles) permite identificar tanto la DC-RTC sintomática como la asintomática con un valor predictor negativo razonablemente alto. Este tema se ha revisado extensamente en dos documentos de posicionamiento recientes de la HFA^{53,54}. La clasificación de los pacientes según su riesgo de toxicidad CV inducida por antraciclinas ha permitido la aplicación temprana de estrategias preventivas personalizadas (Apartado 5.2.1)¹⁴. Los pacientes con ECV previa deberían ser manejados con un tratamiento médico basado en las recomendaciones de las guías^{14,19,207}.

Tabla 7 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante la quimioterapia con antraciclinas y en los primeros 12 meses después de la terapia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
ETT		
Se recomienda una ecocardiografía basal ^c en todos los pacientes con cáncer antes de iniciar la quimioterapia con antraciclinas ^{12,24,208–210} .	I	B
En todos los adultos que reciben quimioterapia con antraciclinas, se recomienda un ecocardiograma en los 12 meses posteriores a la finalización del tratamiento ²⁰⁸ .	I	B
En pacientes de riesgo alto o muy alto se recomienda una ecocardiografía cada dos ciclos y en los 3 meses posteriores a la finalización del tratamiento ^{24,208–210} .	I	C
En pacientes de riesgo moderado, se debe considerar una ecocardiografía adicional después de una dosis acumulada de ≥ 250 mg/m ² de doxorubicina o equivalente ⁷ .	IIa	C
En pacientes de riesgo bajo, se puede considerar una ecocardiografía adicional después de una dosis acumulada de ≥ 250 mg/m ² de doxorubicina o equivalente ⁷ .	IIb	C
Biomarcadores séricos cardiacos		
Se recomienda una determinación basal de PN y cTn en pacientes de riesgo alto y muy alto antes de iniciar la quimioterapia con antraciclinas ^{55,65,211} .	I	B
Se puede considerar la determinación basal de PN y cTn en pacientes de riesgo bajo y moderado antes de iniciar la quimioterapia con antraciclinas ²¹¹ .	IIa	C
Se recomienda la monitorización de cTn y PN antes de cada ciclo durante la quimioterapia con antraciclinas y a los 3 y 12 meses de la finalización del tratamiento en pacientes de riesgo alto y muy alto ^{55,175,211} .	I	B

Continúa

Se debe considerar la monitorización de cTn y PN cada dos ciclos durante la quimioterapia con antraciclinas y en los primeros 3 meses de la finalización del tratamiento en pacientes de riesgo moderado y pacientes de riesgo bajo que reciben una dosis acumulada ≥ 250 mg/m ² de doxorubicina o equivalente ^{55,59,212,213} .	IIa	C
Se puede considerar la monitorización de cTn y PN cada dos ciclos durante la quimioterapia con antraciclinas y en los primeros 3 meses de la finalización del tratamiento en pacientes de riesgo bajo ^{55,59,212,213} .	IIb	C

cTn, troponina cardíaca; ETT, ecocardiografía transtorácica; PN, péptidos natriuréticos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cSi la ecocardiografía no está disponible o no es diagnóstica, deben seguirse las recomendaciones generales sobre las modalidades de imagen cardíaca (véase el Apartado 4.5).

5.5.2. Terapias dirigidas a HER2

Las terapias dirigidas a HER2 son una parte crucial del tratamiento de las pacientes con CM invasivo positivas para HER2 tanto en el contexto precoz como el metastático. Los fármacos actualmente aprobados como terapia neoadyuvante y/o adyuvante son el trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina y neratinib. En el contexto metastático, se ha aprobado el uso de trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina, tucatinib y trastuzumab deruxtecan^{214–216}. El trastuzumab se puede usar también en pacientes con adenocarcinomas gástricos metastáticos que sobreexpresan HER2 en combinación con la quimioterapia basada en platino y capecitabina o 5-fluorouracilo (5-FU). Se sabe que los tratamientos anti-HER2 pueden producir DVI en hasta 15–20% de los pacientes e IC franca si no hay vigilancia o los pacientes son de riesgo alto y muy alto^{217–220}. Se recomienda una vigilancia de la función VI basada en la FEVI y SLG antes de iniciar el tratamiento dirigido a HER2 y cada 3 meses durante el mismo (Figura 11)²². No obstante, no se ha probado este algoritmo único en pacientes con riesgo bajo o alto y se recomienda una frecuencia mayor de evaluación (de acuerdo con la disponibilidad local) en pacientes de riesgo alto.

El uso de biomarcadores séricos cardiacos para identificar la DC-RTC está poco definido durante los tratamientos anti-HER2²¹⁷. Se puede considerar la determinación de cTn en pacientes con CM después de la quimioterapia con antraciclinas y antes del tratamiento con trastuzumab, ya que la cTn elevada identifica pacientes con mayor riesgo de DC-RTC inducida por trastuzumab. Las determinaciones seriadas de PN han resultado más sensibles que la cTn para predecir la disminución ulterior de FEVI durante el tratamiento con trastuzumab⁷⁴.

En el caso de pacientes que requieren quimioterapia adyuvante y terapia dirigida a HER2, el EMD puede considerar el uso de quimioterapia no antraciclínica según el riesgo de recidiva, riesgos cardiacos y la opinión del oncólogo responsable del tratamiento²¹⁷. Cuando sea necesario usar quimioterapia con antraciclinas en el contexto (neo)adyuvante, su uso secuencial (antraciclinas seguidas por taxanos y agentes anti-HER2) ha demostrado disminuir significativamente la incidencia de DC-RTC en varios ensayos clínicos sobre adyuvantes, comparado con el uso concomitante usado en los ensayos previos^{220–224}.

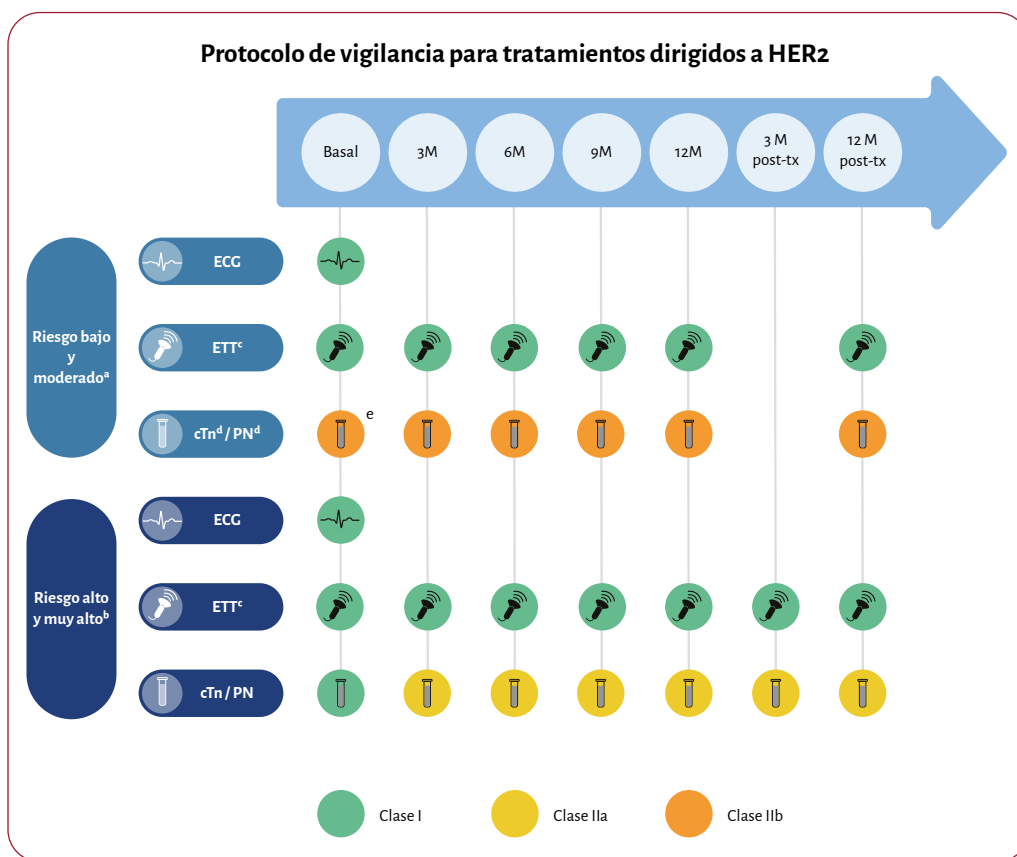


Figura 11. Monitorización de la toxicidad cardiovascular en pacientes que reciben tratamientos dirigidos al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. CMP, cáncer de mama precoz; cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascular; ECC, electrocardiograma; ETT, ecocardiografía transtorácica; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; M, meses; PN, péptidos natriuréticos; tx, tratamiento. Este protocolo se refiere a la monitorización de la toxicidad CV en pacientes que reciben terapias anti-HER2 coadyuvantes para la enfermedad no metastática o la enfermedad metastática en el primer año. Lo ideal es hacer una determinación de biomarcadores antes del ciclo correspondiente de trastuzumab. La ETT debe realizarse en la semana 2 o 3 de un ciclo de trastuzumab de 3 semanas. ^aEn pacientes con CM HER2+ de riesgo bajo que son asintomáticas y muestran una evaluación normal a los 3 meses, se puede considerar reducir la monitorización ETT a cada 4 meses (Clase IIb, Nivel C). En la enfermedad HER2 metastática de riesgo bajo y moderado, se puede reducir la vigilancia ETT a cada 6 meses después del primer año en pacientes asintomáticas con evaluación ETT normal (Clase I, Nivel C). ^bEn la enfermedad HER2 metastática de riesgo alto y muy alto, se puede considerar la monitorización ETT cada 2-3 ciclos dependiendo del riesgo absoluto y la disponibilidad local. ^cSe debe considerar la resonancia magnética cardiaca para la evaluación de la función cardiaca cuando la ETT no esté disponible o no sea diagnóstica. ^dSe recomienda la determinación de PN y/o cTn en todos los pacientes con cáncer cuando dichos marcadores vayan a ser utilizados durante la monitorización del tratamiento. ^eSe debe considerar la determinación de cTn en pacientes de riesgo bajo y moderado después de la quimioterapia con antraciclinas y antes de iniciar las terapias dirigidas a HER2 para la predicción del riesgo de toxicidad CV.

Tabla 8 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores dirigidos al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano y en los primeros 12 meses después de la terapia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
ETT		
Se recomienda una ecocardiografía basal ^c antes de iniciar un tratamiento dirigido a HER2 en todos los pacientes con cáncer ²²⁵ .	I	B
En pacientes que reciben tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes dirigidos a HER2, se recomienda una ecocardiografía cada 3 meses y en los primeros 12 meses tras la finalización del tratamiento ^{225,226} .	I	B

Continúa

En pacientes con CMP HER+ de riesgo bajo ^d que estén asintomáticas y tengan una evaluación normal a los 3 meses, se puede considerar reducir la monitorización a cada 4 meses.	IIb	C
En pacientes con CMP HER+ de riesgo alto y muy alto ^d , se debe considerar una monitorización ecocardiográfica más frecuente ^e durante el tratamiento.	IIa	C
En pacientes con enfermedad HER2+ metastática, se recomienda una ecocardiografía cada 3 meses durante el primer año; si el paciente permanece asintomático sin toxicidad CV, la vigilancia puede reducirse a cada 6 meses durante el tratamiento ulterior ^f .	I	C
En pacientes con enfermedad HER2+ metastática de riesgo alto y muy alto, se puede considerar una monitorización ecocardiográfica más frecuente ^e .	IIb	C

Continúa

Biomarcadores cardiacos		
Se recomienda determinación basal de PN y cTn en pacientes de riesgo alto y muy alto antes de iniciar el tratamiento dirigido a HER2 ^{227,228} .	I	C
En pacientes con CMP HER2+ de riesgo alto y muy alto ^{d,55} se debe considerar la monitorización de cTn y PN cada 2-3 ciclos durante el tratamiento y en los primeros 3 y 12 meses tras la finalización del mismo.	Ila	C
Se debe considerar la determinación basal de cTn en pacientes de riesgo bajo a moderado después de la quimioterapia con antraciclinas y antes de iniciar el tratamiento dirigido a HER2 ^{55,62} .	Ila	A
En pacientes con CMP HER2+ de riesgo bajo y moderado ^{d,55} se puede considerar la determinación basal de cTn y PN, cada 3 meses y a los 12 meses de la finalización del tratamiento.	Ilb	C

CM, cáncer de mama; CMP, cáncer de mama precoz; cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascular; ETT, ecocardiografía transtorácica; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; PN, péptidos natriuréticos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cSi la ecocardiografía no está disponible o no es diagnóstica, deben seguirse las recomendaciones generales sobre las modalidades de imagen cardiaca (véase el Apartado 4.5).

^dEstas recomendaciones también son aplicables para pacientes HER2+ con otros tipos de cáncer que no sean CM.

^eCada 2-3 ciclos dependiendo del riesgo absoluto y la disponibilidad local.

^fPacientes de riesgo bajo y moderado.

5.5.3. Fluoropirimidinas

Las fluoropirimidinas como el 5-FU y su profármaco oral capecitabina se usan principalmente para las neoplasias gastrointestinales (GI) y el CM avanzado. La TCV-RTC más frecuente es la angina de pecho, anomalías ECG isquémicas, hipertensión, síndrome de *tako-tsubo* (STT) e IM (incluso en pacientes con coronarias normales)^{1,4,10,43,229,230}; se han descrito otras TCV-RTC más raras, como la miocarditis, arritmias y toxicidad arterial periférica (fenómeno de Raynaud y accidente cerebrovascular isquémico)²³¹. La incidencia de isquemia miocárdica varía dependiendo de la dosis, la pauta y la ruta de administración y puede llegar a 10%²³². Entre los mecanismos que provocan isquemia miocárdica inducida por 5-FU están el vasoespasmio coronario y el daño endotelial²³³. El dolor torácico y los cambios ECG isquémicos suelen ocurrir durante el reposo (menos típicamente durante el esfuerzo) en cuestión de días de la administración del fármaco y algunas veces persisten incluso después de interrumpir el tratamiento. El riesgo de TCV-RTC aumenta notablemente en los pacientes oncológicos con EAC previa. Se recomienda un control intensivo de los FRCV modificables durante y después del tratamiento, de acuerdo con las indicaciones de la guía ESC 2021 sobre prevención de la ECV en la práctica clínica¹⁹. Está indicado realizar ETT basal en los pacientes con historia de ECV sintomática para confirmar la presencia de anomalías de la motilidad de la pared previas o

DVI. Se puede considerar el cribado de EAC en pacientes seleccionados con riesgo alto y muy alto antes de la administración de estos fármacos y de acuerdo con los protocolos locales y las recomendaciones vigentes^{12,234,235}.

Tabla 9 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con fluoropirimidinas

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda una evaluación del riesgo CV inicial que incluya determinación de PA, ECG, perfil lipídico, cuantificación de HbA1c y SCORE2/ SCORE2-OP ^c o equivalente ¹⁹ antes de iniciar el tratamiento con fluoropirimidinas.	I	C
Se recomienda ecocardiograma basal en pacientes con historia de ECV sintomática antes de iniciar el tratamiento con fluoropirimidinas.	I	C
Se puede considerar el cribado de EAC ^d en pacientes con riesgo alto y muy alto de EAC ^c antes del tratamiento con fluoropirimidinas.	Ilb	C

CV, cardiovascular; EAC, enfermedad arterial coronaria; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; HbA1c, glucohemoglobina; PA, presión arterial; SCORE2, *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; SCORE2-OP, *Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Estratificación del riesgo CV según SCORE2 (<70 años) o SCORE2-OP (≥70 años): <50 años: riesgo bajo <2,5%; riesgo moderado de 2,5% a <7,5%; riesgo alto ≥7,5%; 50–69 años: riesgo bajo <5%; riesgo moderado de 5% a <10%; riesgo alto ≥10%; ≥70 años: riesgo bajo <7,5%; riesgo moderado de 7,5% a <15%; riesgo alto ≥15%

^dSegún la ECV previa y los protocolos locales²³⁴.

5.5.4. Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular

La activación aberrante de las cinasas desempeña un papel crítico tanto en el desarrollo de numerosos tipos de cáncer como en la homeostasis metabólica y CV. La inhibición de las vías de señalización de VEGF se consigue con anticuerpos monoclonales (administrados por vía i.v.) dirigidos contra el VEGF circulante y con moléculas pequeñas de TKI (administradas oralmente) dirigidas contra los receptores de VEGF²³⁶. Los VEGFi se usan para el tratamiento de numerosos tipos de cáncer, incluido el cáncer renal, tiroideo y los carcinomas hepatocelulares. No obstante, su uso se asocia con un amplio espectro de complicaciones CV, incluida la hipertensión, IC, prolongación del intervalo QTc y episodios vasculares agudos (Figura 12)^{131,237–240}. Puede ser un desafío evaluar el pronóstico de los pacientes que experimentan efectos secundarios CV graves porque estos medicamentos se usan a menudo en pacientes con cáncer avanzado. El objetivo debe ser continuar el tratamiento con VEGFi lo más posible e iniciar u optimizar el tratamiento CV si está indicado.

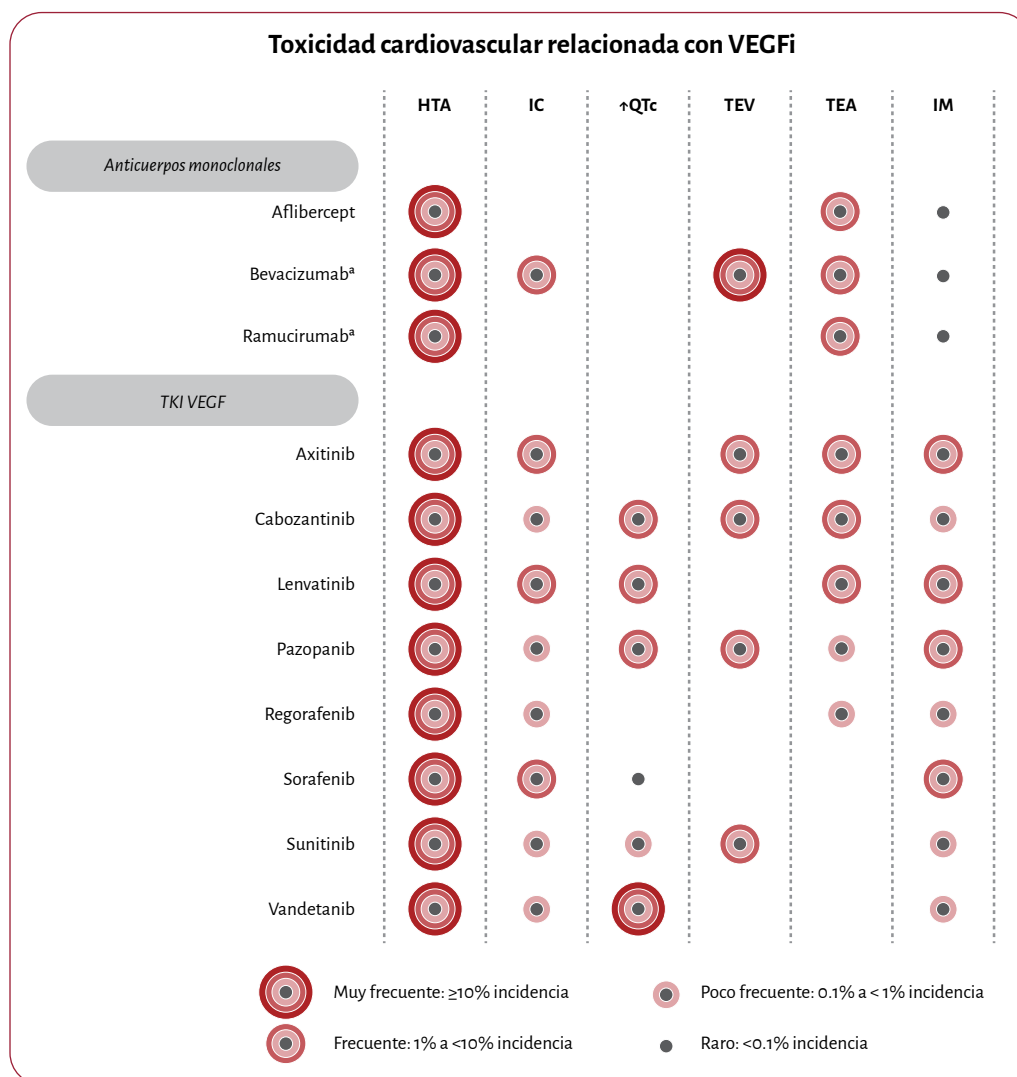


Figura 12. Toxicidad cardiovascular relacionada con los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular. EMA, *European Medicines Agency*; FDA, *Food and Drug Administration*; HTA, hipertensión; IC, insuficiencia cardiaca; IM, infarto de miocardio; MedDRA, diccionario médico para actividades reguladoras; ↑QTc, prolongación de QT corregido; TEA, tromboembolia arterial; TEV, tromboembolia venosa; TKI, inhibidores de la tirosinasa; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular; VEGFi, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular. Las reacciones adversas notificadas en múltiples ensayos clínicos o durante el uso posterior a la comercialización se enumeran por SOC (*system organ class*) (en MedDRA) y frecuencia. Se ha dejado un espacio en blanco cuando la frecuencia no se conoce o no puede calcularse a partir de los datos disponibles. ^aBevacizumab: frecuencia de hipertensión de 5–42% (EMA); 60–77% de los pacientes que han recibido bevacizumab en combinación con erlotinib. La hipertensión previa se debe controlar adecuadamente antes de iniciar el tratamiento. Ramucirumab: frecuencia de hipertensión de 16–26% (EMA/FDA); en combinación con erlotinib, la incidencia de hipertensión fue de 24–45%. Los pacientes con hipertensión no controlada fueron excluidos de los estudios clínicos. Figura desarrollada a partir de la información de prescripción de la EMA²⁵² y la FDA²⁵³.

La hipertensión es un efecto de clase y es el efecto adverso más frecuente asociado con VEGFi. Aparece en horas o días, es dependiente de dosis y suele revertirse después de la interrupción del tratamiento con VEGFi^{131,239,241–243}. El riesgo es mayor en pacientes con hipertensión previa o ECV previa, tratamiento previo con antraciclinas, edad avanzada, historia de tabaquismo, hiperlipidemia y/o obesidad (Tabla 4)^{4,244}. La DVI y la IC aparecen en una minoría de los pacientes incluidos en los ECA,²⁴⁵ pero se han descrito más frecuentemente en la práctica clínica²⁴⁶ y suelen ser reversibles²⁴⁷. La aparición de episodios arteriales agudos (disección aórtica, accidentes cerebrovasculares, trombosis arterial, episodios coronarios agudos, vasoespasmos) y la tromboembolia venosa (TEV) también pueden complicar el tratamiento con VEGFi²⁴⁸.

Se ha descrito prolongación del intervalo QTc con el sunitinib, sorafenib y vandetanib²⁴⁹, aunque raramente se ha relacionado con episodios arrítmicos graves, excepto con el vandetanib²⁵⁰. Algunos TKI de molécula pequeña (por ejemplo, sorafenib y sunitinib) pueden producir FA²⁵¹ e IC^{43,129,247}.

La evaluación del riesgo CV basal incluye el examen clínico, la determinación de PA y un ECG con determinación de QTcF basal (véase el Apartado 4)²⁰. La PA debería controlarse antes de iniciar el tratamiento con VEGFi, especialmente en pacientes con hipertensión conocida. Se recomienda ETT basal para pacientes con riesgo alto y muy alto¹⁴. Los pacientes con función VI alterada y/o los que tienen riesgo alto o muy alto de desarrollar IC deberían derivarse a un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento con VEGFi¹⁴.

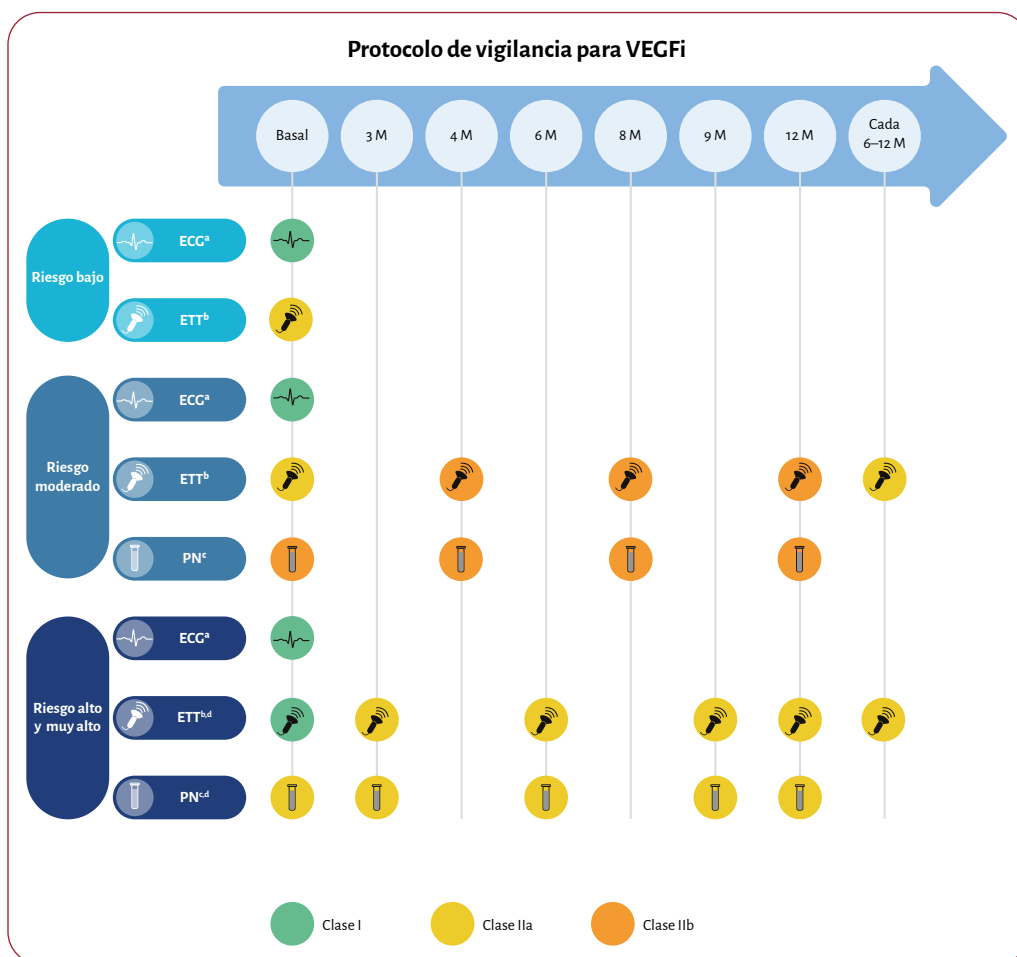


Figura 13. Monitorización de la toxicidad cardiovascular en pacientes que reciben inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular. ECG, electrocardiograma; ETT, ecocardiografía transtorácica; M, meses; PN, péptidos natriuréticos; QTc, intervalo QT corregido; VEGFi, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular. ^aPara pacientes tratados con VEGFi que tengan riesgo moderado o alto de prolongación QTc (Clase I, Nivel C) se recomienda ECG mensual durante los primeros 3 meses y posteriormente cada 3-6 meses (Apartado 6.4). Considerar ECG dos semanas después del inicio del tratamiento para pacientes de riesgo alto e iniciar una monitorización nueva en caso de aumento de la dosis (véase Apartado 6.4.2). ^bSe debe considerar la resonancia magnética cardiaca para la evaluación de la función cardiaca cuando la ETT no esté disponible o no sea diagnóstica. ^cSe recomienda la determinación de PN en todos los pacientes con cáncer cuando dichos marcadores vayan a ser utilizados durante la monitorización del tratamiento. ^dSe debe considerar ETT y PN a las 4 semanas desde el inicio del tratamiento en pacientes de riesgo muy alto.

Está indicado monitorizar a todos los pacientes tratados con VEGFi durante y después del tratamiento mediante un seguimiento clínico estrecho usando ECG seriados, biomarcadores y ecocardiografía. La identificación precoz de la hipertensión y su tratamiento son esenciales para prevenir otras complicaciones CV, especialmente IC. Se recomienda un control domiciliario diario de la PA durante el primer ciclo, después de cada aumento de dosis del tratamiento oncológico y cada 2-3 semanas posteriormente^{138,254,255}. Cuando se suspende el tratamiento con VEGFi, se debe anticipar una caída de la PA y se debe reducir y/o interrumpir el tratamiento antihipertensivo (Apartado 6). En los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QTc, se recomienda el control regular del intervalo QTc después de un aumento de dosis, siempre que se incluyan otros agentes que prolongan el intervalo QTc o cuando aparezca un desequilibrio electrolítico (Apartado 6). Se deben hacer cribados regulares de los síntomas y signos clínicos de IC en los pacientes que reciben tratamiento con VEGFi. La determinación regular de PN y la ecocardiografía pueden ser útiles

para la detección de la DC-RTC, aunque hay poca evidencia al respecto (Figura 13)^{138,254,255}.

Tabla 10 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Monitorización PA		
Se recomienda la determinación de la PA en cada visita clínica para los pacientes tratados con VEGFi, bevacizumab o ramucirumab.	I	C
Se recomienda el control domiciliario diario de la PA para los pacientes tratados con VEGFi durante el primer ciclo, después de cada aumento de la dosis de VEGFi y posteriormente cada 2-3 semanas.	I	C

Continúa

Monitorización ECG		
En pacientes tratados con VEGFi que tengan un riesgo moderado o alto de prolongación de QTc, se recomienda la monitorización QTc ^c mensual durante los primeros 3 meses y posteriormente cada 3-6 meses ^d .	I	C
Ecocardiografía		
Se recomienda una ecocardiografía basal en pacientes de riesgo alto o muy alto tratados con VEGFi o bevacizumab.	I	C
Se debe considerar la ecocardiografía basal en pacientes de riesgo bajo o moderado tratados con VEGFi o bevacizumab.	Ila	C
Se puede considerar la ecocardiografía cada 4 meses durante el primer año en pacientes de riesgo moderado que reciben VEGFi o bevacizumab.	Ilb	C
Se debe considerar la ecocardiografía cada 3 meses durante el primer año en pacientes de riesgo alto y muy alto que reciben VEGFi o bevacizumab ^e .	Ila	C
Se debe considerar la ecocardiografía cada 6-12 meses en pacientes oncológicos de riesgo moderado y alto que requieran un tratamiento prolongado con VEGFi.	Ila	C
Biomarcadores cardíacos		
Se puede considerar la determinación basal de PN y posteriormente cada 4 meses durante el primer año en pacientes de riesgo moderado que reciben VEGFi.	Ilb	C
Se debe considerar la determinación basal de PN, a los 4 meses del inicio del tratamiento y posteriormente cada 3 meses durante el primer año en pacientes de riesgo alto y muy alto que reciben VEGFi.	Ila	C

ECG, electrocardiograma; PA, presión arterial; PN, péptidos natriuréticos; QTc, intervalo QT corregido; QTcF, intervalo QT corregido usando la fórmula de Fridericia; VEGFi, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEl intervalo QTc usando la fórmula de Fridericia ($QTcF = QT/\sqrt{RR}$) es el método de elección.

^dConsiderar un ECG a las dos semanas del inicio del tratamiento en pacientes de riesgo alto, y nueva monitorización en caso de cualquier aumento de dosis (véase el Apartado 6.4.2).

^eSe debe considerar una ecocardiografía adicional a las 4 semanas del inicio del tratamiento en pacientes seleccionados de riesgo alto y muy alto, según la disponibilidad local, especialmente cuando la vigilancia con biomarcadores cardíacos no esté disponible.

5.5.5. Inhibidores de las cinasas dirigidas a la proteína BCR-ABL

La leucemia mieloide crónica (LMC) se produce como consecuencia de una activación aberrante de la cinasa ABL1 debido a una traslocación cromosómica. Los TKI de molécula pequeña que se dirigen a la proteína BCR-ABL (imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib) han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la LMC. Las toxicidades asociadas con estos TKI son únicas y se deben a los efectos “off-target” de cada fármaco. El dasatinib se asocia con hipertensión pulmonar de grupo 1 (HP), IC y derrame pleural y pericárdico, mientras que el nilotinib y el ponatinib se

suelen asociar con episodios vasculares (Figura 14)^{131,256–259}. Los TKI BCR-ABL de segunda generación pueden inducir prolongación del intervalo QTc (véase el Apartado 6.4.2). El riesgo de toxicidad CV es más alto en los pacientes de más de 65 años (riesgo relativo 1,8) y en los que tienen DM subyacente (riesgo relativo 2,5), hipertensión (riesgo relativo 3,2) o EAC previa (riesgo relativo 2,6)^{256–258,260}. Antes de iniciar el tratamiento con TKI BCR-ABL es fundamental definir el riesgo de toxicidad CV inicial prestando una atención especial a la PA, glucosa y lípidos.

Se recomienda un ECG basal en todos los pacientes y una monitorización del intervalo QTc en los pacientes tratados con TKI BCR-ABL de segunda generación. Dependiendo del tipo de terapia, las evaluaciones CV específicas se deberían realizar después de iniciar el tratamiento farmacológico (Figura 15)²⁵⁶.

Tabla 11 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores de la tirosinasa de segunda y tercera generación del locus del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la evaluación del riesgo CV inicial ^c en pacientes que requieran TKI BCR-ABL de segunda y tercera generación ^{256,261} .	I	C
Para pacientes tratados con nilotinib o ponatinib, se recomienda la evaluación del riesgo CV ^e cada 3 meses durante el primer año y posteriormente cada 6-12 meses ^{256,261} .	I	C
Se debe considerar la determinación basal de QTc ^d , a las 2 y 4 semanas del inicio del tratamiento con nilotinib, y 2 semanas después de cualquier incremento de dosis ²⁵⁹ .	Ila	C
Se debe considerar la ecocardiografía basal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con TKI BCR-ABL de segunda y tercera generación.	Ila	C
Se recomienda una ecocardiografía basal en pacientes programados para recibir dasatinib.	I	C
Se debe considerar la ecocardiografía cada 3 meses durante el primer año en pacientes de riesgo alto y muy alto que reciben dasatinib o ponatinib.	Ila	C
Se puede considerar la ecocardiografía cada 6-12 meses en pacientes que requieren un tratamiento prolongado (>12 meses) con ponatinib o dasatinib.	Ilb	C
Se puede considerar una evaluación seriada del índice tobillo-brazo para detectar enfermedad vascular periférica subclínica.	Ilb	C

BCR-ABL, locus del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; HbA1c, glucohemoglobina; HFA, Heart Failure Association; ICOS, International Cardio-Oncology Society; PA, presión arterial; QTc, intervalo QT corregido; QTcF, intervalo QT corregido usando la fórmula de Fridericia; TKI, inhibidores de la tirosinasa.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cExamen físico, determinación de PA, ECG, perfil lipídico y determinación de HbA1c. Además de los factores de riesgo convencionales, el score de calcio coronario puede reclasificar el riesgo de enfermedad CV hacia arriba o hacia abajo, y puede ser útil tener en cuenta el valor inicial en pacientes de riesgo bajo y moderado según la evaluación de riesgo de la HFA-ICOS.¹⁹

^dEl intervalo QTc usando la fórmula de Fridericia ($QTcF = QT/\sqrt{RR}$) es el método de elección.

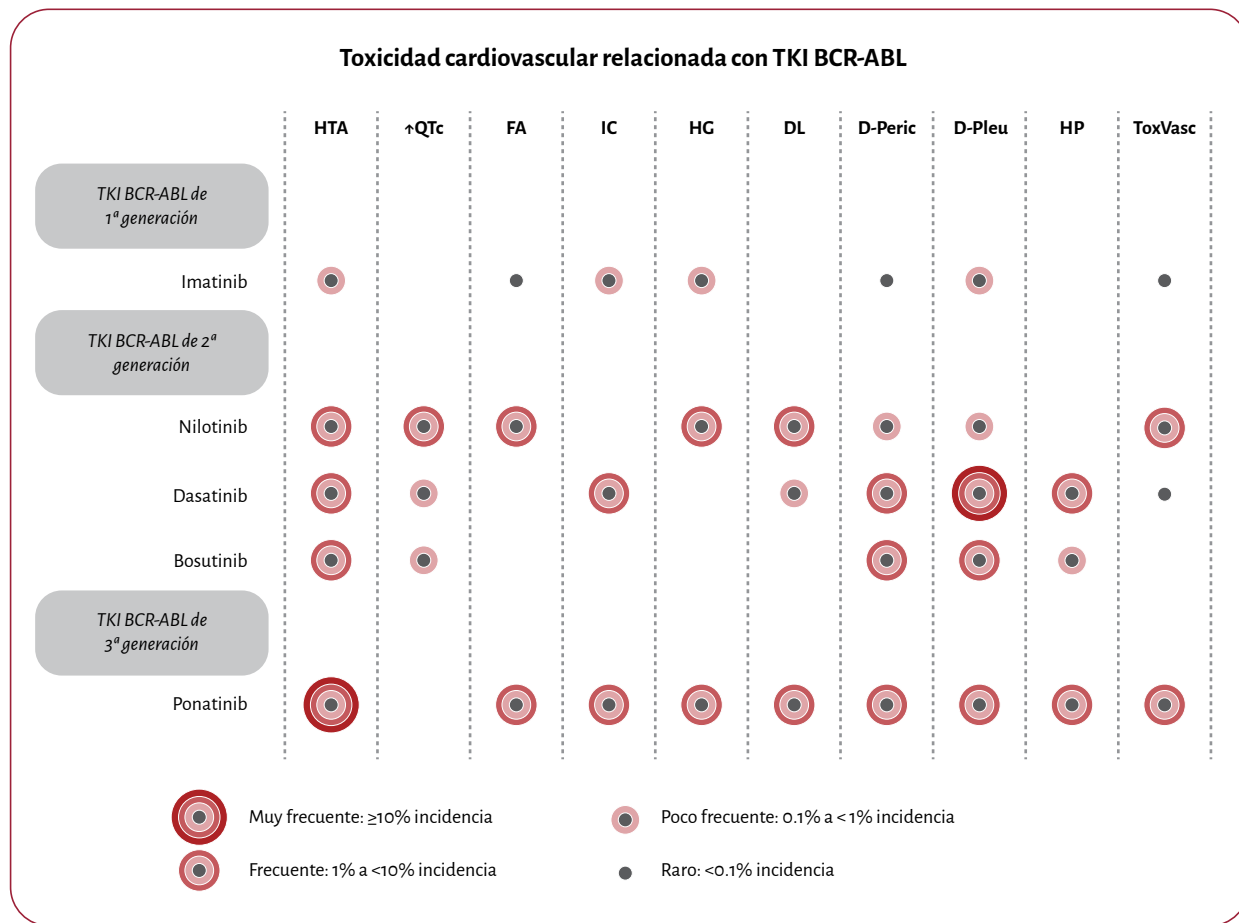


Figura 14. Toxicidad cardiovascular relacionada con los inhibidores de la tirosinasa del *locus* del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson. BCR-ABL, *locus* del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson; DL, dislipemia; D-Peric, derrame pericárdico; D-Pleu, derrame pleural; EAP, enfermedad arterial periférica; EMA, *European Medicines Agency*; FA, fibrilación auricular; FDA, *Food and Drug Administration*; HG, hiperglucemia; HP, hipertensión pulmonar; HTA, hipertensión arterial; IC, insuficiencia cardiaca; IM, infarto de miocardio; MedDRA, diccionario médico para actividades reguladoras; ↑QTc, prolongación de QT corregido; TKI, inhibidores de la tirosinasa; ToxVasc, toxicidad vascular (accidente cerebrovascular, IM, EAP). Las reacciones adversas notificadas en múltiples ensayos clínicos o durante el uso posterior a la comercialización se enumeran por SOC (*system organ class*) (en MedDRA) y frecuencia. Se ha dejado un espacio en blanco cuando la frecuencia no se conoce o no puede calcularse a partir de los datos disponibles²⁶¹. Figura desarrollada a partir de la información de prescripción de la EMA²⁵² y la FDA²⁵³.

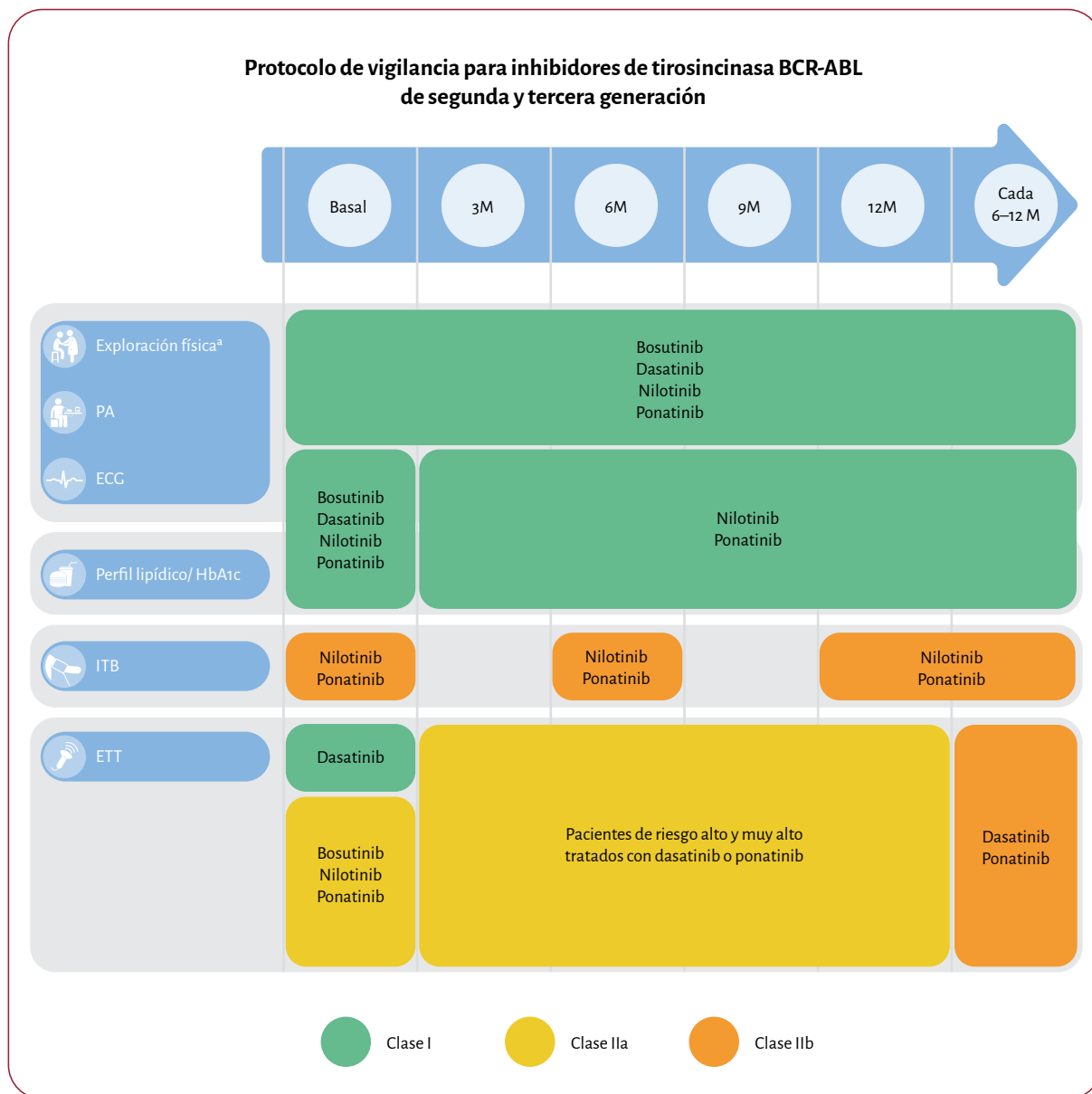


Figura 15. Protocolo de vigilancia de los inhibidores de la tirosincinasa de segunda y tercera generación. BCR-ABL, *locus* del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; ETT, ecocardiografía transtorácica; HbA1c, glucohemoglobina; ITB, índice tobillo-brazo; M, meses; PA, presión arterial; TKI, inhibidores de la tirosincinasa. ^aAparte de los factores de riesgo convencionales, el *score* de calcio coronario puede reclasificar el riesgo CV hacia arriba o hacia abajo, por lo que puede ser útil en hombres y mujeres en los que el riesgo CV calculado se encuentre cerca del umbral de decisión¹⁹.

5.5.6. Inhibidores de la tirosinquinasa de Bruton

Los inhibidores de la tirosinquinasa de Bruton (BTK) se usan cada vez más para el tratamiento de las neoplasias linfoides. El ibrutinib, un inhibidor oral irreversible de BTK de primera línea, ha demostrado ser muy eficaz en la leucemia linfocítica crónica y las neoplasias relacionadas con las células B, incluido el linfoma de células del manto, la macroglobulinemia de Waldenström y los linfomas de zonas marginales²⁶². Estos trastornos se suelen diagnosticar en pacientes ancianos en los que coexisten otras comorbilidades en el momento del diagnóstico que aumentan el riesgo de TCV-RTC^{263,264}. El ibrutinib se ha asociado con diátesis hemorrágica, infecciones y mayor riesgo de hipertensión, FA e IC²⁶⁵⁻²⁶⁷. El ibrutinib también puede producir arritmias ventriculares (ArrV) sin prolongar el intervalo QT^{267,268}. El acalabrutinib es un inhibidor BTK de segunda generación con una mayor selectividad BTK. En un estudio clínico reciente de no inferioridad en fase III, multicéntrico, aleatorizado y no ciego, el acalabrutinib ha demostrado una supervivencia libre de progresión no inferior respecto al ibrutinib en pacientes con leucemia linfocítica crónica tratada previamente, con una menor incidencia de episodios CV sintomáticos²⁶⁹. Sin embargo, la FA de grado ≥ 3 (FA sintomática con indicación de intervención urgente)²⁷⁰ y la FA en pacientes ≥ 75 años o con historia de FA previa fue similar entre los grupos, al igual que el riesgo de episodios CV en pacientes con FRCV previos o ECV previa²⁷¹. Por lo tanto, no hay datos suficientes para establecer diferentes estrategias de monitorización en los pacientes tratados con estos fármacos.

Debido a la ausencia de recomendaciones basadas en la evidencia, el manejo de los episodios CV sigue siendo un desafío²⁶⁴. El inicio de tratamiento antihipertensivo se ha asociado con un riesgo menor de episodios CV mayores adversos (MACE)²⁶⁴. Se recomienda un cribado oportunista de FA mediante la toma de pulso o la tira de ritmo ECG en cada visita clínica durante el tratamiento con inhibidores BTK²⁷².

Debido al aumento de riesgo de sangrado, el ibrutinib se debe interrumpir temporalmente en los pacientes que requieran tratamiento antiplaquetario doble (TAPD) y 3-7 días antes de los procedimientos invasivos. En caso de intervenciones de urgencia, se debe considerar la transfusión de plaquetas para reducir el riesgo hemorrágico²⁶².

Tabla 12 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa de Bruton

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Monitorización y manejo de la PA		
Se recomienda la determinación de la PA en cada visita clínica en los pacientes tratados con inhibidores de BTK ²⁶⁴ .	I	B
Se debe considerar el control domiciliario semanal de la PA durante los primeros 3 meses y posteriormente cada mes en los pacientes tratados con inhibidores de BTK.	IIa	C
Ecocardiografía		
Se recomienda una ecocardiografía basal en los pacientes de riesgo alto ^c programados para recibir inhibidores de BTK ^{267,268} .	I	C

Continúa

Se recomienda la ETT en todos los pacientes que desarrollen FA durante el tratamiento con inhibidores de BTK.	I	C
FA		
Se recomienda el cribado oportunista de FA mediante la toma del pulso o la tira de ritmo del ECG en cada visita clínica durante el tratamiento con inhibidores de BTK ²⁷³ .	I	C

BTK, tirosinquinasa de Bruton; DM, diabetes *mellitus*; ECG, electrocardiograma; ETT, ecocardiografía transtorácica; FA, fibrilación auricular; IC, insuficiencia cardíaca; PA, presión arterial; QTc, intervalo QT corregido; VP, valvulopatía.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cSexo masculino, edad ≥ 65 años, historia clínica de hipertensión, DM, QTc ≥ 480 ms, FA, IC, miocardiopatía o VP grave^{263,274,275}.

5.5.7. Tratamientos del mieloma múltiple

Hay muchas clases de farmacoterapia aprobadas para el tratamiento del MM usando diversas combinaciones. Entre ellas, los fármacos inmunomoduladores (FIM), dexametasona, IP y anticuerpos monoclonales (como el daratumumab). Los IP (como el bortezomib, carfilzomib e ixazomib) se han convertido en el pilar de la terapia para el MM de nuevo diagnóstico, así como para la enfermedad recidivante^{276,277}. Diversos estudios de gran tamaño con terapias combinadas para el MM han demostrado un aumento del riesgo de episodios adversos CV graves²⁷⁸⁻²⁸¹. Los pacientes con MM que reciben tratamiento con IP tienen una incidencia elevada de comorbilidades CV y un riesgo CV basal aumentado^{282,283}. Los IP se han asociado con una variedad de toxicidades CV, incluida la hipertensión, IC²⁸⁴, síndrome coronario agudo (SCA)⁶⁶, arritmias²⁸⁵, HP²⁸⁶ y TEV (Figura 16)^{287,288}. Durante la terapia, los biomarcadores y la ETT son herramientas diagnósticas y pronósticas importantes que pueden ayudar a la toma de decisiones clínicas (Figure 17)⁶⁶.

La IC (sobre todo la IC con fracción de eyección conservada [IC-FEc]) es una manifestación frecuente de amiloidosis cardíaca, pero también es un efecto adverso importante del tratamiento con IP, especialmente carfilzomib. En un análisis de seguridad de pacientes con MM que habían sido tratados con carfilzomib, 7,2% de los pacientes desarrolló IC nueva²⁸⁴. En otro estudio, un 23% de los pacientes con MM tratados con carfilzomib desarrolló IC clínica y/o DVI²⁸⁹. No se comprende bien el mecanismo de esta toxicidad pero posiblemente tiene relación con el estrés oxidativo inducido por los IP en los cardiomiocitos, la inhibición del proteasoma o la disfunción endotelial transitoria.^{281,283} Aunque no hay estudios que hayan abordado el esquema óptimo del seguimiento en pacientes con MM tratados con IP, una pauta común consiste en visitas cada 3-6 meses con ECG, análisis sanguíneo completo (incluyendo PN y cTn) y vigilancia ecocardiográfica durante el tratamiento con IP²⁹⁰. Un estudio prospectivo reciente de pacientes con MM recidivante ha confirmado la utilidad de los PN para la estratificación del riesgo y el manejo de la morbilidad CV durante el tratamiento⁶⁶. La hipertensión, otro efecto adverso de los IP, también puede contribuir al desarrollo de IC-FEc.

Los pacientes con MM tienen un riesgo elevado de trombosis debido a factores relacionados con el mieloma y factores del propio paciente, sobre todo cuando se combinan IP con FIM (Figura 18)^{279,287,291-297}. En el estudio ASPIRE (*Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs. Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed Multiple Myeloma*), los pacientes tratados

con una combinación de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona tuvieron tasas más elevadas de TEV comparados con los que fueron tratados con lenalidomida y dexametasona (6,6% frente a 3,9%)²⁷⁹. Las guías oncológicas recomiendan el uso de aspirina o dosis profilácticas de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes de riesgo bajo que reciben regímenes terapéuticos basados en talidomida o lenalidomida²⁹⁸. Se recomiendan dosis

terapéuticas de HBPM para los pacientes con riesgo alto de TEV²⁹⁹. Aunque el papel de los nuevos anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NACO) en pacientes con MM debe ser validado en ensayos clínicos de gran tamaño, algunos estudios pequeños recientes han confirmado la eficacia y seguridad del tratamiento con dosis bajas de apixabán y rivaroxabán para la prevención de la TEV³⁰⁰⁻³⁰².

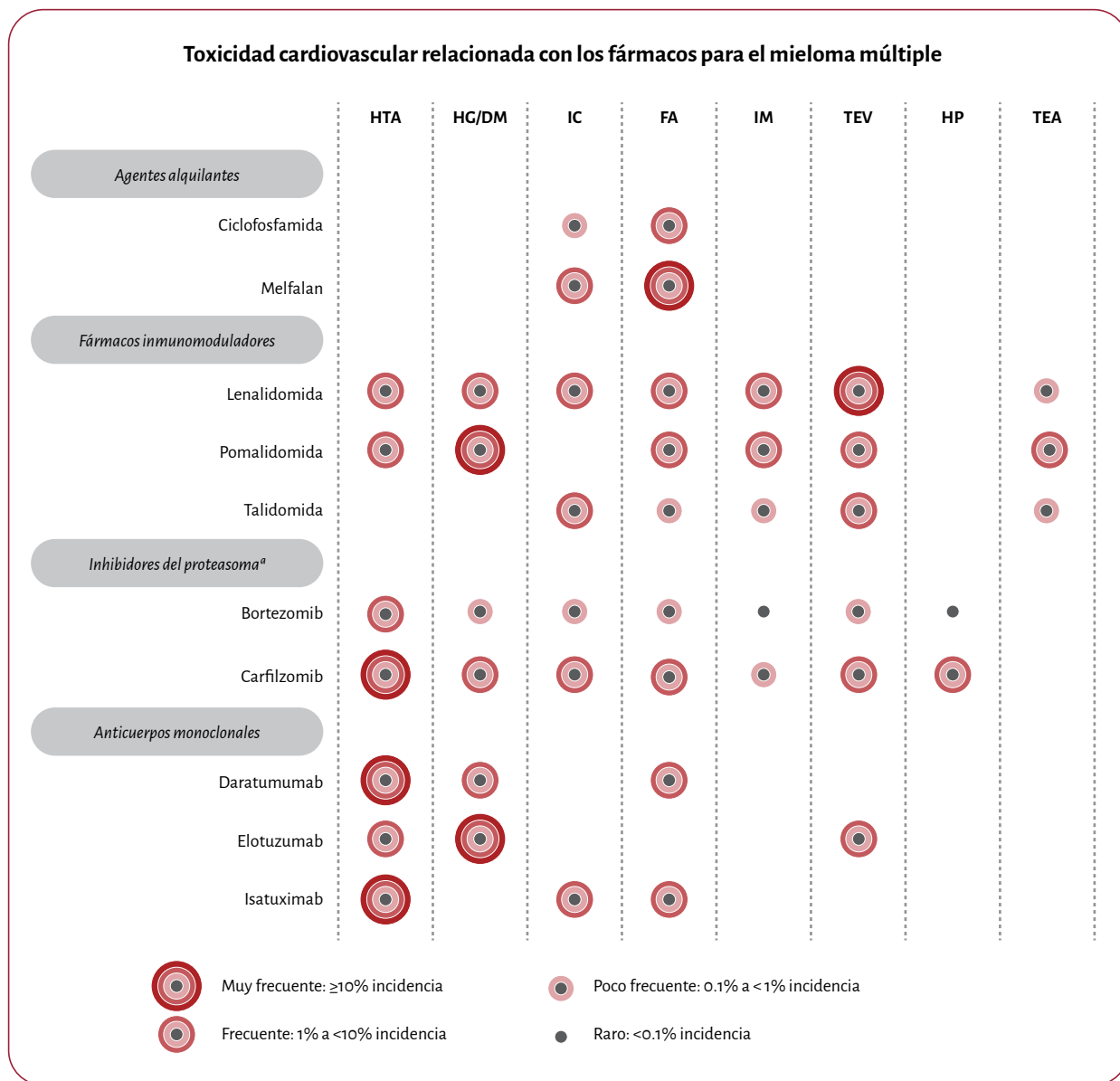


Figura 16. Toxicidad cardiovascular relacionada con los fármacos para el mieloma múltiple. DM, diabetes mellitus; EMA, European Medicines Agency; FA, fibrilación auricular; FDA, Food and Drug Administration; HG, hiperglucemia; HP, hipertensión pulmonar; HTA, hipertensión arterial; IC, insuficiencia cardiaca; IM, infarto de miocardio; MedDRA, diccionario médico para actividades reguladoras; TEA, tromboembolia arterial; TEV, tromboembolia venosa. Las reacciones adversas notificadas en múltiples ensayos clínicos o durante el uso posterior a la comercialización se enumeran por SOC (system organ class) (en MedDRA) y frecuencia. Se ha dejado un espacio en blanco cuando la frecuencia no se conoce o no puede calcularse a partir de los datos disponibles. ^aEl ixazomib produce edema periférico en hasta el 18% de los pacientes e hiperglucemia en combinación con lenalidomida o pomalidomida y dexametasona. Figura desarrollada a partir de la información de prescripción de la EMA²⁵² y la FDA²⁵³.

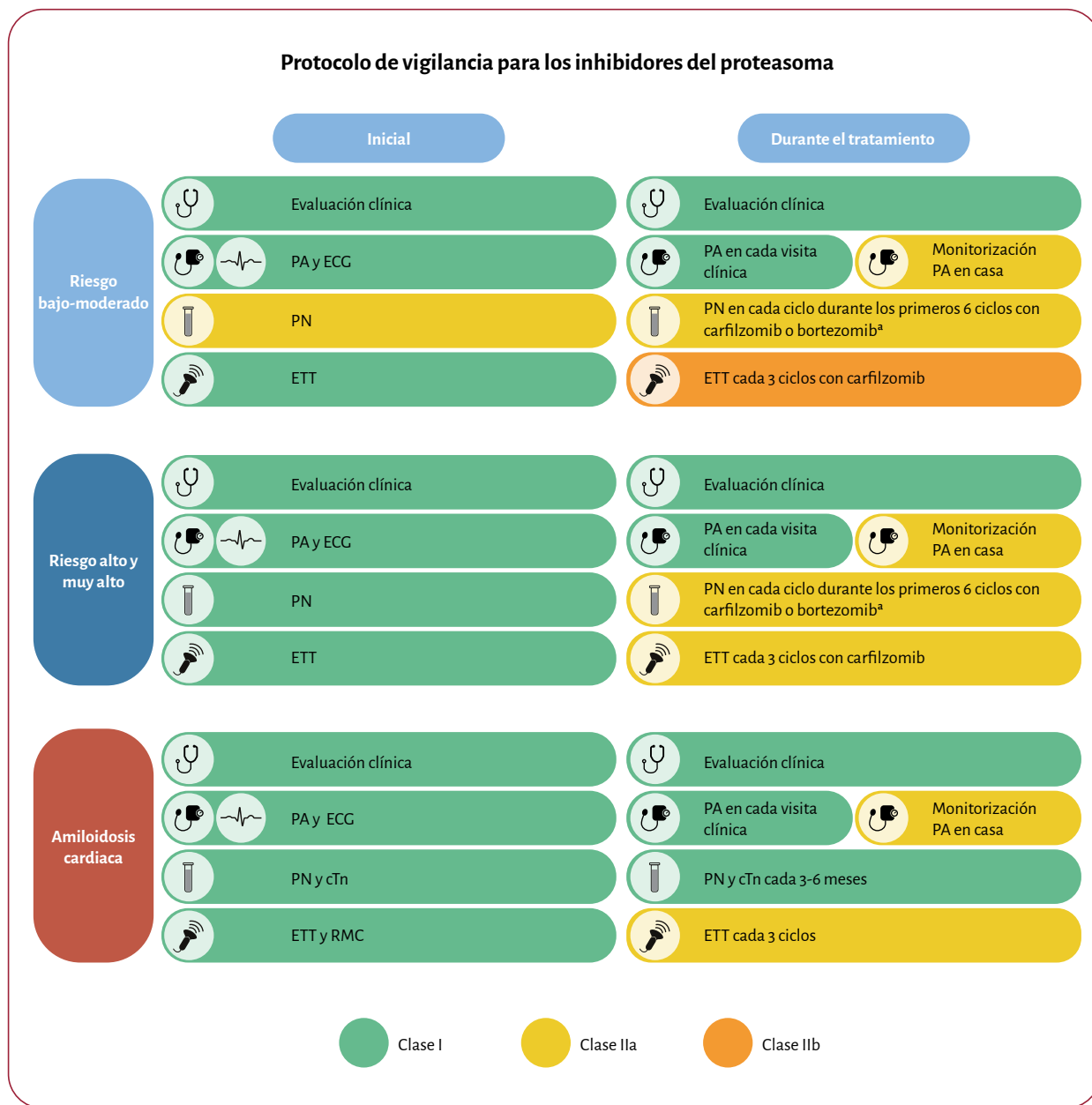


Figura 17. Monitorización cardiovascular en pacientes con mieloma múltiple que reciben inhibidores del proteasoma. cTn, troponina cardíaca; ECG, electrocardiograma; ETT, ecocardiografía transtorácica; PA, presión arterial; PN, péptidos natriuréticos; RMC, resonancia magnética cardíaca. ^aCada 2 meses en pacientes tratados con ixazomib.

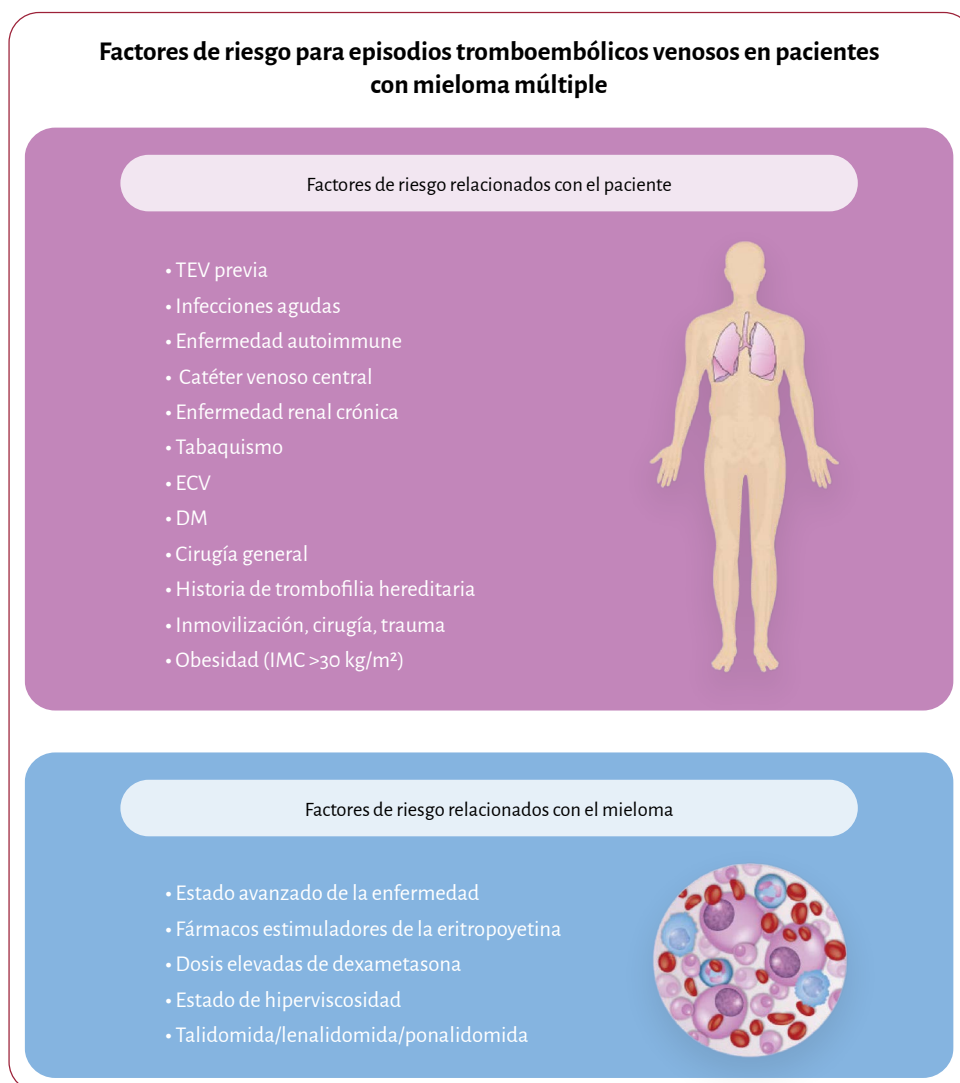


Figura 18. Factores de riesgo para episodios tromboembólicos venosos en pacientes con mieloma múltiple. DM, diabetes *mellitus*; ECV, enfermedad cardiovascular; IMC, índice de masa corporal; TEV, tromboembolia venosa.

Tabla 13 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento del mieloma múltiple

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Monitorización de la PA		
Se recomienda la determinación de la PA en cada visita clínica en los pacientes tratados con IP.	I	C
Se debe considerar el control domiciliario semanal de la PA durante los primeros 3 meses y posteriormente cada mes en los pacientes tratados con IP.	IIa	C
Biomarcadores séricos cardiacos		
Se recomienda la determinación de PN previa al tratamiento con IP en los pacientes de riesgo alto y muy alto ^{66,303} .	I	C
Se debe considerar la determinación de PN previa al tratamiento con IP en los pacientes de riesgo bajo y moderado ⁶⁶ .	IIa	C
En pacientes que reciben carfilzomib o bortezomib, se debe considerar la determinación de PN basal y en cada ciclo durante los primeros 6 ciclos ⁶⁶ .	IIa	B
Se recomienda la determinación basal de PN y cTn y posteriormente cada 3-6 meses en los pacientes con AC-AL ^{d,290} .	I	B

Continúa

ETT		
Se recomienda una ecocardiografía basal, incluida la evaluación para AC-AL, en todos los pacientes con MM programados para recibir IP.	I	C
Se debe considerar la vigilancia ecocardiográfica cada 3 ciclos en los pacientes de riesgo alto y muy alto que reciben carfilzomib ²⁸⁰ .	Ila	B
Se puede considerar la vigilancia ecocardiográfica cada 3 ciclos en los pacientes de riesgo bajo y moderado que reciben carfilzomib.	Ilb	C
Se debe considerar la vigilancia ecocardiográfica cada 3-6 meses en los pacientes con AC-AL tratados con IP ^{d,290} .	Ila	C
Profilaxis de TEV		
Se recomienda el uso de dosis terapéuticas de HBPM en los pacientes con MM y TEV previa ^{296,298,302,304,305} .	I	B
Se recomienda el uso de dosis profilácticas de HBPM en los pacientes con MM y factores de riesgo relacionados con TEV ^e (sin incluir TEV previa) al menos durante los primeros 6 meses de tratamiento ^{296,304,305} .	I	A
Se debe considerar la aspirina como alternativa a la HBPM en los pacientes con MM sin factores de riesgo o con un factor de riesgo relacionado con TEV ^e (sin incluir TEV previa) al menos durante los primeros 6 meses de tratamiento ^{296,304-307} .	Ila	B
Se puede considerar el uso de dosis bajas de apixabán o rivaroxabán ^f como alternativa a la HBPM o la aspirina en pacientes con MM que tengan factores de riesgo relacionados con TEV ^e (sin incluir TEV previa) al menos durante los primeros 6 meses de tratamiento ³⁰⁰⁻³⁰² .	Ilb	C

AC-AL, amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras; cTn, troponina cardíaca; ETT, ecocardiografía transtorácica; HBPM, heparinas de bajo peso molecular; IC, insuficiencia cardíaca; IP, inhibidores del proteasoma; MM, mieloma múltiple; PA, presión arterial; PN, péptidos natriuréticos; TEV, tromboembolia venosa.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cCada 2 meses para pacientes tratados con ixazomib oral.

^dDependiendo de la gravedad de la IC y el tratamiento.

^eVéase la Figura 18^{295,296,299}.

^fDosis bajas de apixabán (2,5 mg dos veces al día) o rivaroxabán (10 mg una vez al día).

5.5.8. Tratamiento con inhibidores de la cinasa de crecimiento acelerado de fibrosarcoma y de la cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno

Los inhibidores de la cinasa de crecimiento acelerado de fibrosarcoma (RAF) vemurafenib, dabrafenib y encorafenib han sido aprobados para el tratamiento del melanoma metastático que contiene la mutación BRAF V600. Los inhibidores de la cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno (MEK) trametinib, cobimetinib, binimetinib y selumetinib también han mostrado actividad clínica significativa en pacientes con un melanoma que contiene la mutación BRAF V600, y se usan ampliamente en combinación con los inhibidores del RAF. Los principales efectos CV son hipertensión, EP y DC-RTC, que se asocian con cualquiera de las combinaciones de inhibidores de RAF y MEK, y la prolongación del intervalo QTc, que se asocia únicamente con la coadministración de cobimetinib y vemurafenib (Figura 19)^{12,308,309}. El tratamiento con un inhibidor del RAF solo o en combinación con un inhibidor MEK se asocia con mayor riesgo de IM y FA³⁰⁸.

Los pacientes oncológicos con ECV previa tienen más episodios adversos CV durante el tratamiento con inhibidores de MEK y RAF, por lo que está recomendada la estratificación del riesgo inicial¹². La mayoría de complicaciones cardíacas inducidas por la administración de inhibidores de MEK y RAF parecen ser atribuibles al inhibidor de MEK, mientras que el inhibidor del RAF potencia los efectos tóxicos del inhibidor de MEK³¹⁰⁻³¹³.

La hipertensión y la DVI fueron dos veces más frecuentes cuando se administraron conjuntamente inhibidores de MEK y RAF en comparación con la terapia única con un inhibidor de RAF³¹⁴.

La DC-RTC se puede manifestar en cualquier momento desde el primer mes del tratamiento oncológico hasta 2 años después de la finalización del mismo³¹⁵. Se recomienda ETT basal en pacientes con riesgo de TCV-RTC de moderado a alto. Durante el tratamiento es necesario monitorizar la PA en cada visita y promover la monitorización ambulatoria semanal durante los primeros 3 meses y posteriormente con periodicidad mensual. Se recomienda un ECG a las 2 y 4 semanas del inicio del tratamiento con cobimetinib/vemurafenib y posteriormente cada 3 meses. En pacientes con riesgo alto se debe considerar el control periódico de la función ventricular con ecocardiografía cada 6-12 meses.

No se ha evaluado el efecto de las medicaciones protectoras CV (como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], los antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA] y los bloqueadores beta) en pacientes tratados con inhibidores de MEK y RAF, aunque desde una perspectiva mecánica los bloqueadores beta podrían prevenir la DC-RTC inducida por los inhibidores de MEK. La vía MEK/ERK tiene un efecto cardioprotector, regulada por la señalización beta-adrenérgica, que también controla la vía de las proteincinasas activadas por mitógeno p38, que se asocia con efectos cardiotoxicos. Los bloqueadores beta podrían ejercer sus efectos cardioprotectores reduciendo la señalización dependiente de p38³¹⁵.

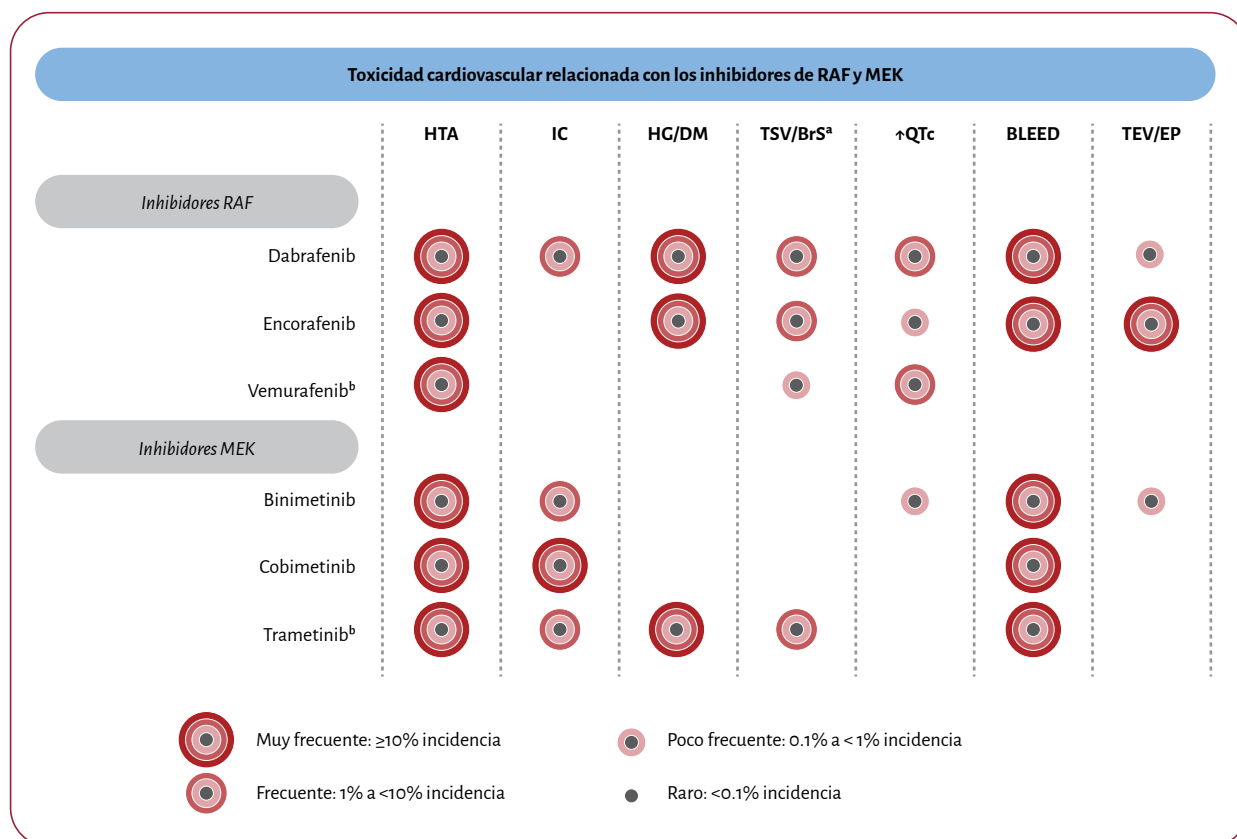


Figura 19. Toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento con inhibidores de la cinasa de crecimiento acelerado de fibrosarcoma y de la cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno. BLEED, mayor riesgo de sangrado; BrS, bradicardia sinusal; DM, diabetes mellitus; EMA, European Medicines Agency; EP, embolia pulmonar; FA, fibrilación auricular; FDA, Food and Drug Administration; HG, hiperglucemia; HTA, hipertensión arterial; IC, insuficiencia cardiaca; MedDRA, diccionario médico para actividades reguladoras; MEK, cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno; ↑QTc, prolongación de QT corregido; RAF, fibrosarcoma de crecimiento acelerado; TEV, tromboembolia venosa; TSV, taquicardia supraventricular. Las reacciones adversas notificadas en múltiples ensayos clínicos o durante el uso posterior a la comercialización se enumeran por SOC (*system organ class*) (en MedDRA) y frecuencia. Se ha dejado un espacio en blanco cuando la frecuencia no se conoce o no puede calcularse a partir de los datos disponibles. ^aEl dabrafenib se relaciona con BrS. El encorafenib se relaciona con TSV. El vemurafenib causa FA en casos raros. El trametinib se ha relacionado con bradicardia en algunas notificaciones posteriores a la comercialización. ^bEl edema periférico es muy frecuente. Figura desarrollada a partir de la información de prescripción de la EMA²⁵² y la FDA²⁵³.

Tabla 14 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento combinado con inhibidores de la cinasa de crecimiento acelerado de fibrosarcoma y de la cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la monitorización de la PA en cada visita clínica y la monitorización ambulatoria semanal durante los primeros 3 meses de tratamiento y posteriormente cada mes.	I	C
En pacientes tratados con cobimetinib/vemurafenib, se recomienda un ECG a las 2 y 4 semanas del inicio del tratamiento y posteriormente cada 3 meses ^c .	I	C
Se recomienda una ecocardiografía basal en todos los pacientes de riesgo alto y muy alto programados para recibir terapia combinada con inhibidores de RAF y MEK.	I	C
Se puede considerar la ecocardiografía basal en los pacientes de riesgo bajo y moderado programados para recibir terapia combinada con inhibidores de RAF y MEK.	IIb	C
Se debe considerar la ecocardiografía cada 4 meses durante el primer año en pacientes de riesgo alto y muy alto que reciben terapia combinada con inhibidores de RAF y MEK.	IIa	C

ECG, electrocardiograma; MEK, cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno; PA, presión arterial; RAF, fibrosarcoma de crecimiento acelerado.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cConsiderar ECG y nueva monitorización en caso de cualquier aumento de dosis (véase el Apartado 6.4.2.).

5.5.9. Inhibidores del punto de control inmunitario

Las inmunoterapias, que aprovechan el sistema inmunitario para destruir las células cancerosas, tienen distintas formas, pero las más utilizadas son los ICI³¹⁶. Los puntos de control inmunitario son proteínas expresadas en las células T que inhiben su activación cuando entran en contacto con una célula del organismo. Los ICI incluyen los anticuerpos monoclonales que bloquean los frenos o reguladores inmunitarios, el antígeno 4 asociado con linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) (ipilimumab, tremelimumab), la muerte programada (PD-1) (nivolumab, cemiplimab, pembrolizumab) y el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) (atezolizumab, avelumab, durvalumab) expresados en las células cancerosas,

provocando una respuesta inmunitaria citotóxica subsecuente. Al inhibir la unión de estos puntos de control a sus respectivas proteínas, los ICI inhiben la señal de apagado, lo que provoca la activación de células T y la muerte de las células cancerosas. Aunque su fisiopatología no está identificada completamente, los ICI también pueden desencadenar una sobreactivación de células T contra tejidos no cancerosos, provocando episodios adversos relacionados con el sistema inmunitario³¹⁷. Los efectos secundarios CV de tipo inmunitario pueden provocar complicaciones CV que pongan en peligro la vida, como la miocarditis fulminante, miopericarditis, disfunción cardíaca, arritmias o IM, que a menudo conducen a la interrupción del tratamiento con ICI^{318,319}.

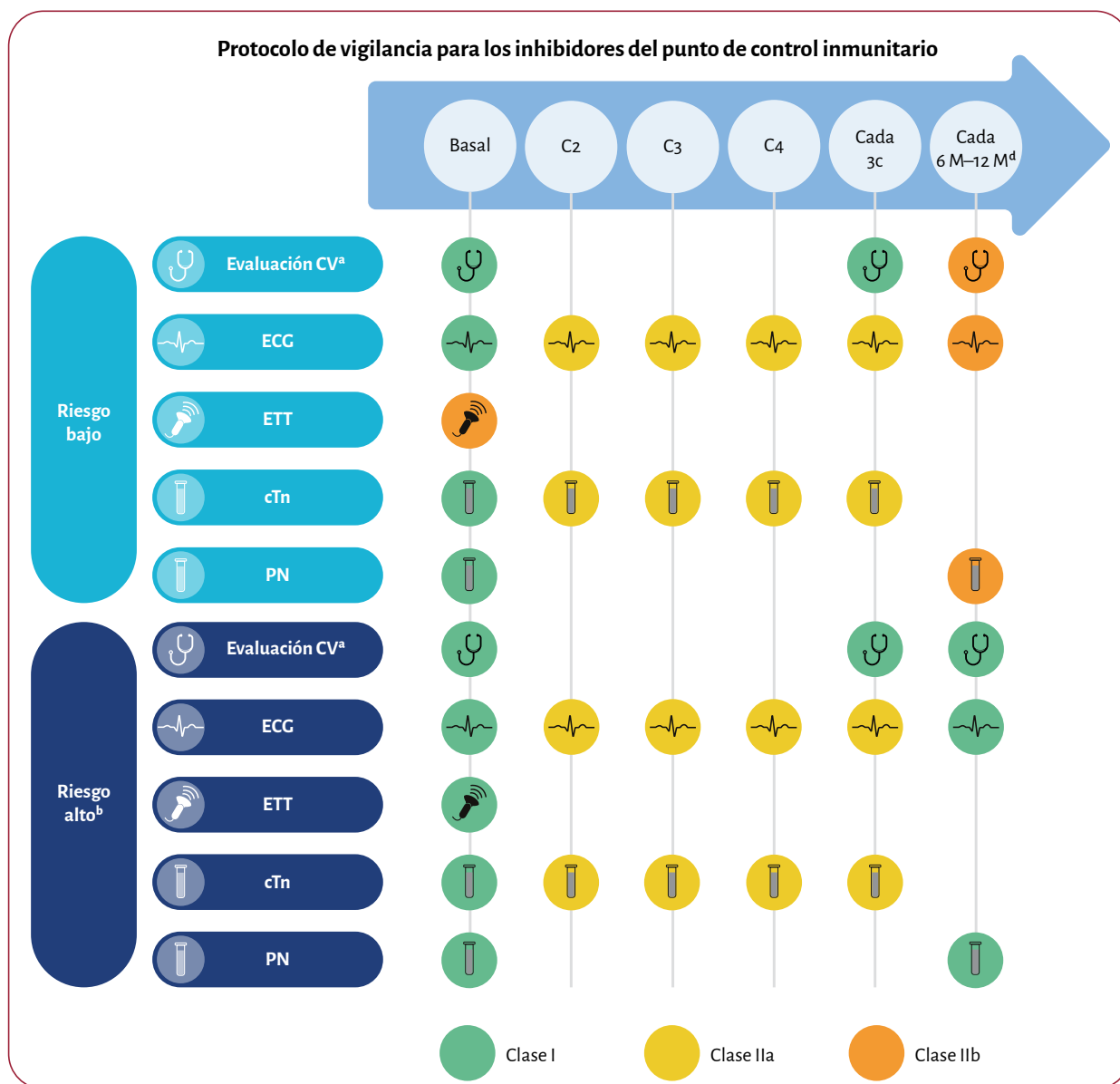


Figura 20. Vigilancia cardiovascular en pacientes tratados con inhibidores del punto de control inmunitario. BNP, péptido natriurético cerebral; cTn, troponina cardíaca; CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; ETT, ecocardiografía transtorácica; HbA1c, glucohemoglobina; ICI, inhibidores del punto de control inmunitario; M, meses; NT-proBNP, fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PA, presión arterial; PN, péptidos natriuréticos (incluidos BNP y NT-proBNP); Q, ciclo de quimioterapia. ^aIncluido examen físico, PA, perfil lipídico y HbA1c. ^bDoble ICI, combinación ICI-tratamiento cardiotoxico, episodios no CV relacionados con ICI, DC-RTC o ECV previas. ^cCada tres ciclos hasta completar la terapia para detectar toxicidad CV subclínica relacionada con ICI. ^dEn pacientes que requieren tratamiento prolongado (>12 meses) con ICI.

La serie de casos más grande de 122 pacientes con miocarditis asociada con ICI tuvo un inicio temprano de los síntomas (mediana de 30 días desde la exposición inicial a ICI) y hasta 50 % de los pacientes murió³²⁰. Los episodios CV tardíos (>90 días) son menos conocidos, pero suelen presentarse con mayor riesgo de IC no inflamatoria, aterosclerosis progresiva, hipertensión y tasa de mortalidad³²¹. Otras toxicidades CV descritas durante el tratamiento con ICI son el IM, bloqueo AV, arritmias ventriculares y supraventriculares, muerte súbita, síndrome de *tako-tsubo*, IC no inflamatoria, hipercolesterolemia, pericarditis, derrame pericárdico, accidente cerebrovascular isquémico y TEV³²². Un metanálisis que incluyó 32518 pacientes que recibían tratamiento con ICI ha documentado un riesgo mayor de miocarditis, enfermedades pericárdicas, IC, dislipemia, IM e isquemia arterial cerebral³²³. Las condiciones relacionadas con un riesgo basal aumentado de toxicidad CV asociado con ICI son las terapias ICI dobles (por ejemplo, ipilimumab y nivolumab), el tratamiento combinado de ICI con otras terapias cardiotóxicas y la presencia de episodios no CV relacionados con el tratamiento con ICI o DC-RTC/ECV previa (Figura 20)^{324,325}. Todos los pacientes que reciben tratamiento con ICI deben tener ECG y determinación de troponinas basales (Figura 20)³²⁶⁻³²⁹. Los pacientes con riesgo alto deberían tener también una evaluación ETT basal. El control de la terapia con ICI es un desafío médico, debido a la ausencia de recomendaciones basadas en la evidencia. Una vez que se inicia el tratamiento, se debería hacer ECG y determinación de cTn y PN³³⁰⁻³³². En el ensayo clínico JAVELIN, que evaluó el avelumab más axitinib frente a sunitinib, no se observó ningún beneficio clínico de la monitorización ETT de rutina durante el tratamiento en pacientes asintomáticos³³³. No obstante, se puede considerar la monitorización ETT en pacientes con riesgo alto y en aquellos con cTn basal elevada. Está muy recomendada la evaluación cardio-oncológica inmediata que incluya ETT para la evaluación de la FEVI y SLG, y RMC cuando exista sospecha de miocarditis, en los pacientes que desarrollen anomalías ECG, cambios nuevos en los biomarcadores o síntomas cardíacos nuevos en cualquier momento (Tabla 3)³³⁴.

Tabla 15 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante la inmunoterapia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda ECG y determinación de PN y cTn en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ICI ³³³ .	I	B
Se recomienda una ecocardiografía basal en los pacientes de riesgo alto ^c antes de iniciar el tratamiento con ICI ³³³ .	I	B
Se puede considerar una ecocardiografía basal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ICI.	IIb	C
Se debe considerar mediciones seriadas de ECG y cTn antes de las dosis 2, 3 y 4 de ICI, y si los valores son normales, reducir a cada tres dosis hasta completar la terapia para detectar toxicidad CV subclínica relacionada con el tratamiento con ICI ³³³ .	IIa	B

Continúa

Se recomienda la evaluación CV ^d cada 6-12 meses en pacientes de riesgo alto ^c que requieran un tratamiento prolongado (>12 meses) con ICI ^{321-323,335,336} .	I	C
Se puede considerar la evaluación CV ^d cada 6-12 meses en todos los pacientes que requieran un tratamiento prolongado (>12 meses) con ICI.	IIb	C

BNP, péptido natriurético cerebral; cTn, troponina cardíaca; CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; HbA1c, glucohemoglobina; ICI, inhibidores del punto de control inmunitario; NT-proBNP, fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PA, presión arterial; PN, péptidos natriuréticos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cTratamiento dual con ICI, terapia combinada con ICI cardiotóxicos; episodios no CV relacionados con ICI, DC-RTC previa o ECV.

^dExploración, PA, PN (BNP o NT-proBNP), perfil lipídico, HbA1c y ECG.

5.5.10. Terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata

La terapia de privación de andrógenos (TDA) se prescribe en un 40% de los hombres con cáncer de próstata como tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante a la RT o para las recidivas bioquímicas después de la cirugía de cáncer de próstata. El uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es la TDA más frecuentemente prescrita. No obstante, los agonistas GnRH se asocian con mayor riesgo CV y más mortalidad, particularmente en los pacientes con cáncer de próstata que tienen más de 60 años^{337,338}. La estratificación del riesgo basal en los pacientes que precisan agonistas de GnRH depende del riesgo de enfermedad vascular (Figura 21)^{339,340}. No se han desarrollado calculadoras específicas para el riesgo de toxicidad CV para los pacientes que reciben TDA. Como recomendación de consenso entre los autores, está indicado usar los sistemas SCORE2 o SCORE2-OP para estratificar el riesgo CV en los pacientes que reciban TDA y no tengan ECV previa¹⁹.

Los antagonistas de GnRH puede ser una alternativa para el tratamiento del cáncer de próstata, y los datos preclínicos y clínicos (ensayo HERO)³⁴¹ sugieren que su uso se asocia con una menor mortalidad global y una disminución significativa de los episodios CV en comparación con los agonistas³⁴². Sin embargo, es necesario llevar a cabo más investigación en este campo. En el ensayo PRO-NOUNCE, no se observaron diferencias en los MACE a 1 año entre el grupo de degarelix (un antagonista de GnRH) y el grupo de leuprolide (un agonista de GnRH), aunque el estudio se interrumpió precozmente³⁴³. Se detectaron tasas de episodios CV más bajas en comparación con estudios anteriores y todos los pacientes fueron revisados por un cardiólogo en el momento de la inclusión (lo que condujo a un manejo óptimo de los FRCV)³⁴³.

Los principales efectos CV a tener en cuenta son la hipertensión, DM, cardiopatía isquémica y DC-RTC^{339,344}. La TDA no se suele asociar con prolongación del intervalo QTc y rara vez causa *torsade de pointes* (TdP) por bloqueo de los efectos de la testosterona sobre la repolarización ventricular^{345,346}. Se recomienda la monitorización ECG y la corrección de los factores precipitantes de prolongación de QT (véase el Apartado 6.4.2; Tabla 9; Datos Complementarios, Tabla S13)^{340,347,348} durante el tratamiento del cáncer de próstata si el intervalo QTc basal está prolongado^{49,339,340,347,349,350}.

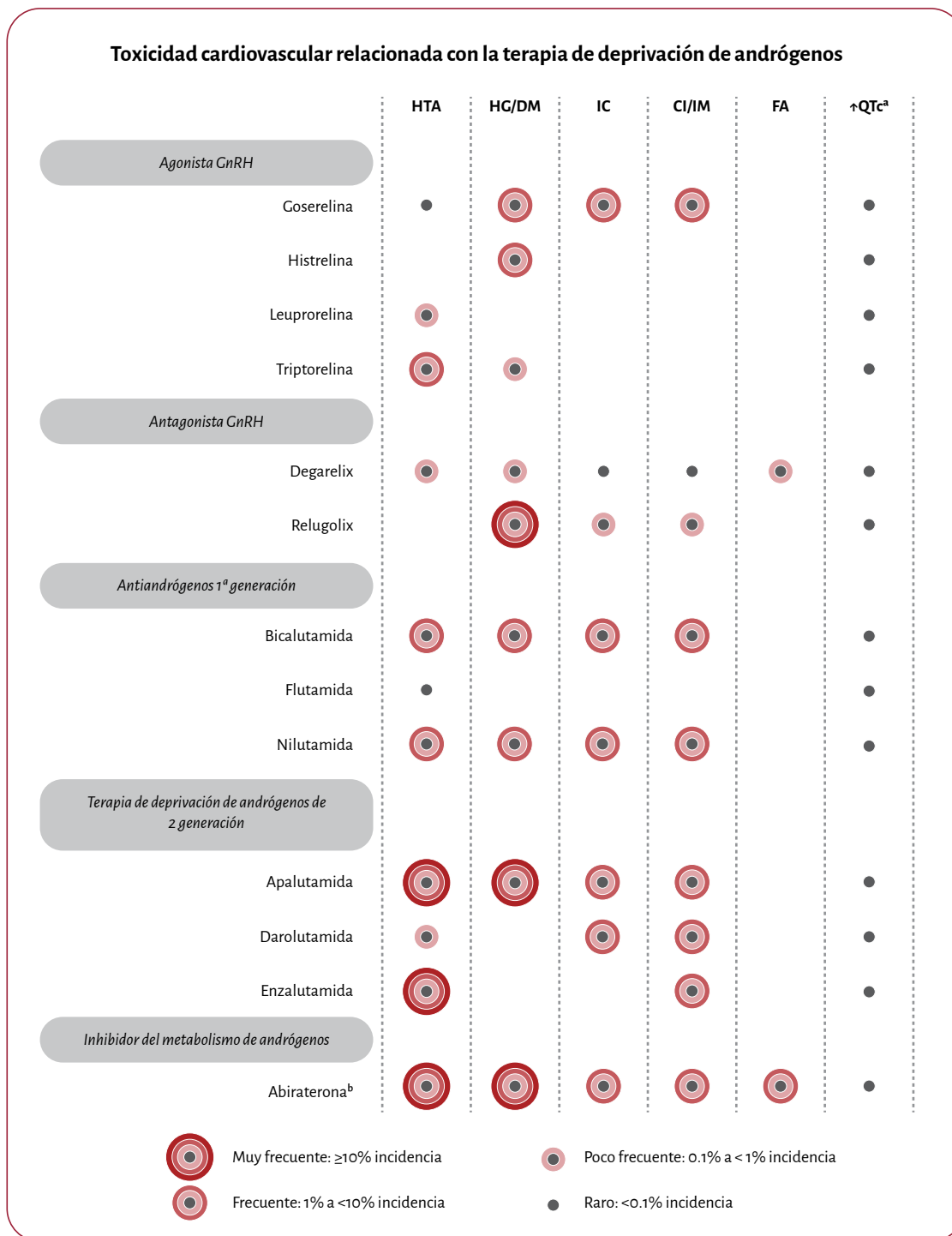


Figura 21. Toxicidad cardiovascular relacionada con la terapia de privación de andrógenos. CI, cardiopatía isquémica; DM, diabetes *mellitus*; EMA, *European Medicines Agency*; FA, fibrilación auricular; FDA, *Food and Drug Administration*; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; HG, hiperglucemia; HTA, hipertensión; IC, insuficiencia cardíaca; IM, infarto de miocardio; MedDRA, diccionario médico para actividades reguladoras; ↑QTc, prolongación de QT corregido; TDA, terapia de privación de andrógenos; TdP, *torsade de pointes*. Las reacciones adversas notificadas en múltiples ensayos clínicos o durante el uso posterior a la comercialización se enumeran por SOC (*system organ class*) (en MedDRA) y frecuencia. Se ha dejado un espacio en blanco cuando la frecuencia no se conoce o no puede calcularse a partir de los datos disponibles²⁶¹. ^aLa TDA puede prolongar el intervalo QTc. En pacientes con historia de factores de riesgo para prolongación de QT y aquéllos que reciben tratamientos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT, el médico debe valorar el cociente beneficio/riesgo, incluida la posibilidad de TdP previa al inicio del tratamiento. ^bAumento del riesgo de prolongación de QTc en combinación con TDA. ^{49,339,340,349,350} Figura desarrollada a partir de la información de prescripción de la EMA²⁵² y la FDA²⁵³.

Tabla 16 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante la terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la evaluación del riesgo CV inicial ^c y el cálculo del riesgo de ECV fatal y no fatal a 10 años con los sistemas de puntuación SCORE2 o SCORE2-OP ^d en los pacientes tratados con TDA sin ECV previa ^{19,341,342} .	I	B
Se recomienda la ECG basal y seriada en pacientes con riesgo de prolongación QTc durante la TDA ^{e,339-342} .	I	B
Se debe considerar un antagonista de GnRH en los pacientes con EAC previa sintomática ^f que precisan TDA ^{341,342} .	Ila	B
Se recomienda la evaluación anual del riesgo CV ^g durante la TDA ^{19,339,341,342} .	I	B

CV, cardiovascular; EAC, enfermedad arterial coronaria; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; HbA1c, glucohemoglobina; PA, presión arterial; QTc, intervalo QT corregido; SCA, síndrome coronario agudo; SCC, síndrome coronario crónico; SCORE2, *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; SCORE2-OP, *Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons*; TDA, terapia de privación de andrógenos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cSe recomienda PA, lípidos, glucosa en el ayuno, HbA1c, ECG y educación del paciente sobre hábitos de vida saludables y control de los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida.

^dEstratificación del riesgo CV según SCORE2 (<70 años) o SCORE2-OP (≥70 años):

<50 años: riesgo bajo <2,5%; riesgo moderado de 2,5% a <7,5%; riesgo alto ≥7,5%;

50–69 años: riesgo bajo <5%; riesgo moderado de 5% a <10%; riesgo alto ≥10%;

≥70 años: riesgo bajo <7,5%; riesgo moderado de 7,5% a <15%; riesgo alto ≥15%

^eVéase Tabla 9.

^fSCC y SCA.

5.5.11. Tratamientos endocrinos para el cáncer de mama

La terapia endocrina es un tratamiento frecuente, ya que 65–70% de todas las pacientes con CM precoz y metastático desarrollan enfermedad positiva al receptor de hormonas²². Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (tamoxifeno, toremifeno) o los inhibidores de la aromatasia (IA) (letrozol, anastrozol o exemestano) están recomendados para el tratamiento del CM precoz (CMP) dependiendo del estado de menopausia, comorbilidades y riesgo de recidiva. Se recomienda el uso de IA en combinación con inhibidores 4/6 de la cinasa dependiente de ciclina (CDK) como tratamiento de primera o segunda línea en pacientes con CM metastático negativo para HER2/positivo para el receptor de hormonas.

El uso de IA aumenta el riesgo de dislipemia, síndrome metabólico, hipertensión, IC e IM³³⁹. En el estudio ATAC (*Arimidex and Tamoxifen Alone or in Combination*), los pacientes tratados con anastrozol que tenían EAC previa experimentaron más episodios CV (17% frente a 10%) y mayor aumento de la concentración de colesterol (9% frente a 5%) que los tratados con tamoxifeno^{351,352}. Del mismo modo, la IC fue significativamente más frecuente con letrozol comparado con tamoxifeno en el

ensayo BIG (*Breast International Group*) 1–98³⁵³. Un tratamiento más prolongado con IA se ha asociado con mayor odds ratio de desarrollar ECV en dos grandes metanálisis^{354,355}. Se ha demostrado de forma consistente un aumento significativo del riesgo de TEV con tamoxifeno^{351,353} por lo que no se recomienda en pacientes con riesgo trombótico. El toremifeno y las dosis altas de tamoxifeno han demostrado prolongar el intervalo QTc^{339,340}; no obstante, no se han publicado resultados sobre el riesgo en pacientes tratadas con las dosis estándar de tamoxifeno usadas en el CM (20 mg/día).

El riesgo de TEV, hipercolesterolemia y ECV debe debatirse con los pacientes, teniendo presente que los beneficios absolutos de prevenir la recurrencia de CM generalmente superan los riesgos CV³³⁹. En pacientes menores de 70 años sin manifestaciones clínicas de enfermedad aterosclerótica, se recomienda el cálculo de riesgo de ECV mortal y no mortal a 10 años mediante el sistema de puntuación SCORE2 (si los pacientes tienen ≥70 años, SCORE2-OP)¹⁹. Se debe controlar regularmente la concentración de colesterol y la PA en pacientes que reciben IA³⁵⁶. También se aconseja la actividad física y la dieta saludable para perder peso y reducir el colesterol. Se recomienda encarecidamente dejar de fumar para reducir el riesgo CV (EAC durante el tratamiento con IA y TEV durante el tratamiento con tamoxifeno).

Tabla 17 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento endocrino para el cáncer de mama

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la evaluación del riesgo CV inicial ^c y el cálculo del riesgo de ECV a 10 años fatal y no fatal con los sistemas de puntuación SCORE2 o SCORE2-OP ^{d,e} en los pacientes con CM que reciben tratamientos endocrinos y no tienen ECV previa ¹⁹ .	I	C
Se recomienda la evaluación anual del riesgo CV ^f durante el tratamiento endocrino en pacientes con CM que tengan riesgo alto de episodios CV a 10 años (fatales y no fatales) según los sistemas de puntuación SCORE2/SCORE2-OP ^{d,e} .	I	C
Se debe considerar la evaluación del riesgo CV ^g cada 5 años en pacientes con CM que tengan riesgo bajo o moderado de episodios CV a 10 años (fatales y no fatales) según los sistemas de puntuación SCORE2/SCORE2-OP ^{d,e} .	Ila	C

CM, cáncer de mama; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; HbA1c, glucohemoglobina; PA, presión arterial; SCORE2, *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; SCORE2-OP, *Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older persons*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPA, lípidos, glucosa en el ayuno, HbA1c, ECG y educación del paciente sobre hábitos de vida saludables y control de los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida.

^dU otros sistemas validados de puntuación del riesgo CV.

^eEstratificación del riesgo CV según SCORE2 (<70 años) o SCORE2-OP (≥70 años):

<50 años: riesgo bajo <2,5%; riesgo moderado de 2,5% a <7,5%; riesgo alto ≥7,5%;

50–69 años: riesgo bajo <5%; riesgo moderado de 5% a <10%; riesgo alto ≥10%;

≥70 años: riesgo bajo <7,5%; riesgo moderado de 7,5% a <15%; riesgo alto ≥15%¹⁹

5.5.12. Inhibidores de la cinasa 4/6 dependiente de ciclina

Se ha aprobado el uso de inhibidores 4/6 CDK (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) en combinación con la terapia endocrina para el tratamiento de pacientes con CM metastático negativo para HER2/positivo para el receptor de hormonas. Esta combinación ha mejorado la supervivencia libre de progresión y, en algunos ensayos, la supervivencia global³⁵⁷⁻³⁵⁹. Los inhibidores 4/6 CDK tienen capacidad para prolongar el intervalo QT^{339,360}, especialmente con ribociclib. Los ensayos clínicos en fase III de ribociclib han incorporado la monitorización ECG de rutina³⁶¹⁻³⁶⁸. Se recomienda ECG basal y repetirlo en el día 14 del primer ciclo, antes del segundo ciclo, siempre que haya aumento de dosis y cuando esté clínicamente indicado³⁵⁷.

En pacientes con QT prolongado o con riesgo significativo de desarrollar prolongación de QT (Apartado 6.4.2), el cociente riesgo/beneficio para el ribociclib debe ser debatido por el EMD. Es importante señalar que el uso de ribociclib se debe evitar en combinación con fármacos con capacidad para prolongar el intervalo QT y/o inhibidores CYP3A potentes³⁵⁷. La información de prescripción no recomienda ribociclib en combinación con tamoxifeno debido al aumento en el riesgo de prolongación del intervalo QTc^{252,367}.

Tabla 18 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores de la cinasa 4/6 dependiente de ciclina

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la monitorización de QTc ^d inicial y a los 14 y 28 días de tratamiento en todos los pacientes que reciban ribociclib ^{361,365,367,368} .	I	A
Se recomienda la monitorización de QTc ^d en los pacientes tratados con ribociclib siempre que haya un aumento de la dosis ^{361,365,367,368} .	I	B
Se debe considerar la monitorización de QTc ^e en los pacientes tratados con palbociclib o abemaciclib que tengan un QTc inicial por encima del rango normal ^c u otras condiciones que puedan prolongar el intervalo QTc ^e .	Ila	C

QTc, intervalo QT corregido; QTcF, intervalo QT corregido usando la fórmula de Fridericia.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEl intervalo QTc usando la fórmula de Fridericia ($QTcF = QT/\sqrt{RR}$) es el método de elección en pacientes con cáncer. El límite superior de normalidad del 99% para los valores de QTc en la población general es de 450 ms para los hombres y 460 ms para las mujeres³⁶⁹.^dSegún la *European Medicines Agency*: (1) el ribociclib se debe interrumpir cuando QTcF >480 ms; (2) si la prolongación de QTcF se resuelve a <481 ms, reanudar el tratamiento a la misma dosis; (3) si QTc ≥ 481 ms se repite, interrumpir la dosis hasta que QTc se resuelva a <481 ms y luego reanudar ribociclib al siguiente nivel de dosis más bajo.

^eVéase el Apartado 6.4.2 y Tabla 8.

5.5.13. Inhibidores de la cinasa del linfoma anaplásico

Los pacientes con cáncer que reciben un tratamiento con inhibidores de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) pueden desarrollar episodios CV adversos tales como bradicardia sinusal, bloqueo AV, prolongación del intervalo QTc, hipertensión, hiperglucemia y dislipemia^{370,371}. Raramente se ha descrito el desarrollo de SCA e IC durante el tratamiento con crizotinib³⁷². Se recomienda un ECG basal antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor ALK, especialmente el crizotinib, y se puede hacer ECG a las 4 semanas del inicio del

tratamiento y, posteriormente, cada 3-6 meses, sobre todo si el ECG basal no es normal. Se debe considerar el control domiciliario de la PA en pacientes tratados con brigatinib o lorlatinib. Se debe controlar la concentración de colesterol cada 3-6 meses en los pacientes que reciben lorlatinib o crizotinib y tratarlo si está elevado.

5.5.14. Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico

El osimertinib es un TKI oral e irreversible del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) aprobado para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que expresan mutaciones de EGFR. Los datos recientes han demostrado que el osimertinib se asocia con mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc, FA, TEV, DVI e IC (Figura 22)^{373,374}. Un estudio con 123 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que presentaban mutación en EGFR y se trataron con osimertinib ha documentado una incidencia de IC o IM de 4,9% y una reducción significativa de la FEVI <53% en 11% de los pacientes que tuvo vigilancia ETT³⁷⁵. La hipertensión previa y la edad avanzada son factores de riesgo para la DVI e IC (incidencia de 3,9% y 2,6%, respectivamente)³⁷⁶. La DVI y la IC fueron más habituales durante el primer año de tratamiento³⁷⁶.

Se recomienda una estratificación del riesgo CV basal, ECG y ETT antes de iniciar el tratamiento con osimertinib. Se debe considerar una vigilancia ecocardiográfica de DVI nueva cada 3 meses durante el tratamiento con osimertinib. También se recomienda un control estricto de la concentración de magnesio para minimizar el riesgo de hipomagnesemia inducida por osimertinib y prolongación del intervalo QTc.

Tabla 19 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores de la cinasa del linfoma anaplásico y del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la evaluación del riesgo CV inicial ^c en todos los pacientes antes del tratamiento con inhibidores de ALK e inhibidores de EGFR.	I	C
Se recomienda una ecocardiografía basal en todos los pacientes oncológicos antes de iniciar el tratamiento con osimertinib ³⁷⁶ .	I	B
Se debe considerar el control domiciliario de la PA para los pacientes tratados con brigatinib, crizotinib o lorlatinib.	Ila	C
Se debe considerar la evaluación del perfil de colesterol cada 3-6 meses para los pacientes tratados con crizotinib y lorlatinib.	Ila	C
Se debe considerar una ecocardiografía cada 3 meses en los pacientes que están recibiendo tratamiento con osimertinib ³⁷⁶ .	Ila	B
Se debe considerar ECG a las 4 semanas del inicio del tratamiento y cada 3-6 meses en los pacientes que están recibiendo terapia con inhibidores de ALK.	Ila	C

ALK, cinasa de linfoma anaplásico; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; HbA1c, glucohemoglobina; PA, presión arterial.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cExploración, determinación de PA, ECC, perfil lipídico y determinación de HbA1c.

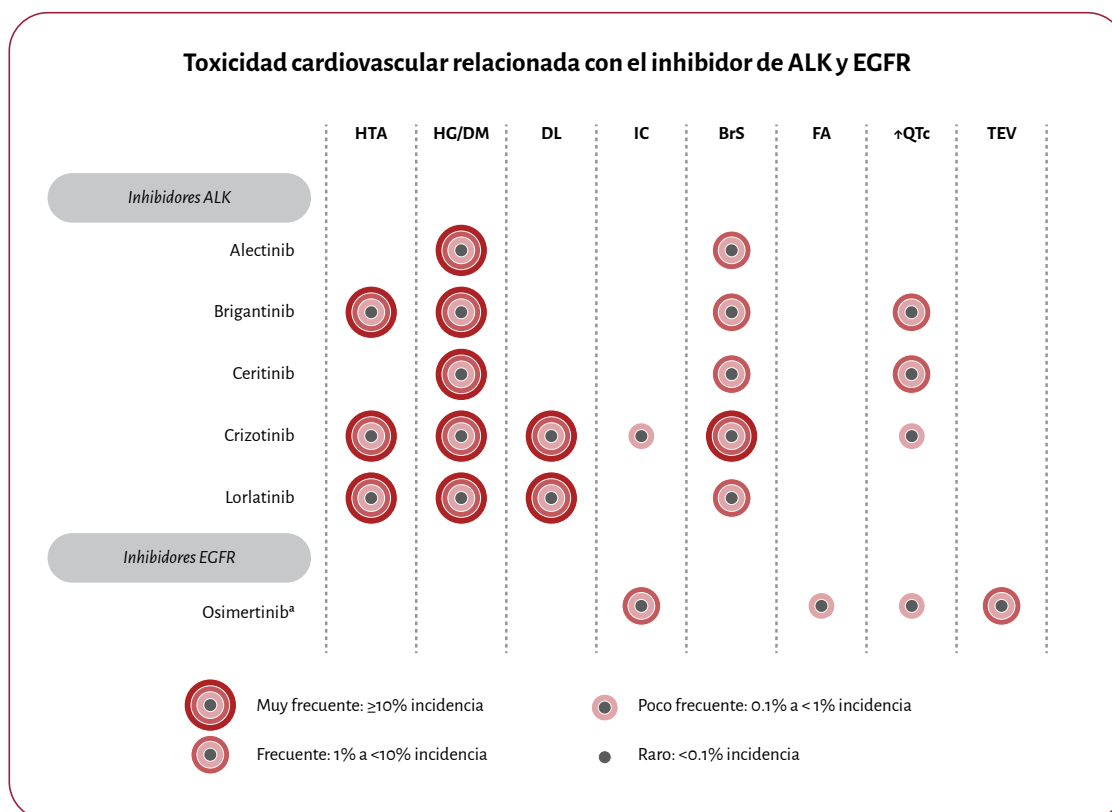


Figura 22. Toxicidad cardiovascular relacionada con los inhibidores de la cinasa del linfoma anaplásico y del receptor del factor de crecimiento epidérmico. ALK, cinasa de linfoma anaplásico; BrS, bradicardia sinusal; DL, dislipemia; DM, diabetes *mellitus*; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; EMA, *European Medicines Agency*; FA, fibrilación auricular; FDA, *Food and Drug Administration*; HG, hiperglucemia; HTA, hipertensión arterial; IC, insuficiencia cardiaca; MedDRA, diccionario médico para actividades reguladoras; ↑QTc, prolongación de QT corregido; TEV, tromboembolia venosa. Las reacciones adversas notificadas en múltiples ensayos clínicos o durante el uso posterior a la comercialización se enumeran por SOC (*system organ class*) (en MedDRA) y frecuencia. Se ha dejado un espacio en blanco cuando la frecuencia no se conoce o no puede calcularse a partir de los datos disponibles²⁶¹. ^aEl osimertinib aumenta el riesgo de hipomagnesemia. Figura desarrollada a partir de la información de prescripción de la EMA²⁵² y la FDA²⁵³.

5.5.15. Terapias con células T con receptores quiméricos de antígenos y linfocitos infiltrantes del tumor

La terapia basada en CAR-T se usa para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda y los linfomas de células B agresivos³⁷⁷. Aunque la incidencia documentada es variable, cada vez existen más evidencias que respaldan una asociación entre la terapia CAR-T y la TCV-RTC, incluida la DVI, IC, arritmias cardiacas, derrame pericárdico, STT y paro cardíaco³⁷⁸⁻³⁸³. La mayor parte de toxicidades CV descritas se asocian con la aparición del síndrome de liberación de citocinas (SLC)^{377,384}. Se recomienda una evaluación CV basal que incluya ECG, PN y cTn en todos los pacientes. También se debe considerar el ETT basal, especialmente en pacientes con FRCV y ECV previa. Después de recibir la terapia CAR-T, los pacientes pueden desarrollar síndromes inflamatorios sistémicos³⁸⁵. Se debe sospechar SLC cuando un paciente desarrolla fiebre, con o sin taquipnea, taquicardia, hipotensión, hipoxia y/o otras disfunciones orgánicas en horas o días del inicio del tratamiento³⁸⁵. Es preciso que haya un alto índice de sospecha para diagnosticar el SLC y distinguir-

lo de otras condiciones que pueden ocurrir en este contexto (infecciones, IC, reacciones farmacológicas y EP)^{378,386}. En los adultos, existe una relación entre el SLC y los episodios CV. Se suele producir una elevación de cTn en pacientes con SLC que se asocia con un mayor riesgo de episodios CV ulteriores³⁷⁸. En un estudio de farmacovigilancia retrospectivo reciente, la terapia CAR-T se asoció con taquiarritmias (FA fue la más frecuente, seguida de ArrV), miocardiopatía y enfermedades pleurales y pericárdicas³⁷⁹. En conjunto, la tasa de mortalidad de los episodios CV y pulmonares adversos fue de 30,9%^{378,379,387}. La evaluación cardíaca precoz de los pacientes con cTn elevada debería incluir la determinación de PN, ECG y ecocardiografía (véase el Apartado 6.1.4 para el manejo)³⁸⁸.

La terapia celular adoptiva con LIT ha surgido como una opción de tratamiento eficaz para el melanoma metastásico en estadio III/IV no resecable. Con el tratamiento LIT, la toxicidad CV parece estar relacionada con toxicidad vascular y miocárdica directa³⁸⁰. La evaluación basal y la vigilancia CV de los pacientes que se van a someter a terapia LIT debe seguir la misma ruta que se recomienda para las terapias CAR-T.

Tabla 20 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización de los pacientes que reciben tratamiento con células T con receptores quiméricos de antígenos y linfocitos infiltrantes del tumor

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda ECG y determinación basal de PN y cTn en todos los pacientes oncológicos antes de iniciar los tratamientos con CAR-T y LIT ³⁸⁸ .	I	C
Se recomienda una ecocardiografía basal en los pacientes con ECV previa antes de iniciar los tratamientos con CAR-T y LIT ³⁸⁸ .	I	C
Se debe considerar una ecocardiografía basal antes de iniciar los tratamientos con CAR-T y LIT ³⁸⁸ .	Ila	C
Se recomienda la determinación de PN y cTn y una ecocardiografía en los pacientes que desarrollen SLC de ASTCT ≥ 2 ^{c,378,388} .	I	C

ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CAR-T, células T con receptores quiméricos de antígenos; cTn, troponina cardiaca; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; LIT, linfocitos infiltrantes del tumor; PN, péptidos natriuréticos; SLC, síndrome de liberación de citocinas.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cDeterminación del grado de SLC según la calificación de la ASTCT: Grado 1: fiebre; Grado 2: fiebre E hipotensión que no requiere vasoconstrictores Y/O hipoxia que precisa oxígeno nasal de bajo flujo; Grado 3: fiebre E hipotensión que requiere un vasoconstrictor \pm vasopresina Y/O hipoxia que precisa cánula nasal de oxígeno de alto flujo o mascarilla facial de oxígeno o mascarilla sin rebreather o mascarilla Venturi; Grado 4: fiebre E hipotensión que requiere múltiples vasopresores, sin incluir la vasopresina, Y/O hipoxia que precisa presión de aire positiva.

5.5.16. Radioterapia

La RT aumenta el riesgo de desarrollar ECV y enfermedad arterial periférica (EAP)^{173,389-394}. Existe una controversia no resuelta sobre la dosis de radiación más segura, el tipo de subestructuras cardíacas que son más sensibles al daño inducido por la RT y las estrategias más adecuadas para minimizar la ECV relacionada con la RT^{395,396}. El corazón se considera un "órgano de riesgo" radiosensible durante la RT. La exposición cardíaca a la radiación debe mantenerse tan baja como sea razonablemente posible porque no existe una dosis "segura" (Figura 23)^{389,390}. La categorización del riesgo de toxicidad CV inducida por RT basada en la DCM^{389,397} es preferible a la categorización basada en la dosis prescrita, que puede no reflejar adecuadamente la exposición cardíaca a la radiación (por ejemplo, una dosis prescrita de 35 Gray [Gy] dirigida al 70% del corazón equivale a 25 Gy DCM aproximadamente, mientras que una dosis prescrita de 35 Gy dirigida al 40% del corazón equivale a 15 Gy de DCM aproximadamente). No obstante, la DCM tampoco es una métrica perfecta y en algunos pacientes se puede irradiar con una dosis muy alta una proporción muy pequeña del corazón, lo que sigue conllevando un riesgo substancial a pesar de que la DCM es baja³⁹⁸. Por lo tanto, dependiendo de la distribución de la dosis y la exposición de las subestructuras cardíacas específicas y los FRCV, el equipo médico de tratamiento del cáncer puede considerar que el paciente pertenece a una categoría mayor de riesgo^{397,399-401}.

Las estrategias para prevenir y atenuar las complicaciones CV de la RT se han centrado en reducir la exposición a la radiación del corazón y las subestructuras CV durante el tratamiento oncológico y son las siguientes:

- (1) Modificación del manejo del cáncer para omitir la RT. Este punto subraya la importancia de integrar una evaluación cardio-oncológica personalizada⁴⁰²⁻⁴⁰⁴.
- (2) Modificación de la dosis y el volumen de los tratamientos de RT cuando sea posible. Los protocolos de RT deben apuntar al volumen mínimo requerido con la dosis mínima necesaria para obtener el beneficio clínico deseado.
- (3) Modificación de las técnicas de administración para reducir la exposición cardíaca a la radiación y disminuir el riesgo. Las estrategias modernas de RT para proteger el corazón incluyen: el uso óptimo de tecnologías de RT de fotones de intensidad modulada; el uso de inspiración profunda-técnicas de retención de la respiración para el CM⁴⁰⁵, linfoma⁴⁰⁶ y cáncer de pulmón⁴⁰⁷; o el uso de RT guiada por imagen para asegurar la precisión del haz de protones del tratamiento⁴⁰⁸.

La incidencia de episodios CV después de la RT puede variar dependiendo de los factores de riesgo del paciente y los efectos sinérgicos de la radiación con los otros tratamientos oncológicos cardiotoxicos^{12,173}.

No hay medidas de prevención secundaria específicas para la RT (por ejemplo, tratamientos farmacológicos) que permitan reducir el riesgo de episodios CV tras la exposición a la radiación. No obstante, teniendo en cuenta la importancia de los FRCV convencionales sobre la incidencia de episodios CV relacionados con la RT, se recomienda la optimización de los FRCV modificables en todos los pacientes antes y después de someterse a RT.

Tabla 21 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial de los pacientes antes de recibir radioterapia dirigida a un volumen que incluye el corazón

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda una evaluación del riesgo CV inicial ^f y el cálculo del riesgo de ECV a 10 años fatal y no fatal usando los sistemas de puntuación SCORE2 o SCORE2-OP ^{d19,389} .	I	B
Se debe considerar una ecocardiografía basal en pacientes con ECV previa antes de la RT dirigida a un volumen que incluye el corazón.	Ila	C

CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; HbA1c, glucohemoglobina; PA, presión arterial; RT, radioterapia; SCORE2, Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPA, lípidos, glucosa en el ayuno, HbA1c, ECG y educación del paciente sobre hábitos de vida saludables y control de los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida.

^dEstratificación del riesgo CV según SCORE2 (<70 años) o SCORE2-OP (≥ 70 años): V <50 años: riesgo bajo <2,5%; riesgo moderado de 2,5% a <7,5%; riesgo alto $\geq 7,5\%$; 50-69 años: riesgo bajo <5%; riesgo moderado de 5% a <10%; riesgo alto $\geq 10\%$; ≥ 70 años: riesgo bajo <7,5%; riesgo moderado de 7,5% a <15%; riesgo alto $\geq 15\%$ ¹⁹

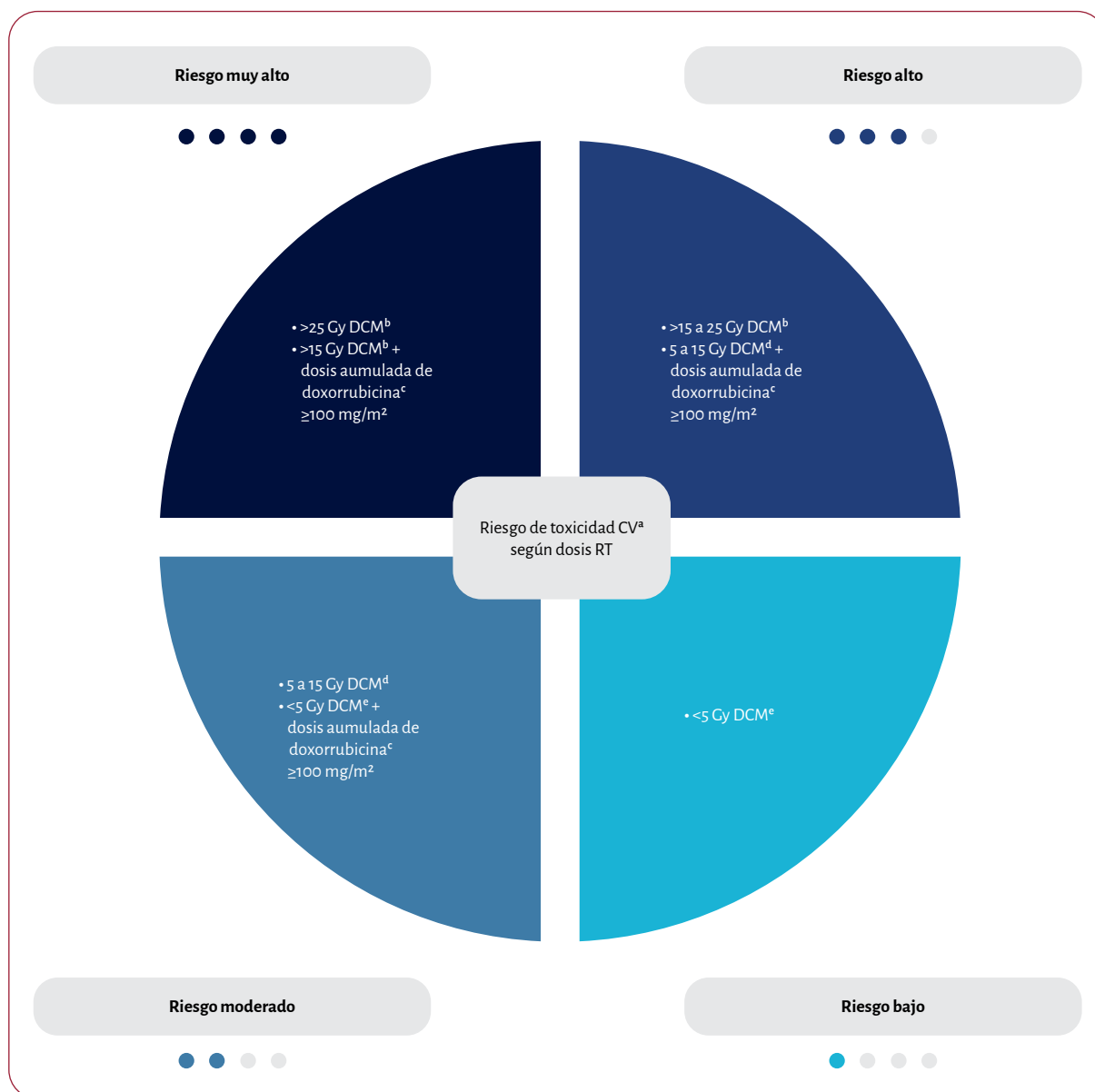


Figura 23. Dosis media de radioterapia sobre el corazón y riesgo asociado de toxicidad cardiovascular. CV, cardiovascular; DCM, dosis cardiaca media; Gy, Gray; RT, radioterapia. ^aSe prefiere la categorización del riesgo de RT basada en la DCM a la categorización basada en la dosis prescrita, que puede no reflejar con precisión la exposición a la radiación cardiaca. Según la distribución de la dosis y la exposición de estructuras cardiacas específicas (así como los factores de riesgo clínicos), el equipo de tratamiento puede considerar que el paciente pertenece a una categoría de mayor riesgo. Además, se puede considerar que un paciente pertenece a una categoría de menor riesgo cuando solo se ha expuesto una pequeña parte del corazón a una dosis prescrita relativamente baja^{397,399-401}. ^bO una dosis prescrita de RT de 35 Gy a un volumen que expone al corazón cuando no se disponga de DCM. Téngase en cuenta que, en este caso, la información incompleta sobre la exposición cardiaca no permite distinguir entre categorías de riesgo alto o muy alto. ^cO equivalente. ^dO una dosis prescrita de RT de 15–34 Gy a un volumen que expone al corazón cuando no se disponga de DCM. ^eO una dosis prescrita de RT <15 Gy a un volumen que expone al corazón cuando no se disponga de DCM.

5.5.17. Trasplante de células madre hematopoyéticas

El TCMH representa una opción terapéutica potencialmente curativa para muchos tipos de neoplasias hematológicas. Las mejoras en las técnicas de TCMH y las estrategias de apoyo han reducido notablemente la mortalidad relacionada con el tratamiento (Datos Complementarios, Tabla S14)^{409,410}. Cada vez hay más evidencias que respaldan la aparición de toxicidad CV relacionada con el TCMH, y los supervivientes de TCMH constituyen una población de riesgo CV futuro elevado. Diversos factores pueden contribuir a definir el riesgo de toxicidad CV relacionada

con el TCMH, como el tipo de TCMH (el riesgo es mayor tras un TCMH alogénico), la presencia de múltiples FRCV no controlados, la existencia de condiciones CV previas (FA o flutter auricular, síndrome del seno enfermo, ArrV, EAC, IM, VP de moderada a grave e IC o FEVI <50%)⁴¹¹, los efectos cardiopélicos directos de los tratamientos oncológicos recibidos antes y durante el TCMH (régimen de inducción combinado con antraciclinas, RT mediatística, irradiación corporal total o régimen de condicionamiento basado en ciclofosfamida) (Datos Complementarios, Tabla S14) y el desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH),

microangiopatía trombótica o sepsis^{410,412}. En la fase inicial tras el TCMH (<100 días), el episodio CV más frecuente es la FA, aunque algunos pacientes pueden experimentar IC, hipertensión, hipotensión, derrame pericárdico o TEV^{413,414}. Las toxicidades tardías incluyen DM, dislipemia, síndrome metabólico, hipertensión, IC, EAC, trastornos de la conducción y derrame pericárdico⁴¹⁰. La EICH aguda se asocia con trombosis y daño miocárdico inflamatorio (miocarditis, IC, trastornos de la conducción, arritmias y derrames pericárdicos), y la EICH crónica se ha vinculado con mayor riesgo de hipertensión, DM y dislipemia^{415,416}.

La evaluación CV integral, que incluya la determinación de PN, ECG y ETT, se ha convertido en el componente central de la valoración previa al TCMH^{409,410} para detectar ECV no diagnosticada, estratificar el riesgo de TCV-RTC y optimizar las condiciones CV previas^{411,417-420}. Como parte de la vigilancia temprana, se recomienda la monitorización ETT a los 3 y 12 meses en pacientes de alto riesgo que son receptores de TCMH, ya que la FEVI y el SLG pueden disminuir después del trasplante (véase el Apartado 7). Los factores independientes que se asocian con ECV a largo plazo en supervivientes de TCMH son los TCMH alogénicos, la ECV previa o FRCV múltiples no controlados, la historia del tratamiento del cáncer (radiación mediastínica o radiación en manto, agentes alquilantes, >250 mg/m² de doxorubicina o equivalente), esquemas de condicionamiento de riesgo alto (irradia-

ción corporal total, agentes alquilantes) y EICH⁴¹⁰. En la Figura 24 se resumen las estrategias para la prevención y atenuación de las complicaciones CV en pacientes que se someten a TCMH.

Tabla 22 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial de los pacientes que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda una evaluación seriada del riesgo CV inicial, a los 3 y 12 meses y posteriormente cada año, que incluya determinación de PA, ECG, determinación lipídica y HbA1c en los pacientes con TCMH.	I	C
Se recomienda una ecocardiografía en todos los pacientes antes del TCMH.	I	C
Se debe considerar la determinación de NP basal antes del TCMH ^{417,418} .	Ila	C

CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; HbA1c, glucohemoglobina; PA, presión arterial; PN, péptidos natriuréticos; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

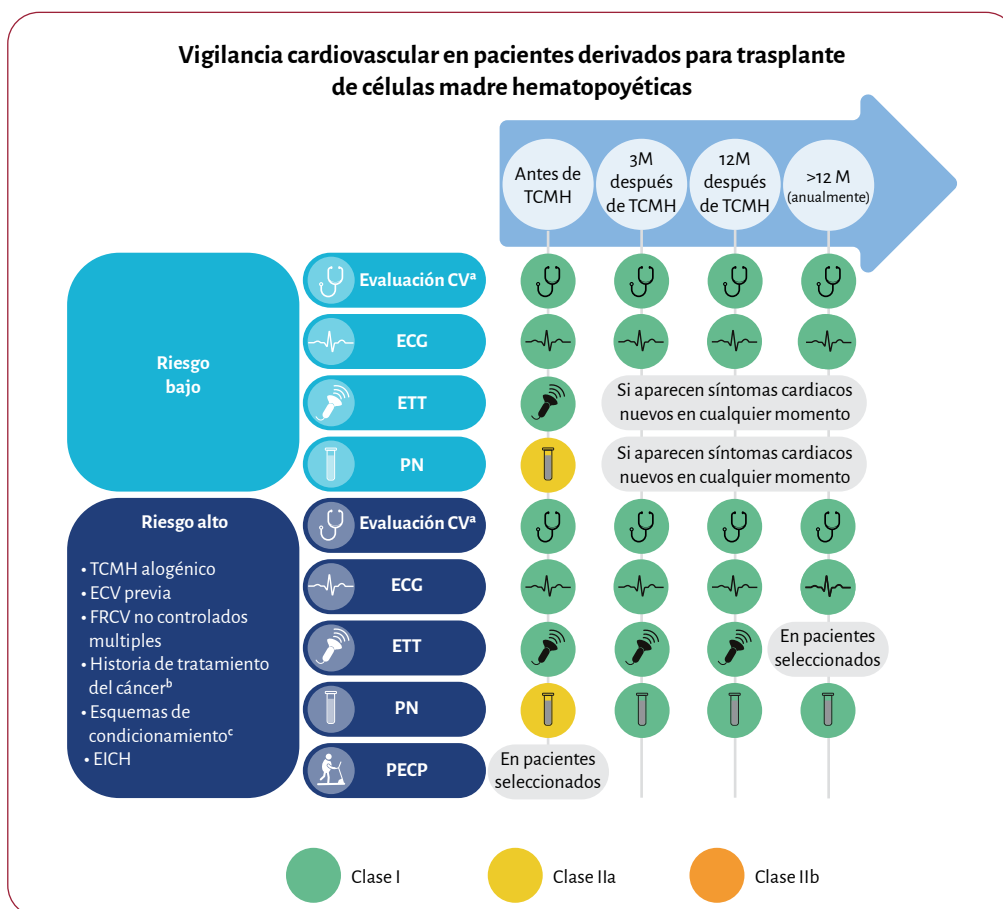


Figura 24. Factores de riesgo y vigilancia cardiovascular en pacientes derivados para trasplante de células madre hematopoyéticas. BNP, péptido natriurético cerebral; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; EICH, enfermedad de injerto contra huésped; ETT, ecocardiografía transtorácica; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HbA1c, glucohemoglobina; M, meses; NT-proBNP, fragmento N-terminal de pro-BNP; PA, presión arterial; PECP, prueba de ejercicio cardiopulmonar; PN, péptidos natriuréticos (incluidos BNP o NT-proBNP); TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas. ^aIncluido examen físico, PA, perfil lipídico y HbA1c. ^bRadiación en manto o mediastínica, agentes alquilantes, >250 mg/m² doxorubicina o equivalente. ^cRadiación corporal total, agentes alquilantes.

5.5.18. Otros tratamientos antitumorales

Aparte de los tratamientos mencionados más arriba, existen otros tratamientos oncológicos que también pueden inducir episodios CV clínicamente relevantes. La ciclofosfamida, el cisplatino, la ifosfamida y los taxanos (paclitaxel y docetaxel) pueden provocar disfunción miocárdica e IC⁴. La toxicidad CV por ciclofosfamida se observa principalmente en pacientes que reciben dosis elevadas (>140 mg/kg) antes del TCMH y ocurre típicamente al cabo de unos días de su administración⁴¹⁰.

La quimioterapia con platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino) puede causar enfermedad vascular (vasoespasmio, IM y trombosis arterial y venosa), que puede aparecer durante el tratamiento y contribuir a un mayor riesgo de EAC a largo plazo en los supervivientes. Los pacientes con cáncer testicular que son tratados con cisplatino tienen mayor riesgo de enfermedad vascular en el seguimiento a largo plazo⁴²¹. Aunque sigue siendo difícil predecir el riesgo de un paciente individual, se recomienda realizar intervenciones sobre el estilo de vida, tener un alto grado de sospecha clínica en los pacientes que desarrollan dolor torácico y realizar un control estricto de los FRCV durante y después del tratamiento⁴²². El cisplatino⁴²² raramente causa IC; no obstante, debido a que se necesita administrar un gran volumen i.v. para evitar la toxicidad renal, los pacientes con ECV previa pueden desarrollar IC sintomática.

El trióxido de arsénico se usa para el tratamiento de algunas leucemias y mielomas; suele prolongar el intervalo QT (26–93% de los pacientes) y se han documentado taquiarritmias ventriculares que ponen en riesgo la vida^{45,259}. La prolongación QTc se ha observado a las 1-5 semanas de la infusión de trióxido de arsénico, con un retorno al valor basal al final de las 8 semanas. Los pacientes que reciben un tratamiento con trióxido de arsénico se deben controlar semanalmente con ECG durante las primeras 8 semanas de terapia. También se requiere la monitorización de los electrolitos, ya que el trióxido de arsénico puede inducir hipokalemia, hipomagnesemia y disfunción renal. Se deben controlar los factores de riesgo de prolongación del intervalo QT antes, durante y después del tratamiento del cáncer (Apartado 6.4.2).

Se han probado diversos inhibidores de la tirosinasa 3 similar a FMS (FLT3) (primera generación: midostaurina; segunda generación: gilteritinib) para el tratamiento de las leucemias mieloides agudas. El síndrome de diferenciación inducido por gilteritinib (fiebre, disnea, derrame pleuropericárdico, edema pulmonar, edema periférico, hipotensión, disfunción renal y sarpullido) precisa del tratamiento precoz con corticosteroides y la monitorización hemodinámica hasta la resolución de los síntomas. La midostaurina y el gilteritinib pueden prolongar el intervalo QTc, por lo que es fundamental realizar una vigilancia estricta de los electrolitos y minimizar las interacciones farmacológicas (véase el Apartado 6.4.2; Tabla 9; Datos Complementarios, Tablas S15 y S16)⁴²³.

6. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR AGUDA Y SUBAGUDA EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Se recomienda un EMD para debatir los casos de pacientes con cáncer que desarrollan complicaciones CV agudas derivadas del tratamiento oncológico⁵. Se recomienda derivar a un servicio especializado de cardio-oncología los pacientes con cáncer que desarrollen TCV-RTC durante y después del tratamiento oncológi-

co¹². La prevención y manejo de la ECV en los pacientes con cáncer debe seguir las recomendaciones generales de las guías ESC para las ECV específicas. Este capítulo brinda una orientación del manejo de la TCV-RTC que tiene lugar durante el tratamiento del cáncer, destacando los puntos donde el manejo de los pacientes con cáncer difiere del manejo de los pacientes que no tienen cáncer. La decisión de iniciar un tratamiento CV (medicación, dispositivos) debe incluir la consideración de una variedad de factores que tengan en cuenta la carga de síntomas CV y del cáncer, el pronóstico del cáncer, los requisitos del tratamiento oncológico, las opciones alternativas, las posibles reacciones farmacológicas adversas, las interacciones farmacológicas y las preferencias del paciente. En los Datos Suplementarios, Tablas S15–S17, se presenta una lista extensa de interacciones farmacológicas.

Tabla 23 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la enfermedad cardiovascular y la toxicidad cardiovascular en pacientes que reciben tratamiento del cáncer

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda una evaluación CV especializada ^c para el diagnóstico y tratamiento óptimos de los pacientes oncológicos que presenten una nueva toxicidad CV durante y después del tratamiento del cáncer ⁵ .	I	C

CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cSe recomienda derivar a la unidad de cardio-oncología cuando esté disponible; en caso contrario, el paciente debe ser derivado a cardiólogos especialistas en el manejo de la ECV de pacientes con cáncer.

6.1. Disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer

6.1.1. Disfunción cardíaca por quimioterapia con antraciclinas

La DC-RTC durante la quimioterapia con antraciclinas puede tener una presentación clínica o ser detectada en pacientes asintomáticos durante la vigilancia (Figura 10; Tabla 3)⁴. El diagnóstico de disfunción cardíaca relacionada con la quimioterapia con antraciclinas incluye la aparición de síntomas CV nuevos, anomalías nuevas de la función cardíaca en la imagen CV y/o un aumento nuevo en la concentración de biomarcadores cardíacos (Tabla 3). Se recomienda un abordaje EMD para debatir el cociente riesgo/beneficio de continuar la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes que desarrollen DC-RTC nueva.

Está indicada la interrupción de la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes oncológicos que desarrollan DC-RTC sintomática grave²². En algunas excepciones raras se puede considerar la reexposición a la quimioterapia con antraciclinas después de debatirlo en EMD, usando las estrategias de prevención que se describen más abajo y bajo monitorización estricta en cada ciclo de quimioterapia. Se recomienda la interrupción temporal de la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática moderada, y en aquéllos que desarrollen DC-RTC asintomática moderada o grave. Se debe usar un enfoque EMD para valorar la interrupción frente a la continuación de la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes con DC-RTC leve sintomática.

Está indicado el tratamiento de la IC siguiendo las recomendaciones de las guías en los pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática o DC-RTC asintomática moderada o grave durante el tratamiento con antraciclinas. Está indicado el uso de IECA/ARA o un inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina, un bloqueador beta, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 y un antagonista del receptor mineralocorticoide, excepto cuando estos fármacos estén contraindicados o no sean tolerados. Se recomien-

da una titulación al alza hasta alcanzar las dosis objetivo, tal y como se describe en la Guía ESC 2021 para el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica¹⁴. Se debe considerar el uso de IECA, ARA y/o bloqueadores beta en los pacientes con DC-RTC asintomática leve mientras se prosigue con la quimioterapia con antraciclinas (Figura 25)^{1,14,102,424}. Se ha demostrado el efecto beneficioso del ejercicio aeróbico antes y durante la quimioterapia con antraciclinas, por lo que está indicado en los pacientes con cáncer que desarrollen DC-RTC¹.

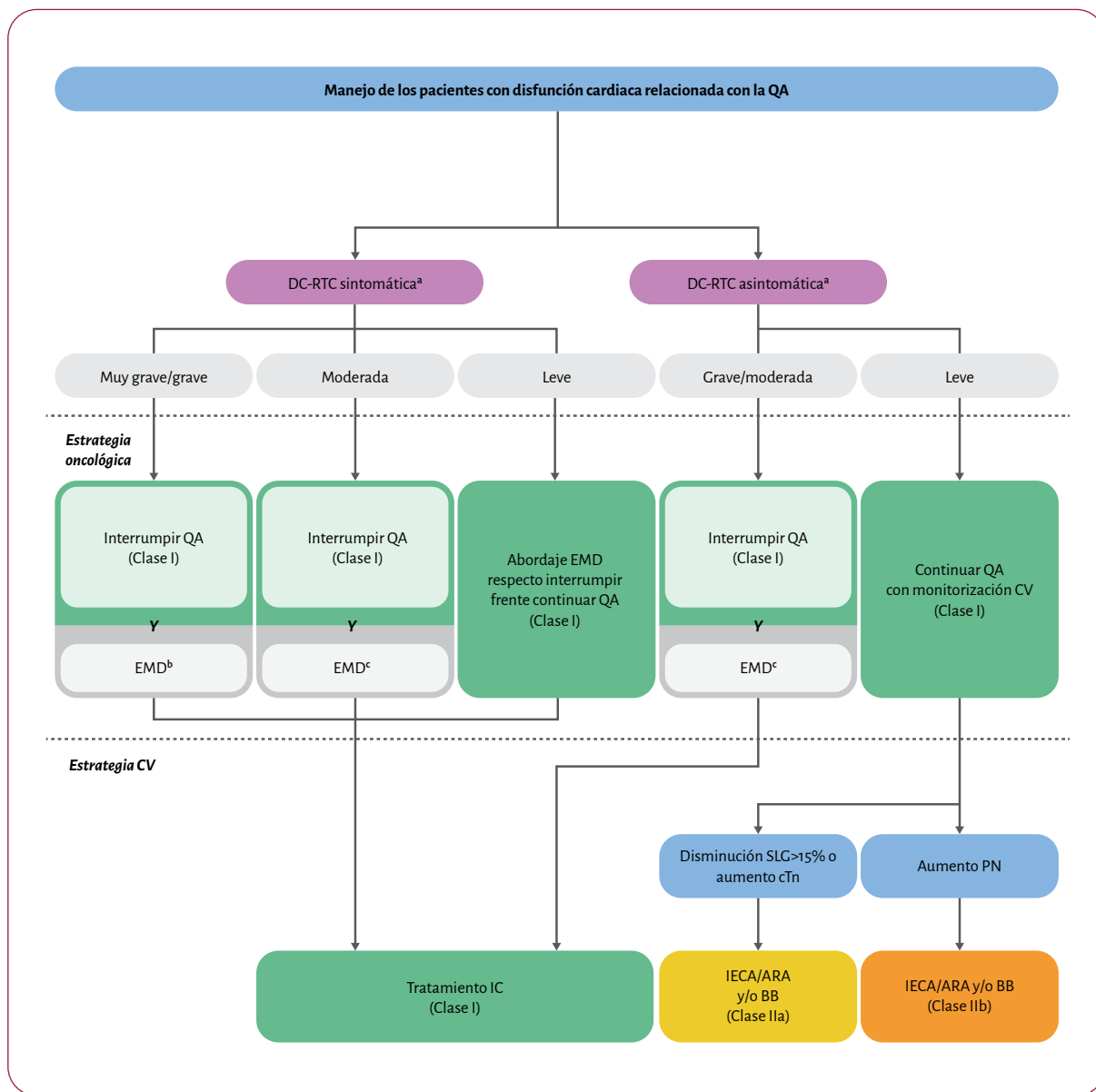


Figura 25. Manejo de la disfunción cardiaca relacionada con la quimioterapia con antraciclinas. ARA, antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB, bloqueadores beta; cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer; EMD, equipo multidisciplinar; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; IC, insuficiencia cardiaca; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PN, péptidos natriuréticos; QA, quimioterapia con antraciclinas; SLG, *strain* longitudinal global; VI, ventricular izquierdo. ^aVéase la Tabla 3 (Apartado 3) para la definición completa (DC-RTC sintomática: síndrome de IC confirmado sintomático; DC-RTC grave asintomática: FEVI <40%; DC-RTC moderada asintomática: FEVI 40–49%; DC-RTC leve asintomática: FEVI >50%). ^bEn casos excepcionales se puede reiniciar una quimioterapia con antraciclinas después de la recuperación de la función VI con un tratamiento óptimo para la IC. ^cSe recomienda una consulta con el EMD antes de reiniciar la quimioterapia con antraciclinas tras la recuperación de la función VI.

Se debe debatir en EMD el reinicio de la quimioterapia con antraciclinas en el caso de pacientes que desarrollan DC-RTC sintomática leve o moderada o DC-RTC asintomática moderada o grave, después de haber recuperado la función VI bajo tratamiento de la IC. Si existe una razón de peso para continuar la quimioterapia con antraciclinas, existen otras tres estrategias posibles, además de continuar con los IECA/ARA y bloqueadores beta a dosis óptimas para el tratamiento de la IC¹⁴. La primera estrategia consiste en minimizar la dosis administrada de quimioterapia. La segunda es cambiar a preparaciones de antraciclinas liposomales. La tercera se basa en hacer un pretratamiento con dexrazoxano antes de cada ciclo que quimioterapia (Apartado 5.2.1). Se recomienda un control cardiaco estricto cada 1-2 ciclos en los pacientes que reinician la quimioterapia con antraciclinas después de un episodio de DC-RTC y en aquéllos con DC-RTC asintomática leve que continúan con la quimioterapia.

Tabla 24 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer durante la quimioterapia con antraciclinas

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
DC-RTC sintomática inducida por quimioterapia con antraciclinas		
Se recomienda el tratamiento de la IC para los pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática durante la quimioterapia con antraciclinas ^{c,208,425} .	I	B
Se recomienda la interrupción de la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes que desarrollen DC-RTC grave sintomática ^c .	I	C
Se recomienda la interrupción temporal de la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes que desarrollen DC-RTC moderada sintomática ^c y un enfoque multidisciplinar con respecto a la decisión de reiniciar el tratamiento.	I	C
Se recomienda un enfoque multidisciplinar con respecto a interrumpir frente a continuar la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática leve ^c .	I	C
DC-RTC asintomática inducida por quimioterapia con antraciclinas		
Se recomienda una interrupción temporal de la quimioterapia con antraciclinas e inicio del tratamiento de IC en los pacientes que desarrollen DC-RTC moderada o grave asintomática ^{c,22} .	I	C
Se recomienda un abordaje multidisciplinar en cuanto a la decisión del momento de reiniciar la quimioterapia en todos los pacientes con DC-RTC moderada o grave asintomática ^{c,22} .	I	C
Se recomienda continuar la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes asintomáticos que tengan una FEVI $\geq 50\%$ y hayan desarrollado una caída significativa en el SLC ^c o una elevación de troponina o PN >LSN.	I	C
Se debe considerar el tratamiento con IECA/ARA y/o bloqueadores beta ^{d,75,93,102} en los pacientes asintomáticos con FEVI $\geq 50\%$ que hayan desarrollado una caída significativa en el SLC ^c .	IIa	B

Continúa

Se debe considerar el tratamiento con IECA/ARA y/o bloqueadores beta ^{d,147,211} en los pacientes asintomáticos con FEVI $\geq 50\%$ que hayan desarrollado una elevación de troponina >LSN.	IIa	B
Se puede considerar el tratamiento con IECA/ARA y/o bloqueadores beta ^{d,211} en los pacientes asintomáticos con FEVI $\geq 50\%$ que hayan desarrollado una elevación de PN >LSN.	IIb	C
Estrategias para reanudar la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes con DC-RTC		
Se puede considerar el uso de antraciclinas liposomales ^e en los pacientes con DC-RTC sintomática o asintomática moderada o grave ^e que requieran más quimioterapia con antraciclinas para reducir el riesgo de toxicidad CV adicional.	IIb	C
Se puede considerar el dexrazoxano ^f en los pacientes con DC-RTC sintomática o asintomática moderada o grave ^e que requieran más quimioterapia con antraciclinas para reducir el riesgo de toxicidad CV adicional.	IIb	C

ARA, antagonistas del receptor de la angiotensina II; DC-RTC, disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; IC, insuficiencia cardíaca; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; LSN, límite superior de la normalidad; PN, péptidos natriuréticos; SLG, *strain* longitudinal global.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cVéase la Tabla 3. Caída significativa en el SLG = reducción relativa >15%.

^dEvitar hipotensión.

^eConsúltese el texto para los tipos específicos de doxorubicina liposomal y neoplasias malignas (Apartado 5.2).

^fSegún la *European Medicines Agency*: ≥ 350 mg/m² de doxorubicina o equivalente; según la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos: ≥ 300 mg/m² de doxorubicina o equivalente.

6.1.2. Disfunción cardíaca por tratamiento con inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

El diagnóstico de DC-RTC asociada con las terapias dirigidas a HER2 se puede hacer a partir de la combinación de síntomas CV nuevos, imagen y biomarcadores. Los pacientes pueden desarrollar DC-RTC sintomática o asintomática.⁴²⁶ Está indicado iniciar un tratamiento precoz de la DC-RTC sintomática y asintomática grave (FEVI <40%), de acuerdo con las recomendaciones de la guía ESC 2021 para el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica¹⁴, para prevenir el empeoramiento de la IC⁴²⁵, especialmente cuando se prosigue con el tratamiento oncológico⁴²⁷. Las decisiones clínicas en pacientes que desarrollen DC-RTC deberían estar guiadas por un EMD. Se recomienda una interrupción temporal de la terapia dirigida a HER2 en pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática moderada o grave o en aquéllos con DC-RTC asintomática grave (FEVI <40%). En el caso de pacientes con DC-RTC sintomática leve, la decisión clínica (interrumpir frente a continuar la terapia) debe ser debatida por un EMD. En los pacientes con DC-RTC moderada asintomática (FEVI 40–49%), la terapia dirigida a HER2 debería continuarse, y se debe iniciar un tratamiento cardioprotector (IECA/ARA y bloqueadores beta) con controles cardíacos frecuentes^{22,33,189}. En pacientes con DC-RTC leve asintomática (FEVI $\geq 50\%$ con reducción significativa nueva en el SLG y/o aumento de los biomarcadores cardíacos), se recomienda continuar la terapia dirigida a HER2 y considerar el inicio de tratamientos cardioprotectores (IECA/ARA y bloqueadores beta)^{22,211,428,429}.

Está indicada la vigilancia cardíaca frecuente con imagen cardíaca y determinación de biomarcadores séricos cardíacos en todos los pacientes con DC-RTC que sigan en régimen de tratamiento con terapias dirigidas a HER2 y en aquéllos que reinicien la terapia después de una interrupción, una vez resueltos los signos y síntomas de IC y la recuperación de la FEVI $\geq 40\%$

(idealmente, FEVI $\geq 50\%$) (Figura 26)^{22,33,189}. Se recomienda hacer ecocardiografía y determinación de biomarcadores séricos cardíacos cada 2 ciclos durante los primeros 4 ciclos del reinicio de la terapia dirigida a HER2, con una reducción ulterior de la frecuencia si la función cardíaca y la concentración de biomarcadores permanece estable.

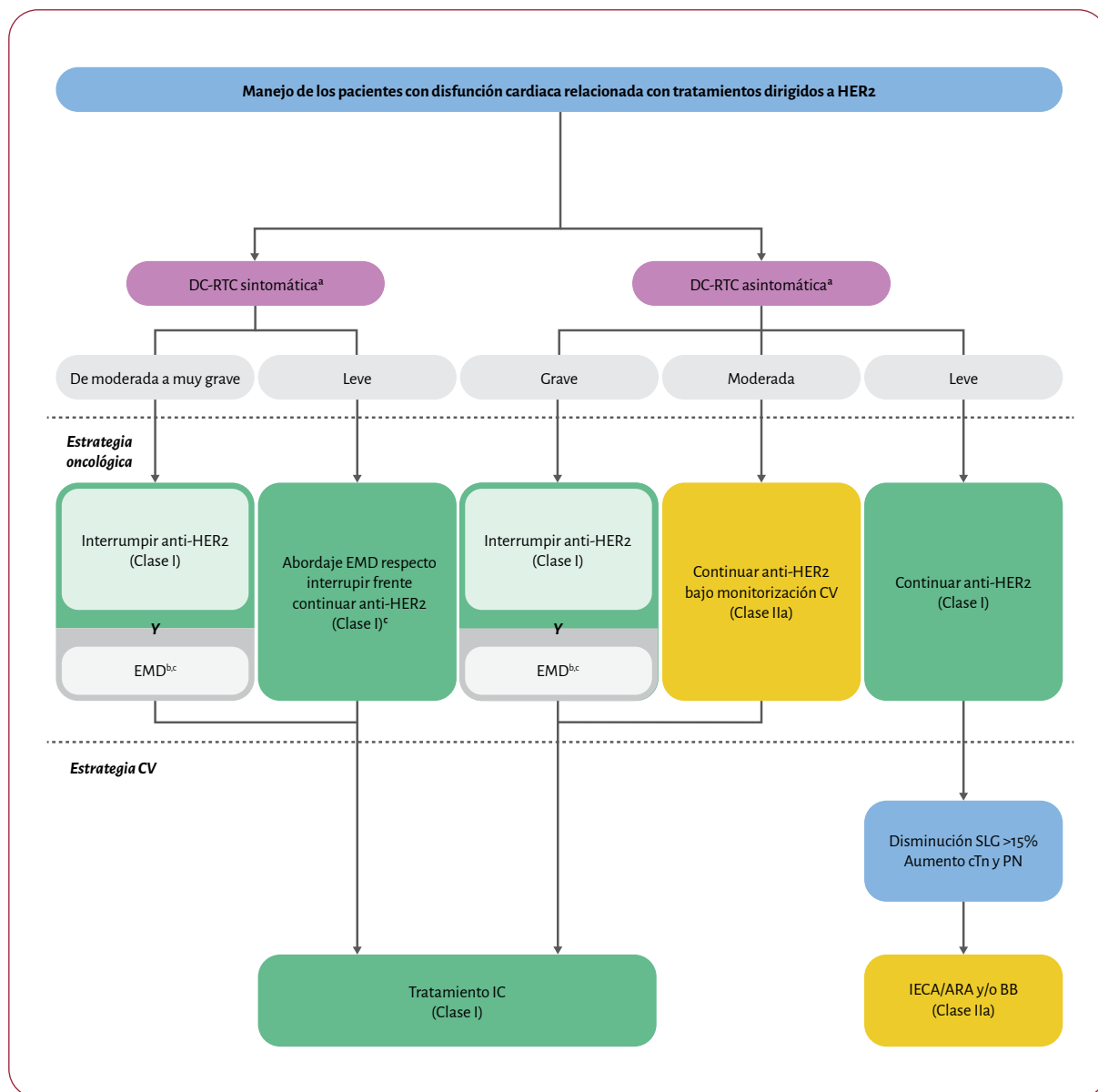


Figura 26. Manejo de la disfunción cardíaca relacionada con la terapia dirigida al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. ARA, antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB, bloqueadores beta; cTn, troponina cardíaca; CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer; EMD, equipo multidisciplinar; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IC, insuficiencia cardíaca; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PN, péptidos natriuréticos; SLG, *strain* longitudinal global. Véase la Tabla 3 (Apartado 3) para la definición completa (DC-RTC sintomática: síndrome de IC confirmado sintomático; DC-RTC grave asintomática: FEVI <40%; DC-RTC moderada asintomática: FEVI 40–49%; DC-RTC leve asintomática: FEVI >50%).^bPara los pacientes en los que el tratamiento dirigido a HER2 se ha interrumpido, aquéllos con signos y síntomas de IC que no se resuelven y/o cuando la FEVI se mantiene <40%, se puede considerar la reanudación del tratamiento dirigido a HER2 si no existen opciones terapéuticas alternativas. En el cáncer avanzado que solo responde bien al trastuzumab, la relación riesgo/beneficio puede justificar la continuación de la terapia cuando no haya otras opciones²².^cPara los pacientes en los que el tratamiento dirigido a HER2 se ha interrumpido y que han alcanzado una FEVI $\geq 40\%$ y se encuentran asintomáticos, se debe considerar la reanudación del tratamiento dirigido a HER2, apoyado por el tratamiento de la IC, y la ecocardiografía y evaluación de biomarcadores cardíacos cada dos ciclos durante los primeros cuatro ciclos después de la reanudación de la terapia, con una reducción ulterior de la frecuencia²².

Tabla 25 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer con inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
DC-RTC sintomática inducida por el tratamiento dirigido a HER2		
Se recomienda el tratamiento de IC para los pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática de moderada a grave con FEVI <50% ^c durante el tratamiento dirigido a HER2 ^{14,61,430,431} .	I	B
Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento dirigido a HER2 en pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática moderada o grave ^c ; la decisión de reanudar el tratamiento debe basarse en un enfoque multidisciplinar una vez que ha mejorado la función VI y se han resuelto los síntomas ^d .	I	C
En los pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática leve ^c , se recomienda el tratamiento de IC y un enfoque multidisciplinar con respecto a la decisión de continuar o interrumpir el tratamiento dirigido a HER2 ^{d,431,432} .	I	C
DC-RTC asintomática inducida por el tratamiento dirigido a HER2		
Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento dirigido a HER2 e iniciar el tratamiento de IC en los pacientes que desarrollen DC-RTC grave asintomática ^c .	I	C
Se recomienda un abordaje multidisciplinar en cuanto a la decisión de reanudar el tratamiento dirigido a HER2 en los pacientes con DC-RTC asintomática grave ^c .	I	C
Se debe considerar continuar el tratamiento dirigido a HER2 en los pacientes que desarrollen DC-RTC moderada (FEVI 40-49%) asintomática ^c con monitorización cardíaca más frecuente ^{33,189,428,433} .	Ila	B
Se recomienda continuar el tratamiento dirigido a HER2 en los pacientes que desarrollen DC-RTC leve (FEVI ≥ 50%) asintomática ^c con una monitorización cardíaca más frecuente ⁴²⁸ .	I	C
Se recomienda el tratamiento con IECA/ARA y bloqueadores beta en los pacientes que desarrollen DC-RTC moderada (FEVI 40-49%) asintomática ^c durante el tratamiento dirigido a HER2 ^{e,189} .	I	C
Se debe considerar el tratamiento con IECA/ARA y/o bloqueadores beta en los pacientes asintomáticos tratados con terapias dirigidas a HER2 que tengan una FEVI ≥ 50% pero desarrollan una caída significativa en el SLG ^c mientras continúan el tratamiento dirigido a HER2 ^{e,22,211,428} .	Ila	B

Continúa

Se debe considerar el tratamiento con IECA/ARA y/o bloqueadores beta en los pacientes asintomáticos que reciben tratamiento dirigido a HER2 y tengan una FEVI ≥ 50% pero desarrollan una elevación nueva de troponina o PN mientras continúan el tratamiento dirigido a HER2 ^{e,22,211,428} .	Ila	B
--	-----	---

ARA, antagonistas del receptor de la angiotensina II; DC-RTC, disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IC, insuficiencia cardíaca; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PN, péptidos natriuréticos; SLG, *strain* longitudinal global; VI, ventricular izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cVéase la Tabla 3.

^dPara los pacientes en los que se ha interrumpido el tratamiento dirigido a HER2 y que han recuperado la FEVI ≥ 40% y se encuentran asintomáticos, se debe considerar la reanudación del tratamiento dirigido a HER2 apoyado por un tratamiento de IC, ecocardiografía y evaluación de biomarcadores cardíacos cada 2 ciclos durante los primeros 4 ciclos tras la reanudación y posteriormente con menor frecuencia.

^eEvitar la hipotensión.

6.1.3. Miocarditis asociada con el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario e insuficiencia cardíaca no inflamatoria

La miocarditis es una complicación grave derivada del tratamiento con ICI, con una alta tasa de mortalidad que suele aparecer durante las primeras 12 semanas de tratamiento, aunque también puede ocurrir tardíamente (después de 20 semanas)³⁸⁶. Otras toxicidades CV relacionadas con los ICI son la dislipemia, SCA, bloqueo AV, ArrV y supraventriculares, muerte súbita, STT, DVI no inflamatoria, pericarditis, derrame pericárdico y accidente cerebrovascular isquémico, con un riesgo mayor para miocarditis (odds ratio 4,42) y dislipemia (odds ratio 3,68) (Figura 27)^{323,325}.

El diagnóstico de miocarditis inducida por ICI se basa inicialmente en la aparición de síntomas, un aumento nuevo de la concentración de troponina (asociado con síntomas CV o episodios adversos no CV relacionados con el sistema inmunitario) y anomalías ECG nuevas (trastornos de la conducción intraventricular o AV, bradicardia, taquiarritmias) (véase el Apartado 3; Tabla 3)^{17,434,435}. Ante cualquier hallazgo anormal se debe realizar una prueba urgente de imagen CV y es necesario excluir otras causas de daño miocárdico (por ejemplo, SCA, miocarditis infecciosa aguda). Se debe iniciar inmediatamente un tratamiento con dosis elevadas de metilprednisolona en los pacientes hemodinámicamente inestables (incluidos los que tienen ArrV o bloqueo AV completo) mientras se esperan los resultados de las pruebas confirmatorias adicionales⁴³⁶. Está indicado realizar ETT y RMC en todos los pacientes con sospecha de miocarditis asociada a ICI. No están bien definidas las características de la RMC que son específicas para la miocarditis inducida por ICI, por lo que se recomienda utilizar los criterios

modificados de Lake Louise (Tabla 3)¹⁸. Se puede considerar la tomografía por emisión de positrones (PET) cardíaca con flúorodesoxiglucosa^{437,438} cuando la RMC no esté disponible o esté contraindicada, aunque la sensibilidad del PET es baja y exige un ayuno estricto sin carbohidratos de 18h⁴³⁹. Se debe considerar la biopsia endomiocárdica (BEM) cuando haya sospecha diagnóstica no confirmada por métodos no invasivos (por ejemplo, resultados controvertidos en las pruebas de imagen

cardíaca/biomarcadores o pacientes clínicamente inestables)⁴⁴⁰. Todos los casos de miocarditis asociada con ICI deben clasificarse según la gravedad de la miocarditis (fulminante o no fulminante, incluidos los casos de los pacientes sintomáticos pero hemodinámica y eléctricamente estables y los casos incidentales diagnosticados al mismo tiempo que otros episodios adversos relacionados con el sistema inmunitario) para guiar el algoritmo de manejo (Figura 28)³³¹.

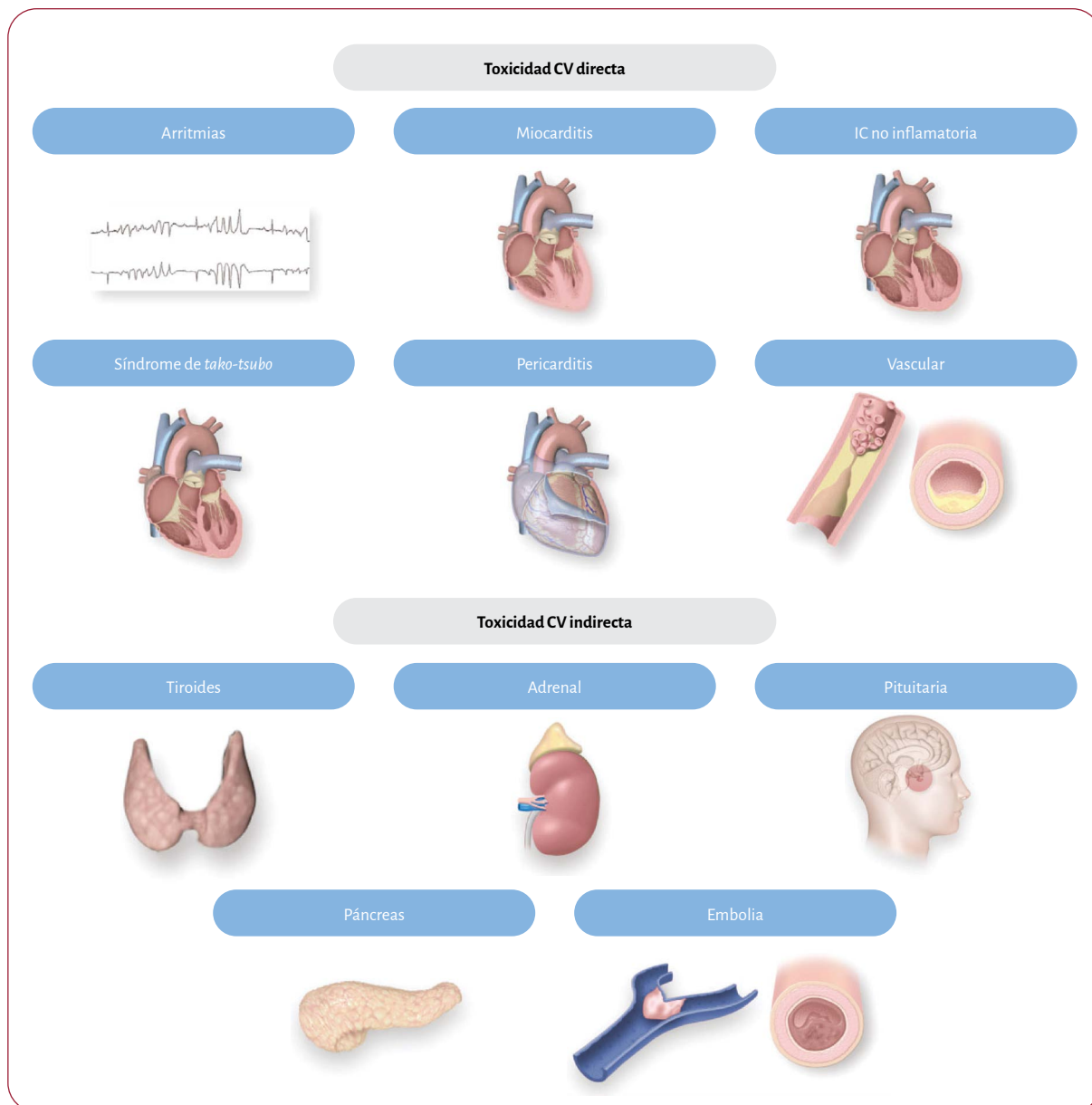


Figura 27. Toxicidad cardiovascular directa e indirecta relacionada con los inhibidores del punto de control inmunitario. CV, cardiovascular; IC, insuficiencia cardíaca.



Figura 28. Diagnóstico y manejo de la miocarditis relacionada con los inhibidores del punto de control inmunitario. AMC, asistencia mecánica circulatoria; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; IC, insuficiencia cardiaca; ICI, inhibidores del punto de control inmunitario; i.v., intravenoso; RMC, resonancia magnética cardiaca; RTG, realce tardío de gadolinio; UCI, unidad de cuidados intensivos. ^aFulminante: inestabilidad hemodinámica, IC que requiere ventilación invasiva o no invasiva, bloqueo cardíaco de alto grado o completo, y/o arritmia ventricular significativa. No fulminante: incluidos pacientes sintomáticos pero hemodinámica y eléctricamente estables y casos incidentales diagnosticados al mismo tiempo que otros episodios adversos relacionados con el sistema inmunitario. Los pacientes pueden tener FEVI reducida sin otras características de enfermedad grave. ^bEn recuperación: mejora continua en los síntomas clínicos, signos, biomarcadores y parámetros de imagen, sin estar totalmente normalizados, mientras se reducen las dosis de inmunosupresión. Recuperación completa: pacientes con resolución completa de los síntomas agudos, normalización de biomarcadores y recuperación de FEVI después de interrumpir la inmunosupresión. La RMC puede mostrar aún RTG o T1 elevado debido a fibrosis, pero no puede haber ningún indicio de edema agudo.

Está indicada la interrupción del tratamiento con ICI en todos los pacientes con sospecha de miocarditis inducida por ICI (cualquier paciente que desarrolle síntomas cardiacos nuevos, arritmias nuevas, bloqueos nuevos o un aumento nuevo de la concentración de troponina tras el tratamiento con ICI en las últimas 12 semanas) mientras se realizan las investigaciones correspondientes. Una vez resueltos los hallazgos anormales, se recomienda un debate EMD para determinar el cociente riesgo/beneficio de la interrupción permanente frente a la reanudación del tratamiento con ICI en los pacientes con sospecha (no confirmada) de miocarditis.

Está indicada la interrupción del tratamiento con ICI en los pacientes con cáncer que desarrollen miocarditis fulminante o no fulminante inducida por ICI; en estos casos, el paciente debe ser ingresado en el hospital, y se requiere una cama de nivel 2 o 3 con monitorización ECG continua. Las complicaciones CV deben ser manejadas siguiendo las indicaciones específicas de las guías ESC correspondientes (IC⁴, taquiarritmias^{441,442}, bloqueo AV⁴⁴³ o derrame pericárdico⁴⁴⁴).

Se debe iniciar el tratamiento de la miocarditis asociada con ICI tanto fulminante como no fulminante, en cuanto el diagnóstico se considere probable, con un bolo diario de metilprednisolona

(500-1000 mg i.v.) durante los primeros 3-5 días, para reducir los MACE y la mortalidad^{386,436}. Si se observa una mejoría clínica (reducción del valor pico de cTn en >50% en 24-72 h y resolución de la DVI, bloqueo AV y arritmias), se recomienda cambiar a prednisolona oral, empezando con 1 mg/kg hasta 80 mg/día. Aunque no se ha establecido el protocolo de desescalada más adecuado, se debe considerar una reducción semanal de prednisolona (normalmente en 10 mg por semana) bajo vigilancia clínica, ECG y cTn (Figura 28). Se puede hacer una reevaluación de la función VI y cTn cuando la dosis de prednisolona se haya reducido a 20 mg/día y continuar con una reducción de 5 mg por semana hasta alcanzar 5 mg/día, prosiguiendo después con una reducción de 1mg por semana.

Si la troponina no se reduce significativamente (es decir, >50% del valor pico) y/o persiste el bloqueo AV, arritmias ventriculares o DVI después de 3 días de tratamiento con metilprednisolona i.v. junto con el tratamiento cardioprotector, se considera confirmado el diagnóstico de miocarditis inducida por ICI resistente a esteroides y se debe valorar iniciar una inmunosupresión de segunda línea^{22,445,446}. No se dispone de datos que permitan recomendar un régimen inmunosupresor específico de segunda línea, por lo que se debería debatir en EMD. Actualmente se están investigando diversos agentes con resultados prometedores en series de casos, incluido el micofenolato de mofetilo i.v., la globulina anti-timocito (anticuerpo anti-CD3), inmunoglobulinas i.v., el intercambio de plasma, el tocilizumab, el abatacept (antagonista CTLA-4), el alemtuzumab (anticuerpo anti-CD52) y el tofacitinib. Se debe tener precaución con el uso de infliximab para la miocarditis refractaria a los esteroides y la IC, según las recomendaciones del prospecto^{447,448}. Los pacientes que presentan miocarditis fulminante inducida por ICI, complicada con inestabilidad hemodinámica y/o eléctrica, deben ingresar en la unidad de cuidados intensivos (UCI); se debe manejar el shock cardiogénico de acuerdo con las indicaciones de la guía ESC 2021 para el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica¹⁴. En los pacientes con cáncer clínicamente inestables en los que exista sospecha de miocarditis inducida por ICI, se debe considerar la administración de un bolo i.v. único de metilprednisolona antes de que el diagnóstico se haya confirmado.

Después de la recuperación de la miocarditis inducida por ICI y de la reducción de las dosis orales de esteroides, está indicado debatir en EMD la conveniencia de reiniciar o no el tratamiento con ICI. Esta decisión depende de varios factores, incluida la gravedad de la miocarditis (fulminante, no fulminante o asintomática), las opciones alternativas del tratamiento oncológico y el tipo de indicación del tratamiento (adyuvante/neoadyuvante o metastática). Si la miocarditis se ha desencadenado con una terapia combinada de ICI (dos agentes), se debe pasar a una terapia de ICI único⁴⁴⁹.

Se ha observado el desarrollo de otros síndromes de IC no inflamatorios en los pacientes tratados con ICI, como el STT, la IC o DVI no inflamatoria⁴⁵⁰ y la IC post-IM^{451,452}. La IC no inflamatoria suele aparecer tardíamente y el flujo diagnóstico debe basarse en definir el fenotipo de IC y excluir la miocarditis, STT y SCA¹⁴. Hay evidencia que demuestra que la vasculitis y la EAC pueden aparecer después del tratamiento con ICI³³⁵. Está indicado el tratamiento de la IC siguiendo las recomendaciones de la guía ESC 2021 para el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica¹⁴, pero no se recomienda la inmunosupresión cuando se haya excluido la miocarditis. La decisión de interrumpir frente a continuar el tratamiento con ICI depende de la gravedad de

la IC y debe ser valorada de forma personalizada por el EMD. Se pueden observar arritmias tales como la FA en pacientes sin miocarditis que reciben tratamiento con ICI (por ejemplo, tiroiditis con tirotoxicosis asociada con ICI, pericarditis asociada con ICI o síndromes inflamatorios sistémicos graves asociados con ICI). Se puede continuar el tratamiento con ICI después de excluir la miocarditis.

Tabla 26 de recomendaciones. Recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de la miocarditis asociada con el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la determinación de cTn, ECG e imagen CV (ecocardiografía y RMC) para diagnosticar la miocarditis asociada con ICI ^{320,434,435,453} .	I	B
En pacientes con sospecha de miocarditis asociada con ICI, se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con ICI hasta que se pueda confirmar o descartar el diagnóstico.	I	C
Se debe considerar la BEM para confirmar el diagnóstico de miocarditis asociada con ICI cuando haya sospecha diagnóstica pero no se haya confirmado tras la imagen cardíaca y los biomarcadores ^c .	Ila	C
Se recomienda la interrupción del tratamiento con ICI en los pacientes con miocarditis asociada con ICI confirmada.	I	C
Se recomienda la monitorización ECG continua para evaluar nuevos bloqueos AV y taquiarritmias durante la fase aguda en todos los pacientes con miocarditis sintomática asociada con ICI.	I	C
Se recomienda la instauración precoz de corticosteroides a dosis altas en los pacientes oncológicos que tengan miocarditis asociada con ICI confirmada ^{22,436,454} .	I	C
Se recomienda continuar con dosis altas de corticosteroides para el tratamiento de la miocarditis asociada con ICI hasta que haya una resolución de los síntomas, disfunción sistólica VI y anomalías de la conducción, y se produzca una reducción significativa de cTn ^e .	I	C
Se debe considerar cambiar la prednisolona i.v. por prednisolona oral cuando haya una mejoría clínica (resolución de: síntomas, disfunción sistólica VI, anomalías de la conducción y reducción significativa de cTn ^{e,f}).	Ila	C
Se debe considerar un tratamiento inmunosupresor de segunda línea en los pacientes con miocarditis asociada a ICI refractaria a los esteroides ^g .	Ila	C
Se recomienda el ingreso en la UCI (nivel 3), tratamiento con metilprednisolona i.v. y tratamiento CV óptimo que incluya asistencia mecánica (cuando esté indicada) para los pacientes con miocarditis fulminante asociada con ICI ¹⁴ .	I	C
Se debe considerar una dosis única de metilprednisolona ^d i.v. en pacientes oncológicos inestables ^h en los que exista sospecha de miocarditis asociada a ICI.	Ila	C

Continúa

Se recomienda un abordaje multidisciplinar antes de reiniciar el tratamiento con ICI en pacientes seleccionados con miocarditis previa no complicada asociada con ICI.

I	C
---	---

AV, auriculoventricular; BEM, biopsia endomiocárdica; cTn, troponina cardíaca; CV, cardiovascular; DVI, disfunción ventricular izquierda; ECG, electrocardiograma; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; IC, insuficiencia cardíaca; ICI, inhibidores del punto de control inmunitario; i.v., intravenoso; RMC, resonancia magnética cardíaca; RTG, realce tardío de gadolinio; UCI, unidad de cuidados intensivos; VI, ventricular izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cVéase la Tabla 3 para la definición de miocarditis relacionada con ICI. La BEM se debe considerar en los pacientes inestables o cuando la RMC esté contraindicada.

^dPrecoz: ≤ 24 h; dosis altas de corticosteroides (500–1000 mg/día de metilprednisolona).

^eReducción de cTn en $>50\%$ del valor máximo.

Recuperación completa: Se considera que han alcanzado una recuperación completa los pacientes con resolución completa de los síntomas agudos, normalización de los biomarcadores o reducción de cTn en $>50\%$ del valor pico y recuperación de FEVI después de la interrupción de la inmunosupresión.

La RMC puede mostrar todavía RTG o T1 elevado debido a la fibrosis pero no puede haber ningún indicio de edema agudo. **Recuperación incompleta:** (1) aumento de los síntomas o biomarcadores de miocarditis o incapacidad para reducir la dosis de inmunosupresión sin que se produzca un brote clínico o de biomarcadores; (2) pacientes con DVI persistente a pesar de la resolución de los síntomas agudos con inmunosupresión.

Refractaria a esteroides: miocarditis que no se resuelve o empeora (empeoramiento clínico o elevación persistente de troponina después de la exclusión de otras etiologías) a pesar de dosis altas de metilprednisolona (Tabla 3; datos complementarios, Tabla S1).

Inestable: paciente con IC sintomática, arritmias ventriculares, bloqueo cardíaco completo nuevo.

6.1.4. Terapias con células T con receptores quiméricos de antígenos y linfocitos infiltrantes del tumor y disfunción cardíaca

Aunque no se han realizado estudios a gran escala sobre las múltiples complicaciones CV en adultos tratados con terapias CAR-T, los datos procedentes de estudios pequeños y estudios de casos han mostrado que las complicaciones CV representan aproximadamente el 20% de los episodios adversos³⁷⁸. Las complicaciones CV se asocian con una tasa de mortalidad elevada y se producen como consecuencia del SLC y síndrome de neurotoxicidad asociado con células efectoras inmunitarias. Las complicaciones CV más frecuentes en los pacientes que reciben tratamiento CAR-T son las arritmias (77,6%), incluida la prolongación del intervalo QTc, arritmias ventriculares y FA, la IC (14,3%), el IM y la TEV (0,5%)⁴⁵⁵. Cuando exista sospecha clínica, se debe realizar ECG de 12 derivaciones en reposo, monitorización ECG continua, ETT y determinación de cTn y PN. Está indicado el ingreso en UCI (nivel 3) para los casos graves, por el riesgo de arritmias cardíacas malignas, colapso circulatorio y fallo sistémico multiorgánico. En general, el grado de elevación de citocinas se correlaciona con la gravedad del SLC. La proteína C reactiva no es específica para el SLC y los cambios en su concentración pueden retrasarse más de 12h con respecto a los cambios clínicos. Una elevación drástica de la concentración de interleucina-6 respalda el diagnóstico de SLC. Se debe manejar la complicación CV específica de acuerdo con las indicaciones de las guías ESC conjuntamente con los tratamientos dirigidos al SLC (por ejemplo, anticuerpos anti-interleucina-6, tocilizumab y dexametasona)³⁸¹.

A pesar de que las complicaciones CV son frecuentes con las terapias basadas en LIT, la supervivencia no parece estar significativamente afectada. Los episodios CV más frecuentes son la hipotensión que precisa tratamiento con fluidos i.v. y vasopresores, la FA y, en menor medida, la elevación de cTn sugestiva de daño miocárdico³⁸⁰. Se necesita más investigación para definir los mecanismos y las posibles estrategias de prevención que permitan ayudar a los médicos en el manejo de estos episodios CV.

6.1.5. Insuficiencia cardíaca durante el trasplante de células madre hematopoyéticas

Las complicaciones CV durante el TCMH, incluida la IC congestiva⁴⁵⁶, los episodios arteriales, el taponamiento cardíaco y los trastornos del ritmo (FA, flutter auricular y taquicardia supraventricular)⁴⁵⁷, son poco frecuentes, pero clínicamente relevantes y deben tratarse de acuerdo con las indicaciones específicas de las guías ESC (IC¹⁴, taquiarritmias^{273,441}, derrame pericárdico⁴⁴⁴ o SCA⁴⁵⁸). Hay pocos estudios sobre los tratamientos que deben aplicarse durante el TCMH para prevenir la toxicidad CV aguda y tardía⁴⁵. Aunque está pendiente de confirmación, los IECA y los bloqueadores beta podrían ser eficaces. Los programas de educación y actividad física para pacientes ambulatorios y domiciliarios aplicados después del TCMH pueden mejorar la capacidad física y la calidad de vida⁴⁵⁹; se está investigando el papel de la rehabilitación con ejercicio previa al TCMH^{460,461}.

6.1.6. Síndrome de tako-tsubo y cáncer

La prevalencia de neoplasias en pacientes con STT es alta y es un factor de riesgo para un peor pronóstico. La propia malignidad del cáncer, algunos tratamientos oncológicos (5-FU, ICI, VEGFi) y el estrés asociado con el diagnóstico, los estudios complementarios y el tratamiento son desencadenantes reconocidos o factores predisponentes para el STT.^{462–466} Se recomienda hacer un diagnóstico usando los criterios generales de STT^{467,468}. Los estudios complementarios en un paciente con cáncer y sospecha de STT deben incluir el examen físico, ECG, ETT, biomarcadores cardíacos (cTn y PN) y RMC (Figura 29)^{468,469}. La mayoría de pacientes precisa una angiografía coronaria para excluir un IM agudo. En pacientes con neoplasia avanzada o trombocitopenia significativa en los que la angiografía coronaria esté contraindicada, se recomienda una ACTC. Los estudios de imagen cardíaca deben llevarse a cabo lo antes posible cuando exista sospecha diagnóstica, ya que la DVI puede ser transitoria y si se detecta una DVI significativa se recomienda repetir la prueba de imagen para confirmar la recuperación.

Está indicado interrumpir el tratamiento oncológico culpable en pacientes con STT. Se deben evitar los fármacos que prolongan el intervalo QT⁴⁶⁷. Se desconoce el papel de los inmunosupresores en el STT inducido por ICI; si existe inflamación miocárdica en un paciente con un patrón STT en la RMC, es razonable administrar metilprednisolona i.v., teniendo en cuenta el grado de solapamiento que existe entre el STT inducido por ICI y la miocarditis inducida por ICI. Se dispone de muy poca información que permita guiar la decisión de reiniciar el tratamiento con ICI en el STT una vez que se ha recuperado la función VI.

Se recomienda debatir con el EMD la conveniencia de reiniciar el tratamiento oncológico después de la recuperación de la fase aguda del STT y, si por criterios oncológicos se estima que debe reiniciarse, debería hacerse un control regular de los biomarcadores cardíacos (por ejemplo, determinación de cTn y PN antes de cada ciclo de ICI, y ETT en caso de un aumento nuevo de los biomarcadores) (Figura 29).

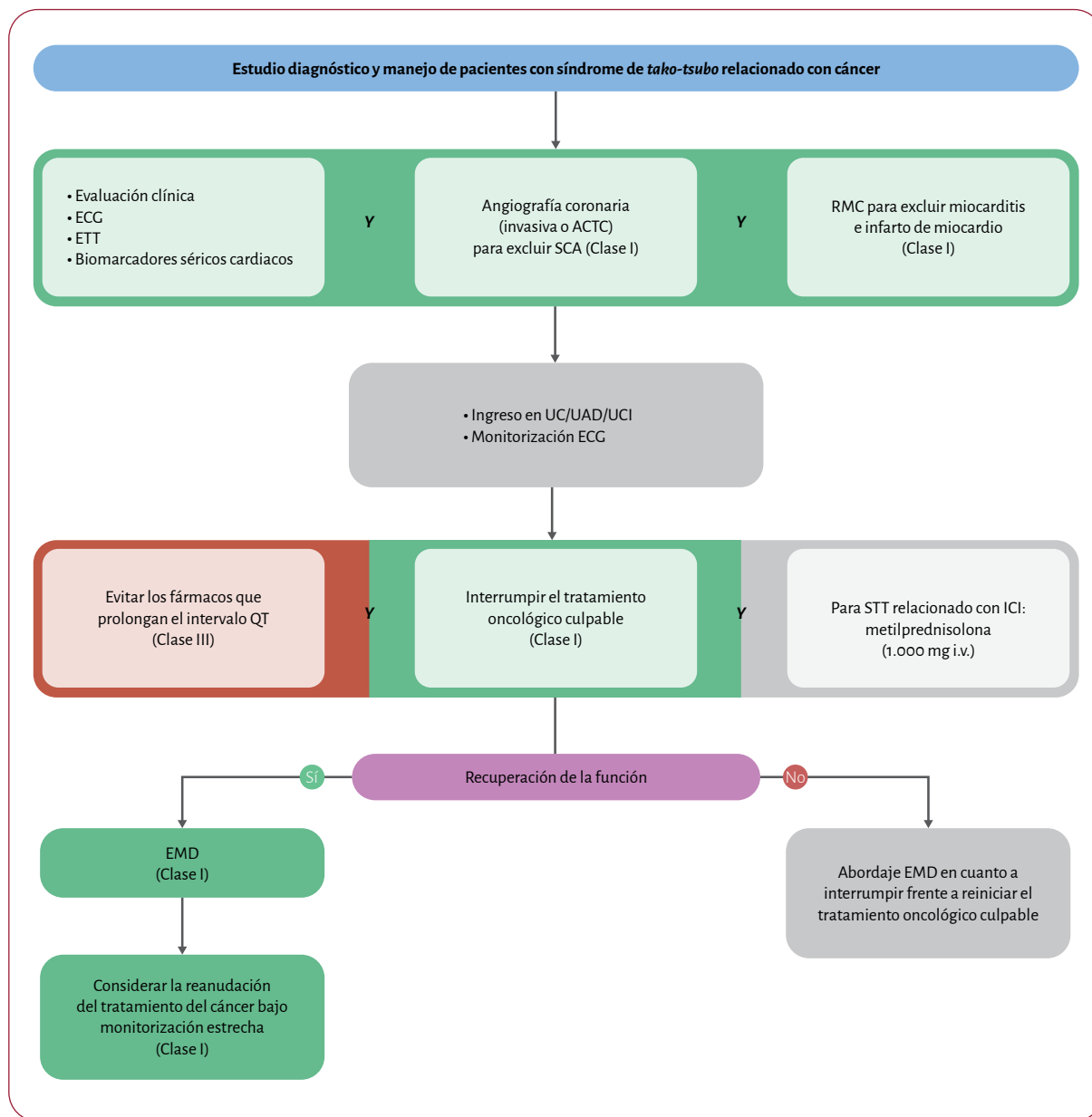


Figura 29. Diagnóstico y manejo del síndrome de *tako-tsubo* asociado al cáncer. ACTC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; ECG, electrocardiograma; EMD, equipo multidisciplinar; ETT, ecocardiografía transtorácica; ICI, inhibidores del punto de control inmunitario; i.v., intravenoso; RMC, resonancia magnética cardiaca; SCA, síndrome coronario agudo; STT, síndrome de *tako-tsubo*; UAD, unidad de alta dependencia; UC, unidad coronaria; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Tabla 27 de recomendaciones. Recomendaciones para el diagnóstico y el manejo del síndrome de *tako-tsubo* en pacientes con cáncer

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la angiografía coronaria (invasiva o ACTC) para excluir SCA.	I	C
Se recomienda RMC para excluir miocarditis e IM ⁴⁵⁸ .	I	B
No se recomiendan los fármacos que prolongan el intervalo QT durante la fase aguda de STT ^c .	III	C

ACTC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; IM, infarto de miocardio; QTc, intervalo QT corregido; RMC, resonancia magnética cardiaca; SCA, síndrome coronario agudo; STT, síndrome de *tako-tsubo*; VI, ventricular izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cHasta la recuperación y normalización plenas de la función VI y QTc.

6.2. Enfermedad coronaria

6.2.1. Síndrome coronario agudo

Los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de EAC debido a los FRCV³⁴ compartidos y la toxicidad CV del tratamiento oncológico¹², agravada por el estado proinflamatorio y protrombótico inducido por el cáncer (Tabla 7)^{467,468,470-473}.

Tabla 7. Tratamientos del cáncer que predisponen a un síndrome coronario agudo

Aterosclerosis acelerada y ruptura de placa	TDA (agonistas de GnRH), ICI, nilotinib, ponatinib, RT, VEGFi
Vasoespasmio	Bleomicina, fluoropirimidinas, taxanos, VEGFi, alcaloides de la vinca
Trombosis coronaria	Agentes alquilantes (cisplatino, ciclofosfamida), erlotinib, ICI, FIM (lenalidomida, talidomida), anticuerpos monoclonales (VEGFi, anti-CD20), nilotinib, quimioterapia con platino, IP, ponatinib, VEGFi.

FIM, fármacos inmunomoduladores; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; ICI, inhibidores del punto de control inmunitario; IP, inhibidores del proteasoma; RT, radioterapia; TDA, terapia de privación de andrógenos; VEGFi, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular.

El conocimiento actual sobre el SCA en pacientes con cáncer se basa en datos observacionales y registros que demuestran que estos pacientes tienen mayor riesgo de episodios CV mayores, sangrado y mortalidad cardíaca y no cardíaca⁴⁷⁴⁻⁴⁸⁰, sobre todo cuando se diagnostican en el primer año. La proporción de pacientes con SCA que tiene un diagnóstico de cáncer está aumentando y representa aproximadamente un 3% de las grandes series⁴⁷⁵.

El diagnóstico de SCA se basa en los mismos principios que se usan en los pacientes sin cáncer, incluidos los síntomas, ECG precoz de 12 derivaciones y determinaciones seriadas de hs-cTn para pacientes con posible SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST)⁴⁵⁸. La presentación clínica puede ser atípica⁴⁸¹ o estar enmascarada por el cáncer o los efectos secundarios derivados del tratamiento oncológico; por lo tanto, debe haber sospecha diagnóstica en pacientes con riesgo CV alto o que reciban tratamiento con terapias vasculares cardiotoxicas (Tabla 7). La ecocardiografía mejora la precisión diagnóstica en pacientes con síntomas atípicos y permite evaluar otras causas cardíacas de dolor torácico.

El manejo del SCA en pacientes con cáncer puede ser difícil debido a la fragilidad, el aumento del riesgo hemorrágico y trombótico, la trombocitopenia y la posible necesidad de cirugía/intervenciones futuras⁴⁸². El tratamiento del cáncer debe ser interrumpido temporalmente, y está indicado un abordaje urgente multidisciplinar⁵ para organizar el manejo personalizado basado en las recomendaciones de las guías, teniendo en cuenta el estado del cáncer, su pronóstico y las preferencias del paciente en cuanto al manejo invasivo. Al igual que en los pacientes sin cáncer, se recomienda ingresar en una unidad vigilada e iniciar un tratamiento antiisquémico y anti-trombótico adecuados, en ausencia de contraindicaciones.

Un análisis retrospectivo de gran tamaño de emparejamiento por propensión de puntuación ha encontrado que la intervención coronaria percutánea (ICP), a pesar de su menor uso, se asoció fuer-

temente con menor incidencia de MACE y mortalidad por cualquier causa en los pacientes con cáncer (linfomas Hodgkin y no Hodgkin, y cáncer de mama, pulmón, colon y próstata)⁴⁸³. Por lo tanto, se recomienda realizar una angiografía coronaria inmediata e ICP en los pacientes con cáncer y SCA cuando el pronóstico del cáncer sea superior a 6 meses o cuando haya complicaciones agudas del SCA (shock cardiogénico, edema pulmonar, taquiarritmias ventriculares), en las que la ICP es capaz de paliar los síntomas⁴⁸³. Cuando esté indicado colocar un stent, es preferible el uso de stents liberadores de fármacos de tercera generación, por presentar menor riesgo de trombosis. La angioplastia con balón se asocia con peores resultados clínicos⁴⁷⁴ y solo debe usarse en caso de trombocitopenia grave o necesidad de cirugía urgente. Los expertos recomiendan la reserva fraccional de flujo (FFR) o el índice diastólico instantáneo sin ondas (iFR) para evitar intervenciones innecesarias⁴⁸⁴, mientras que la ecografía intravascular y la tomografía de coherencia óptica se pueden utilizar para garantizar una aposición y expansión óptimas del stent y evitar complicaciones trombóticas⁴⁸⁵.

Los datos retrospectivos han demostrado que se hace un menor uso de las estrategias invasivas en los pacientes con cáncer e IM con elevación del segmento ST (IAMCEST), con resultados clínicos mejores para aquellos que se tratan de forma invasiva^{475,480,483}. La ICP no ha demostrado un beneficio sobre la mortalidad en los pacientes con cáncer avanzado y SCASEST comparada con los que reciben tratamiento médico óptimo⁴⁷⁹. Por lo tanto, se puede intentar un enfoque no invasivo en los pacientes con SCASEST de riesgo bajo (sin signos o síntomas de isquemia activa o inestabilidad hemodinámica) que tengan un pronóstico de cáncer pobre (inferior a 6 meses).

Debido al mayor riesgo hemorrágico (sobre todo en pacientes con cáncer GI activo), la estrategia antitrombótica de elección después de la colocación de un stent liberador de fármacos es el TAPD con aspirina y clopidogrel en lugar de los nuevos antagonistas P2Y₁₂. La duración del TAPD debe ser lo más corta posible (1-3 meses)⁴⁵⁸. En pacientes que requieran anticoagulación terapéutica y tratamiento antiplaquetario, la estrategia por defecto es la administración de un NACO y un único antiplaquetario oral (preferiblemente clopidogrel) después de un periodo corto de tratamiento antitrombótico triple (hasta 1 semana, administrado en el hospital)⁴⁵⁸. Se puede considerar la cirugía de revascularización coronaria (CABG) en pacientes con EAC extensa que no puedan tratarse con ICP después de debatirlo con el EMD, siempre que el pronóstico del cáncer supere los 12 meses.

Se calcula que 10% de los pacientes con cáncer tiene trombocitopenia (recuento plaquetario <100000/μL), lo que puede complicar el manejo del SCA. Según los resultados de series pequeñas, la angiografía coronaria se puede llevar a cabo de forma segura en estos pacientes si se toman las medidas necesarias para prevenir el sangrado: transfusión plaquetaria antes del cateterismo (para recuentos plaquetarios <20000/μL), acceso radial, hemostasia cuidadosa y uso de dosis más bajas de heparina (30-50 U/kg)⁴⁸⁶. Los antiplaquetarios no deben interrumpirse a menos que el recuento de plaquetas caiga por debajo de 10000/μL para la aspirina o <30000/μL para el clopidogrel. Los expertos aconsejan un recuento plaquetario mínimo de 30000/μL y 50000/μL para la ICP y la CABG, respectivamente⁴⁸⁴. En caso de IM con arterias coronarias no obstructivas se puede considerar la RMC para detectar otras causas de daño miocárdico, especialmente miocarditis y STT.

Cuando la isquemia aguda esté provocada por el tratamiento del cáncer, se deben considerar tratamientos oncológicos alternativos

después de debatirlo con el EMD. En caso de vasoespasmio coronario secundario a fluoropirimidinas, y cuando no haya un tratamiento alternativo, se puede considerar (aunque es una decisión controvertida) la reintroducción del tratamiento oncológico en una unidad vigilada tras excluir EAC grave (TC o angiografía coronaria) y tras iniciar un tratamiento profiláctico con nitratos de acción prolongada y bloqueadores de los canales de calcio (BCC)⁴⁸⁷⁻⁴⁸⁹.

Después de un SCA se recomienda revisar las medicaciones del cáncer e interrumpir cualquier tratamiento oncológico que pueda provocar trombosis e IM. La decisión de reiniciar los fármacos antitumorales asociados con trombosis aguda e IM tras un SCA (Tabla 7) debe ser valorada por el EMD después de explorar las alternativas terapéuticas oncológicas, con el consentimiento y asesoramiento del paciente. Los tratamientos oncológicos no asociados con IM pueden reiniciarse una vez que se ha completado la revascularización (cuando estaba indicada) y el paciente está estable con un tratamiento médico para el SCA y sin complicaciones.

Tabla 28 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes que reciben tratamiento oncológico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda una estrategia invasiva en los pacientes oncológicos que presenten IAMCEST o SCASEST de riesgo alto con una esperanza de vida ≥ 6 meses ^{475,479,483} .	I	B
Se debe considerar una estrategia conservadora no invasiva en los pacientes con un pronóstico del cáncer pobre (esperanza de vida < 6 meses) y/o riesgo muy alto de sangrado que presenten IAMCEST o SCASEST ⁴⁷⁹ .	IIa	C
Se recomienda una interrupción temporal del tratamiento oncológico cuando exista la sospecha de que la terapia del cáncer es una causa contribuyente ^{d,10,490} .	I	C
Se puede considerar una estrategia de TAPD breve en los pacientes con cáncer que tengan un riesgo muy alto de sangrado tratados con ICP para SCA ^e .	IIa	C
En los pacientes oncológicos con trombocitopenia y SCA, no se recomienda el tratamiento con aspirina si las plaquetas $< 10000/\mu\text{L}$.	III	C
En los pacientes oncológicos con trombocitopenia y SCA, no se recomienda el tratamiento con clopidogrel si las plaquetas $< 30000/\mu\text{L}$, y no se recomienda el tratamiento con prasugrel o ticagrelor si las plaquetas $< 50000/\mu\text{L}$.	III	C
Se puede considerar el tratamiento con ticagrelor o prasugrel en los pacientes oncológicos con riesgo de sangrado bajo y riesgo trombótico excesivo que estén siendo tratados con ICP para SCA.	IIb	C

AcCr, aclaramiento de creatinina; CV, cardiovascular; GI, gastrointestinal; GU, genitourinario; ICP, intervención coronaria percutánea; IAMCEST, infarto de miocardio con elevación del segmento ST; LSN, límite superior de la normalidad; SCA, síndrome coronario agudo; SCASEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TAPD, tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cRelacionado con fases avanzadas del cáncer y/o comorbilidades no CV irreversibles graves.

^dTratamientos oncológicos asociados con un riesgo alto de SCA (muy frecuente [$> 10\%$): capecitabina, paclitaxel, cisplatino, carfilzomib, bevacizumab, ramucirumab, aflibercept, axitinib, sorafenib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib, ponatinib, erlotinib.

^eRiesgo alto de sangrado GI o GU, interacciones farmacológicas significativas, disfunción renal grave (AcCr < 30 mL/min), hepatopatía significativa (aminotransferasa de alanina/aminotransferasa de aspartato $> 2 \times$ LSN) o trombocitopenia significativa (recuento plaquetario $< 50000/\mu\text{L}$).

6.2.2. Síndrome coronario crónico

Diversos tratamientos oncológicos se asocian con mayor riesgo de angina estable y síndrome coronario crónico (SCC)⁴⁹¹. El 5-FU y la capecitabina pueden precipitar la angina de esfuerzo en algunos casos^{4,482,492}. La quimioterapia con platino suele inducir isquemia tras alguno de los primeros 3 ciclos y en pacientes con EAC subyacente⁴⁹³. La incidencia de isquemia cardiaca es 1-5% con los agentes antimicrotúbulos, 2-3% con TKI-VEGF de molécula pequeña y 0,6-1,5% con anticuerpos monoclonales VEGF⁴⁹². El nilotinib, ponatinib⁴⁹⁴ e ICI³³⁵ también aceleran la aterosclerosis, que puede conducir a una angina estable.

Los pacientes que reciben tratamiento del cáncer y presentan angina estable nueva deben someterse a una evaluación clínica cuidadosa, con modificación intensiva de los FRCV y un manejo médico inicial de los síntomas⁴⁸⁴. El diagnóstico y manejo de la EAC debe seguir las indicaciones de la guía ESC 2019 para el diagnóstico y manejo del síndrome coronario crónico¹⁰⁰.

El manejo del SCC es similar en los pacientes con y sin cáncer, de acuerdo con las recomendaciones de las guías¹⁰⁰. No obstante, en el contexto del SCC, las decisiones sobre revascularización coronaria deben tomarse por un EMD que incluya especialistas en cardio-oncología, intervencionismo y oncología⁵. En pacientes con cáncer, la ICP se asocia con mayor riesgo de sangrado, reingresos a los 90 días por IM agudo, mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo y necesidad de repetir la revascularización, con una magnitud de riesgo que depende tanto del tipo como del estadio del cáncer^{495,496}. El exceso de riesgo hemorrágico debe mitigarse acortando la duración del TAPD todo lo que sea posible^{497,498}. El riesgo es mayor en los pacientes que han tenido un diagnóstico de cáncer en el año precedente⁴⁷⁷.

Tabla 29 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo del síndrome coronario crónico en pacientes que reciben tratamiento oncológico

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda una duración personalizada de TAPD en los pacientes oncológicos con SCC después de la revascularización, basada en el riesgo trombótico/isquémico y hemorrágico, el tipo y estadio del cáncer y el tratamiento oncológico actual ^{100,498} .	I	C

SCC, síndrome coronario crónico; TAPD, tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.3. Valvulopatía

La VP nueva o el empeoramiento de una VP previa en los pacientes con cáncer puede estar relacionada con la presencia de

comorbilidades, como DC-RTC, SCA, HP, endocarditis, tumores cardíacos y trombosis de una válvula protésica mecánica^{499,500}.

La presencia de VP grave previa se asocia con un mayor riesgo de DC-RTC^{12,501-503}, y puede imponer un riesgo adicional a los resultados clínicos de la cirugía del cáncer. En los pacientes con válvulas mecánicas protésicas, se debe sopesar cuidadosamente el riesgo de trombosis frente al riesgo de sangrado durante la quimioterapia. En los pacientes con VP grave diagnosticada durante la evaluación inicial, las opciones terapéuticas para el tratamiento del cáncer se deben debatir con el EMD. La cirugía cardíaca es un desafío en los pacientes con cáncer por la presencia de comorbilidades, fragilidad, fibrosis mediastínica debida a RT previa, alteración en la cicatrización de las heridas y necesidad de un tratamiento oncológico urgente (cirugía, quimioterapia, terapias oncológicas dirigidas que afectan la cicatrización de las heridas). El implante transcáteter de la válvula aórtica (TAVI) puede ser una opción viable para pacientes con cáncer que tengan estenosis aórtica grave, ya que permite disminuir el tiempo de recuperación y los retrasos en el inicio del tratamiento oncológico⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁶.

Se debe realizar un cribado de endocarditis en pacientes con cáncer y sospecha de VP nueva o empeoramiento de VP previa por la aparición de disnea o soplo cardíaco nuevo, o en aquéllos con fiebre y hemocultivo positivo; el manejo debe seguir las indicaciones de la guía ESC/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2021 sobre manejo de la VP⁵⁰⁷, teniendo en cuenta el pronóstico del cáncer. Cuando esté indicada la cirugía valvular o el tratamiento valvular percutáneo en un paciente que recibe tratamiento oncológico, se recomienda debatir con el EMD el tipo de tratamiento valvular y el manejo periprocedimiento del tratamiento oncológico.

Tabla 30 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la valvulopatía en pacientes que reciben tratamiento oncológico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En los pacientes oncológicos con VP grave previa, se recomienda seguir las indicaciones de la Guía ESC/EACTS para el manejo de la VP, teniendo en cuenta el pronóstico del cáncer y las preferencias del paciente ⁵⁰⁷ .	I	C
En los pacientes oncológicos que desarrollen una VP nueva durante el tratamiento del cáncer, se recomienda seguir las indicaciones de la Guía ESC/EACTS para el manejo de la VP ⁵⁰⁷ , teniendo en cuenta el pronóstico del cáncer y las comorbilidades del paciente.	I	C

EACTS, European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; VP, valvulopatía.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.4. Arritmias cardíacas

6.4.1. Fibrilación auricular

La FA puede aparecer en los pacientes con cáncer en distintos contextos: como marcador del tipo de cáncer o de un cáncer oculto, o presentarse en pacientes que se someten a cirugía, quimioterapia o RT^{508,509}. Todos los tipos de cáncer presentan un aumento del riesgo de FA en comparación con el grupo control, aunque el

riesgo de FA depende del tipo de cáncer y de su estadio^{510,511}. La FA durante el tratamiento del cáncer puede estar causada por una terapia específica o por la interacción con un sustrato previo en pacientes de edad avanzada.

Durante el tratamiento del cáncer la frecuencia de FA varía de 2% a 16%, dependiendo de diversos factores^{4,490,508,512-514}, y puede presentarse como FA diagnosticada por primera vez o como recurrencia de una FA paroxística. El riesgo de desarrollar FA es más elevado en los pacientes de más de 65 años y/o con ECV previa^{4,509,512,515}. La cirugía del cáncer se asocia con una tasa variable de recurrencia de FA, siendo la cirugía de pulmón la que tiene una mayor incidencia, que varía de 6% a 32%, aunque también se ha descrito en los casos de cirugía no torácica (4-5% tras la colectomía)⁵⁰⁹.

Muchos fármacos antitumorales se han asociado con mayor riesgo de FA, tanto en términos de incidencia nueva como de recurrencia (Datos Complementarios, Tabla S18)²⁵¹. La FA puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento⁵¹⁶ o al cabo de semanas o meses^{517,518}. La fisiopatología de la FA asociada con el cáncer es compleja y ha sido revisada exhaustivamente (Figura 30)⁵⁰⁹.

En los pacientes con cáncer, la aparición de FA se asocia con un riesgo dos veces mayor de tromboembolismo sistémico/accidente cerebrovascular y seis veces mayor en el riesgo de IC^{4,509,512}. La coexistencia del cáncer aumenta el riesgo de mortalidad por cualquier causa, hemorragias mayores y hemorragia intracraneal en los pacientes con FA. La asociación entre el cáncer y el accidente cerebrovascular isquémico difiere entre los distintos tipos de cáncer y, en algunos tipos, el riesgo de sangrado excede el riesgo tromboembólico⁵¹⁹. El manejo de FA en los pacientes con cáncer debe basarse en las indicaciones de la guía ESC 2020 para el diagnóstico y manejo de la FA²⁷³ y se debe aplicar la "vía ABC" (Atrial fibrillation Better Care) (A: anticoagulación para evitar los accidentes cerebrovasculares/embolismo sistémico, B: buen control de los síntomas con fármacos e intervenciones que regulan la frecuencia y/o el ritmo, y C: manejo de las comorbilidades y los FRCV, incluidos los cambios en el estilo de vida)^{273,520}.

El manejo agudo de la FA en los pacientes con cáncer debe incluir la cardioversión eléctrica cuando haya inestabilidad hemodinámica⁵²¹; en el resto de casos, se debe valorar la estrategia del control de la frecuencia frente al control del ritmo teniendo presente las consideraciones específicas para pacientes oncológicos. Los fármacos para el control del ritmo pueden producir prolongación del intervalo QT³⁶⁹, suelen tener interacciones farmacológicas con las terapias del cáncer y pueden tener una eficacia baja si el tratamiento oncológico es la causa específica de la aparición de FA⁵⁰⁸. Los bloqueadores beta son los fármacos preferidos para controlar la frecuencia, sobre todo cuando los tratamientos oncológicos tienen riesgo de DC-RTC, mientras que el diltiazem y el verapamilo se deben evitar siempre que sea posible debido a sus interacciones farmacológicas y los efectos inotrópicos negativos⁵⁰⁸. Se debe debatir con el EMD la posibilidad de ablacionar la FA en pacientes seleccionados que presenten IC/DVI y/o síntomas no controlados, teniendo en cuenta el estado y pronóstico del cáncer⁵²².

Un aspecto complejo en los pacientes con cáncer que desarrollan FA nueva es la estratificación del riesgo para accidente cerebrovascular/embolismo sistémico que, de acuerdo con las guías, debería basarse en el sistema de puntuación CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥75 [2 puntos], DM, accidente cerebrovascular [2 puntos]-enfermedad vascular, edad 65-74, sexo [mujer])^{273,523,524}. El sistema de puntuación CHA₂DS₂-VASc no se ha validado ampliamente en los pacientes con cáncer⁵²⁵. En una gran cohorte de pacientes con FA, el valor predictor de CHA₂DS₂-

VASc fue inferior en los pacientes con cáncer que en los que no tenían cáncer, aunque también se observó un aumento progresivo en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico según CHA₂DS₂-VASc en los pacientes con FA que tenían cáncer (de 0,9% por año a 8,9% por año)⁵¹⁹. Aun así, hay que tener en cuenta que el objetivo de este sistema de puntuación no es tanto identificar pacientes con riesgo alto como identificar sujetos con riesgo bajo en los que se pueda evitar la anticoagulación. Un estudio basado en el conjunto de datos del sistema de salud danés ha encontrado que una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 0 y 1 en pacientes con cáncer reciente estaba asociada con un riesgo mayor de accidente cerebrovascular/tromboembolismo a los 2 años comparado con los pacientes sin cáncer⁵²⁶. Es necesario tener presente este concepto

a la hora de definir el cociente riesgo/beneficio de la anticoagulación en los pacientes individuales con cáncer. Por lo tanto, la decisión de iniciar la anticoagulación en pacientes con cáncer activo debe tener en cuenta el mayor riesgo trombótico y/o hemorrágico de esta población y los otros sistemas de predicción de riesgo usados para la población general con FA⁵⁰⁹. Para la evaluación del riesgo hemorrágico, se puede usar el sistema de puntuación HAS-BLED (hipertensión, disfunción renal y hepática, accidente cerebrovascular, INR lábil, edad avanzada, consumo concomitante de drogas/alcohol). En la Figura 31 se propone un enfoque al tratamiento anticoagulante en el cáncer, basado en el acrónimo T (riesgo trombótico), B (riesgo de sangrado [*bleeding*]), I (interacciones entre fármacos), P (acceso y preferencias del paciente)^{519,527}.

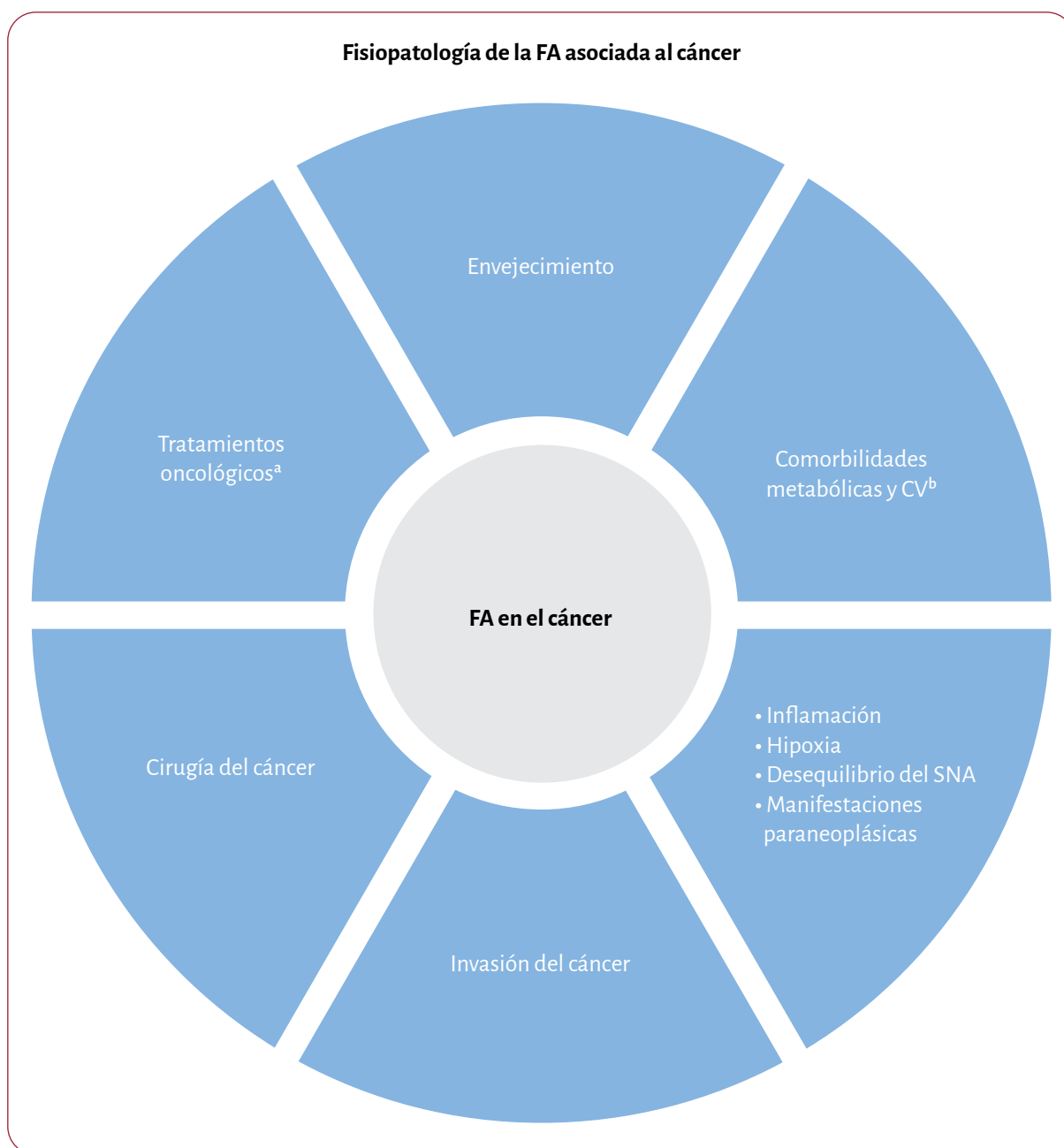


Figura 30. Fisiopatología de la fibrilación auricular asociada al cáncer. CI, cardiopatía isquémica; CV, cardiovascular; DM, diabetes *mellitus*; FA, fibrilación auricular; IC, insuficiencia cardíaca; SNA, sistema nervioso autónomo; VP, valvulopatía. ^aDatos Complementarios, Tabla S18. ^bObesidad, hipertensión, DM, ECV (IC, VP, CI, miocardiopatías, amiloidosis cardíaca), enfermedad tiroidea, apnea obstructiva del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, disfunción autonómica, consumo de alcohol, predisposición genética.

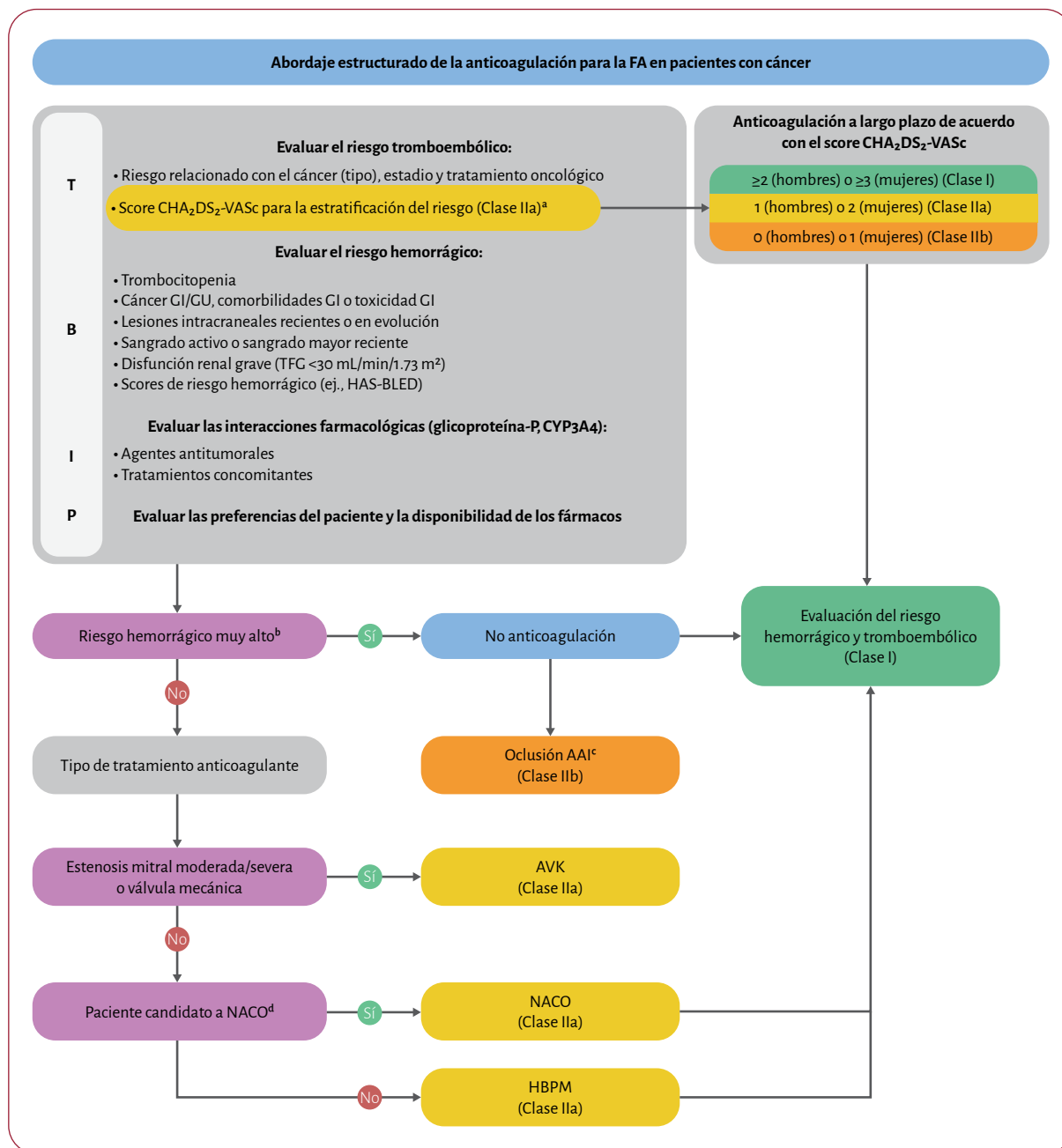


Figura 31. Abordaje estructurado de la anticoagulación para el tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con cáncer. AAI, apéndice auricular izquierdo; AclCr, aclaramiento de creatinina; AI, auricular izquierdo; AVK, antagonistas de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc, insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 (2 puntos), diabetes, accidente cerebrovascular (2 puntos)—enfermedad vascular, edad 65–74, sexo (mujer); FA, fibrilación auricular; GI, gastrointestinal; GU, genitourinario; HAS-BLED, hipertensión, disfunción renal y hepática, accidente cerebrovascular, INR lábil, edad avanzada, consumo concomitante de drogas/alcohol; HBPM, heparinas de bajo peso molecular; NACO, anticoagulantes orales (no antagonistas de la vitamina K); TFG, tasa de filtración glomerular. ^aSe deben considerar los parámetros de imagen cardíaca relacionados con el aumento del riesgo tromboembólico en pacientes seleccionados (trombo en AAI, aurícula izquierda severamente dilatada, *strain* AI severamente alterado⁵²⁸). ^b**Riesgo hemorrágico muy alto:** sangrado activo o sangrado mayor reciente (<1 mes); lesiones intracraneales recientes o en evolución; recuento plaquetario <25 000/μL. Según la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*⁵²⁹, el sangrado mayor se define como una caída de la concentración de hemoglobina ≥2 g/dL y/o la transfusión de 2 unidades de glóbulos rojos y/o hemorragia fatal y/o hemorragia en un área crítica (intracraneal, intraespinal, intraocular, pericárdica, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental o retroperitoneal). ^cSe puede considerar el **cierre percutáneo del apéndice izquierdo** en pacientes con una esperanza de vida >1 año que tengan un riesgo hemorrágico y tromboembólico alto en los que la anticoagulación esté contraindicada. ^d**Condiciones que favorecen las HBPM:** cáncer GI/GU no operado; comorbilidades o toxicidad GI; disfunción renal grave (AclCr <15 mL/min); principales interacciones farmacológicas de NACO, recuento plaquetario <50 000/μL.

Está indicada la anticoagulación a largo plazo en los pacientes adultos con puntuación CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres, y puede considerarse cuando la puntuación es 1 en hombres y 2 en mujeres²⁷³. El patrón clínico de la FA (es decir, detectada por primera vez, paroxística, persistente, persistente de larga duración, permanente, postquirúrgica) no debe influir sobre la indicación de tromboprolifaxis²⁷³. El mismo enfoque se puede proponer para los pacientes con cáncer y FA, sabiendo que la puntuación CHA₂DS₂-VASc probablemente infravalora el riesgo trombótico real⁵³⁰. En el contexto específico del cáncer, la toma de decisiones sobre la anticoagulación oral a largo plazo debe tener en cuenta el tipo, estadio y pronóstico del cáncer y el riesgo tromboembólico o hemorrágico cambiante^{508,509}. El uso de antagonistas de la vitamina K (AVK) en el cáncer es bajo por los inconvenientes que presenta; sin embargo, siguen siendo los únicos anticoagulantes indicados en los pacientes con estenosis mitral de moderada a grave o los portadores de una válvula protésica mecánica. Las HBPM son una opción viable para la anticoagulación de corta duración, sobre todo en pacientes hospitalizados con un diagnóstico reciente de cáncer, pacientes con cáncer avanzado o durante algunos tratamientos oncológicos (por ejemplo, pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora o con hemorragia activa reciente). No obstante, la eficacia de las HBPM para la prevención de los accidentes cerebrovasculares o el embolismo sistémico en la FA no se ha establecido y su uso se basa únicamente en su eficacia y seguridad probadas para la TEV. El uso de NACO para la FA no se ha evaluado en ECA específicos para pacientes con cáncer. No obstante, los análisis secundarios de algunos ensayos clínicos pivotaes sobre NACO usando inhibidores directos del factor Xa (ROCKET AF [Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation], ARISTOTLE [Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation], ENGAGE AF-TIMI 48 [Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation—Thrombolysis in Myocardial Infarction 48]) y los datos observacionales sugieren que los NACO tienen un mejor perfil de seguridad y por lo menos la misma eficacia que los AVK en los pacientes con FA que tienen cáncer activo⁵³¹⁻⁵³⁸. El uso de NACO en el cáncer está limitado por las interacciones farmacológicas⁵⁰⁸, la disfunción renal grave, el mayor riesgo de hemorragias en pacientes con neoplasias malignas genitourinarias (GU) o GI residuales o no operadas o la absorción GI alterada.

El uso de oclusores del apéndice auricular izquierdo (AAI) en los pacientes con cáncer se limita a una población muy seleccionada en la práctica clínica. Las posibles complicaciones están relacionadas con el implante (incluida la trombosis relacionada con el dispositivo); además, no hay datos prospectivos para esta opción en la población de pacientes con cáncer. En un análisis retrospectivo reciente de pacientes derivados a oclusión de AAI, el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico/ataque isquémico transitorio durante el ingreso fue mayor en los pacientes con cáncer activo que en los que no tenían cáncer o historia previa de cáncer. La tasa de la variable compuesta de resultados durante el ingreso (muerte hospitalaria, accidente cerebrovascular isquémico/ataque isquémico transitorio, embolismo sistémico, hemorragia que requiere transfusión de sangre, derrame pericárdico/taponamiento cardíaco tratado con pericardiocentesis o quirúrgicamente y extracción del dispositivo embolizado) así como la tasa de reingreso a los 30 días/180 días no fueron significativamente diferentes entre los grupos⁵³⁹.

El inicio de la FA puede estar relacionado con factores transitorios, como el periodo perioperatorio o el efecto de fármacos conocidos por su efecto facilitador de FA. La suposición tradicional de que en estos casos la FA puede ocurrir como un episodio aislado sin recurrencia puede no ser válida, ya que la aparición de FA suele estar relacionada con la presencia de un sustrato auricular previo que aumenta la vulnerabilidad a la FA⁵⁴⁰. La FA postquirúrgica se ha asociado con un riesgo cuatro o cinco veces mayor de recurrencia de FA en los siguientes 5 años, junto con un riesgo tromboembólico a largo plazo comparable con la FA no relacionada con la cirugía^{273,540,541}. El tratamiento anticoagulante redujo el riesgo de episodios tromboembólicos y muerte por cualquier causa de forma similar en ambos grupos⁵⁴¹. En ausencia de evidencia directa, se debe considerar la anticoagulación para prevenir los episodios tromboembólicos en los pacientes con riesgo de accidente cerebrovascular que desarrollen FA después de la cirugía del cáncer, teniendo en cuenta el beneficio clínico neto esperable y las preferencias del paciente²⁷³. Del mismo modo, en los pacientes con FA relacionada con factores transitorios (como la quimioterapia, otros fármacos o desequilibrios electrolíticos), está indicado realizar una evaluación clínica cuidadosa de la propensión para desarrollar FA, y conviene reevaluar el cociente riesgo/beneficio de la prescripción de anticoagulación de larga duración después de un periodo de 3 meses.

En pacientes con cáncer que desarrollen FA *de novo* o una recurrencia de FA, la decisión sobre el tratamiento oncológico debe tomarse en el contexto de un EMD especializado en manejo cardio-oncológico⁵, teniendo en cuenta que ni la presencia ni el riesgo de FA constituyen contraindicaciones para el tratamiento oncológico^{508,517}.

Tabla 31 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la fibrilación auricular en pacientes que reciben tratamiento oncológico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar el sistema de puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc para la estratificación del riesgo de accidentes cerebrovasculares/tromboembolia sistémica teniendo en cuenta que puede infravalorar el riesgo tromboembólico real ^{c 519,526} .	Ila	C
Se recomienda la anticoagulación a largo plazo para la prevención de accidentes cerebrovasculares/tromboembolia sistémica en los pacientes oncológicos con FA y un score CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 (hombres) o ≥ 3 (mujeres) según la Guía ESC 2020 para el diagnóstico y manejo de la FA ²⁷³ .	I	C
Se debe considerar la anticoagulación a largo plazo para la prevención de accidentes cerebrovasculares/tromboembolia sistémica en los pacientes oncológicos con FA y un score CHA ₂ DS ₂ -VASc =1 (hombres) o =2 (mujeres) según la Guía ESC 2020 para el diagnóstico y manejo de la FA ²⁷³ .	Ila	C
Los pacientes con cáncer, FA y un score CHA ₂ DS ₂ -VASc 0 (hombres) o 1 (mujeres) pueden tener un riesgo trombótico superior al de los pacientes sin cáncer, por lo que se puede considerar la anticoagulación terapéutica después de valorar el riesgo de sangrado ⁵²⁶ .	IIb	C
Se recomienda la reevaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico durante el seguimiento en los pacientes con cáncer que tengan FA ^{d,273} .	I	C

Continúa

Se debe considerar la anticoagulación con NACO para la prevención de los accidentes cerebrovasculares en lugar de HBPM y AVK (excluyendo los pacientes portadores de válvulas cardíacas mecánicas o aquéllos con estenosis mitral de moderada a severa) en pacientes que no tengan riesgo hemorrágico alto, interacciones farmacológicas significativas o disfunción renal grave ⁵³¹⁻⁵³⁷ .	Ila	B
Se debe considerar el tratamiento con HBPM en pacientes con cáncer activo ^e y FA que no sean candidatos a NACO ^{f,525} .	Ila	C
Se puede considerar la oclusión del AAI para la prevención de los accidentes cerebrovasculares en pacientes con cáncer que tengan FA y contraindicaciones para la anticoagulación a largo plazo y cuya esperanza de vida sea >12 meses ^{273,539} .	Ilb	C
No se recomienda el tratamiento antiplaquetario o las HBPM profilácticas para la prevención de los accidentes cerebrovasculares o la tromboembolia sistémica en los pacientes oncológicos con FA ²⁷³ .	III	C
Se debe considerar una estrategia de control de la frecuencia cardíaca, preferiblemente con bloqueadores beta, en pacientes que desarrollan FA bien tolerada mientras reciben tratamiento oncológico activo ^g .	Ila	C

5-FU, 5-fluorouracilo; AAI, apéndice auricular izquierdo; AclCr, aclaramiento de creatinina; AVK, antagonistas de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc, insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 (2 puntos), diabetes mellitus, accidente cerebrovascular (2 puntos)—enfermedad vascular, edad 65–74, sexo (mujer); EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; FA, fibrilación auricular; HBPM, heparinas de bajo peso molecular; IC, insuficiencia cardíaca; IMC, índice de masa corporal; MM, mieloma múltiple; NACO, nuevos anticoagulantes orales (no antagonistas de la vitamina K); TFG, tasa de filtración glomerular; VI, ventricular izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLos factores que pueden aumentar el riesgo tromboembólico en los pacientes con cáncer son: las comorbilidades (proteinuria >150 mg/24 h, TFG <45 mL/min/1,73m², IMC ≥ 30 kg/m², trombofilia), el tipo de cáncer (pancreático, gástrico, ovárico, de cerebro, de pulmón, MM), el estadio del cáncer (enfermedad metastática) y los tratamientos oncológicos: agentes alquilantes, aflibercept, bevacizumab, antraciclina, capecitabina, 5-FU, gemcitabina, metotrexato, inhibidores de EGFR, bleomicina, axitinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, carfilzomib, irinotecán, taxanos, tasonermina, tretinoína.

^dEl riesgo de accidentes cerebrovasculares y hemorragia pueden cambiar tanto durante el tratamiento oncológico como durante la evolución de la enfermedad subyacente; la reevaluación es importante para informar sobre las decisiones terapéuticas y abordar los factores de riesgo hemorrágico potencialmente modificables.

^ePacientes que reciben tratamiento oncológico, pacientes diagnosticados de cáncer en los últimos 6 meses y pacientes con enfermedad progresiva o avanzada.

^fRiesgo hemorrágico alto, disfunción renal grave (AclCr <15 mL/min); principales interacciones farmacológicas de NACO.

^gPacientes asintomáticos o levemente sintomáticos sin signos o síntomas de IC o deterioro de la función VI. El objetivo de frecuencia cardíaca óptima en pacientes con FA no está claro. Se debe considerar una frecuencia cardíaca en reposo <110 lpm (es decir, un control indulgente de la frecuencia) como un objetivo de frecuencia cardíaca inicial para el tratamiento de control de frecuencia. Se debe realizar una revisión de la estrategia de frecuencia frente a ritmo al final del tratamiento del cáncer²⁷³.

6.4.2. Intervalo QT largo y arritmias ventriculares

Las arritmias ventriculares (ArrV) no son frecuentes en el cáncer, aunque su incidencia aumenta en los pacientes con cáncer avan-

zado y comorbilidades CV^{49,259,516,542}. Los mecanismos propuestos para explicar las ArrV inducidas por el tratamiento del cáncer son: (1) los efectos directos de los fármacos antitumorales sobre la actividad/expresión de los canales iónicos que regulan el potencial de acción ventricular^{4,369,442,516,542,543}, y (2) la presencia de un sustrato arritmogénico permanente creado por el cáncer y la inflamación sistémica que conlleva, comorbilidades CV previas y/o TCV-RCT nueva^{4,9,259,369,442,516,542,543}.

El tratamiento de las ArrV inducidas por las terapias oncológicas debe seguir las pautas clínicas generales^{22,442,544}. En los pacientes que presentan una ArrV autolimitada asintomática, no es preciso interrumpir el tratamiento farmacológico a menos que haya FRCV adicionales o anomalías ECG persistentes²⁷⁰. En caso de ArrV sintomática se debe interrumpir o reducir la dosis del tratamiento oncológico y los pacientes tienen que ser derivados a un cardiólogo para su evaluación y tratamiento^{4,442}.

Las ArrV sintomáticas recurrentes que ponen en peligro la vida precisan una intervención urgente^{4,270,442,544}. La administración de fármacos antiarrítmicos de clase IA, IC y III está limitada por el riesgo de interacciones farmacológicas y la prolongación del intervalo QTc. Los bloqueadores beta y los fármacos de clase IB tienen menos probabilidad de causar interacciones farmacológicas o prolongación QTc. Los bloqueadores beta son los fármacos de elección si el tratamiento del cáncer también se asocia con DC-RTC. La amiodarona es el fármaco antiarrítmico preferido en pacientes con cardiopatía estructural e inestabilidad hemodinámica. Las decisiones sobre el uso de fármacos antiarrítmicos o tratamiento con dispositivos (desfibriladores, ablación con catéter) deben tener en cuenta la esperanza de vida, la calidad de vida y el riesgo de complicaciones³⁴⁹.

Tabla 8. Factores de riesgo de prolongación del intervalo QT inducida por fármacos y torsade de pointes

Corregibles	No corregibles
Fármacos que prolongan QT ^a	Isquemia miocárdica aguda
• Antiarrítmicos	Edad > 65 años
• Antibióticos	Prolongación basal del intervalo QTc ^b
• Antidepresivos	Historia familiar de muerte súbita (SQTL congénito o polimorfismo genético)
• Antifúngicos	Sexo femenino
• Antieméticos	Función renal alterada (para fármacos de excreción renal)
• Antihistamínicos	Enfermedad hepática (para fármacos de excreción hepática)
• Antipsicóticos	Historia personal de síncope o TdP inducida por fármacos
• Diuréticos de asa	ECV previa (EAC, IC, hipertrofia VI)
• Opioides (metadona)	
• Bradiarritmia	
• Desequilibrios/anomalías electrolíticas	
• Hipokalemia (≤3,5 mEq/L)	
• Hipomagnesemia [≤1,6 mEq/L]	
• Hipocalcemia (≤8,5 mEq/L)	
• Ajuste inadecuado de la dosis de aclaramiento renal o hepático de los fármacos que prolongan el intervalo QT	

EAC, enfermedad arterial coronaria; ECV, enfermedad cardiovascular; IC, insuficiencia cardíaca; QTc, intervalo QT corregido; SQTL, síndrome de QT largo; TdP, torsade de pointes; VI, ventricular izquierdo.

^aVéase <https://www.crediblemeds.org>.

^bSe recomienda QTc usando la fórmula de Fridericia (QTcF = QT/√3VRR) para los pacientes con cáncer.

Tabla 9. Clasificación de la prolongación del intervalo QT corregido inducida por el tratamiento oncológico

Clasificación	Fármacos
Riesgo alto: Prolongación QTcF ≥ 10 ms y riesgo de TdP	<ul style="list-style-type: none"> • Aclarrubicina • Trióxido de arsénico • Glasdegib • Nilotinib • Oxaliplatino • Pazopanib • Ribociclib • Sunitinib • Toremfeno • Vandetanib
Riesgo moderado: Prolongación QTcF ≥ 10 ms y riesgo bajo o ausencia de riesgo de TdP (o incierto)	<ul style="list-style-type: none"> • Abarelix • Belinostato • Brigantini • Carbozantinib • Ceritinib • Crizotinib • Dovitinib • Entrectinib • Eribulina • Gilteritinib • Ivosidenib • Lapatinib • Lenvatinib • Osimertinib • Panobinostat • Rucaparib • Selpercatinib • Sorafenib • Tipiracil/ trifluridina • Vemurafenib
Riesgo bajo: Prolongación QTcF < 10 ms ^a	<ul style="list-style-type: none"> • TDA • Afatinib • Axitinib • Binimetinib • Bortezomib • Bosutinib • Carfilzomib • Dabrafenib • Dasatinib • Encorafenib • Midostaurin • Pertuzumab • Ponatinib • Romidepsin • Quizartinib • Tamoxifeno • Vorinostat

QTcF, intervalo QT corregido usando la fórmula de Fridericia; TDA, terapia de privación de andrógenos; TdP, *torsade de pointes*.

^aLa TDA puede prolongar el intervalo QTc (agonista de GnRH, antagonista de GnRH, bicalutamida, flutamida, apalutamida, darolutamida, enzalutamida y abiraterona) (véase la Figura 21). Desarrollado a partir de la información de prescripción de la EMA²⁵², la FDA²⁵³, y AZCERT⁵⁴⁷.

La mayor parte de ArrV inducidas por tratamientos oncológicos se relacionan con una prolongación del intervalo QTc que conduce al desarrollo de TdP^{259,516,542}. En la Tabla 8 se enumeran los factores de riesgo para prolongación de QTc y TdP^{4,22,45,48,516,543}.

El límite superior 99% para los valores QTc normales en la población normal es 450 ms para los hombres y 460 ms para las mujeres⁵⁴⁵. Aunque no existe un valor umbral de prolongación QTc a partir del cual aparece TdP, un QTc ≥ 500 ms se asocia con un riesgo de dos a tres veces mayor para TdP; la TdP rara vez aparece cuando QTc es < 500 ms⁴⁴². La incidencia de prolongación QTc ≥ 500 ms y TdP es baja durante el tratamiento del cáncer; sin embargo, la prolongación de QTc hasta un nivel que requiera una vigilancia estricta (QTc ≥ 480 ms) es más habitual (Tabla 9)^{4,9,22,45,48,49,259,369,516,543,546}. Los cambios en el intervalo QT > 60 ms desde el valor basal no deberían afectar de forma rutinaria las decisiones terapéuticas si el QTc permanece < 500 ms¹. Se aconseja consultar con un cardiólogo en caso de pacientes con un intervalo QTc basal anormal, pacientes tratados con fármacos que prolongan el intervalo QT, aquéllos que desarrollan síntomas cardíacos nuevos (síncope o presíncope, palpitations rápidas o prolongación QTc con bradicardia de inicio nuevo, alto grado de bloqueo cardíaco), y/o aquéllos con trastornos arrítmicos hereditarios conocidos^{4,45,48,442,544}. Los desafíos que deben afrontar los equipos de cardiología son: identificar los pacientes más susceptibles a desarrollar ArrV, determinar si la ArrV se debe directamente a la TCv-RTC, personalizar la estrategia terapéutica y optimizar la vigilancia clínica durante el tratamiento.

La Figura 32 muestra el algoritmo de manejo de la prolongación QTc durante el tratamiento del cáncer. En los pacientes con cáncer se recomienda el uso de la corrección de Fridericia, que ha demostrado tener un error menor que otros métodos de corrección, como el método de Bazett, tanto en frecuencias cardíacas rápidas como lentas⁴⁴. Se debe hacer una vigilancia estrecha con corrección de los electrolitos séricos y otros factores de riesgo en los pacientes que reciban tratamiento con fármacos que prolongan el intervalo QTc, evitando el uso concomitante de otros fármacos que prolonguen el intervalo QT siempre que sea posible^{4,22,45,369,543}. Existen recomendaciones específicas del fabricante para fármacos antitumorales seleccionados en cuanto a la monitorización ECG durante el tratamiento, los ajustes de dosis o la interrupción de la terapia en caso de prolongación del intervalo QTc⁵⁴⁸.

Los pacientes con cáncer y prolongación QTc asociada con bradicardia o pausas sinusales pueden beneficiarse de la infusión con isoprenalina o los marcapasos temporales. A pesar de las restricciones actuales, la mejora del pronóstico de muchas neoplasias malignas está aumentando el número de pacientes con cáncer que son candidatos para un desfibrilador automático implantable (DAI), especialmente cuando la esperanza de vida es superior a 1 año (incluidos los pacientes con muerte súbita cardíaca resucitada, o ArrV grave por fármaco que prolonga el intervalo QTc y que no tienen tratamiento alternativo).

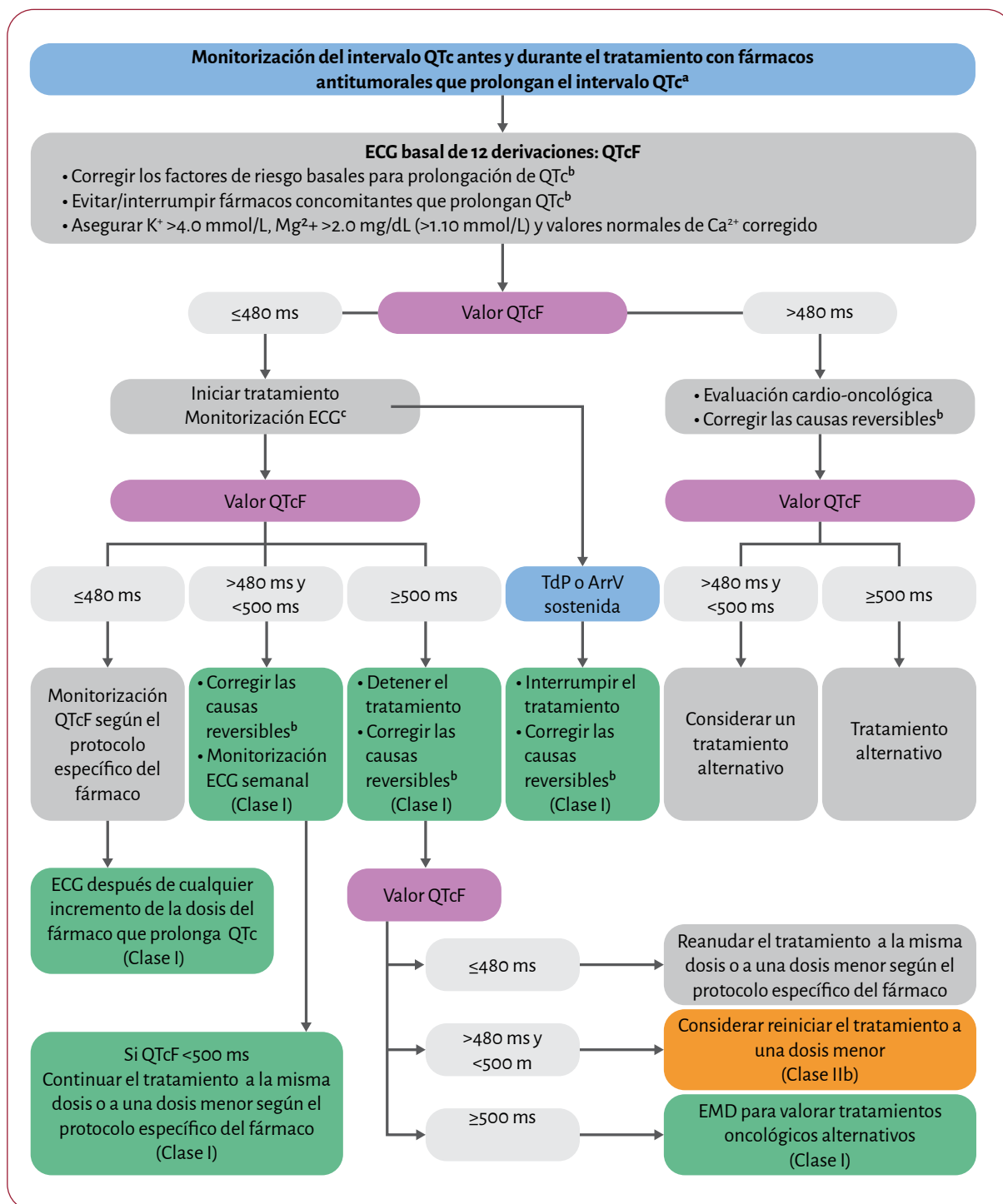


Figura 32. Monitorización del intervalo QT corregido antes y durante el tratamiento con fármacos antitumorales que prolongan el intervalo QT corregido. ArrV: arritmias ventriculares; Ca²⁺, calcio; ECG, electrocardiograma; EMD, equipo multidisciplinar; K⁺, potasio; Mg²⁺, magnesio; QTc, intervalo QT corregido; QTcF, intervalo QTc usando la fórmula de Fridericia; TdP, *Torsade de pointes*. Se recomienda el intervalo QT usando la fórmula de Fridericia (QTcF= QT/3√RR) en pacientes con cáncer. Los límites superiores de normalidad del 99 % para los valores de QTc en la población general son 450 ms para los hombres y 460 ms para las mujeres³⁶⁹. ^aTabla 9. ^bTabla 8 y <https://www.crediblemeds.org>. ^cMonitorización ECG basal, una vez que se han alcanzado los niveles estacionarios del fármaco antitumoral, después de cada modificación de la dosis o de cualquier interrupción del tratamiento >2 semanas; mensualmente en los primeros 3 meses y posteriormente de forma periódica a lo largo del tratamiento dependiendo de los factores de riesgo específicos del paciente y el tratamiento oncológico.

Tabla 32 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo del intervalo QT largo corregido y las arritmias ventriculares en pacientes que reciben tratamiento oncológico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Cómo manejar la prolongación del intervalo QTc en los paciente con cáncer		
Se recomienda la interrupción del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc en los pacientes que desarrollen TdP o taquiarritmias ventriculares sostenidas durante el tratamiento ⁵⁴⁹ .	I	C
Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc en los pacientes que desarrollen QTcF \geq 500 ms asintomático, y una monitorización ECG cada 24h hasta que se resuelva la prolongación de QTcF ⁵⁴⁹ .	I	C
Se recomienda la suspensión inmediata de cualquier fármaco causante y la corrección de las anomalías electrolíticas y otros factores de riesgo en los pacientes con cáncer que desarrollen QTcF \geq 500 ms ^{349,442,546} .	I	C
Se recomienda una monitorización ECG semanalmente en pacientes con cáncer asintomáticos con QTcF 480-500 ms que estén recibiendo un tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc ^{349,442,546} .	I	C
Se recomienda ECG de 12 derivaciones después de cualquier aumento de dosis del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc ^{270,442,544} .	I	C
Reinicio del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc		
Se recomienda una valoración multidisciplinar antes de reiniciar el tratamiento con los fármacos que prolongan el intervalo QTc en los pacientes que hayan desarrollado una prolongación QTcF significativa, con el objeto de considerar tratamientos alternativos del cáncer ^{4,22,259,349,442,546} .	I	C
En los pacientes que experimenten una prolongación QTcF significativa, se puede considerar reiniciar el tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc, idealmente a una dosis menor, de acuerdo con las recomendaciones para cada fármaco ^{45,259,349,442,546,549} .	IIb	C
Se recomienda la monitorización ECG semanal durante las primeras 4-6 semanas y posteriormente cada mes después de restablecer el tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc ⁵⁴⁹ .	I	C

ECG, electrocardiograma; QTc, intervalo QT corregido; QTcF, intervalo QT corregido usando la fórmula de Fridericia; TdP, *torsade de pointes*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

cVéase <https://www.crediblemeds.org> y Tabla 8.

6.4.3. Bradiarritmias

La enfermedad de la conducción AV puede estar causada por los ICI en presencia o ausencia de miocarditis. Si se produce un aumento del intervalo PR (bloqueo cardíaco de primer grado nuevo) en pacientes tratados con ICI, se debe hacer control ECG seriado y si aparece una prolongación PR $>$ 300 ms, se debe ingresar al paciente bajo monitorización ECG estricta y tratamiento con metilprednisolona i.v.⁵⁵⁰

Los FIM (talidomida, pomalidomida)²⁸⁵ y los inhibidores de ALK (crizotinib, alectinib, brigatinib o ceritinib)⁵⁵¹ se asocian con bradi-

cardia sinusal. Se recomienda la monitorización ECG Holter para excluir las pausas sinusales significativas en los pacientes sintomáticos. En pacientes asintomáticos con función VI normal, la bradicardia sinusal suele estar bien tolerada y se puede continuar con el tratamiento. Si los pacientes están sintomáticos (síncope, presíncope, tolerancia disminuida al ejercicio por incompetencia cronotrópica) se recomienda hacer una prueba de interrupción del fármaco antitumoral para confirmar su relación causal con los síntomas. Se debe analizar con el EMD el cociente riesgo/beneficio de los tratamientos oncológicos alternativos frente al reinicio del tratamiento culpable a una dosis menor, con control de la frecuencia cardíaca. En algunos casos seleccionados en los que no exista un tratamiento del cáncer alternativo, está indicado el uso de marcapasos.

6.5. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial en los pacientes con cáncer puede estar causada por los tratamientos oncológicos (por ejemplo, VEGFi, TKI BCR-ABL de segunda y tercera generación, brigatinib, ibrutinib, fluoropirimidinas, cisplatino, abiraterona, bicalutamida, enzalutamida), medicamentos no relacionados con el tratamiento del cáncer (por ejemplo, corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y otros factores como el estrés, dolor, consumo excesivo de alcohol, alteración renal, apnea del sueño no tratada, obesidad y falta de ejercicio⁵⁵². Es importante corregir estos factores en todos los pacientes con cáncer que presenten hipertensión durante la evaluación antes de considerar la interrupción del tratamiento oncológico.

La hipertensión no tratada³⁴⁴ es un factor de riesgo confirmado de IC durante el tratamiento con antraciclinas⁵⁵³, ibrutinib²⁶⁴ y VEGFi⁵⁵⁴. Debido a que muchos tratamientos del cáncer que causan hipertensión también causan DC-RTC, se debe abordar la hipertensión con IECA o ARA como terapias de primera línea para reducir el riesgo de DC-RTC. Se recomienda la terapia combinada de IECA o ARA con BCC dihidropiridínico en los pacientes con cáncer que tengan PA sistólica \geq 160 mmHg y PA diastólica \geq 100 mmHg, debido a que la terapia combinada tiene un efecto más rápido sobre el control de la PA que la monoterapia IECA/ARA (Figuras 33 y 34).

Si se diagnostica una hipertensión grave (PA sistólica \geq 180 mmHg o PA diastólica \geq 110 mmHg), el EMD debe ser quien valore los riesgos contrapuestos del cáncer y la ECV; se debe posponer o suspender temporalmente cualquier tratamiento oncológico que produzca hipertensión hasta que la PA se controle a valores $<$ 160 mmHg (PA sistólica) y $<$ 100 mmHg (PA diastólica). El tratamiento oncológico culpable puede restablecerse una vez que la PA esté controlada, considerando la posibilidad de reducir la dosis.

En los pacientes con hipertensión resistente relacionada con el tratamiento del cáncer se debe considerar el tratamiento con espirolactona oral o nitratos transdérmicos y/o hidralazina. Cuando haya sospecha de tono simpático alto, estrés y/o dolor asociado con el cáncer, se debe considerar el tratamiento con bloqueadores beta, incluido el carvedilol o el nebivolol. Se puede considerar el uso de diuréticos, preferiblemente espirolactona, en pacientes con cáncer e hipertensión con retención de fluidos, haciendo un control de la PA, los electrolitos y la función renal.

La decisión de iniciar un tratamiento antihipertensivo y los objetivos de PA durante el manejo de la hipertensión inducida por el tratamiento del cáncer dependen del contexto y el pronóstico del cáncer (Figura 34). Los SC deben tratarse de acuerdo con las recomendaciones de la guía ESC 2018/*European Society of Hypertension* para el manejo de la hipertensión arterial¹³⁸.

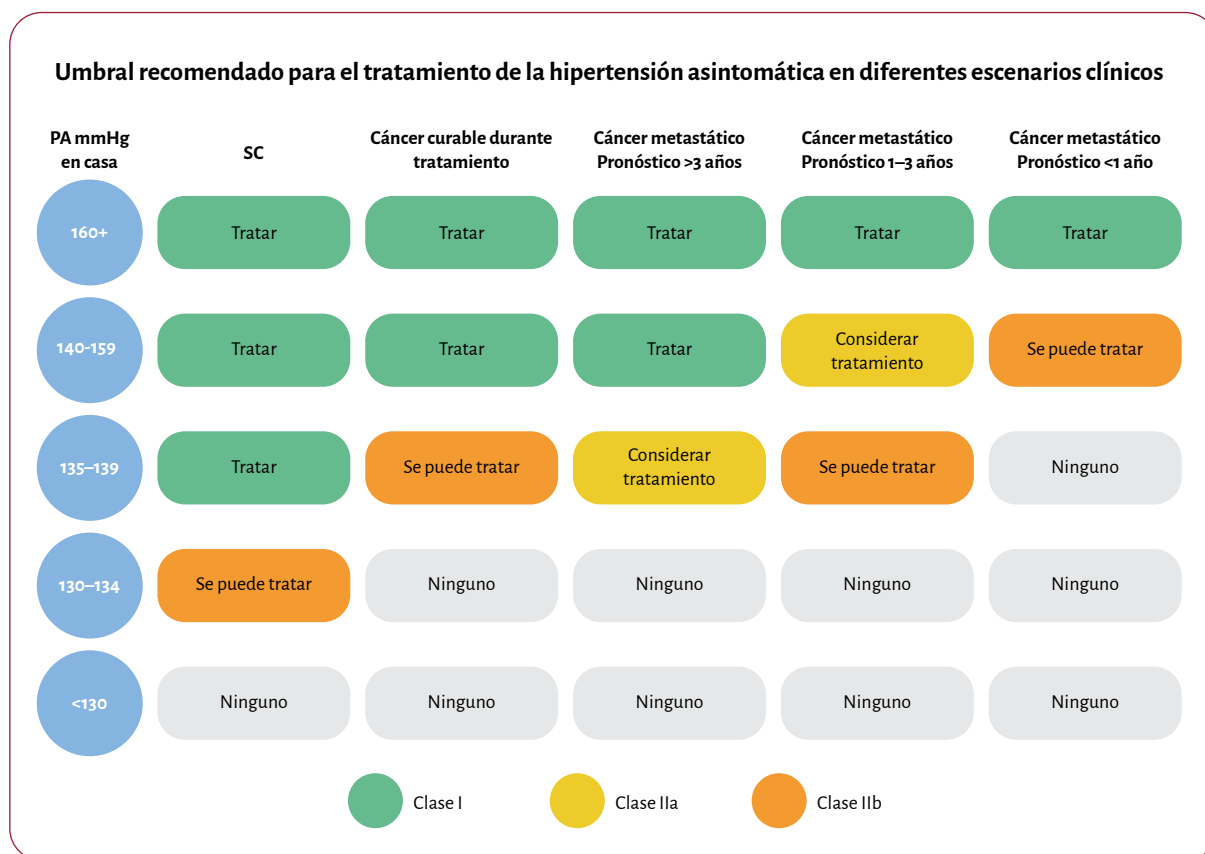


Figura 33. Umbral recomendado para el tratamiento de la hipertensión asintomática en diferentes escenarios clínicos. PA, presión arterial; SC, supervivientes al cáncer.

Tabla 33 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la hipertensión en pacientes que reciben tratamiento oncológico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
General		
Se recomienda un manejo terapéutico eficaz de la hipertensión arterial inducida por el tratamiento del cáncer para prevenir la interrupción del mismo y las complicaciones CV.	I	C
Se recomienda un objetivo de PA sistólica <140 mmHg y PA diastólica <90 mmHg durante el tratamiento del cáncer.	I	C
Se puede considerar un objetivo de PA sistólica <130 mmHg y PA diastólica <80 mmHg durante el tratamiento del cáncer siempre que éste sea bien tolerado.	IIb	C
En pacientes asintomáticos seleccionados con cáncer metastático, se puede considerar un umbral de tratamiento de PA sistólica 140-160 mmHg y PA diastólica 90-100 mmHg siempre que haya un control continuo de la PA.	IIb	C
Se recomienda la evaluación del cáncer y el riesgo CV si la PA sistólica es ≥180 mmHg o la PA diastólica ≥110 mmHg, y cualquier tratamiento oncológico asociado con la hipertensión debe ser diferido o interrumpido temporalmente hasta que la PA se controle a valores <160 mmHg (sistólica) y <100 mmHg (diastólica).	I	C

Tratamiento de la hipertensión arterial inducida por la terapia del cáncer		
Los IECA o ARA son los fármacos antihipertensivos de primera línea ^c que se recomiendan para el manejo de la PA en los pacientes con cáncer ⁵⁵⁵⁻⁵⁵⁷ .	I	B
Los BCC dihidropiridínicos se recomiendan como fármacos antihipertensivos de segunda línea para los pacientes con cáncer con PA no controlada.	I	C
Se recomienda la terapia combinada con IECA o ARA y BCC dihidropiridínico en los pacientes con cáncer con PA sistólica ≥160 mmHg y PA diastólica ≥100 mmHg.	I	C
El diltiazem y el verapamilo no están recomendados para tratar la hipertensión arterial en los pacientes con cáncer debido a sus interacciones farmacológicas ^d .	III	C

ARA, antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC, bloqueadores de los canales de calcio; CV, cardiovascular; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA, presión arterial.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cA menos que esté contraindicado.

^dEn pacientes seleccionados con cáncer, que son intolerantes a muchos otros fármacos antihipertensivos, se puede considerar el diltiazem y el verapamilo con un control estrecho de las interacciones farmacológicas.

Continúa

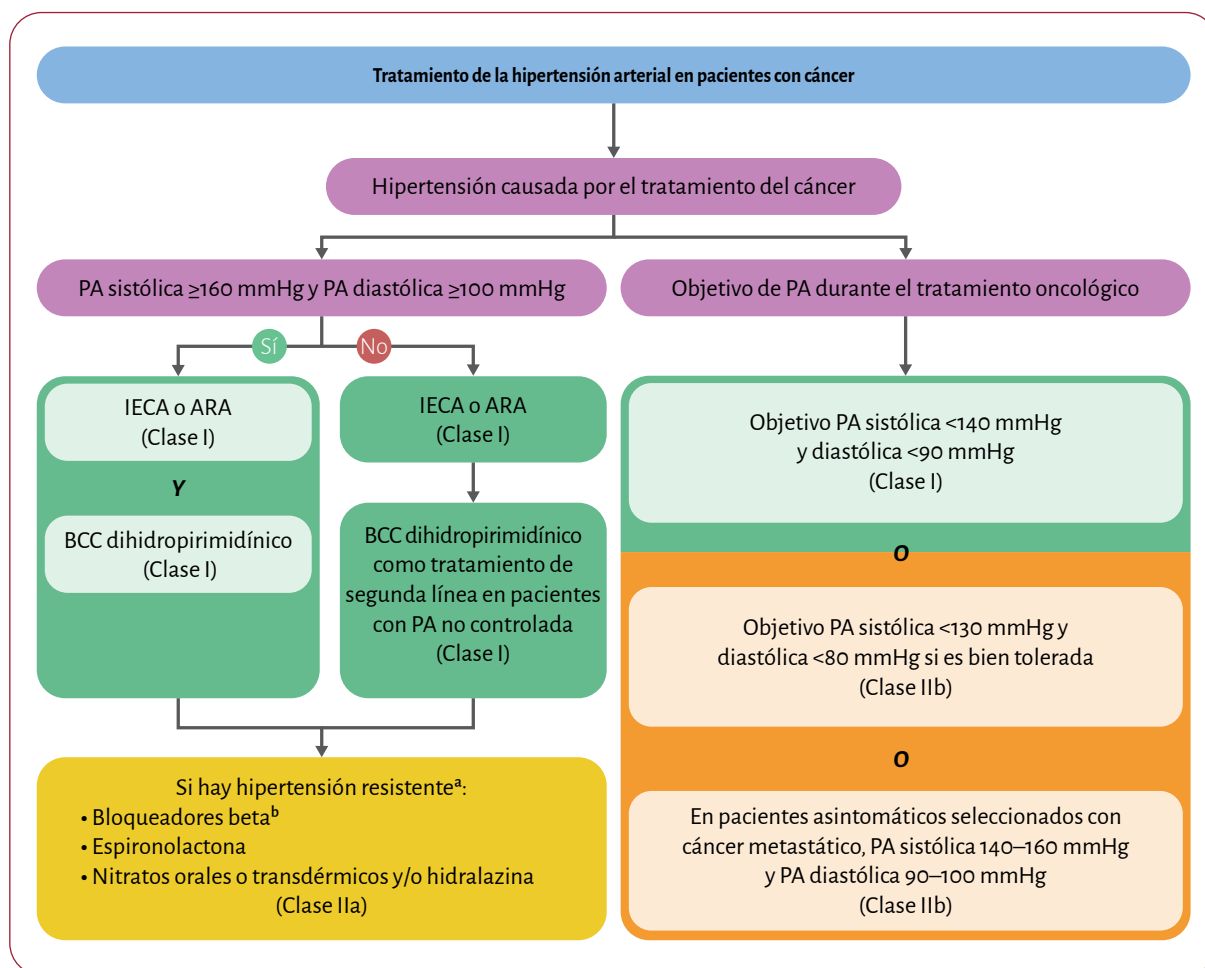


Figura 34. Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con cáncer. ARA, antagonistas de los receptores de angiotensina; BCC, bloqueadores de los canales de calcio; FA, fibrilación auricular; IC, insuficiencia cardiaca; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM, infarto de miocardio; PA, presión arterial; VEGFi, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular. ^aLa hipertensión resistente se define como la PA que no se puede controlar a pesar del tratamiento con tres o más fármacos, incluido un diurético, a las dosis óptimas o mejor toleradas, y confirmada mediante monitorización ambulatoria y domiciliaria de la presión arterial. ^bConsiderar los bloqueadores beta (preferiblemente nebivolol o carvedilol en pacientes que reciben VEGFi) en cualquier etapa del tratamiento, cuando haya una indicación específica, por ejemplo, IC, angina, post-IM o FA.

6.6. Trombosis y episodios tromboembólicos

Los episodios tromboembólicos que se desarrollan durante el cáncer y su tratamiento incluyen tanto la TEV como la tromboembolia arterial (TEA) y se denominan colectivamente como trombosis asociada con el cáncer. La trombosis asociada con el cáncer está determinada por el entorno protrombótico inducido por el cáncer, las propiedades protrombóticas de ciertas terapias oncológicas y adyuvantes y los factores de riesgo del paciente, incluidos los factores demográficos, la predisposición genética y las comorbilidades⁵¹³.

6.6.1. Tromboembolia venosa

La TEV, incluida la tromboembolia venosa profunda (TVP) y la EP, es la segunda causa de muerte en los pacientes con cáncer⁵⁵⁸. El cáncer conlleva un riesgo cinco veces mayor de TEV, y la TEV inducida por cáncer representa un 30% de todos los casos de

TEV^{559,560}. El riesgo de TEV varía con el curso del cáncer, y tiene el riesgo más alto en el periodo que sigue a su diagnóstico, durante la hospitalización y quimioterapia y en el momento del desarrollo de la enfermedad metastática^{561,562}. La aparición de TEV no provocada puede ser el primer signo clínico de la presencia de una neoplasia maligna, seguido por 5% de incidencia durante los siguientes 12 meses⁵⁶³.

Los factores de riesgo para la TEV en el cáncer están resumidos en la Figura 35^{564,565}. Se debe hacer un cribado de TVP en pacientes con signos o síntomas sugestivos de TEV, como el edema unilateral de los miembros inferiores o la disnea de causa desconocida, mediante ultrasonografía venosa de las extremidades inferiores o TC de contraste, y de EP mediante angiografía pulmonar por TC, de acuerdo con las indicaciones de la guía ESC 2019 para el diagnóstico y manejo de la embolia pulmonar aguda⁵⁶⁶ y el segundo documento de consenso sobre diagnóstico y manejo de la trombosis aguda venosa profunda⁵⁶⁷.

Factores de riesgo para TEV en pacientes con cáncer

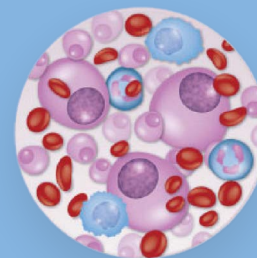
Factores relacionados con el paciente

- Envejecimiento
- Comorbilidades^a
- Sexo (femenino)
- Defectos de la coagulación hereditarios^b
- Condición física
- Historia de TEV previa



Factores relacionados con el cáncer

- Tipo de cáncer
- Características genéticas (mutaciones en JAK2 o K-ras)
- Histología (adenocarcinoma)
- Periodo inicial después del diagnóstico
- Localización primaria (páncreas, estómago, ovario, cerebro, pulmones, mieloma)
- Estadio (avanzado, metastático)



Factores relacionados con el tratamiento

- Tratamiento del cáncer^c
- Catéter venoso central
- Hospitalización
- Cirugía mayor



Figura 35. Factores de riesgo para tromboembolia venosa en pacientes con cáncer. AclCr, aclaramiento de creatinina; FIM, fármacos inmunomoduladores; IMC, índice de masa corporal; IP, inhibidores del proteasoma; TEA, tromboembolia arterial; TEV, tromboembolia venosa. ^aInfección aguda, enfermedad renal crónica (AclCr < 45 mL/min), enfermedad pulmonar, obesidad (IMC \geq 30 kg/m²), TEA. ^bFactor V de Leiden, mutación en el gen de la protrombina. ^cQuimioterapia (carboplatino, ciclofosfamida, antraciclinas, antimetabolitos, irinotecan, taxanos, tasonermina), fármacos antiangiogénicos (bevacizumab, axitinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib), FIM (talidomida, lenalidomida), IP (carfilzomib), terapia hormonal, fármacos estimuladores de la eritropoyesis.

6.6.2. Tromboembolia arterial

El cáncer conlleva un riesgo dos veces mayor de TEA, incluido el IM y los accidentes cerebrovasculares isquémicos⁵⁶⁸. El riesgo de TEA aumenta en los hombres, la edad avanzada y los pacientes con cáncer renal o pulmonar. Las patologías relacionadas con la TEA en el

cáncer son los accidentes cerebrovasculares isquémicos inducidos por FA o enfermedad carotídea secundaria a RT, la embolización de células tumorales o la endocarditis trombótica no bacteriana, la coagulación intravascular diseminada relacionada con el tromboembolismo microcirculatorio periférico, la embolia cerebral paradójica en el curso de TEV y la trombosis del seno cerebral⁵⁶⁹.

6.6.3. Trombosis intracardiaca

El trombo intracardiaco en pacientes con cáncer puede deberse a las propiedades protrombóticas del cáncer y su tratamiento y al uso de catéteres venosos centrales. El trombo es la masa intracardiaca más frecuente y puede aparecer dentro de cualquier cavidad cardiaca. Los trombos de la aurícula derecha suelen estar relacionados con un catéter venoso que ha avanzado de forma inadecuada hacia la aurícula derecha. Los trombos intraventriculares suelen ocurrir en el contexto de la DC-RTC. Los trombos del AAI se suelen asociar con FA que, a su vez, está relacionada con el cáncer o su tratamiento.

Los pacientes con embolización sistémica deben ser evaluados inicialmente con ETT para detectar el origen cardiaco del trombo y/o ecocardiografía transesofágica⁵²⁸. La RMC es más sensible y específica que la ETT para la detección de trombos intracardiacos, y la RMC con realce tardío de gadolinio (RTG) y tiempo de inversión largo se considera actualmente el estándar de referencia^{570,571}.

6.6.4. Tratamiento anticoagulante

Los pacientes con cáncer suelen tener un aumento del riesgo trombótico y un aumento del riesgo hemorrágico asociado con determinadas localizaciones del tumor (por ejemplo, GI, intracraneal), trombocitopenia y otros defectos de la coagulación (secundarios a la invasión de la médula ósea, los tratamientos oncológicos y el propio cáncer) y diversas comorbilidades asociadas (por ejemplo, disfunción renal o hepática, toxicidad GI). Varios agentes antitumorales se caracterizan, además, por sus interacciones farmacológicas con los anticoagulantes. Todos estos factores pueden hacer que la anticoagulación en el cáncer sea un desafío médico. La Figura 36 muestra una propuesta para abordar el tratamiento anticoagulante en la trombosis venosa asociada con el cáncer basada en el acrónimo TBIP (riesgo tromboembólico, riesgo de sangrado [bleeding], interacciones farmacológicas, preferencias del paciente)⁵²⁷.

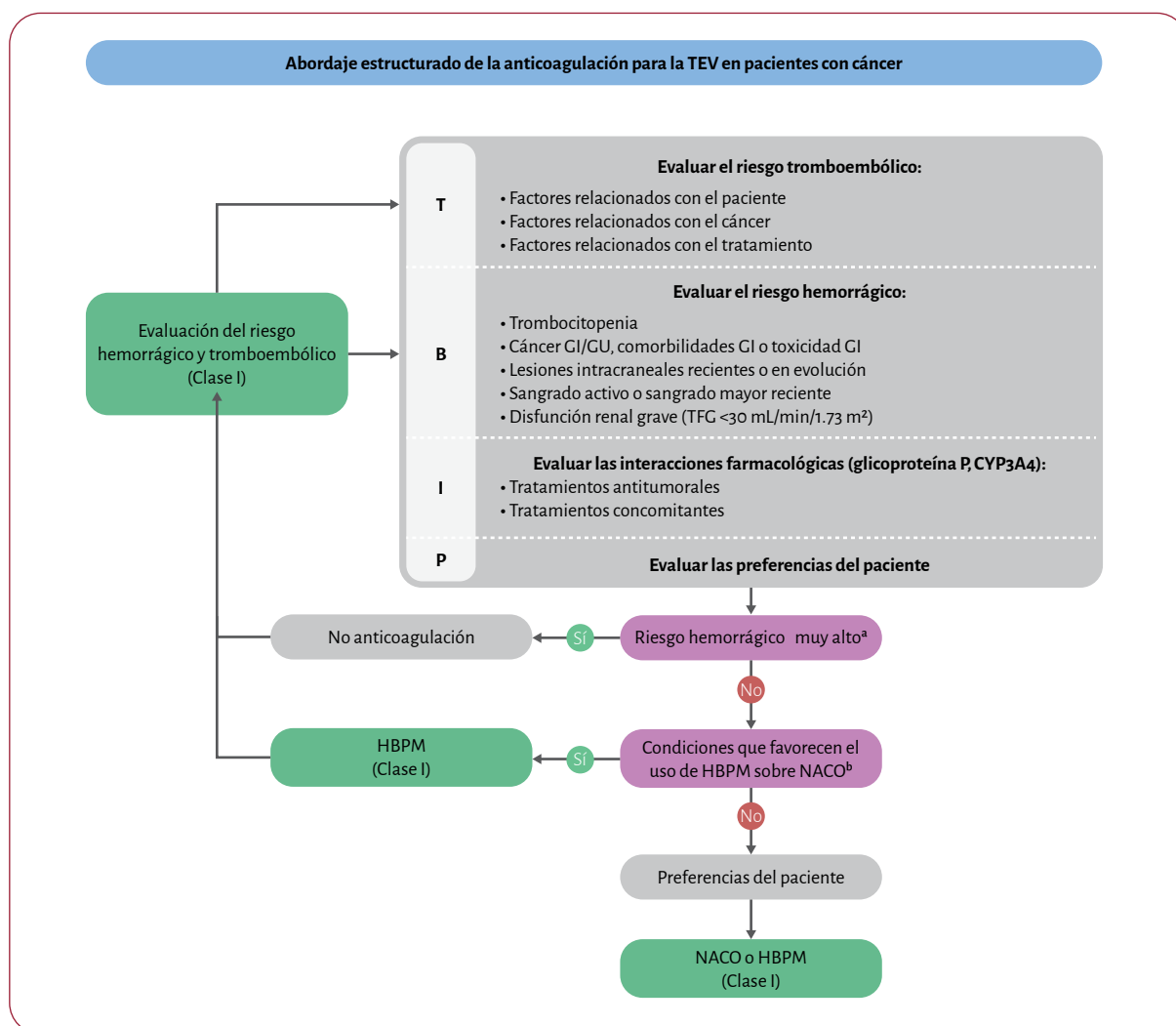


Figura 36. Abordaje estructurado de la anticoagulación para el tratamiento de la tromboembolia venosa en pacientes con cáncer activo. AclCr, aclaramiento de creatinina; GI, gastrointestinal; GU, genitourinario; HBPM, heparinas de bajo peso molecular; NACO, anticoagulantes orales (no antagonistas de la vitamina K); TEV, tromboembolia venosa; TFG, tasa de filtración glomerular. ^aRiesgo hemorrágico muy alto: sangrado activo o sangrado mayor reciente (<1 mes); lesiones intracraneales recientes o en evolución; recuento plaquetario <25.000/μL. Según la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*⁵²⁹, el sangrado mayor se define como una caída de la concentración de hemoglobina ≥2 g/dL y/o la transfusión de 2 unidades de glóbulos rojos y/o hemorragia fatal y/o hemorragia en un área crítica (intracraneal, intraespinal, intraocular, pericárdica, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental o retroperitoneal). ^bCondiciones que favorecen las HBPM: cáncer GI/GU no operado; comorbilidades o toxicidad GI; disfunción renal grave (AclCr <15 mL/min); principales interacciones farmacológicas de NACO, recuento plaquetario <50.000/μL.

6.6.4.1. Tratamiento y prevención secundaria de la tromboembolia venosa

Diversos ECA de gran tamaño y metanálisis han demostrado que las HBPM disminuyen el riesgo de TEV recurrente en 40% comparadas con los AVK, con un riesgo parecido de hemorragias mayores⁵⁷²⁻⁵⁷⁶. No obstante, los AVK se caracterizan por un efecto anticoagulante impredecible y por mantenerse poco tiempo en el rango terapéutico en los pacientes con neoplasias malignas debido a sus múltiples interacciones farmacológicas, toxicidad GI, malnutrición y disfunción hepática⁵⁷⁷.

Se ha evaluado el efecto de los NACO como posibles alternativas a las HBPM para la TEV asociada con el cáncer, basándose en los ECA que han comparado el edoxabán, rivaroxabán o apixabán con la dalteparina⁵⁷⁸⁻⁵⁸³. La totalidad de la evidencia derivada de estos estudios clínicos y los metanálisis posteriores⁵⁸⁴⁻⁵⁸⁶ demuestra que los NACO no son inferiores a la dalteparina en la reducción del riesgo de recurrencia de la TEV. El riesgo de sangrado mayor ha sido parecido, aunque los NACO se han asociado con un riesgo más alto de sangrados no mayores clínicamente relevantes, particularmente en pacientes con neoplasias luminales GI y GU⁵⁸⁶. Como resultado, el edoxabán, rivaroxabán y apixabán están indicados para el tratamiento de la TEV (TVP y EP) en pacientes con cáncer que no tengan ninguno de los siguientes factores de riesgo hemorrágico: neoplasias GI o GU no operadas, historia de sangrado reciente o en los primeros 7 días de una cirugía mayor, trombocitopenia significativa (recuento plaquetario <50000/μL), disfunción renal grave (aclaramiento de creatinina [AclCr] <15 mL/min) o comorbilidades GI^{582,586}. Además, es importante comprobar las interacciones farmacológicas entre los NACO, los tratamientos oncológicos y otros tratamientos concomitantes⁵⁸⁷. También existe preocupación sobre el uso de NACO en pacientes que tienen toxicidad GI, como vómitos, o en aquéllos que se han sometido a una gastrectomía o una resección intestinal extensa, así como en los que presentan una función renal gravemente alterada. La elección de la anticoagulación debe estar guiada por una toma de decisiones compartida que tenga en cuenta las preferencias del paciente.

La TVP proximal o la EP encontrados incidentalmente se deben tratar de la misma forma que la TEV sintomática, ya que conllevan tasas similares de recurrencia y mortalidad⁵⁸⁸.

La duración mínima de la anticoagulación es de 6 meses; se sugiere alargar la anticoagulación cuando haya un cáncer activo, enfermedad metastática o uso de quimioterápicos. Los estudios de cohortes han documentado que alargar el tratamiento con HBPM por encima de 6 meses y hasta 12 meses es una maniobra segura en la TEV asociada con el cáncer^{589,590}. Sin embargo, los pacientes con cáncer también tienen un riesgo elevado de sangrado durante el tratamiento anticoagulante, por lo que se deben llevar a cabo evaluaciones periódicas del perfil riesgo/beneficio.

Si se produce recidiva de TEV durante la anticoagulación, se debe investigar al paciente para determinar su adherencia al tratamiento y la progresión o recidiva del cáncer y considerar el uso de una estrategia de anticoagulación diferente (por ejemplo, sustituir el NACO por HBPM). Los pacientes con TEV y recuento plaquetario < 25000/μL deben manejarse por un EMD de forma personalizada²⁹⁹.

La duración de la anticoagulación en los pacientes con trombosis asociada a un catéter depende de si el catéter permanece en el sitio o se ha extraído. Si se ha extraído, la anticoagulación debe continuar durante un mínimo de 3 meses y hasta que el seguimiento por imagen cardíaca confirme la resolución del trombo. Si

el catéter permanece *in situ*, se debe continuar con una anticoagulación terapéutica a largo plazo.

Tabla 34 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la tromboembolia venosa en pacientes que reciben tratamiento oncológico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda apixabán, edoxabán o rivaroxabán ^c para el tratamiento de la TEV sintomática o incidental en pacientes con cáncer <i>sin</i> contraindicaciones ^{d,578-581,584,585} .	I	A
Se recomienda HBPM para el tratamiento de la TEV sintomática o incidental en pacientes con cáncer que tengan un recuento plaquetario >50000/μL ^{298,299,578-581,584,585} .	I	A
En pacientes con cáncer que tengan un recuento plaquetario de 25000-50000/μL, se puede considerar la anticoagulación con media dosis de HBPM después de consultarlo con el equipo multidisciplinar ⁵⁹¹ .	IIb	C
Se debe considerar prolongar el tratamiento anticoagulantes más de 6 meses en pacientes seleccionados con cáncer activo ^e , incluida la enfermedad metastática ^{589,590} .	IIa	A
TEV asociada con catéter		
Se recomienda una duración mínima de 3 meses de tratamiento anticoagulante en los pacientes con cáncer que tengan una TEV asociada con catéter, y más prolongada si el catéter permanece <i>in situ</i> .	I	C

AclCr, aclaramiento de creatinina; GI, gastrointestinal; GU, genitourinario; HBPM, heparinas de bajo peso molecular; LSN, límite superior de la normalidad; TEV, tromboembolia venosa.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLos fármacos se enumeran por orden alfabético.

^dRiesgo elevado de sangrado GI o GU, problemas de absorción GI, interacciones farmacológicas significativas, disfunción renal grave (AclCr <15 mL/min), hepatopatía significativa (aminotransferasa de alanina/aminotransferasa de aspartato >2 LSN), o trombocitopenia significativa (recuento plaquetario <50000/μL). Además, los pacientes con tumores primarios de cerebro o metástasis cerebrales y leucemia aguda fueron excluidos del ensayo pivotal de apixabán⁵⁰.

^ePacientes que están recibiendo tratamiento oncológico, pacientes diagnosticados de cáncer en los últimos 6 meses y pacientes con enfermedad progresiva o avanzada.

6.6.4.2. Prevención primaria de la tromboembolia venosa

Los pacientes que se someten a cirugía y aquéllos que están hospitalizados o que permanecen encamados durante un periodo prolongado deben recibir tromboprolifaxis con dosis bajas de anticoagulación^{298,299,592-594}. El estudio ENOXACAN (*Enoxaparin and Cancer*) II ha demostrado resultados favorables asociados con el tratamiento con HBPM como tromboprolifaxis primaria durante 4 semanas después de una cirugía mayor de cáncer abdominal o pélvico⁵⁹⁵. Para los pacientes ambulatorios, el riesgo de TEV se debe determinar de forma individualizada; puede ser útil el uso de los sistemas de puntuación de riesgo Khorana o COMPASS-CAT (*prospective COMparison of Methods for thromboembolic risk assessment with clinical Perceptions and Awareness in real-life patients-Cancer Associated*

Thrombosis)^{596,597}. Otros estudios y metanálisis han demostrado que las HBPM reducen significativamente la incidencia de TEV sintomática en pacientes ambulatorios con cáncer que están recibiendo quimioterapia, con un perfil de seguridad aceptable⁵⁹⁸⁻⁶⁰⁰. Se ha evaluado el papel de los NACO en la prevención primaria de TEV en pacientes ambulatorios de riesgo alto que reciben tratamiento oncológico sistémico en dos ensayos clínicos doble ciegos y aleatorizados, controlados por placebo (puntuación Khorana ≥ 2)^{601,602}. A lo largo de un periodo de seguimiento de 180 días, el tratamiento con apixabán (2,5 mg dos veces al día)⁶⁰¹ disminuyó significativamente la tasa de TEV, aunque aumentó los episodios de sangrado mayor comparado con el placebo. El tratamiento con rivaroxabán (10 mg una vez al día)⁶⁰² disminuyó de forma no significativa la incidencia de TEV o muerte debida a TEV y tuvo menor riesgo de sangrado (sin diferencias significativas con el placebo). Se necesitan más datos sobre el uso de NACO en este contexto. La prescripción de este tratamiento debe ir acompañada de una valoración con el paciente sobre los riesgos y beneficios relativos, el pronóstico del cáncer, el coste del medicamento y la duración de la profilaxis.

Tabla 35 de recomendaciones. Recomendaciones para la profilaxis de la tromboembolia venosa durante el tratamiento oncológico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda profilaxis prolongada con HBPM durante 4 semanas después de la cirugía en pacientes con cáncer sometidos a cirugía mayor abierta o laparoscópica abdominal o pélvica que tengan un riesgo bajo de sangrado y un riesgo alto de TEV ^{c,298,299,595} .	I	B
Está indicado el tratamiento profiláctico con HBPM para la prevención primaria de TEV en pacientes hospitalizados con cáncer o pacientes en reposo prolongado o movilidad reducida cuando no haya sangrado u otras contraindicaciones ^{298,299,592,594} .	I	B
Se puede considerar la tromboprofilaxis primaria con NACO (apixabán o rivaroxabán) o HBPM para los pacientes oncológicos ambulatorios con un riesgo alto de trombosis que reciban tratamiento sistémico ^d , siempre que no haya contraindicaciones significativas ^{e,298,593,594,601,602} .	IIb	B
Se recomienda hablar con el paciente sobre los beneficios y daños relativos, el pronóstico del cáncer, el coste del fármaco y la duración del tratamiento antes de la anticoagulación profiláctica para la prevención primaria de la TEV.	I	C

HBPM, heparinas de bajo peso molecular; NACO, nuevos anticoagulantes orales (no antagonistas de la vitamina K); TEV, tromboembolia venosa.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cMovilidad reducida, obesidad, historia de TEV.

^dCáncer de páncreas o pulmón localmente avanzado o metastásico o puntuación de Khorana ≥ 2 .

^eFactores de riesgo de sangrado, interacciones farmacológicas significativas o disfunción renal grave.

6.7. Complicaciones hemorrágicas

Las complicaciones hemorrágicas son más frecuentes en los pacientes con cáncer que en los que no lo tienen. Esto puede deberse al propio tumor o ser una consecuencia indirecta del debilitamiento de las barreras mucosas secundario a la quimioterapia o la RT³⁰.

6.7.1. Pacientes de alto riesgo

Los cánceres GI y GU se asocian con un exceso significativo de riesgo de sangrado en comparación con otros tumores sólidos⁶⁰³. El sangrado puede verse exacerbado por la trombocitopenia y la disfunción plaquetaria secundaria a neoplasias hematológicas o supresión de la médula ósea. Otros factores de riesgo de sangrado son la edad avanzada, la alteración renal o hepática, la enfermedad metastásica, el bajo índice de masa corporal y el tratamiento con ibrutinib, VEGFi, cetuximab o bevacizumab^{578,603-605}. Se debe considerar la protección gástrica con el uso rutinario de inhibidores de la bomba de protones en todos los pacientes con cáncer que reciben TAPD^{606,607} o anticoagulación⁵³⁰.

6.7.2. Tratamiento antiagregante plaquetario

El tratamiento antiplaquetario, especialmente el TAPD, aumenta el riesgo de sangrado en los pacientes con cáncer⁴⁷⁷. Después de un SCA y/o ICP, el riesgo de sangrado es aproximadamente 1,6 veces más alto en los pacientes con cáncer que en los que no lo tienen^{477,605}. El riesgo es mayor en aquéllos que han tenido el diagnóstico de cáncer en el año precedente, mientras que los cánceres más remotos conllevan menor exceso de riesgo⁴⁷⁷. El sistema de puntuación PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy) parece no funcionar bien para predecir el sangrado en pacientes con cáncer⁴⁷⁷. Para reducir el riesgo de sangrado, se debe minimizar la duración e intensidad del TAPD^{477,607} y se debe evitar el tratamiento triple siempre que sea posible. Al mismo tiempo, no se debe interrumpir el TAPD (cuando esté indicado) sin una justificación. Según una reciente declaración de consenso de expertos, se podrían reducir los umbrales de recuento plaquetario para los tratamientos CV, iniciando el tratamiento con aspirina para recuentos $>10000/\mu\text{L}$ y con TAPD (aspirina y clopidogrel) para recuentos $>30000/\mu\text{L}$ ⁶⁰⁸. En pacientes con recuentos plaquetarios $<50000/\mu\text{L}$, el clopidogrel es preferible al prasugrel o ticagrelor, y se recomienda evitar el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa⁶⁰⁸. Para evitar el sangrado periprocedimiento, se recomienda realizar la ICP usando el acceso radial⁴⁸⁴ y considerar la transfusión profiláctica de plaquetas para pacientes con recuentos plaquetarios $<20000/\mu\text{L}$ ⁶⁰⁹.

6.7.3. Control y tratamiento del sangrado

Se deben seguir los principios básicos de manejo del sangrado con control del origen del sangrado siempre que sea posible. Puede ser necesario realizar transfusiones plaquetarias en los casos de trombocitopenia significativa y revertir la anticoagulación cuando exista una hemorragia que ponga en riesgo la vida, tal como está indicado en la población general^{530,610}. Se puede considerar el uso de agentes antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico o el ácido e-aminocaproico. En algunos casos se requiere un apoyo no específico de la hemostasia mediante concentrados de factores de la coagulación y agentes de reversión específicos en pacientes tratados con NACO con un sangrado que pone en peligro la vida⁵³⁰. Deben evitarse los concentrados de factor VII recombinante activado o de complejo de protrombina activado en los pacientes con trombosis reciente.

6.8. Enfermedad arterial periférica

Cada vez hay mayor evidencia que demuestra que el tratamiento del cáncer afecta la vasculatura. Un metanálisis reciente ha mostrado un

aumento significativo de la rigidez arterial después de los tratamientos antraciclínicos y no antraciclínicos⁶¹¹. Se ha descrito síndrome vascular acral paraneoplásico asociado con nivolumab (los primeros síntomas aparecen a las 3 semanas del inicio del tratamiento)⁶¹². El fenómeno de Raynaud se ha asociado con el uso de bleomicina, ciclofosfamida, compuestos de platino, alcaloides de la vinca y fluoropirimidinas⁴⁹¹. El tratamiento habitual de Raynaud incluye el uso de medidas no farmacológicas para ayudar a prevenir un episodio (evitar los factores desencadenantes como la temperatura fría, los fármacos vasoconstrictores) y BCC dihidropiridínicos de acción prolongada (amlodipino, nifedipino de liberación modificada).

El tratamiento con nilotinib o ponatinib se puede asociar con mayor riesgo de episodios vasculares adversos, como rigidez arterial y desarrollo de EAP⁴⁹⁴. Estos episodios son graves e incluso ponen en riesgo la vida en algunos subgrupos de pacientes⁶¹³. Aunque no se conocen bien los mecanismos responsables, se recomienda hacer un cribado de EAP previa y factores de riesgo vascular como la DM en todos los pacientes antes y durante el tratamiento con nilotinib o ponatinib. Los datos agrupados de tres estudios clínicos muestran que la enfermedad oclusiva arterial se relaciona con la intensidad de la dosis en pacientes tratados con ponatinib⁶¹⁴, aunque la EAP no se ha investigado de forma separada. Si se produce EAP rápidamente progresiva con TKI de segunda generación, puede ser aconsejable cambiar a un TKI alternativo de menor riesgo (como el imatinib). Se debe considerar el uso de inhibidores de la agregación plaquetaria o anticoagulantes y estatinas. Aunque no hay evidencia al respecto, se deben corregir todos los factores de riesgo⁶¹⁵.

Tabla 36 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la enfermedad arterial periférica durante el tratamiento oncológico

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
En pacientes que desarrollan EAP sintomática nueva, se recomienda un enfoque multidisciplinar para abordar la decisión de continuar frente a interrumpir el tratamiento oncológico causante ^c .	I	C

EAP, enfermedad arterial periférica; VEGFi, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cVEGFi, nilotinib, ponatinib, platinos, etc.

6.9. Hipertensión pulmonar

En los pacientes con cáncer se pueden observar los cinco grupos de clasificación de la HP. Diversos fármacos oncológicos pueden provocar HP de grupo 1 (hipertensión arterial pulmonar [HAP]), incluido el carfilzomib, bosutinib, dasatinib⁶¹⁶, ponatinib, interferón alfa y agentes alquilantes (como la mitomicina C y la ciclofosfamida, que causan principalmente enfermedad pulmonar venooclusiva)⁶¹⁷. La HP asociada con cardiopatía izquierda (grupo 2) está relacionada con fármacos que producen IC (por ejemplo, antraciclínicos). La HP asociada con enfermedad pulmonar (grupo 3) está relacionada con fármacos y terapias que causan fibrosis pulmonar (por ejemplo, bleomicina, radiación torácica). La enfermedad vascular pulmonar más común que complica el cáncer es la TEV, que puede producir HP tromboembólica crónica (grupo 4). Cabe señalar que los catéteres venosos centrales son causas importantes de HP del grupo 4 que complica el tratamiento del

cáncer. Otros tipos de HP del grupo 4 por obstrucción de la arteria pulmonar son el angiosarcoma y otros tumores malignos, como el carcinoma renal, el carcinoma uterino y los tumores testiculares de células germinales⁶¹⁸.

La HP con mecanismos multifactoriales y/o poco claros (grupo 5) incluye varias entidades que pueden complicarse por un compromiso vascular pulmonar complejo y a veces superpuesto. La HP tumoral incluye el microembolismo tumoral pulmonar y la microangiopatía trombotica tumoral pulmonar⁶¹⁹. Se han descrito múltiples causas de HP en pacientes con trastornos mieloproliferativos crónicos. En la leucemia mieloide crónica (LMC), el agrandamiento esplénico y la anemia pueden dar lugar al síndrome hiperkinético. En la policitemia vera y la trombocitopenia esencial existe un mayor riesgo de TEV y HP tromboembólica crónica. Además, la formación de un coágulo de sangre dentro de las venas hepáticas puede provocar el síndrome de Budd-Chiari e hipertensión portopulmonar subsiguiente. La hematopoyesis extramedular pulmonar que complica la mielofibrosis idiopática o secundaria también puede contribuir a la disnea y la HP⁶²⁰.

Los síntomas de la HP no son específicos (dificultad para respirar y fatiga). En las fases avanzadas, pueden aparecer síntomas de IC derecha. Se debe realizar ECG para examinar la hipertrofia VD, aunque un ECG normal no excluye la HP. La ecocardiografía es la técnica de elección para evaluar la probabilidad de HP en pacientes que desarrollan síntomas y/o signos sugestivos de HP durante el tratamiento del cáncer. Cuando la velocidad máxima de regurgitación tricuspídea (VRT) es $\leq 2,8$ m/s (lo que equivale a una PAP sistólica [PAP]s ≤ 35 mmHg) y no hay otros signos de HP, se considera que la probabilidad de HP es baja. En ausencia de un jet regurgitante tricuspídeo, la sospecha de HP puede basarse en otros signos ecocardiográficos (por ejemplo, una relación entre el diámetro basal VD/VI superior a 1, un tiempo de aceleración del tracto de salida del VD inferior a 105 ms, un diámetro de la vena cava inferior superior a 21 mm con disminución del colapso inspiratorio)⁶²⁰. Se debe considerar ETT basal en los pacientes que reciben fármacos antitumorales que puedan provocar HP; no obstante, es necesario realizar un cateterismo derecho para establecer el diagnóstico definitivo de HP y respaldar las decisiones terapéuticas para la HAP. En el estudio DASISION (*DASatinib vs. Imatinib Study In treatment-Naïve chronic myeloid leukemia patients*), 5% de los pacientes aleatorizados a dasatinib fueron diagnosticados de HP, comparado con 0,4% de los que se aleatorizaron a imatinib⁶²¹. El tratamiento con dasatinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen HP y se deben usar TKI alternativos⁶¹⁶.

El manejo general de la HP en los pacientes oncológicos debe basarse en la guía ESC/*European Respiratory Society* (ERS) para el diagnóstico y tratamiento de la HP⁶²⁰. Se recomienda derivar a los pacientes a un centro de HP para que reciban un manejo multidisciplinar con el equipo oncológico. En pacientes con LMC tratados con fármacos que causan HAP inducida por HP, está indicado interrumpir el tratamiento culpable si hay una probabilidad alta de HP nueva (VRT máxima $>3,4$ m/s, equivalente a PAPs ≥ 50 mmHg) hasta que el diagnóstico se confirme o descarte mediante cateterismo del corazón derecho. Se recomienda usar TKI BCR-ABL alternativos en pacientes con LMC tratados con dasatinib si desarrollan síntomas de HAP o un aumento asintomático de la VRT máxima $>3,4$ m/s. Se puede considerar reducir la dosis de dasatinib y hacer una vigilancia estrecha de la VRT máxima con ETT cada 4 semanas en los pacientes con LMC que desarrollen un valor pico de VRT asintomático nuevo entre 2,9 y 3,4 m/s⁶²⁰. Si la

VRT máxima permanece normal o ligeramente elevada durante la monitorización seriada, se puede continuar el tratamiento con dasatinib, reduciendo la periodicidad de ETT a 3 meses. Si la VRT máxima continúa subiendo, se debe realizar un cateterismo derecho, interrumpir el tratamiento con dasatinib y considerar el uso de fármacos para HAP si se confirma su diagnóstico.

Tabla 37 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la hipertensión pulmonar durante el tratamiento oncológico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el cateterismo derecho y la interrupción de dasatinib en los pacientes que desarrollen un aumento sintomático o asintomático de la VRT pico >3,4 m/s.	I	C
Se debe considerar la reducción de la dosis de dasatinib y el control estrecho de la VRT pico con ecocardiografía en los pacientes que desarrollen una VRT pico asintomática nueva entre 2,9 y 3,4 m/s.	Ila	C
En los pacientes con HAP inducida por dasatinib confirmada ^c o VRT pico asintomática nueva >3,4 m/s, se recomienda un inhibidor alternativo de la proteína BCR-ABL tras la recuperación de la VRT máxima a <2,8 m/s.	I	C

BCL-ABL, locus del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson; HAP, hipertensión arterial pulmonar; VRT, velocidad de regurgitación tricuspídea.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEl diagnóstico definitivo de HAP requiere una cateterización del corazón derecho.

6.10. Enfermedades pericárdicas

La pericarditis y el derrame pericárdico pueden estar asociados con una gran variedad de tratamientos oncológicos incluida la radiación de tórax, tratamientos citotóxicos (antraciclinas, bleomicina, ciclofosfamida, citarabina), terapias dirigidas (ácido retinoico todo-trans, trióxido arsénico, dasatinib) y terapias basadas en el sistema inmunitario (interleucina 2, interferón alfa, ICI). Los tratamientos combinados pueden tener un efecto sinérgico sobre el pericardio. Las complicaciones inducidas por el tratamiento deben distinguirse de la progresión del cáncer (invasión local, metástasis u obstrucción del drenaje linfático mediastínico) y de otras causas no relacionadas con el cáncer, como la infección, especialmente en pacientes inmunocomprometidos⁶²². Una historia cuidadosa y un examen clínico son de ayuda para determinar la causa. La ETT desempeña un papel fundamental en el diagnóstico y manejo. La TC y la RMC pueden aportar información adicional sobre la inflamación pericárdica y la fisiología obstructiva. Los principios para el diagnóstico y manejo deben seguir las indicaciones de la guía ESC 2015 para el diagnóstico y manejo de las enfermedades pericárdicas⁴⁴⁴, teniendo en cuenta algunos aspectos específicos de los pacientes con cáncer⁴⁸².

6.10.1. Pericarditis

El diagnóstico de pericarditis en los pacientes con cáncer sigue los mismos principios que en el resto de pacientes, pero los síntomas pueden ser atípicos⁴⁴⁴. La pericarditis aguda provocada por radiación se ha vuelto una complicación muy infrecuente debido al uso

de dosis menores y mejores técnicas. Ocurre en un plazo de días o semanas después del tratamiento y generalmente es autolimitante, pero puede evolucionar hacia una pericarditis constrictiva muchos años después (Apartado 8.6). La pericarditis producida por los tratamientos oncológicos convencionales suele resolverse con una terapia estándar o tras la interrupción del tratamiento⁴⁴⁴. La interrupción del tratamiento oncológico debe debatirse con el equipo cardio-oncológico. Está indicado el tratamiento con fármacos antiinflamatorios (como ibuprofeno) y colchicina, si no hay contraindicaciones, ya que reducen la tasa de recurrencias que requieren repetir la intervención⁶²³. Los esteroides a dosis baja o moderada solo están indicados para casos resistentes, excepto en la pericarditis inducida por ICI⁴⁴⁴.

La pericarditis relacionada con ICI tiene un tiempo medio de desarrollo de 30 días en los estudios de vigilancia retrospectivos y se asocia con un mal pronóstico, sobre todo si hay miocarditis concomitante^{444,624}.

En pacientes con pericarditis grave inducida por ICI con derrame moderado o severo, se recomienda interrumpir el tratamiento con ICI y administrar esteroides a dosis altas (metilprednisolona 1 mg/kg/día) con o sin colchicina, y realizar una pericardiocentesis si hay taponamiento cardíaco^{624,625}. En caso de pericarditis refractaria, se debe considerar el uso de fármacos inmunosupresores. Para la pericarditis no complicada inducida por ICI, se puede continuar el tratamiento con ICI y considerar añadir colchicina o fármacos antiinflamatorios no esteroideos^{326,444}. Para los pacientes que requieran interrupción del tratamiento con ICI, se debe debatir con el EMD la posibilidad de reanudar el tratamiento tras la resolución de la enfermedad pericárdica y bajo vigilancia estrecha.

6.10.2. Derrame pericárdico

El derrame pericárdico se suele observar como un hallazgo incidental en los pacientes con cáncer. El tratamiento oncológico es causa de derrame pericárdico en <30% de los casos, aunque este porcentaje puede aumentar con el uso creciente de ICI en el cáncer. El derrame pericárdico relacionado con el cáncer causado por invasión directa (cáncer de pulmón, esofágico o de mama), metastática (neoplasias hematológicas, ováricas, melanoma) o por la obstrucción de los ganglios linfáticos generalmente se asocia con un mal pronóstico.

La presentación clínica depende de la magnitud del derrame y la velocidad de su crecimiento⁴⁴⁴. El derrame pericárdico relacionado con el cáncer constituye >30% de los pacientes que presentan taponamiento cardíaco⁶²⁶ y, por lo general, se desarrolla lentamente, lo que resulta en derrames más grandes en el momento del diagnóstico en comparación con el derrame pericárdico no maligno. El manejo consiste en determinar la causa y evaluar el impacto hemodinámico. Los derrames de tamaño pequeño a mediano (>4 y <20 mm) se pueden controlar con una reevaluación a los 7-14 días después del diagnóstico inicial, y posteriormente en intervalos de 4-6 semanas^{444,627}. En pacientes inestables con signos de taponamiento, la pericardiocentesis guiada por ecocardiografía inmediata es preferible a la pericardiotomía quirúrgica para minimizar las posibles complicaciones⁶²⁸. La colchicina puede ser útil para mejorar los resultados clínicos y reducir la tasa de reintervenciones en pacientes con taponamiento cardíaco debido a derrame pericárdico maligno⁶²³. Rara vez se requiere realizar drenaje de un derrame pericárdico causado por ICI⁶²⁹; en estos casos se debe considerar el tratamiento con corticosteroides⁶³⁰.

La instilación intrapericárdica de agentes citostáticos/esclerosantes, colchicina⁶²³ y la radiación en el caso de tumores sensibles a la radiación pueden reducir la recurrencia después del drenaje. Se debe considerar la creación de una ventana pleuropericárdica o pleuroperitoneal con pericardiotomía con balón o cirugía en caso de derrames pericárdicos malignos recurrentes después de una pericardiocentesis de emergencia⁴⁴⁴.

Se debe considerar una ventana pericárdica quirúrgica si el abordaje percutáneo no es factible y en pacientes estables con derrames pericárdicos malignos grandes (≥ 20 mm) o que se expanden rápidamente antes del desarrollo de taponamiento cardíaco.

Tabla 38 de recomendaciones. Recomendaciones para el manejo de la enfermedad pericárdica en pacientes que reciben tratamiento oncológico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
General		
Se recomienda seguir las indicaciones de la Guía ESC 2015 sobre el diagnóstico y manejo de las enfermedades pericárdicas para el diagnóstico y manejo de la pericarditis aguda en los pacientes con cáncer, y es necesario consultar con el equipo multidisciplinar la decisión de interrumpir el tratamiento del cáncer ⁴⁴⁴ .	I	C
Se debe considerar una ventana pericárdica quirúrgica si el abordaje percutáneo no es factible o en casos de derrames pericárdicos malignos recurrentes.	IIa	C
Se puede considerar la instilación intrapericárdica de agentes citostáticos o esclerosantes para la prevención de recurrencias.	IIb	C
Diagnóstico y manejo de la pericarditis asociada al tratamiento con ICI		
Se recomienda la imagen CV multimodal (ecocardiografía, RMC \pm TC), ECG y determinación de biomarcadores cardíacos para confirmar el diagnóstico, evaluar las consecuencias hemodinámicas de la enfermedad pericárdica y descartar una miocarditis asociada.	I	C
Se recomienda el tratamiento con prednisolona y colchicina en los pacientes con pericarditis asociada con ICI ^{326,624,625,630} .	I	C
Se recomienda la interrupción del tratamiento con ICI en los pacientes con pericarditis asociada con ICI confirmada que tengan un derrame pericárdico de moderado a grave.	I	C
Se recomienda la consulta multidisciplinar antes de reiniciar el tratamiento con ICI.	I	C

CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; ICI, inhibidores del punto de control inmunitario; RMC, resonancia magnética cardíaca; TC, tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

7. EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

7.1. Evaluación cardiovascular en el primer año después de un tratamiento antitumoral cardiotoxico

La evaluación del riesgo CV al finalizar el tratamiento del cáncer cubre los primeros 12 meses después del último tratamiento oncológico cardiotoxico. Estas recomendaciones se dirigen a los casos en los que el tratamiento oncológico cardiotoxico se ha completado con éxito y el pronóstico a largo plazo es bueno; no están indicadas cuando el tratamiento del cáncer se interrumpe por la progresión del cáncer y el pronóstico es malo, o cuando se inician los cuidados paliativos. Algunos pacientes seleccionados con cáncer continúan con los tratamientos oncológicos a largo plazo, por ejemplo, las mujeres con CM precoz invasivo que es positivo al receptor de estrógenos. En este caso, la evaluación del riesgo al finalizar el tratamiento se refiere al momento desde la última dosis de antraciclinas o trastuzumab.

Los pacientes con riesgo alto se pueden identificar al término de los tratamientos oncológicos cardiotoxicos por sus características clínicas, historia de TCV-RTC durante el tratamiento y elevación de biomarcadores cardíacos y/o imagen CV anormal durante el seguimiento^{53,54,92}. Los biomarcadores séricos cardíacos (PN y cTn) son útiles por su elevado valor predictor negativo para los episodios CV futuros^{197,631}. En un estudio prospectivo de 2625 pacientes adultos con cáncer cuya FEVI fue evaluada tras la quimioterapia con antraciclinas, la incidencia global de DC-RTC fue de 9%; hasta 98% de los casos se pudo detectar en los primeros 12 meses después de la quimioterapia, y el tiempo medio desde la quimioterapia a la detección de DC-RTC fue de 3,5 meses (rango intercuartil de 3-6 meses)²⁰⁸. La respuesta al tratamiento de IECA se reducía cuando se alargaba el intervalo entre el final de la quimioterapia y la detección de DC-RTC; no se observó una recuperación completa de la FEVI en pacientes en los que el tratamiento se retrasó más de 6 meses⁴²⁵.

Se debe considerar la determinación de cTn después de finalizar la quimioterapia con antraciclinas durante la evaluación al término del tratamiento. El aumento de cTn después de la quimioterapia con antraciclinas identifica pacientes con riesgo de disfunción cardíaca futura que pueden beneficiarse de protección CV⁴. Está indicado ofrecer educación y apoyo a los pacientes con cáncer sobre su mayor riesgo de ECV para ayudarles a adoptar hábitos de vida saludables. También se debe aconsejar a los SC que avisen inmediatamente en caso de aparición de signos y síntomas tempranos de una posible ECV e informen a los equipos médicos sobre los tratamientos oncológicos cardiotoxicos previos. Los FRCV como la hipertensión, DM y dislipemia se correlacionan con la probabilidad de episodios CV futuros en SC y se deben controlar después de completar el tratamiento oncológico^{31,632,633}.

7.2. ¿Qué supervivientes al cáncer requieren vigilancia cardiovascular en el primer año después del tratamiento del cáncer?

La evaluación del riesgo al final del tratamiento idealmente identifica a aquellos SC de alto riesgo que requieren vigilancia CV a largo plazo, según los siguientes criterios (Tabla 10):

- (1) Riesgo inicial alto o muy alto según las herramientas de evaluación del riesgo de la HFA-ICOS¹² (Apartado 4).
- (2) Tratamiento oncológico cardiotoxic con un riesgo alto de complicaciones CV a largo plazo^{7,21} (Apartado 8).
- (3) TCV-RTC moderada o grave diagnosticada durante el tratamiento del cáncer (Tabla 3)⁶⁸.
- (4) Anomalías nuevas en la función cardíaca detectadas por ecocardiografía, elevación nueva de los biomarcadores séricos cardíacos, síntomas CV nuevos detectados durante la evaluación al final del tratamiento (3 o 12 meses después del tratamiento)^{68,208}.

El momento de la primera evaluación CV después del tratamiento oncológico cardiotoxic depende del riesgo definido por la evaluación CV inicial, el tipo de terapia oncológica y si la TCV-RTC se había diagnosticado durante el tratamiento.

En los pacientes asintomáticos con riesgo alto (Tabla 10), está indicado realizar una ecocardiografía y determinación de los biomarcadores séricos cardíacos a los 3 y 12 meses después de finalizar el tratamiento del cáncer^{53,54,59,61,68,148,208,425}. En los pacientes asintomáticos con riesgo moderado (según la estratificación del riesgo inicial de toxicidad CV), se debe considerar realizar una ecocardiografía y determinación de biomarcadores séricos cardíacos en los primeros 12 meses de la finalización del tratamiento oncológico^{53,54,59,61,68,148,208}. En los pacientes asintomáticos con riesgo bajo (de acuerdo con la estratificación del riesgo inicial de toxicidad CV), se puede considerar realizar una ecocardiografía y determinación de biomarcadores séricos cardíacos en los primeros 12 meses de la finalización del tratamiento oncológico⁶³⁴.

Tabla 10. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular futura durante la evaluación realizada al término del tratamiento del cáncer

Condiciones de riesgo alto
Riesgo de toxicidad CV inicial alto y muy alto según la valoración de la HFA-ICOS
Tratamiento oncológico específico que ha demostrado tener un riesgo alto de complicaciones CV a largo plazo ^a Doxorrubicina ^b ≥ 250 mg/m ² RT >15 Gy DCM ^c Tanto doxorrubicina ^b ≥ 100 mg/m ² como RT 5–15 Gy DCM ^d Pacientes con TCMH de riesgo alto ^e
TCV-RTC moderada o grave durante el tratamiento del cáncer (especialmente DC-RTC), miocarditis relacionada con ICI, arritmias cardíacas o toxicidades vasculares graves (SCA, accidente cerebrovascular, EAP)
Síntomas CV nuevos o anomalías asintomáticas nuevas en la ecocardiografía y/o biomarcadores séricos cardíacos al término de la valoración del tratamiento

CV, cardiovascular; DCM, dosis cardíaca media; DC-RTC, disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer; EAP, enfermedad arterial periférica; ECV, enfermedad cardiovascular; EICH, enfermedad de injerto contra huésped; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; Gy, Gray; HFA,

Heart Failure Association; ICI, inhibidores del punto de control inmunitario; ICOS, International Cardio-Oncology Society; RT, radioterapia; SCA, síndrome coronario agudo; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas; TCV-RTC, toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer.

^aSe recomienda la categorización de riesgo de RT basado en la DCM sobre la categorización basada en la dosis prescrita, que puede no reflejar con precisión la exposición a la radiación cardíaca. Según la distribución de la dosis y la exposición de estructuras cardíacas específicas (así como los factores de riesgo clínicos), el equipo encargado del tratamiento puede considerar que el paciente pertenece a una categoría de mayor riesgo.

Además, se puede considerar que un paciente pertenece a una categoría de riesgo menor si solo una pequeña parte del corazón está expuesta a una dosis prescrita relativamente alta (es decir, RT circunscrita a la mama izquierda o la pared torácica izquierda).

^bO equivalente de doxorrubicina.

^cO dosis prescrita de RT ≥35 Gy a un volumen que expone al corazón cuando la DCM no esté disponible.

^dO dosis prescrita de RT 15–34 Gy a un volumen que expone al corazón cuando la DCM no esté disponible.

^ePaciente con TCMH de riesgo alto: TCMH alogénico; ECV previa FRCV múltiples no controlados; historia de tratamiento oncológico (radiación en manto o mediastínica, agentes alquilantes, doxorrubicina >250 mg/m² o equivalente); esquemas de condicionamiento (radiación corporal total, agentes alquilantes); desarrollo de EICH.

Todos los pacientes que inician tratamientos CV (IECA/ARA/inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina, bloqueadores beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2, medicaciones antihipertensivas, medicaciones antiarrítmicas, tratamientos antiplaquetarios, estatinas) para cualquier tipo de TCV-RTC (especialmente DC-RTC) se deben someter a una evaluación clínica, ECG, ecocardiografía y determinación de biomarcadores séricos cardíacos (cuando la disfunción sistólica VI/IC sean un riesgo posible) a los 3, 6 y 12 meses después de completar el tratamiento oncológico. Los tratamientos paliativos y los cuidados del final de la vida de los pacientes con cáncer e IC u otras TCV-RTC deben dirigirse a aliviar los síntomas de acuerdo con las guías generales, siguiendo un enfoque EMD.

7.3. Manejo de la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer al final de la terapia

Durante la evaluación al final del tratamiento se deben revisar las medicaciones cardioprotectoras iniciadas durante el tratamiento oncológico para tratar la DC-RTC (Figura 37). Se debe considerar una prueba de desescalada de la medicación CV en pacientes seleccionados con DC-RTC asintomática leve o moderada que estén totalmente recuperados y hayan normalizado la ETT y los biomarcadores séricos cardíacos, después de debatirlo con el EMD. Esta situación es más frecuente en la DC-RTC asintomática leve o moderada secundaria al tratamiento con trastuzumab, especialmente en pacientes supervivientes al CM HER2+ más jóvenes, que por lo demás están sanas, y que no han tenido exposición a quimioterapia con antraciclinas. Se recomienda una evaluación adicional de la función cardíaca con ETT y biomarcadores séricos cardíacos tras la suspensión de la medicación CV en pacientes con DC-RTC previa para confirmar que la función cardíaca se mantiene normal.

En general, está indicado mantener la medicación CV a largo plazo en los pacientes con DC-RTC sintomática moderada y grave o asintomática grave debido al elevado índice de IC recurrente. El tratamiento a largo plazo también está indicado en SC con DC-RTC leve o moderada que no hayan recuperado la función VI normal en la evaluación al final del tratamiento (Figura 37).

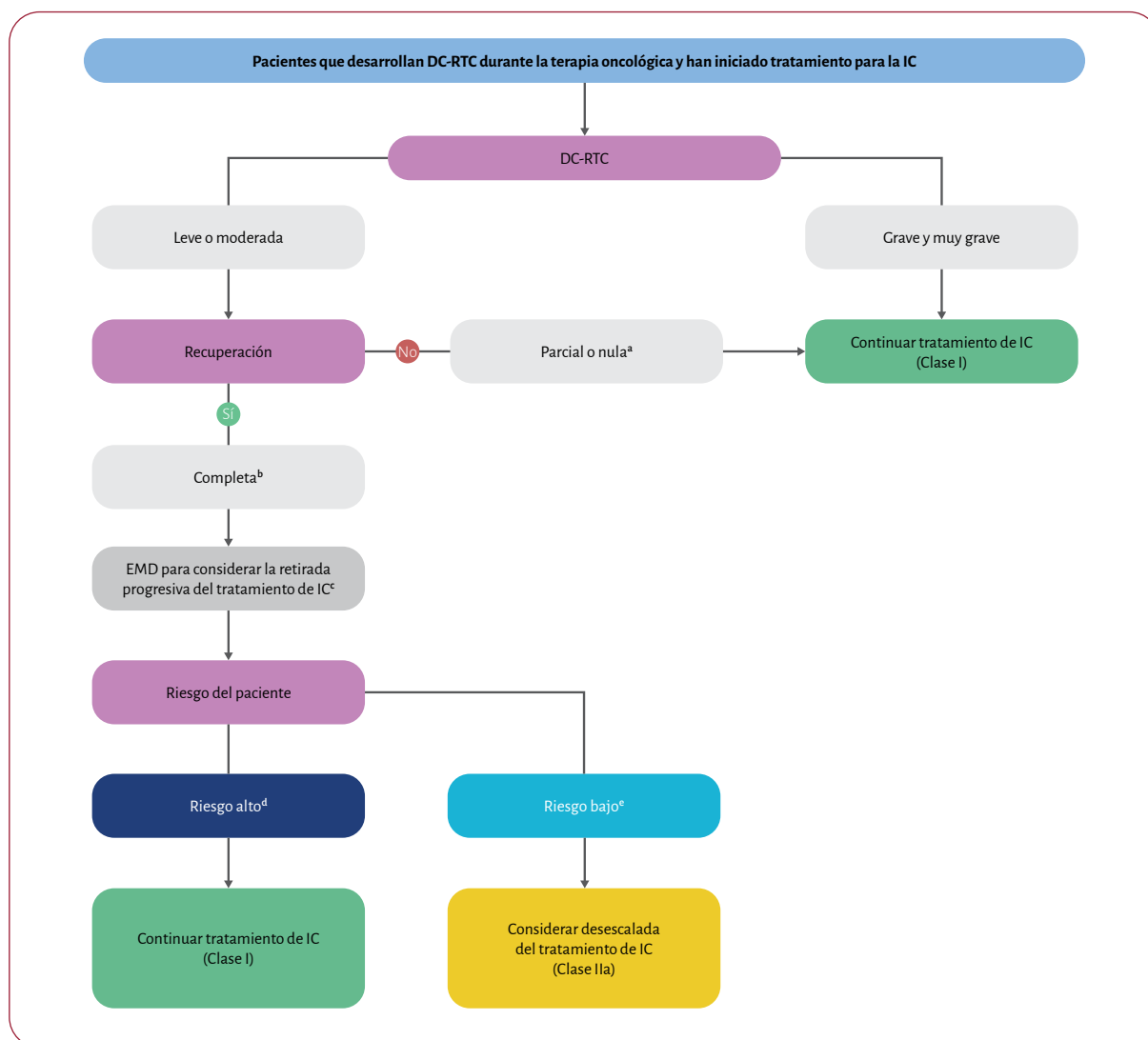


Figura 37. Manejo de la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer al término de la terapia. CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer; EMD, equipo multidisciplinar; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; HFA, *Heart Failure Association*; IC, insuficiencia cardíaca; ICOS, *International Cardio-Oncology Society*; SLG, *strain* longitudinal global; VI, ventricular izquierdo.

^a**Recuperación parcial o nula:** pacientes que no cumplen con todos los criterios de la recuperación completa. ^b**Recuperación completa:** ausencia de signos o síntomas de IC + FEVI > 50% + SLG dentro del rango normal o similar a las determinaciones basales + biomarcadores séricos cardíacos dentro del rango normal o similar a las determinaciones basales. ^cLa **trayectoria de la DC-RTC** de cada paciente es única y dinámica, y la interrupción del tratamiento de IC requiere una decisión tomada por un EMD que tenga en cuenta diversos aspectos críticos que ayudan a la estratificación de los pacientes en categorías de riesgo bajo o alto. Los **aspectos críticos que deben considerarse por parte del EMD son:** evaluación del riesgo de toxicidad CV inicial según HFA-ICOS, indicaciones previas para medicación CV, tipo de tratamiento oncológico que causa la DC-RTC (generalmente reversible frente a generalmente irreversible), magnitud y duración de la DC-RTC antes de la recuperación, intensidad del tratamiento de IC necesario para recuperar la función VI, historia familiar de miocardiopatía o portador conocido del gen de miocardiopatía (véase Apartado 4.8). ^dVéase Tabla 10. ^e**Características de los pacientes de riesgo bajo:** riesgo de toxicidad CV inicial de bajo a moderado (evaluación de riesgo según HFA-ICOS), sin indicaciones previas de medicación CV, tratamiento oncológico generalmente asociado a un daño miocárdico reversible, DC-RTC leve asintomática, recuperación precoz de la función cardíaca (3-6 meses) con el tratamiento de la IC, ausencia de historia familiar de miocardiopatía.

7.4. Prueba de ejercicio cardiopulmonar y condición física en la evaluación realizada al final de la terapia

El deterioro del FCR es un predictor fuerte del resultado clínico de los pacientes después de un tratamiento oncológico y un objetivo de intervención en SC. Un FCR bajo se asocia con una mala calidad de vida, mayor morbilidad, reducción de la función cardíaca durante el ejercicio y peor perfil de riesgo de ECV, y es un predictor indepen-

diente robusto de la mortalidad por cualquier causa, mortalidad por cáncer y mortalidad por ECV en SC^{119,120}. La evidencia reciente sugiere que la mortalidad por ECV en SC disminuye en 14% por cada aumento de 1 equivalente metabólico (3,5 mL O₂/kg/min) en el FRC¹²⁰.

Se puede considerar la PECP para SC con limitación de esfuerzo, que pueden beneficiarse sustancialmente de la rehabilitación cardíaca. Los pacientes elegibles son los que han recibido una quimioterapia con dosis más altas de antraciclinas y/o RT dirigida a un volumen que incluye el corazón, aquéllos que tienen un riesgo alto de toxicidad CV

inicial, los que desarrollan DC-RTC durante el tratamiento oncológico y aquéllos con anomalías nuevas de la función VI identificadas durante su evaluación al final del tratamiento¹¹. La PECP puede ser una herramienta objetiva para el diagnóstico de una capacidad física disminuida y para identificar las causas CV frente a las no CV⁶³⁵.

7.5. Papel de la rehabilitación cardiaca

El ejercicio es una potente terapia multidirigida que previene y trata diversos mecanismos competitivos de TCV-RTC en SC, incluido el deterioro del FCR⁶³⁶, el daño CV y los FCVR previos y nuevos¹³⁷. La prescripción de ejercicio facilita que se organice un plan de ejercicio terapéutico adaptado a las capacidades físicas del paciente, siguiendo una pauta de progresión que permita optimizar la adaptación fisiológica⁶³⁷. La evidencia actual demuestra que la terapia de actividad física supervisada (incluido el entrenamiento de intervalos de alta intensidad [HIIT]) es segura y bien tolerada⁶³⁸, atenúa el riesgo de TCV-RTC y mejora el FCR. Además, el HIIT reduce los FRCV⁶³⁹ y el riesgo CV⁶³⁹ en pacientes con cáncer antes del tratamiento oncológico, durante el mismo y posteriormente. Los beneficios inducidos por el HIIT sobre el FCR, comportamiento de actividad física, fatiga y calidad de vida persisten meses después de la intervención^{640,641}. El HIIT puede no ser factible en paciente ancianos y frágiles⁶⁴². Actualmente se están desarrollando programas dedicados a la rehabilitación cardio-oncológica¹¹.

Tabla 39 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación del riesgo cardiovascular al finalizar el tratamiento del cáncer

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda educar y dar apoyo a los pacientes oncológicos para que puedan escoger hábitos de vida adecuados y saludables ^c .	I	C
Se recomienda educar a los pacientes oncológicos para que puedan reconocer los signos y síntomas tempranos de ECV.	I	C
Se recomienda la evaluación de los FRCV durante el primer año después del tratamiento oncológico ^{c,12,22,31,632,643} y posteriormente de acuerdo con las indicaciones de la Guía ESC 2021 sobre prevención de la ECV en la práctica clínica ¹⁹ .	I	B
En los pacientes asintomáticos de riesgo alto ^d , se recomienda la ecocardiografía y la determinación de biomarcadores séricos cardiacos a los 3 y 12 meses de la finalización del tratamiento oncológico ^{53,54,59,61,68,148,208,425} .	I	B
En los pacientes asintomáticos de riesgo moderado ^e , se debe considerar la ecocardiografía y la determinación de biomarcadores séricos cardiacos en los primeros 12 meses de la finalización del tratamiento oncológico ^{53,54,59,61,68,148,208} .	Ila	B
En los pacientes asintomáticos de riesgo bajo ^e , se puede considerar la ecocardiografía y la determinación de biomarcadores séricos cardiacos en los primeros 12 meses de la finalización del tratamiento oncológico ⁶³⁴ .	Ilb	C
Se recomienda la derivación a cardiología ^f de los pacientes oncológicos que desarrollen síntomas cardiacos nuevos o anomalías nuevas en la ecocardiográfica y/o biomarcadores séricos cardiacos al final de la evaluación del tratamiento ¹¹ .	I	C

Continúa

En pacientes seleccionados con intolerancia al ejercicio que persiste 12 meses después del tratamiento oncológico y con ecocardiograma de reposo y biomarcadores cardiacos normales, se puede considerar una ecocardiografía de estrés con ejercicio y/o PECP.	Ilb	C
Se debe considerar la rehabilitación cardiaca dirigida en SC con riesgo CV alto ⁶³⁸⁻⁶⁴⁰ .	Ila	B
Se recomienda continuar la medicación cardiaca a largo plazo en pacientes que desarrollen DC-RTC durante el tratamiento del cáncer.	I	C
Se recomienda seguimiento CV y optimización del tratamiento en pacientes que desarrollen hipertensión mediada por TKI durante el tratamiento del cáncer ^{644,645} .	I	C
Se recomienda seguimiento CV y optimización del tratamiento en pacientes que desarrollen toxicidad vascular durante el tratamiento del cáncer ^{10,237} .	I	C
Se recomienda seguimiento ECG en pacientes que desarrollen alargamiento del intervalo QT o SQT durante el tratamiento del cáncer ⁶⁴⁶ .	I	C

CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer; DM, diabetes *mellitus*; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; PECP, prueba de ejercicio cardiopulmonar; SC, supervivientes al cáncer; SQT, síndrome de QT largo; TKI, inhibidores de la tirosinasa.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cQue incluya la regulación de la hipertensión, DM, dislipemia, abandono del tabaquismo, pérdida de peso en caso de obesidad y una cantidad adecuada de ejercicio.

^dPacientes de riesgo alto: véase la Tabla 10.

^ePacientes de riesgo moderado o bajo: según estratificación del riesgo inicial de toxicidad CV.

^fSe recomienda derivar a la unidad de cardio-oncología cuando esté disponible; en caso contrario, el paciente debe ser derivado a cardiólogos especialistas en el manejo de la ECV de pacientes con cáncer.

8. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO Y COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES CRÓNICAS EN LOS SUPERVIVIENTES AL CÁNCER

8.1. Supervivientes al cáncer

8.1.1. Supervivientes adultos al cáncer durante la infancia y adolescencia

La supervivencia de niños y adolescentes con cáncer ha aumentado considerablemente en las últimas décadas; actualmente, la tasa de supervivencia a los 5 años supera el 80%⁶⁴⁷. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre la salud de niños y adolescentes SC, una población que sigue aumentando, suscita gran preocupación⁶⁴⁸. La TCV-RTC como consecuencia del tratamiento con antraciclinas, mitoxantrona y/o RT dirigida al tórax se puede manifestar como DC-RTC pero también como VP, EAC, disfunción autonómica, enfermedad pericárdica y mortalidad CV prematura, dependiendo del tipo de tratamiento cardiotóxico^{643,649}.

La DC-RTC es uno de los efectos tardíos más frecuentes del cáncer infantil en SC que recibieron tratamiento oncológico cardiotóxico, contribuyendo significativamente a la morbilidad y la mortalidad tardía no relacionada con el cáncer⁶⁵⁰. La incidencia

Tabla 11. Categorías de riesgo en adultos asintomáticos supervivientes al cáncer infantil y adolescente

Categoría de riesgo	Dosis de RT ^a (Gy DCM)	Dosis total de doxorubicina ^b acumulada (mg/m ²)	Tratamiento combinado	
			Dosis de RT ^a (Gy DCM)	Dosis total de doxorubicina ^b acumulada (mg/m ²)
Riesgo muy alto	>25 ^c	≥400	>15 ^c	≥100
Riesgo alto	>15 a 25 ^c	250–399	5–15 ^d	≥100
Riesgo moderado	5–15 ^d	100–249	<5 ^e	≥100
Riesgo bajo	<5 ^e	<100	–	

DCM, dosis cardiaca media; Gy, Gray; RT, radioterapia.

^aSe recomienda la categorización de riesgo de RT basado en la DCM sobre la categorización basada en la dosis prescrita, que puede no reflejar con precisión la exposición a la radiación cardiaca. Según la distribución de la dosis y la exposición de estructuras cardiacas específicas (así como los factores de riesgo clínicos), el equipo encargado del tratamiento puede considerar que el paciente pertenece a una categoría de mayor riesgo. Además, se puede considerar que un paciente pertenece a una categoría de riesgo menor si solo una pequeña parte del corazón está expuesta a una dosis prescrita relativamente alta.

^bO equivalente de doxorubicina.

^cO dosis prescrita de RT ≥35 Gy a un volumen que expone al corazón cuando la DCM no esté disponible. Téngase en cuenta que en este caso, la información limitada sobre la exposición cardiaca no permite diferenciar entre las categorías de riesgo alto y muy alto.

^dO dosis prescrita de RT 15–34 Gy a un volumen que expone al corazón cuando la DCM no esté disponible.

^eO dosis prescrita de RT <15 Gy a un volumen que expone al corazón cuando la DCM no esté disponible.

acumulada de DC-RTC varía dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados y la población de estudio, y varía entre 4,8% y 10,6% a los 40-45 años de edad⁶⁵¹. La RT dirigida a un área que incluye el corazón aumenta el riesgo de DC-RTC y las complicaciones valvulares y vasculares⁶⁵².

Se recomienda realizar un seguimiento de los SC pediátricos de acuerdo con las indicaciones del *International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group*⁶⁵³. Esto incluye una estratificación del riesgo basado en la dosis acumulada total de quimioterapia con antraciclinas y la DCM administrada (Tabla 11). Está indicado hacer una revisión anual de los FRCV y llevar a cabo un programa de educación para promover un estilo de vida saludable. La frecuencia de la revisión CV con ETT depende del riesgo. Se debe considerar una revisión CV cada 5 años para supervivientes adultos al cáncer infantil y adolescente que tengan riesgo moderado, y cada 2 años cuando el riesgo sea alto. Un análisis retrospectivo reciente ha demostrado que la cuantificación de la FEVI después de 5 años del diagnóstico de cáncer mejora la estratificación del riesgo a largo plazo de los SC infantil. Una FEVI de 40-49% se asocia con un riesgo casi ocho veces mayor de FEVI <40% a los 10 años de seguimiento en comparación con pacientes con FEVI conservada (≥50%)⁶⁵⁴. Se recomienda la vigilancia de por vida para los supervivientes de riesgo alto⁷.

Tabla 40 de recomendaciones. Recomendaciones para la vigilancia cardiovascular en adultos asintomáticos supervivientes al cáncer infantil y adolescente

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda educar a los adultos que son SC infantil y adolescente tratados con antraciclinas, mitoxantrona y/o RT dirigida a un volumen que incluye el corazón, así como a los responsables de su atención médica, sobre su mayor riesgo CV ⁶⁵⁵⁻⁶⁵⁷ .	I	B
Se recomienda el cribado anual de FRCV modificables ^c en adultos SC infantil y adolescente tratados con antraciclinas, mitoxantrona y/o RT dirigida a un volumen que incluye el corazón.	I	C

Continúa

Se recomienda la evaluación CV ^d en mujeres SC infantil y adolescente antes del embarazo o en el primer trimestre del mismo.	I	C
Se debe considerar la vigilancia ecocardiográfica cada 2 años en adultos SC infantil y adolescente de riesgo alto ^{e,7} .	Ila	B
Se debe considerar la vigilancia ecocardiográfica cada 5 años en adultos SC infantil y adolescente de riesgo moderado ^{e,7,654} .	Ila	B

CV, cardiovascular; DM, diabetes *mellitus*; ECG, electrocardiograma; ETT, ecocardiografía transtorácica; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HbA1c, glucosio hemoglobina; PA, presión arterial; RT, radioterapia; SC, supervivientes al cáncer;.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cObesidad, sedentarismo, tabaquismo, ingesta de alcohol, dieta poco saludable, dislipemia, hipertensión, DM.

^dPA, lípidos, glucosa en el ayuno, HbA1c, ECG, y ETT.

^eVéase la Tabla 11.

8.1.2. Supervivientes al cáncer en edad adulta

La atención a largo plazo de los SC es un campo de investigación en desarrollo. Muchos SC experimentarán diversos efectos tardíos a lo largo de sus vidas relacionados con el cáncer y el tratamiento, incluida la TCV-RTC. Además de afectar su estado de salud física y psicosocial, estos efectos pueden reducir la esperanza y la calidad de vida. Esto es relevante en algunos tipos de cáncer, en los que el riesgo de ECV, especialmente el riesgo de DC-RTC, excede la mortalidad del cáncer^{658,659}. El riesgo de enfermedad cardiaca mortal aumenta más del doble en los supervivientes a varios tipos de cáncer sólido y linfoma en comparación con la población general⁶⁶⁰⁻⁶⁶².

La evaluación del riesgo CV al final del tratamiento (Apartado 7) identifica los SC que requieren seguimiento cardiológico a largo plazo más allá de los primeros 12 meses después de completar el tratamiento oncológico. Los SC asintomáticos, con anomalías nuevas o persistentes en la evaluación al final del tratamiento, serán identificados como de riesgo alto para episodios CV futuros y requieren vigilancia a largo plazo.

Algunos tratamientos específicos del cáncer, como la quimioterapia con antraciclinas y la RT dirigida a un volumen que incluye el corazón, conllevan el mayor riesgo de toxicidad CV a largo plazo. La toxicidad CV progresiva relacionada con la RT aparece típicamente a los 5-10 años del tratamiento inicial y puede producir EAC e IC con una incidencia hasta 6 veces superior que la de la población general. La cardiopatía inducida por la radiación para el tratamiento del linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, CM y cáncer de pulmón es responsable de un aumento de la mortalidad CV en comparación con el placebo, según algunos estudios⁶⁶³⁻⁶⁶⁵. La incidencia y la progresión de las complicaciones CV relacionadas con la radiación dependen de la dosis recibida por el tejido CV, las terapias oncológicas concomitantes y las características del paciente, como la ECV previa, FRCV y edad^{389,400}.

También se observan complicaciones CV tardías en SC que requieren TCMH. La incidencia de IC aumenta hasta 14,5% en las mujeres a los 15 años del TCMH. Los factores de riesgo para ECV tras el TCMH son la edad, dosis de antraciclinas, exposición a la radiación del tórax, hipertensión, DM y tabaquismo⁶⁶⁶. La vigilancia a largo plazo, basada en los riesgos de toxicidad CV (Tabla 12) debe incluir la educación del

paciente y la optimización de los FRCV. Se recomienda una evaluación clínica anual del riesgo CV para todos los SC adultos con el fin de optimizar el control de los FRCV, promover un estilo de vida saludable y revisar los síntomas. Esto se puede llevar a cabo en colaboración con los médicos de atención primaria o especialistas en medicina CV que tengan experiencia en el manejo de los FRCV.

Los SC con riesgo alto o muy alto de ECV futura pueden dividirse en aquellos con riesgo alto temprano (en los primeros 5 años después de finalizar el tratamiento oncológico) y aquellos con riesgo alto tardío (>30 años desde la finalización del tratamiento). El momento y la frecuencia de las pruebas complementarias depende del riesgo de TCV-RTC (Figura 38). Los SC con un riesgo inicial alto o muy alto y aquellos con función VI anormal en la evaluación al final del tratamiento, tienen un riesgo temprano alto o muy alto, especialmente en los 2 primeros años^{61,667,668}. Está indicada la evaluación CV anual con examen clínico, ECG y determinación de PN en los SC. Se debe considerar ETT en los años 1, 3 y 5 después de completar el tratamiento oncológico cardiotoxico y posteriormente cada 5 años en los SC adultos asintomáticos con riesgo muy alto y riesgo alto temprano.

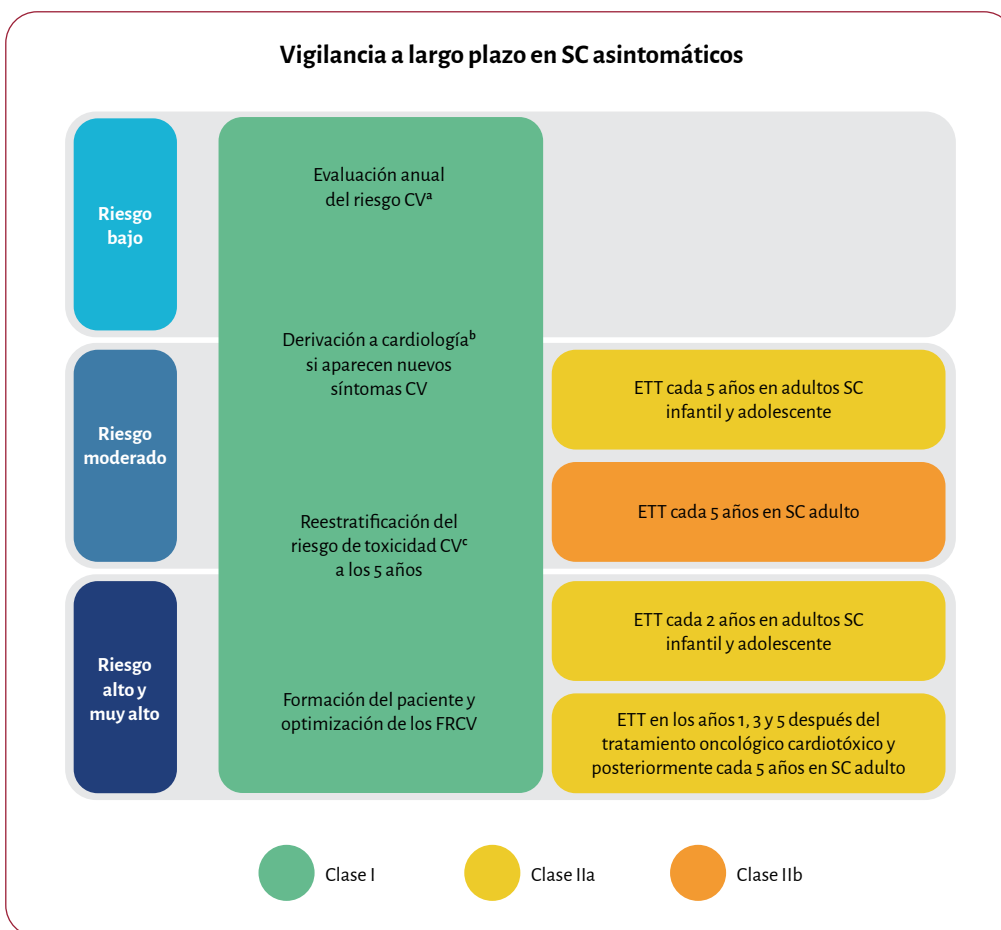


Figura 38. Seguimiento a largo plazo en supervivientes al cáncer. CV, cardiovascular; EAC, enfermedad arterial coronaria; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; ETT, ecocardiografía transtorácica; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HbA1c, glucohemoglobina; PA, presión arterial; PN, péptidos natriuréticos; SC, supervivientes al cáncer; TCV-RTC, toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer. ^aEvaluación clínica, PA, perfil lipídico, HbA1c, ECG, PN. En pacientes seleccionados se puede considerar el cribaje no invasivo de EAC y enfermedad renal o carotídea cada 5-10 años, empezando a los 5 años después de la radiación. ^bSe recomienda derivar a la unidad de cardio-oncología cuando esté disponible; en caso contrario, los pacientes deben ser derivados a cardiólogos especialistas en el manejo de la ECV de pacientes con cáncer. ^cLa reestratificación incluye la evaluación de FRCV y ECV previos o nuevos (incluida la TCV-RTC).

Tabla 12. Categorías de riesgo en adultos asintomáticos supervivientes al cáncer

Categoría de riesgo ^a	Características del paciente
Riesgo muy alto	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo muy alto de toxicidad CV inicial antes del tratamiento Doxorrubicina^b ≥ 400 mg/m² RT >25 Gy DCM^c RT >15–25 Gy DCM^c + doxorrubicina^b ≥100 mg/m²
Riesgo alto temprano (<5 años después del tratamiento)	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo alto de toxicidad CV inicial DC-RTC sintomática o asintomática de moderada a grave durante el tratamiento Doxorrubicina^b 250–399 mg/m² TCMH de riesgo alto^d
Riesgo alto tardío	<ul style="list-style-type: none"> RT >15–25 Gy DCM^c RT 5–15 Gy DCM^e + doxorrubicina^b ≥100 mg/m² FRCV mal controlados
Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo moderado de toxicidad CV inicial Doxorrubicina^b 100–249 mg/m² RT 5–15 Gy DCM^e RT <5 Gy DCM^f + doxorrubicina^b ≥ 100mg/m²
Riesgo bajo	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo bajo de toxicidad CV inicial y evaluación cardíaca al término del tratamiento normal DC-RTC leve durante el tratamiento pero con recuperación al finalizar el tratamiento RT <5 Gy DCM^f Doxorrubicina^b <100 mg/m²

CV, cardiovascular; DCM, dosis cardíaca media; DC-RTC, disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer; ECV, enfermedad cardiovascular; EICH, enfermedad de injerto contra huésped; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; RT, RT, radioterapia; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas. Referencias: ^{397,399,400,673,674}

^aSe recomienda la categorización de riesgo de RT basado en la DCM sobre la categorización basada en la dosis prescrita, que puede no reflejar con precisión la exposición a la radiación cardíaca. Según la distribución de la dosis y la exposición de estructuras cardíacas específicas (así como los factores de riesgo clínicos), el equipo encargado del tratamiento puede considerar que el paciente pertenece a una categoría de mayor riesgo. Además, se puede considerar que un paciente pertenece a una categoría de riesgo menor si solo una pequeña parte del corazón está expuesta a una dosis prescrita relativamente alta.

^bO equivalente.

^cO dosis prescrita de RT ≥35 Gy a un volumen que expone al corazón cuando la DCM no esté disponible. Téngase en cuenta que en este caso, la información limitada sobre la exposición cardíaca no permite diferenciar entre las categorías de riesgo alto y muy alto.

^dPaciente con TCMH de riesgo alto: TCMH alogénico; ECV previa FRCV múltiples no controlados; historia de tratamiento oncológico (radiación en manto o mediastínica, agentes alquilantes, doxorrubicina >250 mg/m² o equivalente); esquemas de condicionamiento (radiación corporal total, agentes alquilantes); desarrollo de EICH.

^eO dosis prescrita de RT 15–34 Gy a un volumen que expone al corazón cuando la DCM no esté disponible.

^fO dosis prescrita de RT <15 Gy a un volumen que expone al corazón cuando la DCM no esté disponible.

Existe riesgo progresivo de DC-RTC en los SC adultos con riesgo alto de TCV-RTC tardía (por ejemplo, adultos jóvenes con linfoma Hodgkin o sarcomas que han recibido una dosis acumulada total de antraciclinas elevada o pacientes tratados con dosis altas de radiación dirigida a un área que incluye el corazón, como en la RT en manta)^{661,669}. Se recomienda una evaluación CV anual que incluya examen clínico, ECG y determinación de PN, empezando a los 5 años de la finalización del tratamiento, siempre que la evaluación a los 12 meses sea

normal. También se debe considerar una ETT cada 5 años, así como un cribado no invasivo de EAC (Apartado 8.3) y enfermedad carotídea (Apartado 8.5) de acuerdo con los protocolos locales⁶⁷⁰.

No se sabe cuáles son los efectos a largo plazo de la DC-RTC causada por el trastuzumab y otras terapias oncológicas dirigidas (como los TKI) después de los 10 años. Actualmente no hay ninguna recomendación para la vigilancia de por vida en estos SC, excepto si tienen otra indicación.

Se debe considerar la evaluación CV con examen clínico, ECG, ecocardiografía y determinación de PN cada 5 años en SC adultos asintomáticos con riesgo moderado de TCV-RTC futura y una evaluación normal al final del tratamiento del cáncer.

Tabla 41 de recomendaciones. Recomendaciones para la vigilancia cardiovascular en adultos asintomáticos supervivientes al cáncer

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la evaluación anual del riesgo CV ^c , incluyendo ECG y PN, y el manejo de los FRCV, en SC que han sido tratados con fármacos oncológicos potencialmente cardiotoxicos o RT ^{d,631–633,671,672} .	I	B
Se recomienda la reestratificación del riesgo de toxicidad CV ^e a los 5 años del tratamiento oncológico para organizar el seguimiento a largo plazo.	I	C
Se debe considerar la ecocardiografía al cabo de 1, 3 y 5 años de la finalización del tratamiento oncológico cardiotoxico y posteriormente cada 5 años en adultos SC asintomáticos de riesgo muy alto y riesgo alto temprano ^f .	Ila	C
Se debe considerar la ecocardiografía en adultos SC asintomáticos de riesgo alto tardío ^f empezando a los 5 años tras la radiación a un volumen que incluye el corazón y posteriormente cada 5 años.	Ila	C
Se puede considerar la ecocardiografía cada 5 años en adultos SC asintomáticos de riesgo moderado ^f .	Ilb	C
Se debe considerar el cribado no invasivo para EAC ^g cada 5-10 años en los pacientes asintomáticos que recibieron una DCM >15 Gy ^d , empezando a los 5 años tras la radiación.	Ila	C
Se debe considerar la ecografía carotídea cada 5 años en los pacientes asintomáticos con historia de RT de cabeza/cuello, empezando a los 5 años tras la radiación y posteriormente cada 5-10 años.	Ila	C
Se debe considerar la ecografía de la arteria renal en los pacientes con historia de radiación abdominal y pélvica que presenten un empeoramiento de la función renal y/o hipertensión sistémica.	Ila	C

CV, cardiovascular; DCM, dosis cardíaca media; EAC, enfermedad arterial coronaria; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HbA1c, glucosio hemoglobina; PA, presión arterial; PN, péptidos natriuréticos; RMC, resonancia magnética cardíaca; RT, radioterapia; SC, supervivientes al cáncer; TC, tomografía computarizada; TCV-RTC, toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cRevisión clínica, PA, perfil lipídico, HbA1c.

^dSe recomienda la categorización del riesgo de RT basada en la DCM sobre la categorización basada en la dosis prescrita (≥35 Gy a un volumen que expone el corazón si la DCM no está disponible).

^eLa reestratificación incluye la evaluación de FRCV y ECV nuevos o previos (incluida la TCV-RTC).

^fVéase la Tabla 12.

^gEcocardiografía de estrés, TC cardíaco, RMC de estrés, prueba TC de estrés por emisión de fotón único, según el protocolo local²³⁴.

8.2. Disfunción miocárdica e insuficiencia cardiaca

El tratamiento de la IC en SC debe seguir las indicaciones actuales de la guía ESC 2021 para el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica¹⁴. Está indicado el tratamiento con IECA/ARA y/o bloqueadores beta para los SC sintomáticos y asintomáticos que tengan una FEVI <50% detectada durante la evaluación CV^{14,61,208,675}. Se puede considerar el tratamiento con IECA/ARA y/o bloqueadores beta en los SC con DC-RTC asintomática leve detectada durante la evaluación CV (FEVI >50% pero caída nueva en SLG y/o aumento de los biomarcadores séricos cardiacos).

Tabla 42 de recomendaciones. Recomendaciones para adultos supervivientes al cáncer que desarrollan disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer tardíamente tras recibir la terapia cardiotoxica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento con IECA/ARA y/o bloqueadores beta en adultos SC con DC-RTC asintomática moderada ^{c,208,425,675-678} .	I	C
Se puede considerar el tratamiento con IECA/ARA y/o bloqueadores beta en adultos SC con DC-RTC asintomática leve ^d .	IIb	C

ARA, antagonistas del receptor de la angiotensina II; DC-RTC, disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SC, supervivientes al cáncer; SLG, *strain* longitudinal global.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cNueva reducción de FEVI en ≥10 puntos de porcentaje hasta un valor de FEVI de 40–49% O nueva reducción de FEVI en <10 puntos de porcentaje hasta un valor de FEVI de 40–49% Y descenso relativo nuevo en SLG en >15% del valor inicial O aumento nuevo de los biomarcadores cardiacos.

^dFEVI ≥50% y descenso relativo nuevo en SLG en >5% del valor inicial Y/O aumento nuevo de los biomarcadores cardiacos.

8.3. Enfermedad coronaria

La RT dirigida a un volumen de tratamiento que incluya cualquier localización vascular aumenta el riesgo tanto de aterosclerosis acelerada como de vasculopatía relacionada con la RT^{173,392}. La RT de tórax (por ejemplo, en el tratamiento del linfoma Hodgkin, CM en estadio precoz, cáncer de pulmón y esófago, y en el caso de algunos pacientes que reciben irradiación infradiaphragmática cuando el ápex del corazón se encuentra dentro del volumen de tratamiento) aumenta el riesgo de EAC. El periodo de latencia entre la RT y la aparición de EAC varía desde unos pocos años a varias décadas, dependiendo de la presencia o ausencia de aterosclerosis previa y la edad del paciente en el momento de la RT. Se trata de una complicación seria para los SC jóvenes con buen pronóstico y una esperanza de vida larga (como en el CM y el linfoma Hodgkin)^{389,390}. Los pacientes que reciben tratamiento para linfoma Hodgkin mediastínico tienen mayor riesgo de EAC como primer episodio cardiaco⁴⁰⁰. La enfermedad coronaria inducida por RT depende de la localización del volumen de tratamiento y afecta más frecuentemente a la descendente anterior izquierda proximal o las coronarias derechas. La vasculopatía relacionada con RT es progresiva y se manifiesta típicamente en forma de lesiones angiográficas graves, difusas, largas, lisas y concéntricas^{679,680}.

El riesgo y gravedad de la EAC aumentan con la dosis de radiación, el mayor volumen expuesto, la menor edad en el momento del tratamiento (<25 años)³⁹⁰, el tiempo transcurrido desde el tratamiento, el tabaquismo⁴⁰⁰, la presencia de otros FRCV típicos, el tipo de radiación y los factores de riesgo metabólicos concurrentes⁴⁹³. La RT acelera la aterosclerosis previa aumentando el riesgo de SCA en los primeros 10 años desde el tratamiento⁶⁸¹.

Los pacientes con EAC inducida por RT que se someten a ICP con implantación de stent metálico o angioplastia con balón tienen mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa y mortalidad CV⁶⁸². Por el contrario, después de una ICP con un stent liberador de fármacos, no hay diferencia en la revascularización de la lesión diana ni en la mortalidad cardiaca entre pacientes con y sin RT de tórax previa⁶⁸³.

La revascularización quirúrgica en pacientes con RT previa puede complicarse por una mala cicatrización tisular (piel y esternón), la lesión inducida por la RT a las arterias mamarias internas izquierda y derecha (AMII y AMID, respectivamente), la existencia de vasos coronarios inadecuados y el aumento del dolor provocado por la esternotomía⁶⁸⁴. Se recomienda realizar una evaluación preoperatoria de la viabilidad de la arteria mamaria interna, acceso venoso y cicatrización de las heridas esternales en los SC con EAC inducida por RT cuando se considere CABG. La ICP con stents liberadores de fármacos puede ser preferible a la CABG en SC con enfermedad grave del tronco principal izquierdo o enfermedad de tres vasos, que tengan un índice SYNTAX (*SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*) elevado, en los que la ICP planificada sea técnicamente factible, teniendo en cuenta el riesgo de complicaciones asociado a CABG después de la RT mediastínica.

Se debe considerar un cribado de EAC en pacientes con riesgo alto que hayan recibido RT de tórax dirigida a un volumen que incluye el corazón. El cribado debe basarse en la imagen funcional y/o ACTC e iniciarse a los 5 años desde la RT^{234,484}. La historia natural de la vasculopatía inducida por RT es diferente a la aterosclerosis y puede acelerarse rápidamente¹⁷³. Se debe considerar la imagen cardiaca funcional en SC asintomáticos con EAC previa o cuando se detecte EAC significativa nueva durante la imagen anatómica. En los pacientes asintomáticos con isquemia inducible secundaria a EAC provocada por RT, se recomienda debatir con el EMD la necesidad de revascularización según la localización de la EAC inducida por RT, carga isquémica, función VI, carga arrítmica, tiempo transcurrido desde el tratamiento, tiempo transcurrido desde la revisión normal previa (si está disponible), VP concomitante, riesgos de la revascularización quirúrgica o percutánea, opciones médicas y preferencia del paciente¹⁷³.

Las quimioterapias basadas en platino están reconocidas como causa de EAC en SC. La quimioterapia de cisplatino para el cáncer testicular se asocia con un riesgo de 1,5 a 7 veces mayor de desarrollar EAC^{421,493,685}. Los SC testicular que han recibido quimioterapia basada en platino deben mantener un control estricto de los FRCV y recibir educación para que informen inmediatamente a su médico si aparece cualquier dolor torácico o síntomas cardiacos nuevos. No se conoce el papel del cribado de EAC en los pacientes que han recibido quimioterapia basada en platino.

La modificación intensiva de los factores de riesgo y el trabajo diagnóstico CV aumentan notablemente la supervivencia^{5,672}. Está indicado el tratamiento médico con aspirina y estatinas para la prevención primaria/secundaria, y los bloqueadores beta y nitratos para el control de los síntomas en los SC^{686,687}.

Tabla 43 de recomendaciones. Recomendaciones para adultos supervivientes al cáncer con enfermedad coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
EAC asintomática inducida por radiación y detectada durante la vigilancia		
Se recomienda una prueba de esfuerzo no invasiva ^c en SC asintomáticos con EAC nueva moderada o grave inducida por radiación y detectada por ACTC para guiar el manejo de la isquemia ^{635,688} .	I	C
Se recomienda consultar con EMD para la toma de decisiones clínicas en los pacientes con EAC inducida por radiación e isquemia inducible o EAC grave de la descendente anterior izquierda.	I	C
EAC sintomática		
Se recomienda la evaluación prequirúrgica de la viabilidad de AMII y AMID, el acceso venoso y la cicatrización de heridas esternas en SC con EAC inducida por radiación cuando se considere CABG.	I	C
Se puede considerar ICP en SC con EAC inducida por radiación con enfermedad grave de la descendente anterior izquierda o enfermedad de tres vasos con puntuación SYNTAX alta (>22) en los que el procedimiento sea técnicamente factible ^{682,689,690} .	IIb	B

ACTC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; AMID, arteria mamaria interna derecha; AMII, arteria mamaria interna izquierda; CABG, cirugía de revascularización coronaria; EAC, enfermedad arterial coronaria; EMD, equipo multidisciplinar; ICP, intervención coronaria percutánea; SC, supervivientes al cáncer; SYNTAX, *SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cSegún los protocolos locales y la imagen no invasiva en el síndrome coronario: recomendaciones de la *European Association of Cardiovascular Imaging* y recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*, en colaboración con la *American Society of Nuclear Cardiology*, la *Society of Cardiovascular Computed Tomography* y la *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*²³⁴.

8.4. Valvulopatía

La VP puede aparecer en SC en cualquier momento, pero típicamente ocurre a los 10 años o más del tratamiento oncológico⁶⁹¹. La RT de tórax es el principal factor de riesgo en SC, particularmente en el rango de dosis elevadas que pueden causar estenosis, regurgitación o ambas³⁹¹. La incidencia documentada de regurgitación valvular alcanza el 40% de SC que recibieron RT de tórax con dosis altas dirigida a un volumen que incluyó el corazón, y <10% presenta una VP clínicamente significativa⁶⁷⁰.

El pronóstico y manejo dependen de la extensión y gravedad de la VP, como ocurre en los pacientes sin cáncer⁶⁹². Se debe considerar TAVI para pacientes con estenosis aórtica grave sintomática inducida por RT que tengan un riesgo quirúrgico intermedio^{504,506,693,694}. Se pueden considerar estrategias similares para la reparación o sustitución percutánea de la válvula mitral⁶⁹⁵. Es importante tener presente que las calculadoras frecuentemente utilizadas, como STS PROM (*Society of Thoracic Surgeons—Predicted Risk of Mortality*) o EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) II⁵⁰⁷ pueden infravalorar el riesgo quirúrgico en SC, especialmente en los que desarrollan VP inducida por RT, de-

bido a la presencia de otros factores de riesgo relacionados con la RT, como la calcificación pericárdica, calcificación aórtica, aumento del riesgo de sangrado, deterioro de la cicatrización de la piel y fibrosis pulmonar relacionada con la RT. El Equipo del Corazón, formado por cirujanos cardíacos, cardiólogos intervencionistas y especialistas en cardio-oncología es quien debe revisar cada caso para guiar el tratamiento. Las recomendaciones del Equipo del Corazón deben debatirse con el paciente para que pueda tomar una decisión informada sobre el tratamiento.

Tabla 44 de recomendaciones. Recomendaciones para adultos supervivientes al cáncer con valvulopatía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda enfoque EMD para valorar y definir el riesgo quirúrgico ^c en SC con VP grave.	I	C
Se debe considerar TAVI para pacientes con estenosis aórtica severa sintomática causada por radiación que tengan un riesgo quirúrgico intermedio ^{504,506,693,694,696,697} .	IIa	B

EMD, equipo multidisciplinar; EuroSCORE, *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; SC, supervivientes al cáncer; STS PROM, *Society of Thoracic Surgeons—Predicted Risk of Mortality*; TAVI, implante transcáteter de válvula aórtica; VP, valvulopatía.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLos riesgos quirúrgicos incluyen: acceso vascular, cicatrización de heridas esternas y cutáneas, cardiopatía concomitante, enfermedad pulmonar y de vasos torácicos inducida por radiación, calcificación aórtica, STS PROM/EuroSCORE II.

8.5. Enfermedad arterial periférica y accidente cerebrovascular

La enfermedad arterial periférica y cerebrovascular en los SC puede ser consecuencia del *continuum* de la enfermedad vascular previa o desarrollarse durante o después del tratamiento oncológico. Los tratamientos del cáncer como el cisplatino, los inhibidores de la proteína BCR-ABL y la RT pueden tener un efecto directo de larga duración sobre la vasculatura. Aproximadamente 30% de los pacientes con LMC tratados con nilotinib pueden desarrollar EAP, que se reconoce clínicamente a los 2-4 años después del inicio de la terapia⁶⁹⁸. El proceso de enfermedad puede progresar incluso después de interrumpir el nilotinib. También se pueden observar efectos vasculares a largo plazo, normalmente asociados con reactividad vascular, en pacientes tratados con ponatinib, cisplatino y bleomicina^{699,700}. El envejecimiento vascular acelerado, la inflamación, la fibrosis y la aterosclerosis son consecuencias típicas de la RT⁷⁰¹. Hasta 30% de los pacientes puede desarrollar estenosis carotídea significativa (>70%) después de la radiación de cabeza/cuello^{702,703}.

La enfermedad vascular también puede ser una consecuencia indirecta del cáncer y su tratamiento, por ejemplo, al reducir la actividad física o favorecer la hiperlipidemia, DM, obesidad, hipotiroidismo y/o enfermedad renal. Los efectos relacionados con los FRCV son, en su mayoría, aditivos a los efectos directos del propio tratamiento. Se recomienda promover la salud vascular y prevenir la enfermedad vascular en los SC⁶⁷². Esto debe estar alineado con la guía ESC 2021 sobre prevención de la ECV en la práctica clínica¹⁹.

8.6. Complicaciones pericárdicas

Se desconoce el riesgo a largo plazo de complicaciones pericárdicas secundarias a la pericarditis aguda inducida por el tratamiento con antraciclinas, ciclofosfamida, citarabina y bleomicina, pero generalmente se considera bajo. El tratamiento prolongado con dasatinib puede provocar derrame pericárdico y pericarditis. La incidencia de complicaciones pericárdicas a largo plazo asociadas a ICI es baja¹⁰.

Las enfermedades pericárdicas crónicas inducidas por RT pueden aparecer meses o décadas después de la RT inicial, siendo la pericarditis constrictiva la más grave^{173,392}. Es difícil determinar su incidencia, y muchos casos son asintomáticos inicialmente⁷⁰⁴. Se puede considerar una vigilancia ecocardiográfica cada 5 años para la constricción pericárdica en los SC que han tenido pericarditis aguda inducida por RT. El riesgo absoluto se reduce considerablemente con los protocolos de radiación modernos⁷⁰⁴, aunque se sigue documentando una tasa elevada de derrame pericárdico en pacientes con cáncer de pulmón (grado ≥ 2 , $>40\%$ ⁷⁰⁵) y cáncer de esófago ($>25\%$ ⁷⁰⁶) tratados con RT.

Las enfermedades pericárdicas se han investigado menos que otras ECV inducidas por RT, y no hay protocolos claros sobre la vigilancia posterior al tratamiento^{707,708}. En SC con derrame pericárdico crónico tras RT, la imagen cardiaca puede ayudar a determinar la presencia de inflamación, constricción o taponamiento⁷⁰⁹. Se puede hacer pericardiotomía percutánea con balón o abrir una ventana pericárdica en casos seleccionados con derrames crónicos crecientes o de gran tamaño si aparece compromiso hemodinámico. El manejo de estas condiciones debe basarse en las recomendaciones generales de las guías^{14,444}.

Tabla 45 de recomendaciones. Recomendaciones para adultos supervivientes al cáncer con complicaciones pericárdicas

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Los pacientes con pericarditis aguda durante la RT dirigida a un volumen que incluye el corazón tienen mayor riesgo de desarrollar pericarditis constrictiva y, por lo tanto, se puede considerar la vigilancia ecocardiográfica cada 5 años.	IIb	C

RT, radioterapia.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

8.7. Arritmias y sistema nervioso autónomo

Las arritmias, la enfermedad de la conducción y la enfermedad del sistema nervioso autónomo son complicaciones frecuentes en los SC. La enfermedad de la conducción después de RT torácica se asocia típicamente con otras TCV-RTC⁷¹⁰. Puede incluir bloqueo AV, bloqueo de rama y síndrome del seno enfermo, que deben controlarse y tratarse siguiendo las indicaciones de la guía ESC 2021 sobre estimulación cardiaca y tratamiento de resincronización cardiaca⁴⁴³. Los pacientes que requieren sustitución valvular después de RT torácica tienen un riesgo alto de bloqueo AV postoperatorio con necesidad de marcapasos permanente⁷¹¹. Las ArrV y supraventriculares son más frecuentes en pacientes que han recibido RT torácica⁷¹², posiblemente debido a la fibrosis miocárdica inducida por la RT. Una complicación a largo plazo frecuente tras el TCMH es la arritmia supraventricular, incluida la FA y el flutter

auricular⁴⁵⁷, especialmente en SC tratados con antraciclinas o con FRCV/toxicidad CV nuevos.

La disfunción autonómica es una complicación emergente aunque poco comprendida que se observa en los SC, y aparece sobre todo como una complicación tardía de la RT torácica. Puede haber hipotensión ortostática, síndrome de taquicardia ortostática postural, taquicardia sinusal inadecuada y pérdida de la variabilidad circadiana de la frecuencia cardiaca^{713,714}. Los médicos responsables deben considerar derivar estos pacientes para que reciban una evaluación del sistema autónomo. Además, puede aparecer una alteración en la percepción del dolor anginoso⁷¹⁴, lo que dificulta el diagnóstico de EAC inducido por radiación. Las estrategias de tratamiento farmacológico basadas en la evidencia proceden de estudios de pacientes con otras etiologías de disfunción autonómica (por ejemplo, DM o enfermedades infiltrativas) y, en general, la eficacia que se ha documentado es baja⁷¹⁴.

8.8. Síndrome metabólico, anomalías lipídicas, diabetes mellitus e hipertensión

Cada vez hay mayor conocimiento sobre los FRCV compartidos que pueden ser responsables del desarrollo o progresión del cáncer y de la morbimortalidad CV prematura³⁴. Los FRCV modificables siguen estando infradiagnosticados e infratratados en los SC, especialmente la hipertensión⁷¹⁵, obesidad, DM, síndrome metabólico⁷¹⁶ y dislipemia. Se recomienda un diagnóstico precoz a través de un cribado estandarizado basado en el riesgo y el manejo de estas condiciones tal como se indica en las guías generales de la ESC¹⁹, con el fin de mejorar el resultado clínico a largo plazo en los SC⁶⁷².

Un número creciente de pacientes con cáncer tiene sobrepeso u obesidad en el momento del diagnóstico de cáncer⁷¹⁷; además, el aumento adicional de peso es una complicación frecuente de los tratamientos oncológicos⁷¹⁸. La obesidad se asocia con síndrome metabólico, empeoramiento de los FRCV y cáncer. Cada vez hay más evidencia que indica que tener sobrepeso aumenta el riesgo de recurrencia del cáncer y reduce la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en los pacientes con cáncer⁷¹⁹⁻⁷²⁴. También existe una evidencia creciente que respalda los efectos beneficiosos de la pérdida de peso intencional posterior al tratamiento sobre el pronóstico y la supervivencia de los SC⁷¹⁹. Se ha demostrado que los patrones dietéticos caracterizados por un alto consumo de verduras/frutas y cereales integrales se asocian con una reducción de la mortalidad y la recurrencia del cáncer, en comparación con el consumo elevado de cereales refinados, carnes rojas y procesadas y productos lácteos ricos en grasas⁷²⁵⁻⁷²⁷.

La identificación y el tratamiento de la hiperlipidemia en SC tiene un profundo impacto sobre los resultados clínicos^{182,183}, mejora la mortalidad por cualquier causa y disminuye la recurrencia del cáncer⁷²⁸⁻⁷³⁰.

Diversos estudios han demostrado los beneficios terapéuticos del ejercicio durante el tratamiento oncológico principal^{731,732}. Por consiguiente, el ejercicio está recomendado durante y después del tratamiento del cáncer^{11,733}. En SC⁷³⁴, el ejercicio aeróbico mejora la supervivencia⁷³⁵. Tal y como se indica en las guías actuales, se debe alentar a los pacientes que estén recibiendo tratamiento oncológico y a los SC de larga duración para que practiquen al menos 150 min de actividad física a la semana⁷³⁶.

8.9. Embarazo en las supervivientes al cáncer

Las mejoras en el tratamiento del cáncer han llevado a un aumento en el número de mujeres supervivientes a un cáncer pediátrico o adolescente que se quedan embarazadas muchos años después de recibir los tratamientos oncológicos. Aproximadamente el 60% de ellas habrá estado expuesta previamente a quimioterapia con antraciclinas o RT de tórax y tiene un riesgo 15 veces mayor de desarrollar IC a lo largo de su vida⁷³⁷. A medida que las jóvenes SC alcanzan la madurez reproductiva y consideran la posibilidad de quedarse embarazadas, es importante comprender el impacto del cáncer y su tratamiento sobre la fertilidad, los resultados del embarazo y la salud cardiovascular. Hay pocos datos disponibles sobre el riesgo CV en el embarazo después de los tratamientos oncológicos. La incidencia global de DVI o IC asociados con el embarazo en mujeres adultas SC varía según la población de estudio. En un estudio de una sola institución que incluyó a 337 mujeres SC tratadas con terapias cardiotoxicas, 58 de ellas (17%) tuvo un embarazo posterior⁷³⁸. Se identificaron episodios cardiacos, definidos como una FEVI < 50% en dos ETT o EAC nueva, en 17 pacientes⁷³⁸. Las pacientes con episodios cardiacos tenían mayor probabilidad de ser más jóvenes en el momento del diagnóstico de cáncer, recibieron una dosis acumulada total más alta de antraciclinas y tuvieron un retraso mayor (en años) desde el tratamiento del cáncer hasta el primer embarazo, en comparación con las mujeres embarazadas sin episodios cardiacos⁷³⁸. Según los resultados de un metanálisis reciente de 6 estudios, el riesgo ponderado de DVI o IC asociadas con el embarazo en SC tratadas con antraciclinas fue del 1,7 % sin muertes cardiacas maternas notificadas⁷³⁹. Los principales factores de riesgo para los episodios CV durante el embarazo en SC son la DC-RTC (28% de incidencia; odds ratio 47,4 veces más alto)⁷³⁹, edad más joven en el momento del diagnóstico de cáncer^{738,740}, mayor tiempo desde el tratamiento del cáncer hasta el primer embarazo y dosis acumulada de antraciclina⁷³⁸.

Se recomienda manejo por un EMD experto (el equipo cardiaco del embarazo) para todas las SC con DC-RTC que estén considerando quedarse embarazadas^{739,741,742}. El riesgo de IC en SC sin DC-RTC es bajo, aunque sigue siendo importante la vigilancia para detectar posibles complicaciones cardiacas maternas.

Tabla 46 de recomendaciones. Recomendaciones para el seguimiento cardiovascular durante el embarazo en supervivientes al cáncer

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En mujeres SC de riesgo alto, se recomienda asesoramiento y manejo antes del embarazo, durante el mismo y cuando se acerca el momento del parto por parte del equipo cardiaco multidisciplinar del embarazo.	I	C
Se recomienda una evaluación CV inicial que incluya historia clínica, exploración, ECG, PN y ecocardiografía en mujeres SC con historia de DC-RTC que estén considerando quedarse embarazadas.	I	C
Se debe considerar una evaluación CV inicial que incluya historia clínica, exploración, ECG y ecocardiografía en todas las mujeres SC que hayan recibido tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico y estén considerando quedarse embarazadas.	Ila	C

Continúa

Se recomienda una evaluación CV que incluya ecocardiografía a las 12 semanas de gestación en mujeres SC que tengan riesgo alto o hayan recibido tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico y no hayan tenido una evaluación CV inicial.	I	C
Se debe considerar una segunda evaluación CV a las 20 semanas de gestación en mujeres SC de riesgo alto ^c que hayan recibido tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico.	Ila	C

CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer; ECG, electrocardiograma; PN, péptidos natriuréticos; SC, supervivientes al cáncer.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cVéase las Tablas 11 y 12.

8.10. Hipertensión pulmonar

Se puede considerar una evaluación clínica a largo plazo en pacientes que desarrollen HP durante el tratamiento (Apartado 6). En los pacientes con disnea de esfuerzo nueva, fatiga o angina, se recomienda ETT para valorar la probabilidad de HP. Debido a que la ETT sola no basta para confirmar el diagnóstico de HP, aquellos SC que tengan un diagnóstico muy probable de HP precisarán un cateterismo derecho para confirmar el diagnóstico. La HP debe tratarse de acuerdo con las recomendaciones generales y se debe derivar a las unidades de HP especializadas⁶²⁰.

9. POBLACIONES ESPECIALES

9.1. Tumores cardiacos

Los tumores cardiacos se clasifican como benignos o malignos⁷⁴³. Más de un 90% de los tumores cardiacos primarios son benignos (en adultos predominan los mixomas y en los niños los rabiomomas)⁷⁴⁴. Los tumores primarios malignos suelen ser sarcomas (65% aproximadamente) o linfomas (25% aproximadamente)⁷⁴⁵. Las metástasis cardiacas (a partir de un melanoma, linfoma, leucemia, CM, cáncer de pulmón y cáncer de esófago) son mucho más frecuentes que los tumores cardiacos primarios (Figura 39)⁷⁴⁶. Los síntomas que se presentan son de tipo paraneoplásico (fiebre, debilidad, fatiga), tromboembólico, hemodinámico (debido a la compresión u obstrucción que ejerce el tumor) o arrítmico^{747,748}.

La ruta diagnóstica se debe basar en el conocimiento de la epidemiología del tipo de tumor, las características de imagen y normalmente el requerimiento de un diagnóstico histopatológico. Este tema ha sido ampliamente revisado en el libro de texto CardioMed de la ESC⁷⁴⁹; en esta guía se presenta un resumen de las recomendaciones para el diagnóstico diferencial y el manejo. El diagnóstico diferencial debe excluir la presencia de trombos cardiacos o catéteres de quimioterapia. Las pruebas de imagen deben evaluar la posibilidad de cirugía cardiaca y podrían incluir: (1) ecocardiografía (enfoque inicial usando ETT o ecocardiografía transesofágica)^{748,750}; (2) RMC (para la caracterización tisular del tumor cardiaco)^{751,752}; y (3) TC y PET (para distinguir las lesiones malignas de las benignas y evaluar la presencia de enfermedad metastásica no cardiaca o tumor primario) (Figura 40)^{753,754}.

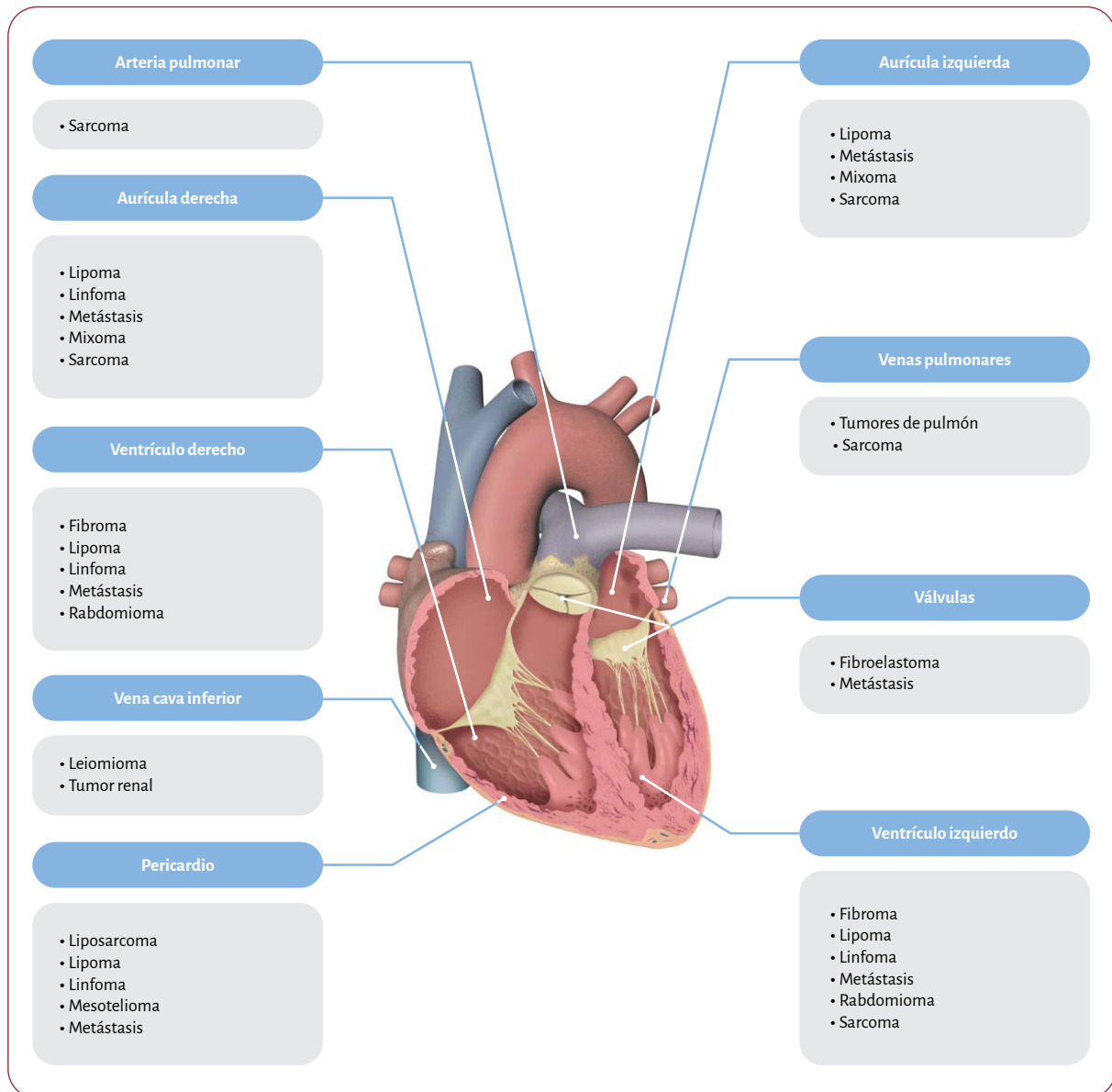


Figura 39. Localización de los tumores cardiacos primarios y secundarios

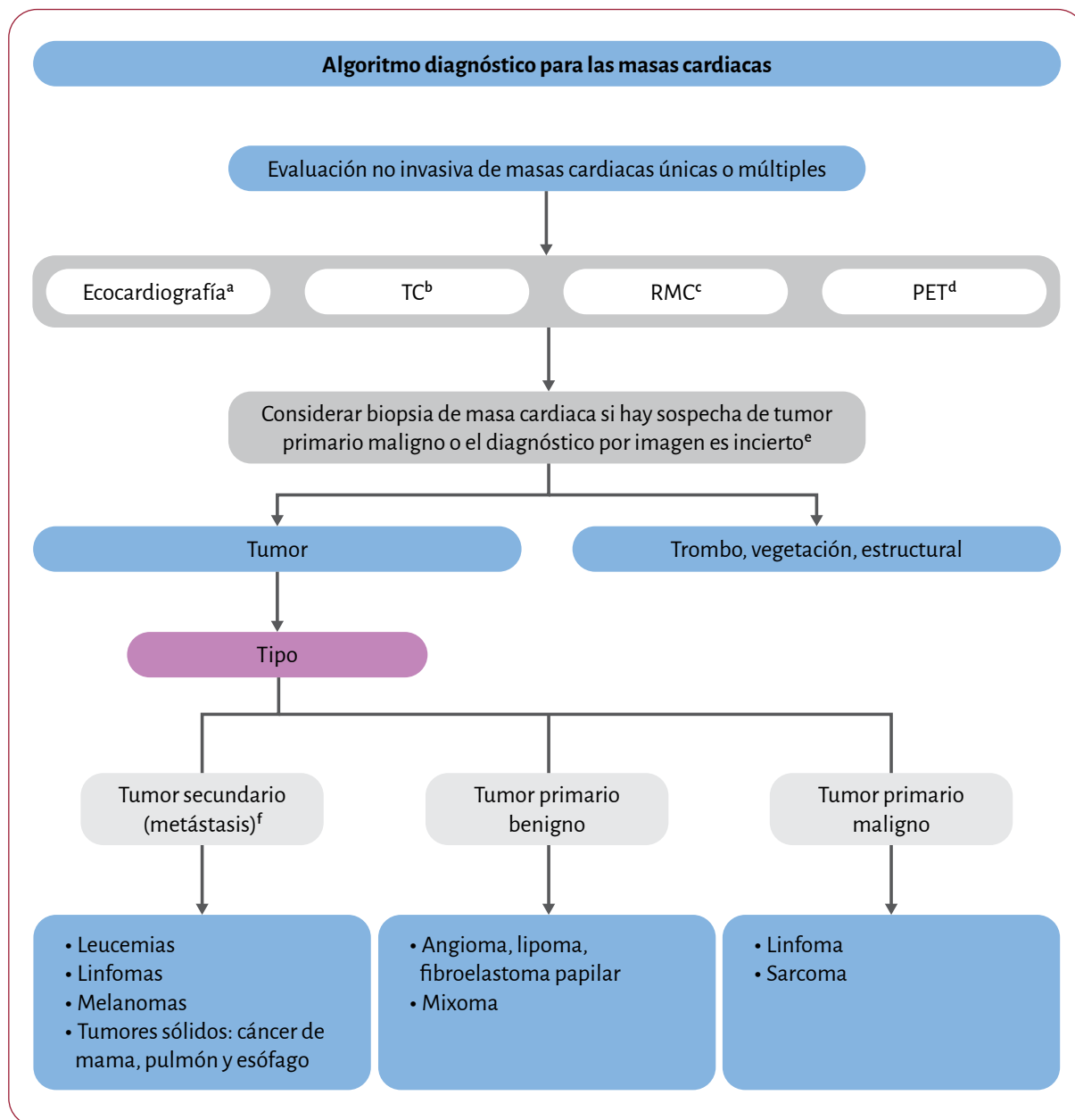


Figura 40. Algoritmo diagnóstico para las masas cardíacas. ETT, ecocardiografía transtorácica; PET, tomografía por emisión de positrones; RMC, resonancia magnética cardíaca; TC, tomografía computarizada. ^aETT/ecocardiografía transesofágica: localización, tamaño y alteraciones hemodinámicas. Ecocardiografía de contraste para evaluar la vascularización. ^bIdentificar malignidad extracardiaca primaria. Revelar cambios extracardiacos. Establecer el estadio de las lesiones malignas. ^cCaracterización tisular (infiltración de grasa, necrosis, hemorragia, calcificación y vascularización). Excluir trombos. ^dDistinguir entre lesiones benignas y malignas. Establecer el estadio de las lesiones malignas. ^eHacer biopsia de la masa cuando haya sospecha de tumores cardíacos malignos primarios y/o biopsia de las masas extracardiacas si se detectan y son más seguros para la biopsia. ^f20–30 veces más probables que los tumores primarios.

Los mixomas se tratan principalmente con cirugía, con un buen pronóstico. Los tumores malignos se asocian con un mal pronóstico y no hay evidencia sobre el mejor tratamiento. La resección quirúrgica completa suele ser imposible y se necesita RT adyuvante, quimioterapia sistémica y/o cirugía paliativa

citorreductora⁷⁵⁵. Los linfomas cardíacos de células B agresivos requieren un diagnóstico histopatológico (a menudo obtenido mediante análisis del derrame pericárdico, BEM o biopsia quirúrgica directa) y se tratan con quimioterapia, posiblemente seguida de RT (Tabla 13)⁷⁵⁶.

Tabla 13. Estrategias de manejo e indicaciones quirúrgicas para paciente sintomáticos y asintomáticos con tumores cardíacos benignos y malignos

Clasificación		Estrategias de manejo	Indicaciones quirúrgicas
Tumores benignos	Asintomáticos	Se requiere valoración EMD que tenga en consideración: tipo de tumor, localización, tamaño, tasa de crecimiento y probabilidad de embolismo. Se debe considerar anticoagulación para tumores del lado izquierdo o tumores del lado derecho asociados con <i>shunt</i> intracardiaco, de acuerdo con el riesgo individual de embolismo y sangrado	Si está en el lado izquierdo y es endocárdico: incluso cuando sea pequeño e incidental, se requiere EMD para valorar la indicación de resección quirúrgica debido al riesgo embólico
	Sintomáticos	Manejo no quirúrgico para: <ul style="list-style-type: none"> • Rabdomiomas (posible regresión espontánea) • Hemangioma intramural (posible respuesta a corticosteroides) • Casos no resecables: si el tratamiento antiarrítmico es suficiente 	La resección quirúrgica está indicada en todos los demás casos Para tumores cardíacos grandes, benignos, no resecables y sintomáticos (obstrucción, insuficiencia cardíaca grave o arritmias malignas), el trasplante de corazón puede estar indicado en algunos casos
Tumores malignos	Asintomáticos	Se requiere diagnóstico histopatológico	Si es un sarcoma cardíaco primario, la resección quirúrgica completa puede aumentar la supervivencia
	Sintomáticos	La quimioterapia y/o RT son las únicas opciones terapéuticas para los tumores cardíacos secundarios. Si hay linfoma cardíaco primario: quimioterapia	Los tumores cardíacos secundarios también pueden tratarse con cirugía cardíaca paliativa

EMD, equipo multidisciplinar; IC, insuficiencia cardíaca; RT, radioterapia.

9.2. Pacientes embarazadas con cáncer

El diagnóstico de cáncer durante el embarazo es poco frecuente (1 de cada 1000 mujeres embarazadas se diagnostica de cáncer), siendo los diagnósticos más frecuentes el CM, melanoma y cáncer cervical⁷⁵⁷. No se suele aplicar quimioterapia durante el primer trimestre por el riesgo elevado de malformaciones fetales congénitas (hasta 20%); las quimioterapias citotóxicas presentan diferentes perfiles de riesgo durante el segundo y tercer trimestre^{758,759}. Además, la quimioterapia no se suele administrar después de la semana 34 de gestación para dejar una ventana de 3 semanas entre el último ciclo y el parto⁷⁵⁷. En la Tabla S19 de los Datos Complementarios se resumen los tipos de quimioterapia para paciente embarazadas con cáncer^{760,761}.

La evaluación cardíaca previa a la quimioterapia en mujeres embarazadas con cáncer debe incluir la historia clínica, exploración, ECG, determinación de biomarcadores cardíacos y ETT (Figura 41)⁷⁴¹. La ETT basal y de seguimiento se debe interpretar en el contexto de las alteraciones hemodinámicas fisiológicas

del embarazo. En el embarazo normal, el aumento del volumen sistólico, la frecuencia cardíaca y el volumen de precarga, junto con la disminución de la resistencia vascular sistémica, conducen a un aumento del gasto cardíaco desde el primer trimestre hasta el 80-85% por encima del valor inicial en el tercer trimestre⁷⁶²⁻⁷⁶⁴. Se observa un aumento de la masa VI y los volúmenes VI y VD en el tercer trimestre. Durante la gestación normal, la FEVI suele permanecer sin cambios y puede usarse para controlar la DC-RTC. Aunque la concentración de PN y cTn puede estar ligeramente elevada en el embarazo normal (NT-proBNP < 300 ng/L, BNP < 100 pg/mL¹⁴ y hs-cTnT^{765,766}), puede ser útil hacer una evaluación seriada para un control estrecho de DC-RTC durante el tratamiento oncológico, considerando el valor de corte más alto para los PN en el embarazo.

El tema de la ECV durante el embarazo ha sido ampliamente revisado en la guía ESC 2018 sobre manejo de la ECV durante el embarazo⁷⁴¹. La presente guía va a estar enfocada a las recomendaciones de las mujeres embarazadas con cáncer que reciben quimioterapia con antraciclina.

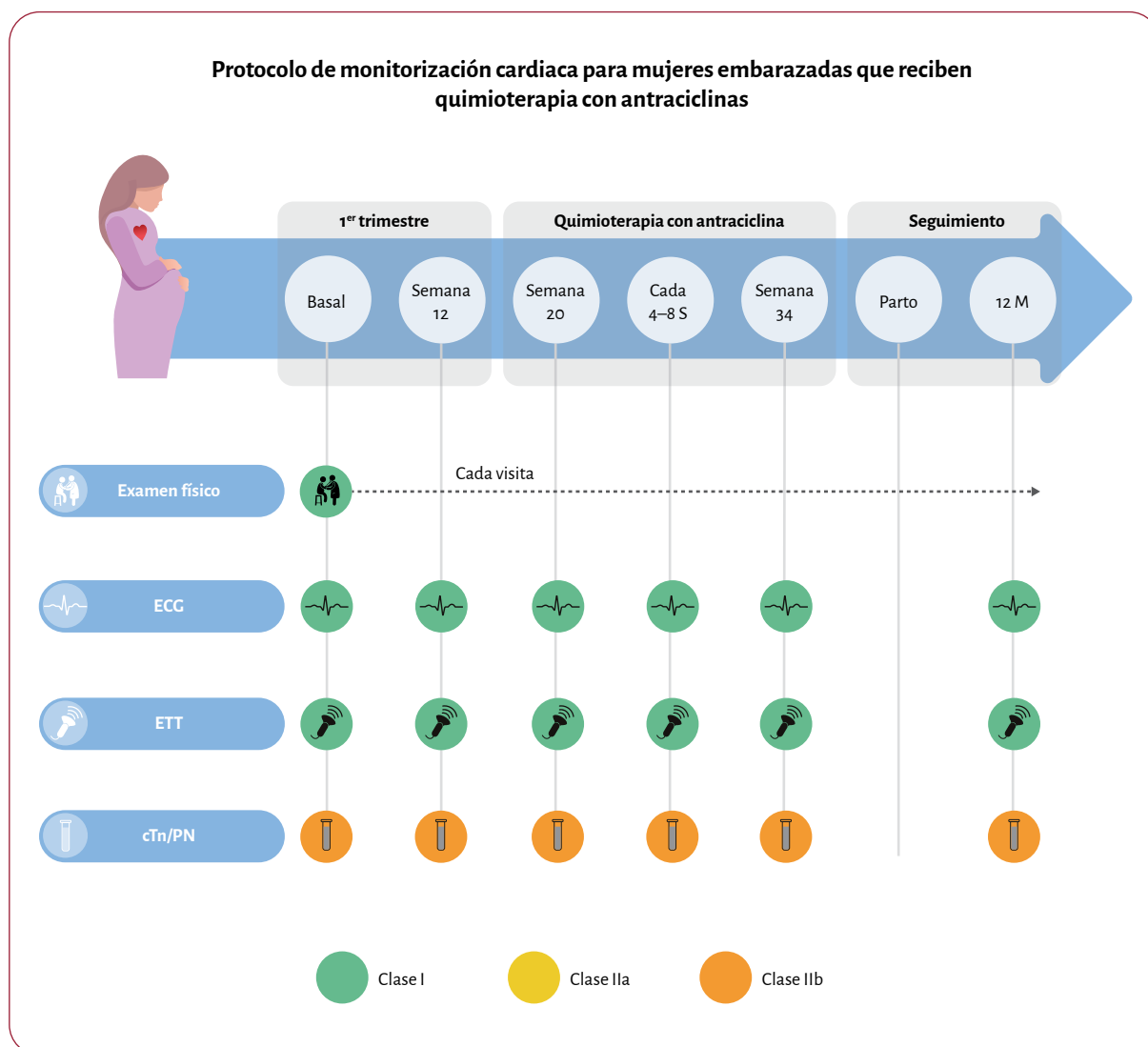


Figura 41. Protocolo de monitorización cardíaca en mujeres embarazadas que reciben quimioterapia con antraciclinas. cTn, troponina cardíaca; ECG, electrocardiograma; ETT, ecocardiografía transtorácica; M, meses; PN, péptidos natriuréticos; S, semana.

9.2.1. Disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca

Se debe realizar una historia clínica que incluya la evaluación de los signos y síntomas de IC en cada visita clínica en mujeres embarazadas con cáncer que reciban quimioterapia con antraciclinas. Es aconsejable realizar evaluaciones CV más frecuentes con ETT durante los tratamientos que tengan riesgo potencial de DC-RTC (por ejemplo, cada 4-8 semanas o cada dos ciclos para un ciclo de quimioterapia con antraciclinas de 3 semanas). Las indicaciones de manejo de la IC clínica o la DVI asintomática durante el embarazo se encuentran detalladas en la guía ESC 2018 sobre manejo de la ECV durante el embarazo⁷⁴¹.

9.2.2. Tromboembolia venosa y embolia pulmonar

Las pacientes embarazadas con cáncer tienen mayor riesgo de desarrollar TEV, sobre todo cuando se encuentran hospitaliza-

das⁷⁶⁷⁻⁷⁶⁹. Los riesgos identificados para la TEV en las pacientes embarazadas incluyen tener una historia de CM o haber recibido quimioterapia en los últimos 6 meses.

Las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la EP durante el embarazo son las mismas que las que se presentan en la guías generales de la ESC 2018 para el tratamiento de las ECV durante el embarazo⁷⁴¹ y ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda⁵⁶⁶. Puede ser útil establecer el score de riesgo de TEV y utilizar protocolos de tromboprolifaxis para prevenir la morbilidad y/o mortalidad materna secundaria a TEV⁷⁷⁰. Las HBPM se han convertido en los fármacos de elección para la profilaxis y el tratamiento de la TEV en pacientes embarazadas⁷⁴¹. Las indicaciones de tromboprolifaxis en las pacientes embarazadas con cáncer deben seguir un enfoque personalizado, sopesando en cada caso el riesgo de sangrado frente al riesgo tromboembólico.

Tabla 47 de recomendaciones. Recomendaciones para la evaluación y la monitorización cardiovascular de mujeres embarazadas con cáncer

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el manejo por parte de un EMD experto (el equipo cardíaco del embarazo) en un centro con experiencia para las mujeres embarazadas con cáncer que precisen tratamiento oncológico cardiotoxico ^c .	I	C
Se recomienda una evaluación cardíaca previa al tratamiento oncológico cardiotoxico en mujeres embarazadas que incluya historia clínica, exploración, ECG y ecocardiografía ^c .	I	C
Se debe considerar la evaluación CV mensual o bimensual, incluida ETT, durante el tratamiento oncológico cardiotoxico ^c en mujeres embarazadas con cáncer.	IIa	C
Se puede considerar la determinación de cTn al inicio y durante la quimioterapia con antraciclinas en mujeres embarazadas con cáncer.	IIb	C

cTn, troponina cardíaca; CV, cardiovascular; ECG, electrocardiograma; EMD, equipo multidisciplinar; ETT, ecocardiografía transtorácica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPara los pacientes que reciben quimioterapia basada en antraciclinas.

9.3. Valvulopatía carcinóide

Los tumores carcinoides son neoplasias malignas neuroendocrinas raras que se originan en las células enterocromafines (Figura 42)⁷⁷¹. El síndrome carcinóide es una causa rara de VP adquirida que incluye principalmente lesiones valvulares del lado derecho, pero también afectación del lado izquierdo, derrame pericárdico y metástasis miocárdicas⁷⁷². En ocasiones raras puede haber vasoespasmo de la arteria coronaria y taquicardias auriculares o ventriculares paroxísticas por estimulación simpática. Se han documentado metástasis cardíacas con una incidencia de 3,8% en los ventrículos, confirmadas por imágenes de PET-CT^{773,774}. Los datos del registro SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) indican que aproximadamente 20% de los pacientes con neoplasias neuroendocrinas desarrolla síndrome carcinóide (7,6-32,4%), lo que se asocia con una supervivencia más corta (4,7 años en comparación con los 7,1 años de los pacientes sin síndrome carcinóide) y una mala calidad de vida⁷⁷⁵. Se calcula que 20-50% de estos pacientes presenta afectación cardíaca, sobre todo de las válvulas del lado derecho⁷⁷¹. Cuando hay un *foramen oval* permeable, comunicación interauricular, tumor neuroendocrino bronquial primario o metástasis hepáticas extensas, las sustancias humorales pasan directamente a la circulación sistémica y causan afectación de las válvulas del lado izquierdo hasta en un tercio de los casos⁷⁷⁶.

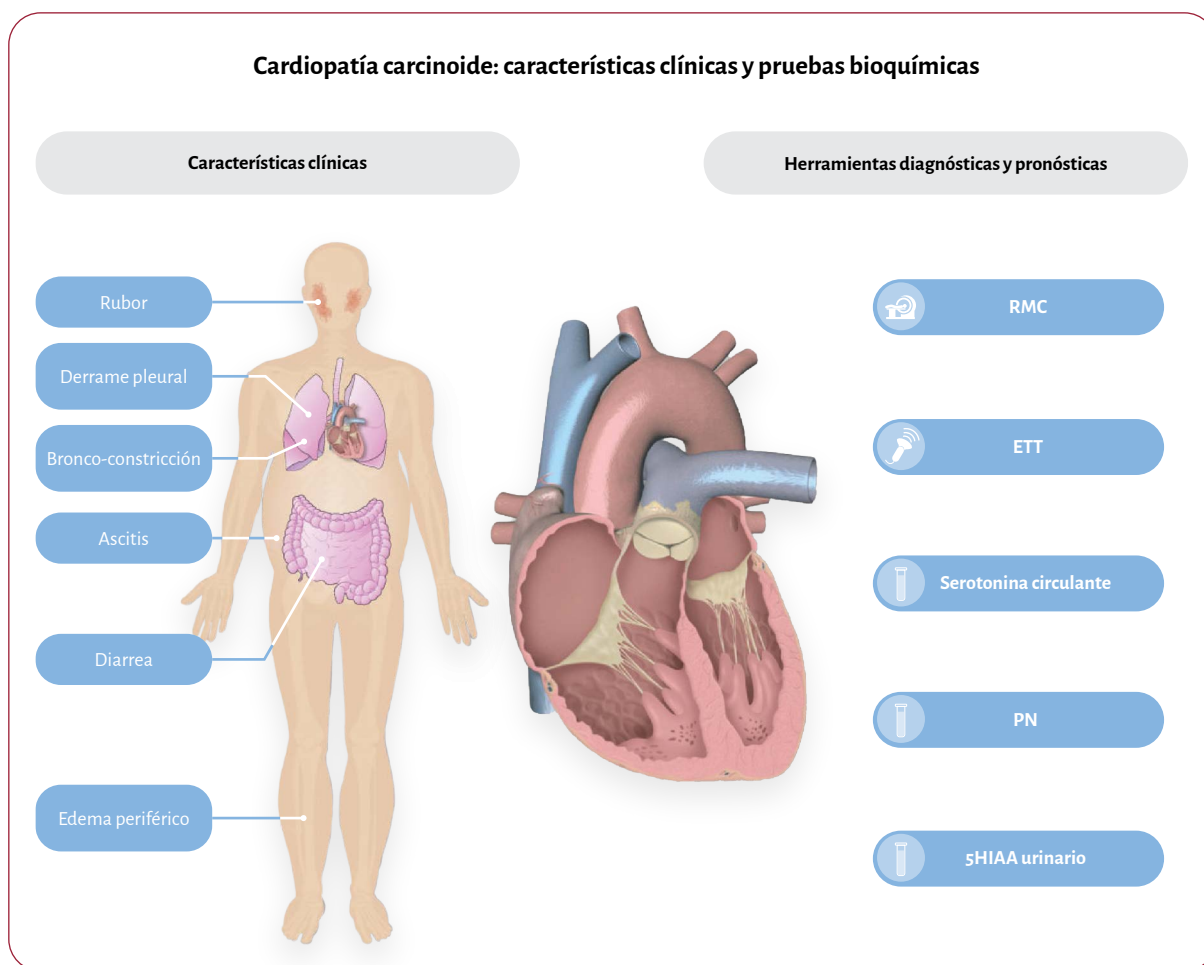


Figura 42. Cardiopatía carcinóide: características clínicas y pruebas diagnósticas. 5HIAA, Ácido 5-hidroxiindolacético; ETT, ecocardiografía transtorácica; PN, péptidos natriuréticos; RMC, resonancia magnética cardíaca.

Se debe considerar la determinación de PN para el cribado y vigilancia de los pacientes con riesgo de afectación cardíaca carcinoide; se recomienda ETT en los pacientes con NT-proBNP > 260 pg/mL o con signos o síntomas clínicos⁷⁷⁷⁻⁷⁸⁰. En los pacientes asintomáticos con NT-proBNP < 260 pg/mL, se debe considerar repetir la evaluación clínica y la determinación de PN con una periodicidad de 6 meses.

La supervivencia ha mejorado en los tumores carcinoide gracias al uso de análogos de somatostatina y técnicas quirúrgicas para las metástasis hepáticas. No obstante, la IC derecha sigue siendo una causa importante de muerte^{781,782}. Muchos pacientes con regurgitación tricuspídea grave secundaria a síndrome carcinoide requieren cirugía valvular tanto de la válvula tricúspide como de la pulmonar⁷⁸³. Está indicado administrar análogos i.v. de la somatostatina (por ejemplo, octreotido) para evitar la crisis carcinoide perioperatoria. Se debe iniciar la infusión la mañana del procedimiento (hasta 12h previas al procedimiento), continuar durante el mismo (cirugía, angiografía coronaria preoperatoria, implantación de marcapasos) y seguir en el postoperatorio durante al menos 48h después de la cirugía valvular o hasta que se establezca si se desencadena una crisis carcinoide en el postoperatorio⁷⁷².

La elección óptima de la prótesis valvular sigue siendo un tema de debate debido al balance entre el riesgo de degeneración acelerada de la bioprótesis valvular y el riesgo de sangrado en pacientes con metástasis hepáticas extensas que precisan anticoagulación terapéutica para válvulas mecánicas^{784,785}. Como posible complicación puede producirse bloqueo AV, que requiere implante de marcapasos en 25% de los pacientes⁷⁸⁶. A menudo la función VD no mejora y la IC persiste a pesar de la sustitución de la válvula tricúspide⁷⁸⁷. Puede formarse un trombo en la bioprótesis tricuspídea, sobre todo durante los primeros 3 meses tras la cirugía, por lo que se puede considerar la anticoagulación oral con AVK. La elevación persistente de serotonina puede causar fibrosis recurrente de la bioprótesis valvular. Se ha descrito una intervención transcáteter de tipo “valve-in-valve” para reparar el fallo de la bioprótesis valvular en la cardiopatía carcinoide metastásica; no obstante, es necesario llevar a cabo más investigación para definir su papel^{783,788,789}.

En los pacientes con afectación valvular carcinoide del lado izquierdo, se puede considerar el cierre de la comunicación interauricular, aunque existen muy pocos datos sobre este abordaje.

Tabla 48 de recomendaciones. Recomendaciones para la valvulopatía carcinoide

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la ecocardiografía ^c para la detección de afectación cardíaca carcinoide en todos los pacientes con síndrome carcinoide y concentración elevada de NP y/o signos clínicos de cardiopatía carcinoide, y para la vigilancia cada 3 o 6 meses dependiendo de la gravedad de la afectación cardíaca y el estado clínico ^{772,790,791} .	I	B
Se debe considerar la determinación de NP cada 6 meses para el cribado y la vigilancia de la cardiopatía carcinoide ⁷⁷⁷⁻⁷⁸⁰ .	Ila	B
Se recomienda la valoración con EMD para un manejo médico óptimo dirigido a prevenir la crisis carcinoide antes de cualquier procedimiento cardíaco invasivo o quirúrgico.	I	C

Continúa

Se recomienda la cirugía de sustitución valvular en pacientes sintomáticos con VP carcinoide tricuspídea o pulmonar grave que tengan una esperanza de vida ≥ 12 meses ^{4,783,785} .	I	C
Se debe considerar la cirugía de sustitución valvular en pacientes asintomáticos con VP carcinoide tricuspídea o pulmonar grave, disfunción/dilatación VD progresiva y una esperanza de vida ≥ 12 meses ^{4,772} .	Ila	C
Se recomienda la sustitución valvular o la cirugía reparativa en pacientes sintomáticos con VP carcinoide mitral o aórtica severa que tengan una esperanza de vida ≥ 12 meses ^{783,785} .	I	C

EMD, equipo multidisciplinar; PN, péptidos natriuréticos; VD, ventricular derecho; VP, valvulopatía.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cIncluida la infusión de contraste salino al inicio del estudio para descartar la presencia de *foramen* oval permeable.

^dCon concentraciones controladas de serotonina.

9.4. Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras

La amiloidosis por cadenas ligeras es una discrasia de células plasmáticas que se trata típicamente con terapias muy parecidas a las que se usan para el MM, incluido el tratamiento basado en IP⁷⁹². Puede aparecer junto con el mieloma o de forma independiente como un trastorno productor de proteínas de cadena ligera. La amiloidosis por cadenas ligeras es una enfermedad sistémica^{793,794} y es esencial tener un alto grado de sospecha para el diagnóstico de la afectación cardíaca (amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras [AC-AL]), porque se necesita una combinación de pruebas especializadas para hacer un diagnóstico preciso (Figura 43)^{290,793,795,796}. Los biomarcadores séricos cardíacos son un paso crítico en la evaluación diagnóstica y pronóstica de estos pacientes⁷⁹⁷⁻⁷⁹⁹. La AC-AL ha sido revisada extensamente en un artículo de posicionamiento reciente del grupo de trabajo de *Myocardial and Pericardial Diseases* (enfermedades miocárdicas y pericárdicas)²⁹⁰.

La definición clásica no invasiva de AC-AL se basa en la sospecha clínica, biomarcadores, ETT, RMC y criterios de gammagrafía nuclear (Figura 43). La presencia de una elevación persistente de tropoina y un NT-proBNP desproporcionadamente alto (generalmente >300 ng/L en ausencia de insuficiencia renal o FA) y los parámetros funcionales ventriculares durante la ETT son señales de alarma características de AC-AL⁸⁰⁰. Una disminución de SLG con un patrón de preservación apical distintivo (valores de SLG preservados en la región apical del VI) se considera específico para la amiloidosis cardíaca, aunque no es útil para distinguir entre la amiloidosis por cadenas ligeras y la amiloidosis por transtirretina⁸⁰¹. Además, una disminución en el SLG igual o superior a 15% puede servir como un factor pronóstico independiente de mala supervivencia global en pacientes con AC-AL⁸⁰². La RMC con RTG e imagen paramétrica se ha convertido en la técnica estándar de referencia para el diagnóstico (Figura 43)^{803,804}. La gammagrafía nuclear respaldada por la presencia de proteína mononuclear puede diferenciar la amiloidosis por transtirretina de la AC-AL²⁹⁰. Se debe considerar la BEM en pacientes con sospecha de AC-AL cuando la RMC no sea diagnóstica²⁹⁰. La enfermedad por depósito de cadenas ligeras es una entidad rara que puede coexistir con la AC-AL y que se asocia frecuentemente con una afectación renal extensa y mal pronóstico⁷⁹⁹.

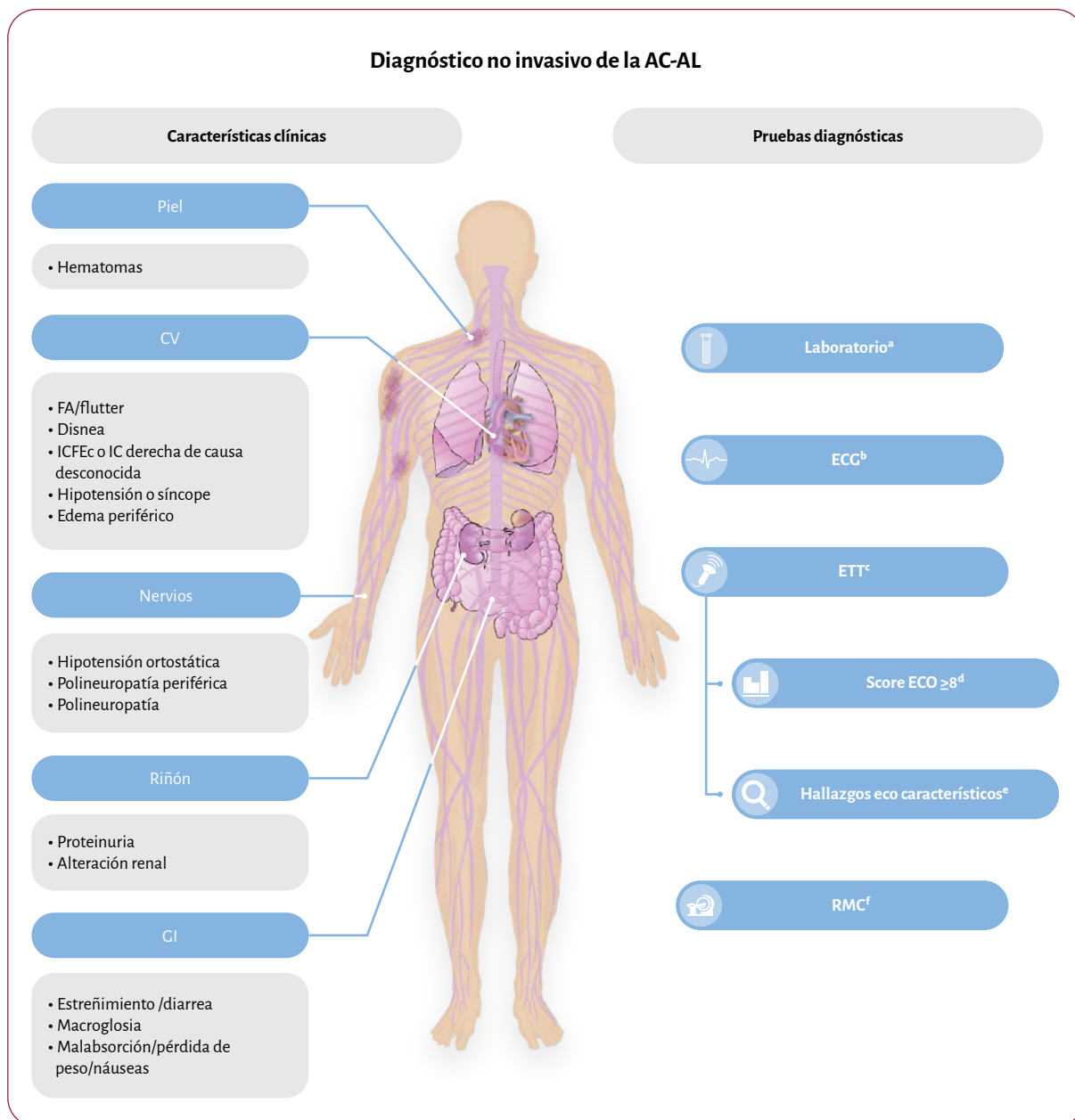


Figura 43. Diagnóstico no invasivo de la amiloidosis por cadenas ligeras. ^a, velocidad diastólica tardía del anillo mitral obtenida por imagen Doppler tisular; AL-CA, amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras; CV, cardiovascular; DTDVI, diámetro telediastólico ventricular izquierdo; E, velocidad diastólica temprana del flujo de entrada mitral obtenida por onda de pulso; e', velocidad diastólica temprana del anillo mitral obtenida por imagen Doppler tisular; ECC, electrocardiograma; Eco, ecocardiografía; EFPO, electroforesis de proteínas en orina; EFPS, electroforesis de proteínas séricas; ETT, ecocardiografía transtorácica; FA, fibrilación auricular; FVE, fracción de volumen extracelular; GI, gastrointestinal; IC, insuficiencia cardíaca; IC FEc, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; NT-proBNP, fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PPVI, pared posterior del ventrículo izquierdo; RMC, resonancia magnética cardíaca; RTG, realce tardío de gadolinio; s', velocidad sistólica del anillo tricuspídeo obtenida por imagen Doppler tisular; SIV, septo interventricular; SLG, *strain* longitudinal global; TAPSE, excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo; VI, ventricular izquierdo. Individualmente, las manifestaciones clínicas y los hallazgos de las pruebas cardíacas para AC-AL no son específicos. Es necesaria la integración de todos los hallazgos clínicos y diagnósticos al evaluar la probabilidad del diagnóstico. ^aNT-proBNP desproporcionadamente elevado; concentración de troponina persistentemente elevada; niveles anormales de cadenas ligeras libres (AC-AL); EFPS y/o EFPO positiva (AC-AL). ^bVoltaje QRS desproporcionadamente bajo; enfermedad temprana del sistema de conducción; patrón de pseudoinfarto. ^cGrosor VI ≥ 12 mm de causa desconocida + 1 ó 2 hallazgos ecocardiográficos característicos o score ECO ≥ 8 ; derrame pericárdico idiopático. ^dScore ECO: grosor relativo de la pared VI (SIV + PPVI/DTDVI) $> 0,6$ (3 puntos), Doppler E/e' > 11 (1 punto); TAPSE ≤ 19 mm (2 puntos); SLG $\geq -13\%$ (1 punto); cociente ápex-base del *strain* longitudinal sistólico $> 2,9$ (3 puntos). ^eHallazgos ecocardiográficos característicos: disfunción diastólica de grado ≥ 2 ; velocidades s', e' y a' reducidas (< 5 cm/s); disminución del SLG $\geq -15\%$. ^fRTG transmural o subendocárdico difuso; valores T1 nativos elevados; cinética de gadolinio anormal (anulación del miocardio que precede o coincide con el pool de sangre); FVE $\geq 0,40\%$ (apoya firmemente el diagnóstico).

Recientemente, un sistema de clasificación de la AC-AL según el estadio ha demostrado que la concentración de cTnT y NT-proBNP tiene un impacto pronóstico⁷⁹⁷. Los criterios de progresión cardiaca se definen por la progresión de NT-proBNP (aumento >30% y >300 ng/L), progresión de cTnT (aumento ≥33%) o disminución de la fracción de eyección (disminución ≥10 %) ⁸⁰⁵⁻⁸⁰⁷. No obstante, sigue siendo un desafío importante evaluar una respuesta cardiaca al tratamiento basándose en la disminución de la concentración de NT-proBNP y la clase funcional según la *New York Heart Association*.

La AC-AL suele producir IC, arritmias mayores, hipotensión ortostática, muerte cardiaca súbita y aumento del riesgo de trombosis arterial y venosa⁸⁰⁸⁻⁸¹⁰. El tratamiento con bloqueadores beta, IECA, ARA o inhibidores del receptor de angiotensina-nepilisinina puede no ser bien tolerado debido a la hipotensión²⁹⁰. El manejo de la FA es muy complejo en esta población de pacientes. La amiodarona es el tratamiento antiarrítmico preferido y los digitálicos deben usarse con precaución. Si no hay contraindicación, se recomienda anticoagulación en todos los pacientes con AC-AL que tengan FA, independientemente del índice CHA₂DS₂-VASc, por el elevado riesgo protrombótico²⁹⁰. Las guías actuales sobre marcapasos y DAI no ofrecen recomendaciones específicas para los pacientes con AC-AL, por lo que las decisiones se deben tomar de forma individualizada después de debatirlo con un EMD⁸¹¹.

El tratamiento sistémico óptimo para la AC-AL está evolucionando rápidamente y la eficacia de ciertos tratamientos combinados ha mejorado mucho en los últimos años^{812,813}. El TCMH autólogo para el tratamiento de la AC-AL no se usa universalmente pero es una opción terapéutica viable⁸¹⁴. El tratamiento con daratumumab e IP parece una estrategia prometedora para mejorar los resultados clínicos^{792,815-817}. Aunque no hay evidencia basada en ECA, las observaciones clínicas sugieren que la doxiciclina puede mejorar la supervivencia de los pacientes con AC-AL^{818,819}.

Tabla 49 de recomendaciones. Recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de la amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda ecocardiografía y determinación de PN y cTn para el diagnóstico de AC-AL en pacientes con discrasia de células plasmáticas ^{290,820-822} .	I	B
Se recomienda RMC en pacientes con sospecha de AC-AL ^{290,803,804} .	I	A
Se debe considerar BEM en pacientes con sospecha de AC-AL si la RMC no es concluyente ²⁹⁰ .	IIa	C
Se debe considerar el ingreso con monitorización ECG hospitalaria para pacientes de riesgo alto que tengan AC-AL y precisen IP durante su primer ciclo de terapia ^{808,811} .	IIa	C

AC-AL, amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras; BEM, biopsia endomiocárdica; cTn, troponina cardiaca; ECG, electrocardiograma; HFA, *Heart Failure Association*; ICOS, *International Cardio-Oncology Society*; IP, inhibidores del proteasoma; PN, péptidos natriuréticos; RMC, resonancia magnética cardiaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cSegún la evaluación inicial usando las herramientas de evaluación del riesgo de IP de la HFA-ICOS (véase el Apartado 4).

9.5. Dispositivos cardiacos

La RT puede provocar averías en el funcionamiento de los dispositivos cardiacos^{443,823}. El riesgo de avería de un dispositivo cardiaco inducido por RT depende generalmente de la dosis de radiación^{824,825}, aunque el predictor más fuerte es la magnitud de la exposición a la emisión de neutrones con fotones de alta energía, definida convencionalmente como un haz de energía superior a 10 megavoltios (MV)^{824,826,827}. Por lo tanto, es preferible la RT no generadora de neutrones en pacientes portadores de dispositivos cardiacos⁸²⁶.

La avería en el funcionamiento de un dispositivo cardiaco por exposición a RT se puede manifestar como: (1) una interferencia transitoria, con descarga inapropiada solamente durante la irradiación; (2) un reinicio hacia la configuración inicial, recuperable con la reprogramación del dispositivo; y en raras ocasiones (3) un daño permanente al dispositivo por irradiación directa^{826,827}.

Las consecuencias clínicas de las averías en el funcionamiento del dispositivo cardiaco incluyen la inhibición de la estimulación y una estimulación inadecuada a la frecuencia máxima del sensor⁸²⁶. Los efectos clínicos son mayores cuando el paciente es dependiente de la estimulación. Teóricamente, la sobredetección podría dar lugar a descargas inapropiadas del DAI, aunque este efecto no está descrito en las publicaciones⁸²⁶.

Los registros más recientes han documentado efectos adversos mínimos o nulos de la RT sobre el funcionamiento de los dispositivos cardiacos^{827,828}. Sin embargo, no es posible predecir el comportamiento de un dispositivo cardiaco localizado dentro o cerca de un volumen de tratamiento de RT, por lo que es aconsejable seguir las recomendaciones generales para minimizar el riesgo del paciente (Figuras 44-46)^{188,824,825}. Los pacientes portadores de un dispositivo cardiaco deben ser revisados por su cardiólogo/electrofisiólogo para evaluar el riesgo de avería de su dispositivo, y se les debe informar sobre los riesgos potenciales de la RT⁴⁴³. En el caso de pacientes portadores de marcapasos de frecuencia adaptativa, se debe considerar la desactivación temporal del sensor durante la RT. Aunque algunas publicaciones recomiendan la inactivación de los tratamientos antitaquicardia en pacientes con DAI, ya sea mediante la reprogramación o la aplicación de un imán al dispositivo, en la práctica clínica esta maniobra no se suele realizar⁸²⁶.

Los dispositivos cardiacos no deben colocarse directamente en el volumen de tratamiento de la RT, y la dosis acumulada no debe exceder los 2 Gy para un marcapasos o 1 Gy para un DAI⁸²⁷. Además, si el dispositivo cardiaco está situado en la trayectoria del haz de radiación, podría interferir con la dosis adecuada del tratamiento tumoral. La energía del haz de fotones debe mantenerse por debajo de 10 MV, ya que el riesgo de avería o daño del dispositivo aumenta cuando se sobrepasa este umbral. Si se necesitan dosis más altas o si el dispositivo cardiaco no se puede mantener fuera del haz, se debe considerar la posibilidad de retirar y reubicar el dispositivo, aunque esto solo será necesario en muy raras ocasiones. La principal razón para la reubicación de un dispositivo cardiaco es permitir el tratamiento del tumor con la dosis adecuada de RT, pero también se debe tener en cuenta la posibilidad de avería/daño del dispositivo inducido por RT⁸²⁶. No obstante, explantar y recolocar un dispositivo cardiaco conlleva riesgos significativos, incluido el riesgo de infección, que puede ser de particular importancia en pacientes que reciben quimioterapia o que están inmunodeprimidos. Para la mayoría de los pacientes en

los que se programa un tratamiento tumoral definitivo, la relación riesgo/beneficio generalmente favorecerá la reubicación del dispositivo, mientras que se debe evitar la reubicación del dispositivo cardiaco en los pacientes que reciban RT paliativa o tengan una carga significativa de comorbilidades⁸²⁶. Estas decisiones se deben consensuar con el EMD y el paciente. No se recomienda la reubicación del dispositivo para los dispositivos cardiacos que reciban una dosis incidente acumulada máxima inferior a 5 Gy, ya que en estos casos el riesgo se considera insignificante^{826,828}.

Debe haber contacto visual continuo y comunicación oral con el paciente durante cada fracción de tratamiento. Los dispositivos car-

diacos se deben revisar periódicamente, especialmente cuando reciben un haz de fotones con una energía superior a 10 MV^{827,829}. Para los pacientes que reciben RT con haz de electrones o fotones kV, la evaluación del dispositivo no parece necesaria⁸²⁷. Para los pacientes tratados con RT con haz de protones, se debe prestar especial atención al componente de neutrones del haz, ya que existe un riesgo significativo de reinicio del dispositivo cardiaco implantable^{824,830}. Se debe volver a controlar el funcionamiento del dispositivo cardiaco dentro de las 2 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con RT. Puede ser útil realizar un control remoto sistemático del dispositivo cardiaco para optimizar la vigilancia del paciente⁸³¹.

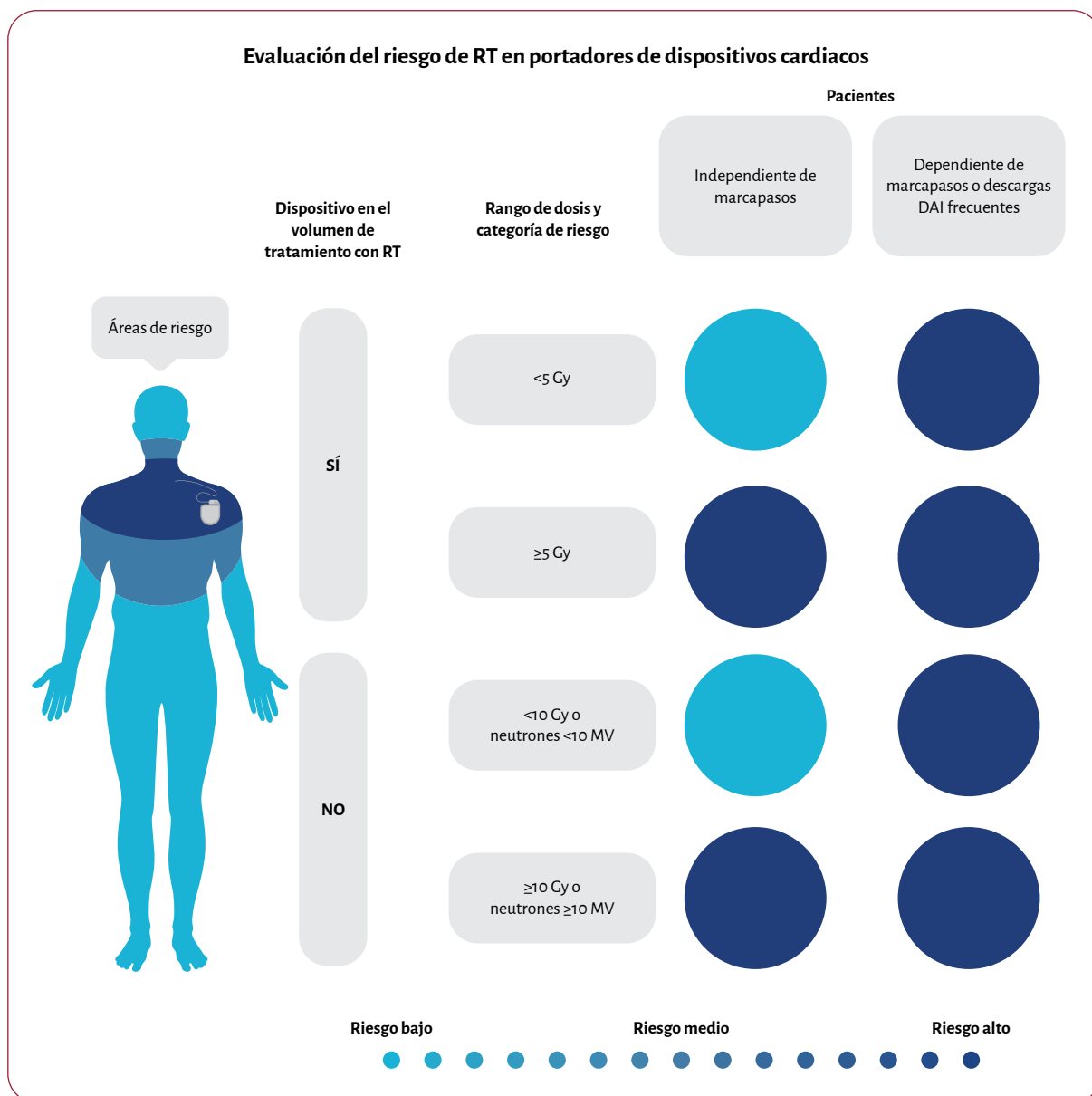


Figura 44. Estratificación del riesgo en pacientes portadores de un desfibrilador automático implantable que se someten a radioterapia. DAI, desfibrilador automático implantable; Gy, Gray; MV, megavoltio; RT, radioterapia.

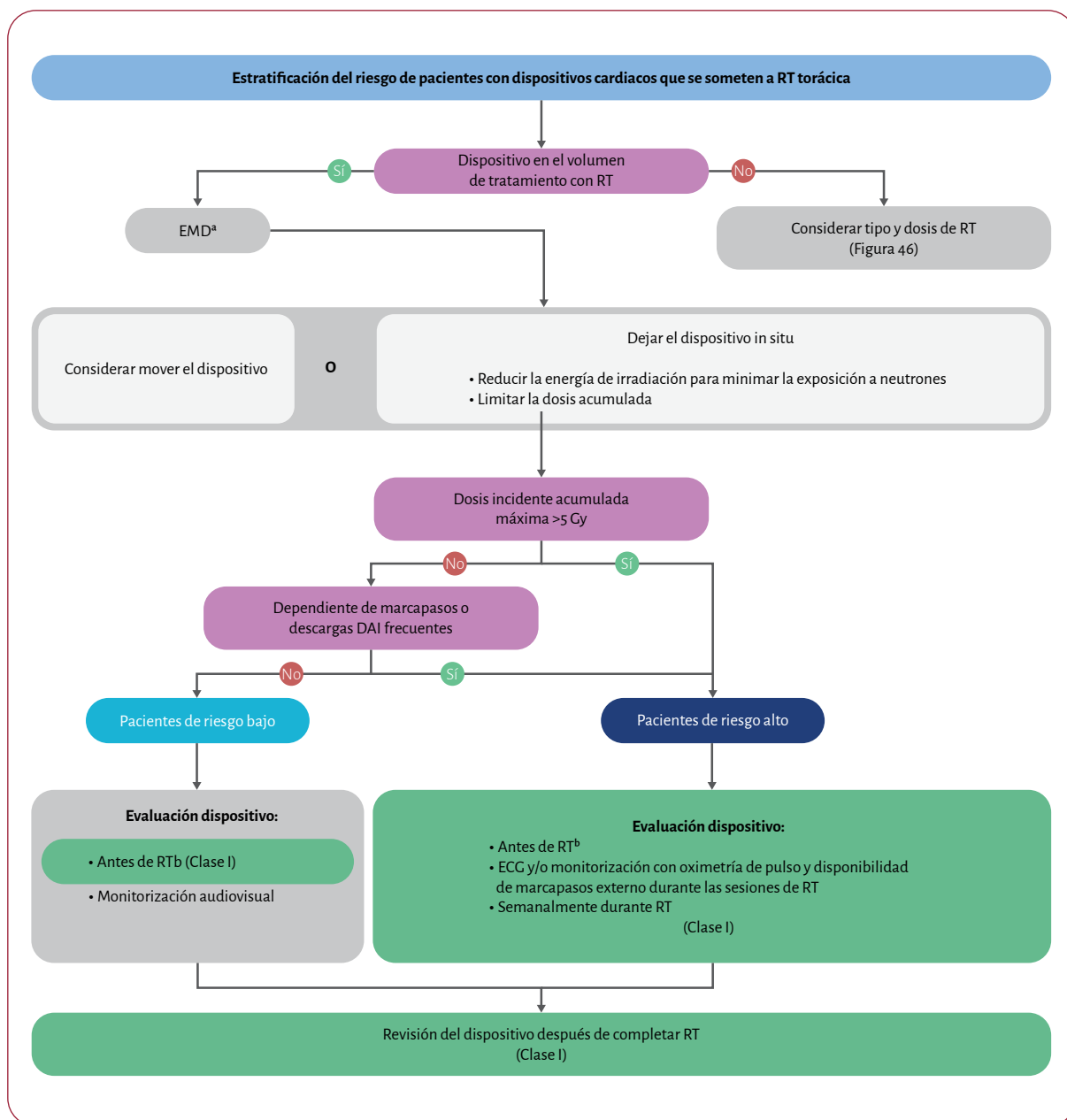


Figura 45. Manejo de los pacientes portadores de un dispositivo cardíaco ubicado en el haz de tratamiento de la radioterapia. DAI, desfibrilador automático implantable; ECG, electrocardiograma; EMD, equipo multidisciplinar; Gy, Gray; RT, radioterapia. ^aLa valoración multidisciplinar debe considerar: (1) si el dispositivo está interfiriendo con la dosis de RT administrada al tumor; (2) si la RT está interfiriendo con el funcionamiento del dispositivo (el objetivo es no exceder los 2 Gy en marcapasos permanentes y 1 Gy en DAI); (3) riesgos de mover el dispositivo: infección (sobre todo en pacientes inmunocomprometidos), complicaciones del procedimiento (p. ej., sangrado con trombocitopenia); para los pacientes más jóvenes con buen pronóstico, considerar los efectos a largo plazo de la pérdida del punto de acceso (extracción de cables/trombosis inducida por RT). ^bSi la última revisión del dispositivo se hizo hace más de 3 meses.

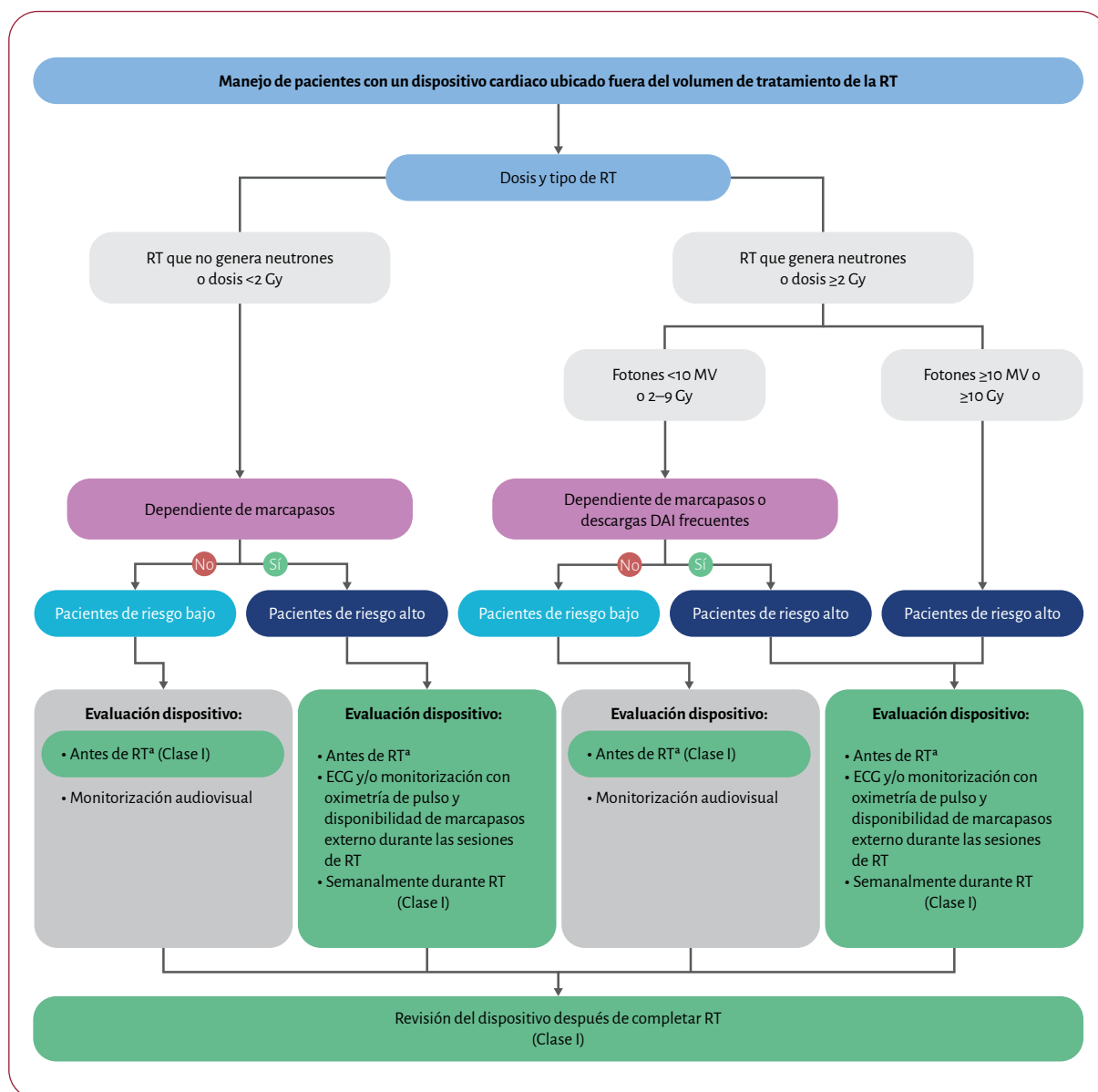


Figura 46. Manejo de los pacientes portadores de un dispositivo cardíaco ubicado fuera del volumen de tratamiento de la radioterapia. DAI, desfibrilador automático implantable; ECG, electrocardiograma; Gy, Gray; MV, megavoltio; RT, radioterapia.
^aSi la última revisión del dispositivo cardíaco se hizo hace más de 3 meses.

Tabla 50 de recomendaciones. Recomendaciones para la estratificación del riesgo y la monitorización de los pacientes con dispositivos cardíacos que se someten a radioterapia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda una estratificación del riesgo que incluya la planificación del tipo y la energía de radiación, la dosis dirigida al dispositivo cardíaco así como el tipo de dispositivo del paciente y su dependencia al mismo, antes de iniciar el tratamiento ^{824,825,827,828} .	I	C
En los pacientes que se someten a RT, se recomienda una revisión del dispositivo cardíaco antes y después de completar la RT y durante la misma, de acuerdo con el riesgo individual ^{824,826} .	I	C
En los pacientes portadores de dispositivos cardíacos que se someten a RT y tengan un riesgo alto de arritmia y/o malfuncionamiento del dispositivo, se recomienda monitorización ECG y/o oximetría de pulso durante cada sesión de RT ^{827,829,831} .	I	C

ECG, electrocardiograma; RT, radioterapia.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

10. INFORMACIÓN, COMUNICACIÓN Y AUTOCUIDADO DEL PACIENTE

La colaboración entre los diferentes profesionales sanitarios y los pacientes es de suma importancia para el manejo óptimo de los pacientes con cáncer y ECV. Se debe utilizar un lenguaje y una comunicación apropiados para facilitar la comprensión de toda la información que deben recibir los pacientes sobre su enfermedad y para que puedan tener un papel activo en el manejo de su tratamiento⁹¹.

El primer objetivo de este proceso es sensibilizar al paciente sobre la posible presencia o desarrollo de ECV, ya sea durante el cáncer o después de recibir un tratamiento oncológico. Los pacientes deben comprender que el cáncer y las ECV comparten muchos FRCV y que la reducción del riesgo es vital para la prevención del cáncer y su recaída, así como para el desarrollo o empeoramiento de la ECV

durante o después del tratamiento. Se debe informar a los pacientes, al final de la quimioterapia, que es necesario realizar un plan de seguimiento personalizado y controles CV regulares para detectar posible cardiotoxicidad en una fase reversible. Se debe ofrecer educación, asesoramiento y apoyo a los pacientes con cáncer para promover un estilo de vida saludable y tratar los FRCV modificables, con el fin de reducir la carga de complicaciones durante y después del tratamiento oncológico. Los pacientes deben recibir orientación para reconocer y notificar los signos y síntomas de ECV y poder recibir un tratamiento rápido y eficaz, idealmente sin interferir con su tratamiento oncológico. También se debe aconsejar a los pacientes que no suspendan los tratamientos cardioprotectores sin orientación médica, incluso cuando recuperen la función cardíaca. El uso de folletos específicamente diseñados^{832,833} y herramientas digitales puede ser útil en este contexto (Figura 47).

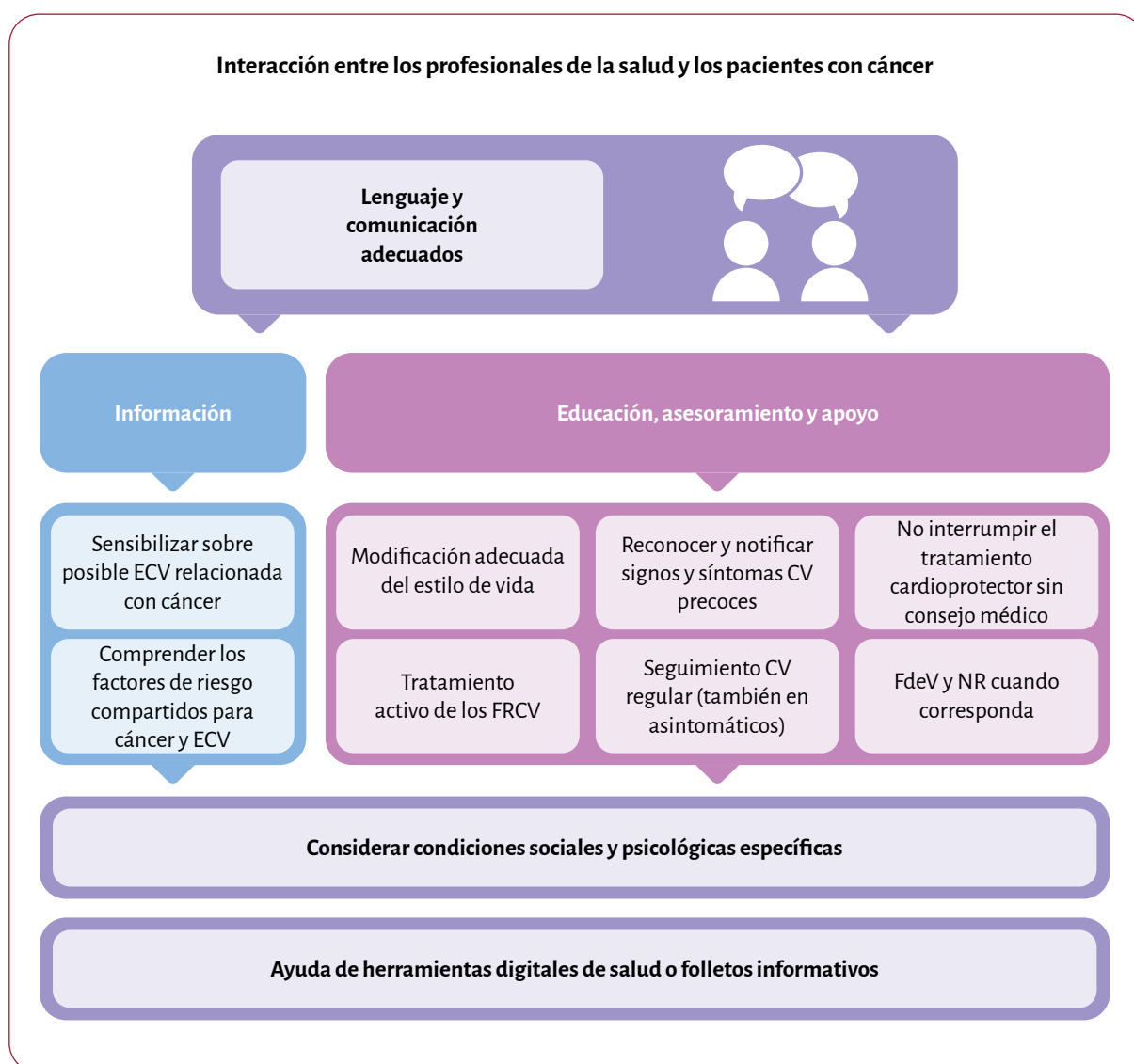


Figura 47. Información, comunicación y autocuidado del paciente. CV, cardiovascular; ECV, enfermedad cardiovascular; FdeV, final de la vida; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; NR, no resucitar.

11. FUNCIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS EN LA PROMOCIÓN Y EL DESARROLLO DE LA CARDIO-ONCOLOGÍA EN LA MEDICINA MODERNA

La cardio-oncología es una subespecialidad que ha experimentado un enorme desarrollo y crecimiento en los últimos años con la formación, en casi todas las sociedades nacionales e internacionales, de grupos de trabajo específicos. Además,

la cardio-oncología también ha suscitado un gran interés por parte de diversas asociaciones médicas y oncológicas. Algunas funciones importantes de estas sociedades científicas son la investigación clínica, la educación y la promoción. El plan estratégico y la misión de la ESC-CCO incluye la puesta en marcha de mejoras en la prevención, diagnóstico, tratamiento y manejo de la TCV-RTC así como en el estándar de atención médica de los pacientes con cáncer (Figura 48).

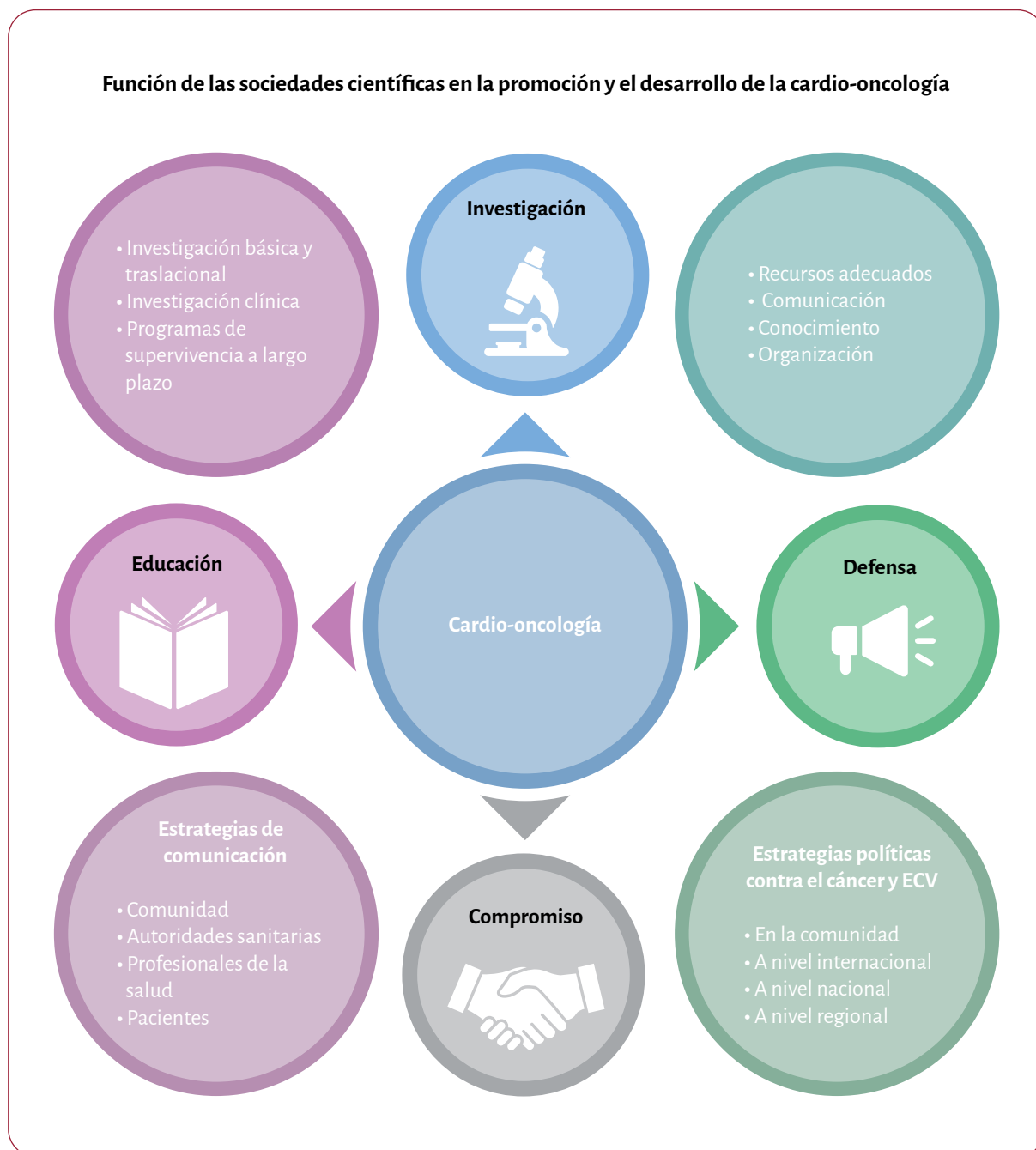


Figura 48. Función de las sociedades científicas en la promoción y el desarrollo de la cardio-oncología. ECV, enfermedad cardiovascular.

12. MENSAJES CLAVE

Esta es la primera guía de cardio-oncología de la ESC y contiene 272 nuevas recomendaciones. Los mensajes clave de esta guía son:

- Un principio rector de la cardio-oncología es la integración de diversas especialidades médicas; por lo tanto, los especialistas en esta área deben tener un conocimiento amplio en cardiología, oncología y hematología. La comunicación entre los diferentes profesionales de la salud es fundamental para optimizar la atención de los pacientes con cáncer y ECV.
- Los programas de cardio-oncología facilitan el tratamiento oncológico reduciendo las interrupciones innecesarias de las terapias del cáncer y la TCV-RTC a lo largo de todo el procedimiento de atención oncológica. Para los pacientes que desarrollen TCV-RTC, es preciso consultar y debatir con el EMD la necesidad de interrumpir el tratamiento del cáncer dependiendo del cociente riesgo/beneficio.
- Existe una definición nueva internacional de TCV-RTC (Tabla 3).
- El riesgo de toxicidad CV es una variable dinámica. Esta guía se ha estructurado para ofrecer un enfoque personalizado a la atención basado en el riesgo de toxicidad CV inicial. Se recomienda una evaluación del riesgo CV inicial en todos los pacientes con cáncer que estén programados para recibir un tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico. Esto permite que el equipo de oncología tenga en cuenta el riesgo CV al tomar decisiones sobre el tratamiento del cáncer, ofrecer información a los pacientes sobre su riesgo CV y personalizar la vigilancia CV y la estrategia de seguimiento.
- La prevención primaria de la toxicidad CV del tratamiento oncológico tiene el objetivo de evitar o minimizar el desarrollo de TCV-RTC en pacientes sin ECV.
- La prevención secundaria se refiere a intervenciones en pacientes con ECV previa, incluida la TCV-RTC previa o nueva. Se recomienda un enfoque basado en EMD cuando los pacientes con cáncer tienen una ECV compleja que puede impactar en sus tratamientos oncológicos.
- Se recomienda definir y realizar un adecuado plan de prevención y vigilancia de las posibles complicaciones CV. Es fundamental realizar un manejo óptimo de los FRCV y las ECV preexistentes para facilitar el tratamiento oncológico y mejorar el pronóstico de los pacientes.
- Se ofrece una descripción de las rutas que deben seguirse para el control de los pacientes durante el tratamiento del cáncer, como la ecocardiografía 3D, SLG y biomarcadores cardiacos, con el fin de detectar la toxicidad CV según las terapias oncológicas específicas y el riesgo de toxicidad CV inicial.
- Las recomendaciones de tratamiento para la DC-RTC durante y después de la terapia del cáncer dependen de la gravedad y los síntomas de la DC-RTC. Se ofrecen unas recomendaciones nuevas sobre cómo continuar el tratamiento con trastuzumab en pacientes con CM que desarrollan DC-RTC moderada asintomática (FEVI 40-49 %) mientras inician la medicación cardioprotectora.
- Se recomienda el uso de un algoritmo estructurado para guiar las decisiones sobre el manejo de la anticoagulación en pacientes con cáncer que presenten FA o TEV basado en el sistema de evaluación TBIP (riesgo tromboembólico, riesgo de sangrado [bleeding], interacciones farmacológicas, preferencias del paciente).
- Una vez que se ha completado el tratamiento del cáncer, el enfoque del equipo de cardio-oncología debe cambiar hacia una

coordinación del seguimiento a largo plazo. Esto comienza con una evaluación de “final del tratamiento” en el primer año después del tratamiento, basada en la revisión de los pacientes con cáncer que han recibido terapias oncológicas cardiotoxicas, con el fin de reevaluar su riesgo de toxicidad CV y guiar la planificación de la vigilancia a largo plazo.

- Se ofrece un algoritmo nuevo (Figura 37) para guiar la interrupción (desescalada) de la medicación CV en SC.
- Los pacientes con cáncer, SC y la familia/cuidadores del paciente deben recibir orientación para promover un estilo de vida saludable y reconocer e informar signos y síntomas de ECV que les permita recibir un tratamiento rápido y eficaz, sin interferir con el tratamiento oncológico.
- Los pacientes deben recibir apoyo psicológico cuando sea necesario e información clara y precisa sobre su condición para que puedan desempeñar un papel activo en el manejo de su tratamiento y aumentar la adherencia terapéutica (tanto a los tratamientos oncológicos como los CV).

13. NECESIDADES FUTURAS

Existen pocos servicios dedicados a la cardio-oncología y la mayor parte de pacientes son controlados en clínicas de cardiología general en Europa y el resto del mundo. Es necesario realizar inversiones estratégicas en redes de atención cardio-oncológica y abrir nuevos servicios de cardio-oncología que permitan satisfacer la demanda clínica creciente prevista para el futuro próximo⁸³⁴, facilitando la investigación, la formación y las actividades educacionales. Se necesita con urgencia un plan de formación médica específica de 1 año de duración como mínimo. Este plan podría incluir: (1) un conocimiento amplio en las disciplinas de cardiología, oncología y hematología; (2) la adquisición de competencias CV para la prevención de la TCV-RTC, vigilancia y manejo de los pacientes con cáncer en clínicas cardio-oncológicas ambulatorias especializadas; (3) la puesta en marcha de servicios de consulta para pacientes hospitalizados; y (4) la posibilidad de dedicar un tiempo para adquirir competencias en imagen CV, IC y cardiología vascular.

Es necesario que haya una colaboración entre médicos, investigadores básicos y clínicos, autoridades sanitarias, agencias reguladoras, grupos de defensa y asociaciones de pacientes para abordar las necesidades del futuro (véase el Apartado 11).

A medida que se fue desarrollando la presente guía, se constató la carencia de datos procedentes de ECA que permitieran guiar la toma de decisiones, de forma que muchas de las recomendaciones están respaldadas por un nivel de evidencia C. Esto se complica por el ritmo acelerado en el desarrollo de tratamientos oncológicos novedosos en un contexto en que la probabilidad de toxicidad CV es muy dinámica. Por lo tanto, se requiere un gran número de pacientes y un seguimiento más prolongado para ofrecer respuestas definitivas con suficiente poder estadístico. En el futuro van a ser prioritarias las siguientes estrategias y áreas de investigación:

- Nuevos diseños de estudios clínicos centrados en la población de pacientes oncológicos “de riesgo”.
- Validar las herramientas actuales HFA-ICOS de evaluación de riesgo y algoritmos de vigilancia.
- Evaluar nuevas tecnologías para la detección de la DC-RTC temprana, ampliando el panel de biomarcadores e identificando los patrones específicos de daño miocárdico precoz.

- Refinar los sistemas de puntuación de riesgo CV (por ejemplo, EuroSCORE II, SCORE2, SCORE2-OP, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, SYNTAX) para su aplicación en la población oncológica.
- Establecer un tratamiento óptimo para la toxicidad CV inducida por ICI resistente a esteroides y los efectos CV a largo plazo derivados del tratamiento con ICI.
- Seleccionar los criterios para las terapias CV modernas percutáneas, tanto estructurales (TAVI, Mitraclip, Ocluser AAI, dispositivos de cierre) como electrofisiológicas (ablación), en pacientes con cáncer activo.
- Diseñar algoritmos específicos para cada paciente capaces de predecir el riesgo de prolongación del intervalo QTc en respuesta al tratamiento oncológico.
- Evaluar los perfiles genéticos para una predicción de riesgo DC-RTC más específica.
- Identificar las poblaciones de pacientes oncológicos con DC-RTC leve o moderada durante el tratamiento que puedan ser destetados de forma segura de la medicación CV a largo plazo.
- Establecer las modalidades óptimas de detección de supervivientes a largo plazo de complicaciones derivadas de la quimioterapia con antraciclinas y la radiación mediastínica.
- Crear registros cardio-oncológicos de gran tamaño para recoger “big data” en poblaciones grandes de pacientes.
- Aplicar la inteligencia artificial y otros métodos analíticos nuevos para identificar a los pacientes oncológicos de riesgo e identificar parámetros nuevos que puedan predecir el riesgo de TCV-RTC, la respuesta a intervenciones cardioprotectoras específicas y el riesgo y seguridad a largo plazo de la interrupción de las terapias CV iniciadas durante el tratamiento oncológico.

14. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

El cáncer y las ECV son los dos principales problemas de salud pública, por su gran impacto económico y social. Además, la TCV-RTC se asocia con un exceso de mortalidad tanto CV como oncológica, especialmente cuando impide que los pacientes completen los tratamientos efectivos. Sin embargo, la intersección entre el cáncer y las enfermedades cardiovasculares solo ha empezado a despertar interés recientemente y hay muchos aspectos que deberán ser abordados en investigaciones futuras.

Función de los servicios de cardio-oncología y las redes de atención cardio-oncológica

- Evidencia sólida sobre el impacto de los programas específicos de cardio-oncología y rehabilitación cardio-oncológica en el pronóstico de los pacientes con cáncer y los supervivientes.
- Especificar el papel de los diferentes profesionales de la salud (incluido el personal de enfermería y los farmacéuticos) en los equipos de cardio-oncología.
- Redes de atención de cardio-oncología para mejorar el manejo de pacientes con cáncer y debatir sobre los casos difíciles.
- Apoyo al equipo de cardio-oncología y participación en el diseño de ensayos clínicos oncológicos (incluidos los representantes de los pacientes).
- Comprender cómo involucrar a los pacientes con cáncer en su propio cuidado CV (inclusión de herramientas digitales).

Investigación, educación y formación en cardio-oncología

- Consenso sobre las definiciones de toxicidad CV utilizadas en los ensayos clínicos oncológicos.
- Definir estándares para el control de la toxicidad CV en los ensayos clínicos oncológicos para evitar toxicidades CV inesperadas cuando se aprueben nuevos medicamentos para uso clínico.
- Sistemas relevantes que permitan una detección de alto rendimiento de la toxicidad CV de los nuevos tratamientos oncológicos.
- Mejorar el conocimiento sobre los mecanismos de toxicidad CV de las nuevas terapias dirigidas e ICI, y el tratamiento de las toxicidades CV.
- Mejorar el conocimiento sobre los efectos de la radiación en subestructuras cardíacas específicas y las interacciones entre el tratamiento sistémico cardiotoxico y la RT.
- Más investigación sobre los mecanismos subyacentes que conectan la ECV y el cáncer, tales como la predisposición genética a la toxicidad CV.
- Medicina personalizada y uso de “big data” y herramientas de inteligencia artificial.

Estratificación del riesgo de toxicidad cardiovascular

- Desarrollo de herramientas de predicción del riesgo de toxicidad CV que incluyan factores de riesgo relacionados con el tratamiento y el paciente.
- Sistemas de puntuación del riesgo de toxicidad CV prospectivos validados que estén basadas en resultados clínicos.
- Realizar más investigación sobre el papel de la genética en la estratificación del riesgo de toxicidad CV.
- Validación de los parámetros de PECP para los resultados CV en los pacientes con cáncer.

Prevención, diagnóstico y manejo de la TCV-RTC

- Sensibilizar sobre los beneficios de minimizar el riesgo CV en pacientes con cáncer para reducir el riesgo de CTR-CVT.
- Más resultados sobre las tecnologías nuevas (biomarcadores, ecocardiografía avanzada, RMC, etc) y perfiles genéticos para la detección de la toxicidad CV temprana.
- Estudios prospectivos que demuestren el impacto sobre los resultados y/o calidad de vida (y fragilidad) del diagnóstico y tratamiento precoces de la TCV-RTC.
- Evidencia adicional obtenida a partir de ECA prospectivos para definir cuándo los medicamentos cardioprotectores mejoran los resultados clínicos de los pacientes.
- Más investigación sobre el potencial del ejercicio aeróbico para reducir la TCV-RTC.
- ECA de tratamientos CV (nuevos) en pacientes con distintos tipos de TCV-RTC.

Programas de supervivencia al cáncer a largo plazo

- Desarrollo de programas de seguimiento CV óptimos después del tratamiento del cáncer (investigación sobre estratificación del riesgo, eficacia y frecuencia de los protocolos de cribado).
- Definir cuáles son las mejores estrategias de cribado de EAC inducida por RT.
- Investigación adicional sobre estrategias de prevención CV para SC a largo plazo.

15. MENSAJES SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO BASADOS EN LA EVIDENCIA

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Tabla 1 de recomendaciones generales para la categorización del riesgo de toxicidad cardiovascular		
Se recomienda la estratificación del riesgo de toxicidad CV en todos los pacientes con cáncer antes de iniciar un tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico.	I	B
Se recomienda comunicar los resultados de la evaluación del riesgo de toxicidad CV al paciente y a los profesionales de la salud que corresponda.	I	C
Se recomienda que los pacientes categorizados como de bajo riesgo de toxicidad CV se sometan al tratamiento oncológico sin demora.	I	C
Se recomienda derivar a cardiología los pacientes de riesgo alto y muy alto antes de iniciar el tratamiento del cáncer.	I	C
Se recomienda debatir el balance riesgo/beneficio del tratamiento oncológico cardiotoxico en pacientes de riesgo alto y muy alto antes de iniciar el tratamiento usando un enfoque multidisciplinar.	I	C
Se recomienda derivar a cardiología los pacientes con cáncer y ECV previa o hallazgos anómalos en la evaluación inicial del riesgo de toxicidad CV que requieran un tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico.	I	C
Tabla 2 de recomendaciones para la evaluación electrocardiográfica inicial		
Se recomienda ECG en todos los pacientes que inicien un tratamiento oncológico como parte de la evaluación del riesgo CV inicial.	I	C
Se recomienda derivar a un cardiólogo los pacientes con ECG inicial anormal.	I	C
Tabla 3 de recomendación para la evaluación de biomarcadores cardiacos antes de iniciar los tratamientos potencialmente cardiotoxicos		
Se recomienda la determinación basal de PN y/o cTn en todos los pacientes oncológicos con riesgo de DC-RTC si estos marcadores se van a determinar a lo largo del tratamiento para detectar DC-RTC.	I	C
Tabla 4 de recomendaciones sobre las modalidades de imagen cardiaca en pacientes con cáncer		
<i>General</i>		
Se recomienda la ecocardiografía como modalidad de primera línea para la evaluación de la función cardiaca en los pacientes con cáncer.	I	C
Se recomienda la ecocardiografía 3D como modalidad ecocardiográfica de elección para medir la FEVI.	I	B
Se recomienda SLG en todos los pacientes con cáncer que se sometan a ecocardiografía cuando esté disponible.	I	C
<i>Imagen cardiaca basal antes de iniciar tratamientos potencialmente cardiotoxicos</i>		
Se recomienda ETT integral basal en todos los pacientes oncológicos con riesgo de toxicidad CV alto y muy alto antes de iniciar el tratamiento del cáncer.	I	C
Tabla 5 de recomendaciones para la prevención primaria de la toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer		
Se recomienda el manejo de los FRCV de acuerdo con las indicaciones de la Guía de la ESC 2021 sobre prevención de la ECV en la práctica clínica antes, durante y después del tratamiento del cáncer.	I	C
Tabla 6 de recomendaciones para la prevención secundaria de la toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer		
Se recomienda el manejo de la ECV de acuerdo con las guías ESC correspondientes antes, durante y después del tratamiento del cáncer.	I	C
Tabla 7 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante la quimioterapia con antraciclina y en los primeros 12 meses después de la terapia		
<i>ETT</i>		
Se recomienda una ecocardiografía basal en todos los pacientes con cáncer antes de iniciar la quimioterapia con antraciclina.	I	B
En todos los adultos que reciben quimioterapia con antraciclina, se recomienda un ecocardiograma en los 12 meses posteriores a la finalización del tratamiento.	I	B
En pacientes de riesgo alto y muy alto se recomienda una ecocardiografía cada dos ciclos y en los 3 meses posteriores a la finalización del tratamiento.	I	C
<i>Biomarcadores séricos cardiacos</i>		
Se recomienda una determinación basal de PN y cTn en pacientes de riesgo alto y muy alto antes de iniciar la quimioterapia con antraciclina.	I	B
Se recomienda la monitorización de cTn y PN antes de cada ciclo durante la quimioterapia con antraciclina y a los 3 y 12 meses de la finalización del tratamiento en pacientes de riesgo alto y muy alto.	I	B

Tabla 8 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores dirigidos al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano y en los primeros 12 meses después de la terapia		
<i>ETT</i>		
Se recomienda una ecocardiografía basal antes de iniciar un tratamiento dirigido a HER2 en todos los pacientes con cáncer.	I	B
En pacientes que reciben tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes dirigidos a HER2, se recomienda una ecocardiografía cada 3 meses y en los primeros 12 meses tras la finalización del tratamiento.	I	B
En pacientes con enfermedad HER2+ metastática, se recomienda una ecocardiografía cada 3 meses durante el primer año; si el paciente permanece asintomático sin toxicidad CV, la vigilancia puede reducirse a cada 6 meses durante el tratamiento ulterior.	I	C
<i>Biomarcadores cardiacos</i>		
Se recomienda determinación basal de PN y cTn en pacientes de riesgo alto y muy alto antes de iniciar el tratamiento dirigido a HER2.	I	C
Tabla 9 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con fluoropirimidina		
Se recomienda una evaluación del riesgo CV inicial que incluya determinación de PA, ECG, perfil lipídico, cuantificación de HbA1c y SCORE2/ SCORE2-OP o equivalente antes de iniciar el tratamiento con fluoropirimidinas.	I	C
Se recomienda ecocardiograma basal en pacientes con historia de ECV sintomática antes de iniciar el tratamiento con fluoropirimidinas.	I	C
Tabla 10 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con VEGFi		
<i>Monitorización de la PA</i>		
Se recomienda la determinación de la PA en cada visita clínica para los pacientes tratados con VEGFi, bevacizumab o ramucirumab.	I	C
Se recomienda el control domiciliario diario de la PA para los pacientes tratados con VEGFi durante el primer ciclo, después de cada aumento de la dosis de VEGFi y posteriormente cada 2-3 semanas.	I	C
<i>Monitorización ECG</i>		
En pacientes tratados con VEGFi que tengan un riesgo moderado o alto de prolongación de QTc, se recomienda la monitorización QTc mensual durante los primeros 3 meses y posteriormente cada 3-6 meses.	I	C
<i>Ecocardiografía</i>		
Se recomienda una ecocardiografía basal en pacientes de riesgo alto y muy alto tratados con VEGFi o bevacizumab.	I	C
Tabla 11 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores de la tirosinasa de segunda y tercera generación del locus del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson		
Se recomienda la evaluación del riesgo CV inicial en pacientes que requieran TKI BCR-ABL de segunda y tercera generación.	I	C
Para pacientes tratados con nilotinib o ponatinib, se recomienda la evaluación del riesgo CV cada 3 meses durante el primer año y posteriormente cada 6-12 meses.	I	C
Se recomienda una ecocardiografía basal en pacientes programados para recibir dasatinib.	I	C
Tabla 12 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores de la tirosinasa de Bruton		
<i>Monitorización y manejo de la PA</i>		
Se recomienda la determinación de la PA en cada visita clínica en los pacientes tratados con inhibidores de BTK.	I	B
<i>Ecocardiografía</i>		
Se recomienda una ecocardiografía basal en los pacientes de riesgo alto programados para recibir inhibidores de BTK.	I	C
Se recomienda la ETT en todos los pacientes que desarrollen FA durante el tratamiento con inhibidores de BTK.	I	C
<i>FA</i>		
Se recomienda el cribado oportunista de FA mediante la toma del pulso o la tira de ritmo del ECG en cada visita clínica durante el tratamiento con inhibidores de BTK.	I	C
Tabla 13 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento del mieloma múltiple		
<i>Monitorización de la PA</i>		
Se recomienda la determinación de la PA en cada visita clínica en los pacientes tratados con IP.	I	C
<i>Biomarcadores séricos cardiacos</i>		
Se recomienda la determinación de PN previa al tratamiento con IP en los pacientes de riesgo alto y muy alto.	I	C
Se recomienda la determinación basal de PN y cTn y posteriormente cada 3-6 meses en los pacientes con AC-AL.	I	B

ETT		
Se recomienda una ecocardiografía basal, incluida la evaluación para AC-AL, en todos los pacientes con MM programados para recibir IP.	I	C
Profilaxis de TEV		
Se recomienda el uso de dosis terapéuticas de HBPM en los pacientes con MM y TEV previa.	I	B
Se recomienda el uso de dosis profilácticas de HBPM en los pacientes con MM y factores de riesgo relacionados con TEV (sin incluir TEV previa) al menos durante los primeros 6 meses de tratamiento.	I	A
Tabla 14 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento combinado con inhibidores de la cinasa de RAF y la MEK		
Se recomienda la monitorización de la PA en cada visita clínica y la monitorización ambulatoria semanal durante los primeros 3 meses de tratamiento y posteriormente cada mes.	I	C
En pacientes tratados con cobimetinib/vemurafenib, se recomienda un ECG a las 2 y 4 semanas del inicio del tratamiento y posteriormente cada 3 meses.	I	C
Se recomienda una ecocardiografía basal en todos los pacientes de riesgo alto y muy alto programados para recibir terapia combinada con inhibidores de RAF y MEK.	I	C
Tabla 15 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante la inmunoterapia		
Se recomienda ECG y determinación de PN y cTn en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con ICI.	I	B
Se recomienda una ecocardiografía basal en los pacientes de riesgo alto antes de iniciar el tratamiento con ICI.	I	B
Se recomienda la evaluación CV cada 6-12 meses en pacientes de riesgo alto que requieran un tratamiento prolongado (>12 meses) con ICI.	I	C
Tabla 16 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante la terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata		
Se recomienda la evaluación del riesgo CV inicial y el cálculo del riesgo de ECV fatal y no fatal a 10 años con los sistemas de puntuación SCORE2 o SCORE2-OP en los pacientes tratados con TDA sin ECV previa.	I	B
Se recomienda la ECG basal y seriada en pacientes con riesgo de prolongación QTc durante la TDA.	I	B
Se recomienda la evaluación anual del riesgo CV durante la TDA.	I	B
Tabla 17 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento endocrino para el cáncer de mama		
Se recomienda la evaluación del riesgo CV inicial y el cálculo del riesgo de ECV a 10 años fatal y no fatal con los sistemas de puntuación SCORE2 o SCORE2-OP en los pacientes con CM que reciben tratamientos endocrinos y no tienen ECV previa.	I	C
Se recomienda la evaluación anual del riesgo CV durante el tratamiento endocrino en pacientes con CM que tengan riesgo alto de episodios CV a 10 años (fatales y no fatales) según los sistemas de puntuación SCORE2/SCORE2-OP.	I	C
Tabla 18 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores de la cinasa 4/6 dependiente de ciclina		
Se recomienda la monitorización de QTc inicial y a los 14 y 28 días de tratamiento en todos los pacientes que reciban ribociclib.	I	A
Se recomienda la monitorización de QTc en los pacientes tratados con ribociclib siempre que haya un aumento de la dosis.	I	B
Tabla 19 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización durante el tratamiento con inhibidores de ALK y EGFR		
Se recomienda la evaluación del riesgo CV inicial en todos los pacientes antes del tratamiento con inhibidores de ALK e inhibidores de EGFR.	I	C
Se recomienda una ecocardiografía basal en todos los pacientes oncológicos antes de iniciar el tratamiento con osimertinib.	I	B
Tabla 20 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización de los pacientes que reciben tratamiento con CAR-T y LIT		
Se recomienda ECG y determinación basal de PN y cTn en todos los pacientes oncológicos antes de iniciar los tratamientos con CAR-T y LIT.	I	C
Se recomienda una ecocardiografía basal en los pacientes con ECV previa antes de iniciar los tratamientos con CAR-T y LIT.	I	C
Se recomienda la determinación de PN y cTn y una ecocardiografía en los pacientes que desarrollen SLC de ASTCT ≥ 2 .	I	C
Tabla 21 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización de los pacientes antes de recibir radioterapia dirigida a un volumen que incluye el corazón		
Se recomienda una evaluación del riesgo CV inicial y el cálculo del riesgo de ECV a 10 años fatal y no fatal usando los sistemas de puntuación SCORE2 o SCORE2-OP.	I	B
Tabla 22 de recomendaciones para la evaluación del riesgo inicial y la monitorización de los pacientes que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas		
Se recomienda una evaluación seriada del riesgo CV inicial, a los 3 y 12 meses y posteriormente cada año, que incluya determinación de PA, ECG, determinación lipídica y HbA1c en los pacientes con TCMH.	I	C

Se recomienda una ecocardiografía en todos los pacientes antes del TCMH.	I	C
Tabla 23 de recomendaciones para el manejo de la enfermedad cardiovascular y la toxicidad cardiovascular en pacientes que reciben tratamiento del cáncer		
Se recomienda una evaluación CV especializada para el diagnóstico y tratamiento óptimos de los pacientes oncológicos que presenten una nueva toxicidad CV durante y después del tratamiento del cáncer.	I	C
Tabla 24 de recomendaciones para el manejo de la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer durante la quimioterapia con antraciclinas		
<i>DC-RTC sintomática inducida por la quimioterapia con antraciclinas</i>		
Se recomienda el tratamiento de la IC para los pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática durante la quimioterapia con antraciclinas.	I	B
Se recomienda la interrupción de la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes que desarrollen DC-RTC grave sintomática.	I	C
Se recomienda la interrupción temporal de la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes que desarrollen DC-RTC moderada sintomática y un enfoque multidisciplinar con respecto a la decisión de reiniciar el tratamiento.	I	C
Se recomienda un enfoque multidisciplinar con respecto a interrumpir frente a continuar la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática leve ^c .	I	C
<i>DC-RTC asintomática inducida por la quimioterapia con antraciclinas</i>		
Se recomienda una interrupción temporal de la quimioterapia con antraciclinas e inicio del tratamiento de IC en los pacientes que desarrollen DC-RTC moderada o grave asintomática.	I	C
Se recomienda un abordaje multidisciplinar en cuanto a la decisión del momento de reiniciar la quimioterapia en todos los pacientes con DC-RTC moderada o grave asintomática.	I	C
Se recomienda continuar la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes asintomáticos que tengan una FEVI $\geq 50\%$ y hayan desarrollado una caída significativa en el SLG o una elevación de troponina o PN $>LSN$.	I	C
Tabla 25 de recomendaciones para el manejo de la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer con inhibidores de HER2		
<i>DC-RTC sintomática inducida por el tratamiento dirigido a HER2</i>		
Se recomienda el tratamiento de IC para los pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática de moderada a grave con FEVI $<50\%$ durante el tratamiento dirigido a HER2.	I	B
Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento dirigido a HER2 en pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática moderada o grave; la decisión de reanudar el tratamiento debe basarse en un enfoque multidisciplinar una vez que ha mejorado la función VI y se han resuelto los síntomas.	I	C
En los pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática leve, se recomienda el tratamiento de IC y un enfoque multidisciplinar con respecto a la decisión de continuar o interrumpir el tratamiento dirigido a HER2.	I	C
<i>DC-RTC asintomática inducida por el tratamiento dirigido a HER2</i>		
Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento dirigido a HER2 e iniciar el tratamiento de IC en los pacientes que desarrollen DC-RTC grave asintomática.	I	C
Se recomienda un abordaje multidisciplinar en cuanto a la decisión de reanudar el tratamiento dirigido a HER2 en los pacientes con DC-RTC asintomática grave.	I	C
Se recomienda continuar el tratamiento dirigido a HER2 en los pacientes que desarrollen DC-RTC leve (FEVI $\geq 50\%$) asintomática con una monitorización cardíaca más frecuente.	I	C
Se recomienda el tratamiento con IECA/ARA y bloqueadores beta en los pacientes que desarrollen DC-RTC moderada (FEVI 40-49%) asintomática durante el tratamiento dirigido a HER2.	I	C
Tabla 26 de recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de la miocarditis asociada con el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario		
Se recomienda la determinación de cTn, ECG e imagen CV (ecocardiografía y RMC) para diagnosticar la miocarditis asociada con ICI.	I	B
En pacientes con sospecha de miocarditis asociada con ICI, se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con ICI hasta que se pueda confirmar o descartar el diagnóstico.	I	C
Se recomienda la interrupción del tratamiento con ICI en los pacientes con miocarditis asociada con ICI confirmada.	I	C
Se recomienda la monitorización ECG continua para evaluar nuevos bloqueos AV y taquiarritmias durante la fase aguda en todos los pacientes con miocarditis sintomática asociada con ICI.	I	C
Se recomienda la instauración precoz de corticosteroides a dosis altas en los pacientes oncológicos que tengan miocarditis asociada con ICI confirmada.	I	C
Se recomienda continuar con dosis altas de corticosteroides para el tratamiento de la miocarditis asociada con ICI hasta que haya una resolución de los síntomas, disfunción sistólica VI y anomalías de la conducción, y se produzca una reducción significativa de cTn.	I	C
Se recomienda el ingreso en la UCI (nivel 3), tratamiento con metilprednisolona i.v. y tratamiento CV óptimo que incluya asistencia mecánica (cuando esté indicada) para los pacientes con miocarditis fulminante asociada con ICI ⁴ .	I	C

Se recomienda un abordaje multidisciplinar antes de reiniciar el tratamiento con ICI en pacientes seleccionados con miocarditis previa no complicada asociada con ICI.	I	C
Tabla 27 de recomendaciones para el diagnóstico y el manejo del síndrome de tako-tsubo en pacientes con cáncer		
Se recomienda la angiografía coronaria (invasiva o ACTC) para excluir SCA.	I	C
Se recomienda RMC para excluir miocarditis e IM.	I	B
No se recomiendan los fármacos que prolongan el intervalo QT durante la fase aguda de STT.	III	C
Tabla 28 de recomendaciones para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes que reciben tratamiento oncológico		
Se recomienda una estrategia invasiva en los pacientes oncológicos que presenten IAMCEST o SCASEST de riesgo alto con una esperanza de vida ≥ 6 meses.	I	B
Se recomienda una interrupción temporal del tratamiento oncológico cuando exista la sospecha de que la terapia del cáncer es una causa contribuyente.	I	C
En los pacientes oncológicos con trombocitopenia y SCA, no se recomienda el tratamiento con aspirina si las plaquetas $< 10000/\mu\text{L}$.	III	C
En los pacientes oncológicos con trombocitopenia y SCA, no se recomienda el tratamiento con clopidogrel si las plaquetas $< 30000/\mu\text{L}$, y no se recomienda el tratamiento con prasugrel o ticagrelor si las plaquetas $< 50000/\mu\text{L}$.	III	C
Tabla 29 de recomendaciones para el manejo del síndrome coronario crónico en pacientes que reciben tratamiento oncológico		
Se recomienda una duración personalizada de TAPD en los pacientes oncológicos con SCC después de la revascularización, basada en el riesgo trombotico/isquémico y hemorrágico, el tipo y estadio del cáncer y el tratamiento oncológico actual.	I	C
Tabla 30 de recomendaciones para el manejo de la valvulopatía en pacientes que reciben tratamiento oncológico		
En los pacientes oncológicos con VP grave previa, se recomienda seguir las indicaciones de la Guía ESC/EACTS para el manejo de la VP, teniendo en cuenta el pronóstico del cáncer y las preferencias del paciente.	I	C
En los pacientes oncológicos que desarrollen una VP nueva durante el tratamiento del cáncer, se recomienda seguir las indicaciones de la Guía ESC/EACTS para el manejo de la VP ⁵⁰⁷ , teniendo en cuenta el pronóstico del cáncer y las comorbilidades del paciente	I	C
Tabla 31 de recomendaciones para el manejo de la fibrilación auricular en pacientes que reciben tratamiento oncológico		
Se recomienda la anticoagulación a largo plazo para la prevención de accidentes cerebrovasculares/tromboembolia sistémica en los pacientes oncológicos con FA y un <i>score</i> CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 (hombres) o ≥ 3 (mujeres) según la Guía ESC 2020 para el diagnóstico y manejo de la FA.	I	C
Se recomienda la reevaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico durante el seguimiento en los pacientes con cáncer que tengan FA.	I	C
No se recomienda el tratamiento antiplaquetario o las HBPM profilácticas para la prevención de los accidentes cerebrovasculares o la tromboembolia sistémica en los pacientes oncológicos con FA.	III	C
Tabla 32 de recomendaciones para el manejo del intervalo QT largo corregido y las arritmias ventriculares en pacientes que reciben tratamiento oncológico		
<i>Cómo manejar la prolongación del intervalo QTc en pacientes con cáncer</i>		
Se recomienda la interrupción del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc en los pacientes que desarrollen TdP o taquiarritmias ventriculares sostenidas durante el tratamiento.	I	C
Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc en los pacientes que desarrollen QTcF ≥ 500 ms asintomático, y una monitorización ECG cada 24h hasta que se resuelva la prolongación de QTcF.	I	C
Se recomienda la suspensión inmediata de cualquier fármaco causante y la corrección de las anomalías electrolíticas y otros factores de riesgo en los pacientes con cáncer que desarrollen QTcF ≥ 500 ms.	I	C
Se recomienda una monitorización ECG semanalmente en pacientes con cáncer asintomáticos con QTcF 480-500 ms que estén recibiendo un tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc.	I	C
Se recomienda ECG de 12 derivaciones después de cualquier aumento de dosis del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc.	I	C
<i>Reinicio del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc</i>		
Se recomienda una valoración multidisciplinar antes de reiniciar el tratamiento con los fármacos que prolongan el intervalo QTc en los pacientes que hayan desarrollado una prolongación QTcF significativa, con el objeto de considerar tratamientos alternativos del cáncer.	I	C
Se recomienda la monitorización ECG semanal durante las primeras 4-6 semanas y posteriormente cada mes después de restablecer el tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc.	I	C

Tabla 33 de recomendaciones para el manejo de la hipertensión en pacientes que reciben tratamiento oncológico		
<i>General</i>		
Se recomienda un manejo terapéutico eficaz de la hipertensión arterial inducida por el tratamiento del cáncer para prevenir la interrupción del mismo y las complicaciones CV.	I	C
Se recomienda un objetivo de PA sistólica <140 mmHg y PA diastólica <90 mmHg durante el tratamiento del cáncer.	I	C
Se recomienda la evaluación del cáncer y el riesgo CV si la PA sistólica es ≥180 mmHg o la PA diastólica ≥110 mmHg, y cualquier tratamiento oncológico asociado con la hipertensión debe ser diferido o interrumpido temporalmente hasta que la PA se controle a valores <160 mmHg (sistólica) y <100 mmHg (diastólica).	I	C
<i>Tratamiento de la hipertensión arterial inducida por el tratamiento oncológico</i>		
Los IECA o ARA son los fármacos antihipertensivos de primera línea que se recomiendan para el manejo de la PA en los pacientes con cáncer.	I	B
Los BCC dihidropiridínicos se recomiendan como fármacos antihipertensivos de segunda línea para los pacientes con cáncer con PA no controlada.	I	C
Se recomienda la terapia combinada con IECA o ARA y BCC dihidropiridínico en los pacientes con cáncer con PA sistólica ≥160 mmHg y PA diastólica ≥100 mmHg.	I	C
El diltiazem y el verapamilo no están recomendados para tratar la hipertensión arterial en los pacientes con cáncer debido a sus interacciones farmacológicas.	III	C
Tabla 34 de recomendaciones para el manejo de la tromboembolia venosa en pacientes que reciben tratamiento oncológico		
Se recomienda apixabán, edoxabán o rivaroxabán para el tratamiento de la TEV sintomática o incidental en pacientes con cáncer <i>sin</i> contraindicaciones.	I	A
Se recomienda HBPM para el tratamiento de la TEV sintomática o incidental en pacientes con cáncer que tengan un recuento plaquetario >50000/μL.	I	A
<i>TEV asociada con el cateterismo</i>		
Se recomienda una duración mínima de 3 meses de tratamiento anticoagulante en los pacientes con cáncer que tengan una TEV asociada con el cateterismo, y más prolongada si el catéter permanece <i>in situ</i> .	I	C
Tabla 35 de recomendaciones para la profilaxis de la tromboembolia venosa durante el tratamiento oncológico		
Se recomienda profilaxis prolongada con HBPM durante 4 semanas después de la cirugía en pacientes con cáncer sometidos a cirugía mayor abierta o laparoscópica abdominal o pélvica que tengan un riesgo bajo de sangrado y un riesgo alto de TEV.	I	B
Está indicado el tratamiento profiláctico con HBPM para la prevención primaria de TEV en pacientes hospitalizados con cáncer o pacientes en reposo prolongado o movilidad reducida cuando no haya sangrado u otras contraindicaciones.	I	B
Se recomienda hablar con el paciente sobre los beneficios y daños relativos, el pronóstico del cáncer, el coste del fármaco y la duración del tratamiento antes de la anticoagulación profiláctica para la prevención primaria de la TEV.	I	C
Tabla 36 de recomendaciones para el manejo de la enfermedad arterial periférica durante el tratamiento oncológico		
En pacientes que desarrollan EAP sintomática nueva, se recomienda un enfoque multidisciplinar para abordar la decisión de continuar frente a interrumpir el tratamiento oncológico causante.	I	C
Tabla 37 de recomendaciones para el manejo de la hipertensión pulmonar durante el tratamiento oncológico		
Se recomienda el cateterismo derecho y la interrupción de dasatinib en los pacientes que desarrollen un aumento sintomático o asintomático de la VRT pico >3,4 m/s.	I	C
En los pacientes con HAP inducida por dasatinib confirmada o VRT pico asintomática nueva >3,4 m/s, se recomienda un inhibidor alternativo de la proteína BCR-ABL tras la recuperación de la VRT máxima a <2,8 m/s.	I	C
Tabla 38 de recomendaciones para el manejo de la enfermedad pericárdica en pacientes que reciben tratamiento oncológico		
<i>General</i>		
Se recomienda seguir las indicaciones de la Guía ESC 2015 sobre el diagnóstico y manejo de las enfermedades pericárdicas para el diagnóstico y manejo de la pericarditis aguda en los pacientes con cáncer, y es necesario consultar con el equipo multidisciplinar la decisión de interrumpir el tratamiento del cáncer.	I	C
<i>Diagnóstico y manejo de la pericarditis asociada con ICI</i>		
Se recomienda la imagen CV multimodal (ecocardiografía, RMC ± TC), ECG y determinación de biomarcadores cardiacos para confirmar el diagnóstico, evaluar las consecuencias hemodinámicas de la enfermedad pericárdica y descartar una miocarditis asociada.	I	C
Se recomienda el tratamiento con prednisolona y colchicina en los pacientes con pericarditis asociada con ICI.	I	C
Se recomienda la interrupción del tratamiento con ICI en los pacientes con pericarditis asociada con ICI confirmada que tengan un derrame pericárdico de moderado a grave.	I	C

Se recomienda la consulta multidisciplinaria antes de reiniciar el tratamiento con ICI.	I	C
Tabla 39 de recomendaciones para la evaluación del riesgo cardiovascular al finalizar el tratamiento del cáncer		
Se recomienda educar y dar apoyo a los pacientes oncológicos para que puedan escoger hábitos de vida adecuados y saludables.	I	C
Se recomienda educar a los pacientes oncológicos para que puedan reconocer los signos y síntomas tempranos de ECV.	I	C
Se recomienda la evaluación de los FRCV durante el primer año después del tratamiento oncológico y posteriormente de acuerdo con las indicaciones de la Guía ESC 2021 sobre prevención de la ECV en la práctica clínica.	I	B
En los pacientes asintomáticos de riesgo alto, se recomienda la ecocardiografía y la determinación de biomarcadores séricos cardiacos a los 3 y 12 meses de la finalización del tratamiento oncológico.	I	B
Se recomienda la derivación a cardiología de los pacientes oncológicos que desarrollen síntomas cardiacos nuevos o anomalías nuevas en la ecocardiografía y/o biomarcadores séricos cardiacos al final de la evaluación del tratamiento.	I	C
Se recomienda continuar la medicación cardiaca a largo plazo en pacientes que desarrollen DC-RTC durante el tratamiento del cáncer.	I	C
Se recomienda seguimiento CV y optimización del tratamiento en pacientes que desarrollen hipertensión mediada por TKI durante el tratamiento del cáncer.	I	C
Se recomienda seguimiento CV y optimización del tratamiento en pacientes que desarrollen toxicidad vascular durante el tratamiento del cáncer.	I	C
Se recomienda seguimiento ECG en pacientes que desarrollen alargamiento del intervalo QT o SQTl durante el tratamiento del cáncer.	I	C
Tabla 40 de recomendaciones para la vigilancia cardiovascular en adultos asintomáticos supervivientes al cáncer infantil y adolescente		
Se recomienda educar a los adultos que son SC infantil y adolescente tratados con antraciclinas, mitoxantrona y/o RT dirigida a un volumen que incluye el corazón, así como a los responsables de su atención médica, sobre su mayor riesgo CV.	I	B
Se recomienda el cribado anual de FRCV modificables en adultos SC infantil y adolescente tratados con antraciclinas, mitoxantrona y/o RT dirigida a un volumen que incluye el corazón.	I	C
Se recomienda la evaluación CV en mujeres SC infantil y adolescente antes del embarazo o en el primer trimestre del mismo.	I	C
Tabla 41 de recomendaciones para la vigilancia cardiovascular en adultos asintomáticos supervivientes al cáncer		
Se recomienda la evaluación anual del riesgo CV, incluyendo ECG y PN, y el manejo de los FRCV, en SC que han sido tratados con fármacos oncológicos potencialmente cardiotoxicos o RT.	I	B
Se recomienda la reestratificación del riesgo de toxicidad CV a los 5 años del tratamiento oncológico para organizar el seguimiento a largo plazo.	I	C
Tabla 42 de recomendaciones para adultos supervivientes al cáncer que desarrollan disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer tardíamente tras recibir la terapia cardiotoxicas		
Se recomienda el tratamiento con IECA/ARA y/o bloqueadores beta en adultos SC con DC-RTC asintomática moderada.	I	C
Tabla 43 de recomendaciones para adultos supervivientes al cáncer con enfermedad coronaria		
<i>EAC asintomática inducida por radiación y detectada durante la vigilancia</i>		
Se recomienda una prueba de esfuerzo no invasiva en SC asintomáticos con EAC nueva moderada o grave inducida por radiación y detectada por ACTC para guiar el manejo de la isquemia.	I	C
Se recomienda consultar con EMD para la toma de decisiones clínicas en los pacientes con EAC inducida por radiación e isquemia inducible o EAC grave de la descendente anterior izquierda.	I	C
<i>EAC sintomática</i>		
Se recomienda la evaluación prequirúrgica de la viabilidad de AMII y AMID, el acceso venoso y la cicatrización de heridas esternales en SC con EAC inducida por radiación cuando se considere CABG.	I	C
Tabla 44 de recomendaciones para adultos supervivientes al cáncer con valvulopatía		
Se recomienda enfoque EMD para valorar y definir el riesgo quirúrgico en SC con VP grave.	I	C
Tabla 46 de recomendaciones para el seguimiento cardiovascular durante el embarazo en supervivientes al cáncer		
En mujeres SC de riesgo alto, se recomienda asesoramiento y manejo antes del embarazo, durante el mismo y cuando se acerca el momento del parto por parte del equipo cardiaco multidisciplinario del embarazo.	I	C
Se recomienda una evaluación CV inicial que incluya historia clínica, exploración, ECG, PN y ecocardiografía en mujeres SC con historia de DC-RTC que estén considerando quedarse embarazadas.	I	C
Se recomienda una evaluación CV que incluya ecocardiografía a las 12 semanas de gestación en mujeres SC que tengan riesgo alto o hayan recibido tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxicos y no hayan tenido una evaluación CV inicial.	I	C

Tabla 47 de recomendaciones para la evaluación y la monitorización cardiovascular de mujeres embarazadas con cáncer		
Se recomienda el manejo por parte de un EMD experto (el equipo cardiaco del embarazo) en un centro con experiencia para las mujeres embarazadas con cáncer que precisen tratamiento oncológico cardiotóxico.	I	C
Se recomienda una evaluación cardiaca previa al tratamiento oncológico cardiotóxico en mujeres embarazadas que incluya historia clínica, exploración, ECG y ecocardiografía.	I	C
Tabla 48 de recomendaciones para la valvulopatía carcinoide		
Se recomienda la ecocardiografía para la detección de afectación cardiaca carcinoide en todos los pacientes con síndrome carcinoide y concentración elevada de NP y/o signos clínicos de cardiopatía carcinoide, y para la vigilancia cada 3 o 6 meses dependiendo de la gravedad de la afectación cardiaca y el estado clínico.	I	B
Se recomienda la valoración con EMD para un manejo médico óptimo dirigido a prevenir la crisis carcinoide antes de cualquier procedimiento cardiaco invasivo o quirúrgico.	I	C
Se recomienda la cirugía de sustitución valvular en pacientes sintomáticos con VP carcinoide tricuspídea o pulmonar grave que tengan una esperanza de vida ≥ 12 meses.	I	C
Se recomienda la sustitución valvular o la cirugía reparativa en pacientes sintomáticos con VP carcinoide mitral o aórtica severa que tengan una esperanza de vida ≥ 12 meses.	I	C
Tabla 49 de recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de la amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras		
Se recomienda ecocardiografía y determinación de PN y cTn para el diagnóstico de AC-AL en pacientes con discrasia de células plasmáticas.	I	B
Se recomienda RMC en pacientes con sospecha de AC-AL.	I	A
Tabla 50 de recomendaciones para la estratificación del riesgo y la monitorización de los pacientes con dispositivos cardiacos implantables que se someten a radioterapia		
Se recomienda una estratificación del riesgo que incluya la planificación del tipo y la energía de radiación, la dosis dirigida al dispositivo cardiaco implantable así como el tipo de dispositivo del paciente y su dependencia al mismo, antes de iniciar el tratamiento.	I	C
En los pacientes que se someten a RT, se recomienda una revisión del dispositivo cardiaco implantable antes y después de completar la RT y durante la misma, de acuerdo con el riesgo individual.	I	C
En los pacientes portadores de dispositivos cardiacos implantables que se someten a RT y tengan un riesgo alto de arritmia y/o malfuncionamiento del dispositivo, se recomienda monitorización ECG y/o oximetría de pulso durante cada sesión de RT.	I	C

3D, tridimensional; AC-AL, amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras; ACTC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; ALK, cinasa de linfoma anaplásico; AMID, arteria mamaria interna derecha; AMIi, arteria mamaria interna izquierda; ARA, antagonista del receptor de la angiotensina II; ASTCT, *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*; AV, auriculoventricular; BCC, bloqueadores de los canales de calcio; BCR-ABL, locus del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción-Abelson; BTK, tirosinquinasa de Bruton; CABG, cirugía de revascularización coronaria; CAR-T, células T con receptores quiméricos de antígenos; CHA2DS2-VASc, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 (2 puntos), diabetes *mellitus*, accidente cerebrovascular (2 puntos)–enfermedad vascular, edad 65–74, sexo (mujer); CM, cáncer de mama; cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer; EAC, enfermedad arterial coronaria; EACTS, *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*; EAP, enfermedad arterial periférica; ECG, electrocardiograma; ECV, enfermedad cardiovascular; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; EMD, equipo multidisciplinar; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; ETT, ecocardiografía transtorácica; FA, fibrilación auricular; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HAP, hipertensión arterial pulmonar; HbA1c, glucohemoglobina; HBPM, heparinas de bajo peso molecular; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IC, insuficiencia cardiaca; ICI, inhibidores del punto de control inmunitario; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM, infarto de miocardio; IAMCEST, infarto de miocardio con elevación del segmento ST; IP, inhibidores del proteasoma; i.v., intravenoso; LIT, linfocitos infiltrantes del tumor; LSN, límite superior de la normalidad; MEK, cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno; MM, mieloma múltiple; PA, presión arterial; PN, péptidos natriuréticos; QTc, intervalo QT corregido; QTcf, intervalo QT corregido usando la fórmula de Fridericia; RAF, fibrosarcoma de crecimiento acelerado; RMC, resonancia magnética cardiaca; RT, radioterapia; SC, supervivientes al cáncer; SCA, síndrome coronario agudo; SCASEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCC, síndrome coronario crónico; SCORE2, *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; SCORE2-OP, *Systematic Coronary Risk Estimation 2- Older Persons*; SLC, síndrome de liberación de citocinas; SLC, *strain* longitudinal global; SQTl, síndrome de QT largo; STT, síndrome de *tako-tsubo*; TAPD, tratamiento antiagregante plaquetario doble; TC, tomografía computarizada; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas; TDA, terapia de privación de andrógenos; TdP, *torsade de pointes*; TEV, tromboembolia venosa; TKI, inhibidores de la tirosinquinasa; UCI, unidad de cuidados intensivos; VEGFi, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular; VI, ventricular izquierdo; VP, valvulopatía; VRT, velocidad de regurgitación tricuspídea.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

16. INDICADORES DE CALIDAD EN CARDIO-ONCOLOGÍA

Los indicadores de calidad (QI) son herramientas que pueden usarse para evaluar la calidad de la atención, incluidos los aspectos estructurales, de procesos y resultados clínicos⁸³⁵. También pueden servir como un mecanismo para aumentar la adherencia a las recomendaciones de las guías, a través de iniciativas asociadas de mejora de la calidad y la evaluación comparativa de los respon-

sables de los cuidados^{836,837}. Debido a ello, las autoridades sanitarias, las organizaciones profesionales, las agencias financiadoras y el público reconocen cada vez más el papel de los QI en la mejora de la atención y los resultados de las ECV⁸³⁵. La ESC comprende la necesidad de medir e informar sobre la calidad y los resultados de la atención CV, y ha establecido métodos para el desarrollo de QI que permitan cuantificar la atención y los resultados de la ECV⁸³⁵. Estos métodos se utilizaron para desarrollar QI pertinentes a la

cardio-oncología en paralelo con la redacción de la presente guía y mediante la colaboración con representantes de pacientes y expertos en el campo. Los QI, junto con sus especificaciones de medición y proceso de desarrollo, se publicarán por separado.

17. DATOS COMPLEMENTARIOS

Los Datos Complementarios están disponibles en la página web de la *European Heart Journal*.

18. DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

No se han generado ni analizado nuevos datos en apoyo a esta investigación.

19. INFORMACIÓN SOBRE LOS AUTORES

Autores/Afiliaciones de los miembros del Grupo de Trabajo:

Liam S. Couch, King's College London BHF Centre, the Rayne Institute, St Thomas' Hospital, King's College London, Londres, Reino Unido; Riccardo Asteggiano, Cardiology, LARC (Laboratorio Analisi Ricerca Clinica), Turín, Italia, y School of Medicine, Insubria University, Varese, Italia; Marianne C. Aznar, Division of Cancer Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, Reino Unido; Jutta Bergler-Klein, Department of Cardiology, Medical University of Vienna, Viena, Austria; Giuseppe Boriani, Cardiology Division, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena y Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Módena, Italia; Daniela Cardinale, Cardioncology Unit, European Institute of Oncology—I.R.C.C.S., Milán, Italia; Raul Cordoba, Department of Hematology, Fundación Jiménez Díaz University Hospital, Madrid, España, y Cancer Research Group, Health Research Institute IIS-FJD, Madrid, España; Bernard Cosyns, Cardiology, Centrum voor Hart en Vaatziekten (CHVZ), Universitair Ziekenhuis Brussel (UZB), Bruselas, Bélgica, y In Vivo Molecular and Cellular (ICMI) Center, Vrij Universiteit Brussel, Bruselas, Bélgica; David J. Cutter, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, Reino Unido, y Oxford Cancer Centre, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, Reino Unido; Evandro de Azambuja, Medical Oncology Department, Institut Jules Bordet, Bruselas, Bélgica; Rudolf A. de Boer, Cardiology, University Medical Center Groningen, Groninga, Países Bajos; Susan F. Dent, Department of Medicine, Duke Cancer Institute, Durham, NC, Estados Unidos; Dimitrios Farmakis, Medical School, University of Cyprus, Nicosia, Chipre; Sofie A. Gevaert, Cardiology, Ghent University Hospital, Gante, Bélgica; Diana A. Gorog, Postgraduate Medicine, University of Hertfordshire, Hatfield, Reino Unido, y National Heart and Lung Institute, Imperial College, Londres, Reino Unido, y Cardiology Department, East and North Hertfordshire NHS Trust, Stevenage, Reino Unido; Joerg Herrmann, Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, MN, Estados Unidos; Daniel Lenihan, Cardio-Oncology, International Cardio-Oncology Society, Tampa, FL, Estados Unidos y Cardiology, Saint Francis Healthcare, Cape Girardeau, MO, Estados Unidos; Javid Moslehi, Section of Cardio-Oncology & Immunology, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco (UCSF), San Francisco, CA,

Estados Unidos; Brenda Moura, Cardiology Department, Armed Forces Hospital, Porto, Portugal y Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal; Sonja S. Salinger, Clinic for Cardiovascular Disease, University Clinical Center, Nis, Serbia, y Medical Faculty, University of Nis, Nis, Serbia; Richard Stephens (Reino Unido), Foro de Pacientes de la ESC, Sophia Antipolis, Francia; Thomas M. Suter, Department of Cardiology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Berna, Suiza; Sebastian Szmít, Department of Pulmonary Circulation, Thromboembolic Diseases and Cardiology, Centre of Postgraduate Medical Education, Otwock, Polonia, y Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Transfusion Medicine, Varsovia, Polonia; Juan Tamargo, Pharmacology and Toxicology, Universidad Complutense, Madrid, España; Paaladinesh Thavendiranathan, Department of Medicine, Division of Cardiology, Ted Rogers Program in Cardiotoxicity Prevention, Peter Munk Cardiac Center, Toronto General Hospital, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canadá; Carlo G. Tocchetti, Cardio-Oncology Unit, Department of Translational Medical Sciences, Federico II University, Nápoles, Italia, y Center for Basic and Clinical Immunology Research (CISI), Federico II University, Nápoles, Italia y Interdepartmental Center for Clinical and Translational Research (CIRCET), Federico II University, Nápoles, Italia; Peter van der Meer, Cardiology, University Medical Center Groningen, Groninga, Países Bajos; Helena J.H. van der Pal, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Países Bajos.

20. APÉNDICE

El Grupo de Documentos Científicos de la ESC incluye los Revisores del documento y las Sociedades Cardíacas Nacionales de la ESC.

Revisores del documento: Patrizio Lancellotti (Coordinador de Revisión de CPG) (Bélgica), Franck Thuny (Coordinador de Revisión de CPG) (Francia), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyns (Francia), Berthe Aleman (Países Bajos), Joachim Alexandre (Francia), Ana Barac (Estados Unidos), Michael A. Borger (Alemania), Ruben Casado-Arroyo (Bélgica), Jennifer Cautela (Francia), Jolanta Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croacia), Alain Cohen-Solal (Francia), Kreena Dhiman (Reino Unido), Stéphane Ederhy (Francia), Thor Edvardsen (Noruega), Laurent Fauchier (Francia), Michael Fradley (Estados Unidos), Julia Grapsa (Reino Unido), Sigrun Halvorsen (Noruega), Michael Heuser (Alemania), Marc Humbert (Francia), Tiny Jaarsma (Suecia), Thomas Kahan (Suecia), Aleksandra Konradi (Rusia), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), Dipak Kotecha (Reino Unido), Bonnie Ky (Estados Unidos), Ulf Landmesser (Alemania), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (República Checa), Gregory Y.H. Lip (Reino Unido), Maja-Lisa Løchen (Noruega), Katarzyna Malaczynska-Rajpold (Reino Unido), Marco Metra (Italia), Richard Mindham (Reino Unido), Marie Moonen (Bélgica), Tomas G. Neilan (Estados Unidos), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Anna-Sonia Petronio (Italia), Eva Prescott (Dinamarca), Amina Rakisheva (Kazajstán), Joe-Elie Salem (Francia), Gianluigi Savarese (Suecia), Marta Sitges (España), Jurrien ten Berg (Países Bajos), Rhian M. Touyz (Canadá/Reino Unido), Agnieszka Tycinska (Polonia), Matthias Wilhelm (Suiza) y José Luis Zamorano (España).

Sociedades Cardíacas Nacionales de la ESC que han participado activamente en el proceso de revisión de la Guía ESC 2022 sobre cardio-oncología: Algeria: Algerian Society of Cardiology, Nadia

Laredj; Armenia: Armenian Cardiologists Association, Parounak Zelveian; Austria: Austrian Society of Cardiology, Peter P. Rainer; Azerbaiyán: Azerbaijan Society of Cardiology, Fuad Samadov; Bielorrusia: Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Uladzimir Andrushchuk; Bélgica: Belgian Society of Cardiology, Bernhard L. Gerber; Bosnia-Herzegovina: Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Mirsad Selimović; Bulgaria: Bulgarian Society of Cardiology, Elena Kinova; Croacia: Croatian Cardiac Society, Jure Samardžić; Chipre: Cyprus Society of Cardiology, Evagoras Economides; República Checa: Czech Society of Cardiology, Radek Pudil; Dinamarca: Danish Society of Cardiology, Kirsten M. Nielsen; Egipto: Egyptian Society of Cardiology, Tarek A. Kafafy; Estonia: Estonian Society of Cardiology, Riina Vettus; Finlandia: Finnish Cardiac Society, Suvi Tuohinen; Francia: French Society of Cardiology, Stéphane Ederhy; Georgia: Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; Alemania: German Cardiac Society, Tienush Rassaf; Grecia: Hellenic Society of Cardiology, Alexandros Briasoulis; Hungría: Hungarian Society of Cardiology, Dániel Czuriga; Islandia: Icelandic Society of Cardiology, Karl K. Andersen; Irlanda: Irish Cardiac Society, Yvonne Smyth; Israel: Israel Heart Society, Zaza Iakobishvili; Italia: Italian Federation of Cardiology, Iris Parrini; Kazajstán: Association of Cardiologists of Kazakhstan, Amina Rakisheva; República de Kosovo: Kosovo Society of Cardiology, Edita Pllana Pruthi; Kirguistán: Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; Letonia: Latvian Society of Cardiology, Oskars Kalejs; Líbano: Lebanese Society of Cardiology, Hadi Skouri; Libia: Libyan Cardiac Society, Hisham Benlamin; Lituania: Lithuanian Society of Cardiology, Diana Žaliaduonytė; Luxemburgo: Luxembourg Society of Cardiology, Alessandra Iovino; Malta: Maltese Cardiac Society, Alice M. Moore; República de Moldavia: Moldavian Society of Cardiology, Daniela Bursacovschi; Marruecos: Moroccan Society of Cardiology, Aatif Benyass; Países Bajos: Netherlands Society of Cardiology, Olivier Manintveld; Macedonia del Norte: North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; Noruega: Norwegian Society of Cardiology, Geeta Gulati; Polonia: Polish Cardiac Society, Przemysław Leszek; Portugal: Portuguese Society of Cardiology, Manuela Fiuza; Rumanía: Romanian Society of Cardiology, Ruxandra Jurcut; Rusia: Russian Society of Cardiology, Yury Vasyuk; San Marino: San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; Serbia: Cardiology Society of Serbia, Dragan Simic; Eslovaquia: Slovak Society of Cardiology, Miroslav Slanina; Eslovenia: Slovenian Society of Cardiology, Luka Lipar; España: Spanish Society of Cardiology, Ana Martin-Garcia; Suecia: Swedish Society of Cardiology, Laila Hübbert; Suiza: Swiss Society of Cardiology, Reto Kurmann; Siria: Syrian Cardiovascular Association, Ahmad Alayed; Túnez: Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Leila Abid; Turquía: Turkish Society of Cardiology, Cafer Zorkun; Ucrania: Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay; Reino Unido (Gran Bretaña e Irlanda del Norte): British Cardiovascular Society, Charlotte Manisty; Uzbekistán: Association of Cardiologists of Uzbekistan, Nigora Srojidinova.

Comité de la ESC para la Práctica de las guías (CPG): Colin Baigent (Moderador) (Reino Unido), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Sotiris Antoniou (Reino Unido), Elena Arbelo (España), Riccardo Asteggiano (Italia), Andreas Baumbach (Reino Unido), Michael A. Borger (Alemania), Jelena Čelutkienė (Lituania), Maja Cikes (Croacia), Jean-Philippe Collet (Francia), Volkmar Falk (Alemania), Laurent Fauchier (Francia), Chris P. Gale (Reino Unido), Sigrun Halvorsen (Noruega), Bernard Jung (Francia), Tiny Jaarsma (Suecia), Aleksandra Konradi (Rusia), Konstantinos C. Koskinas

(Suiza), Dipak Kotecha (Reino Unido), Ulf Landmesser (Alemania), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (República Checa), Maja-Lisa Løchen (Noruega), Richard Mindham (Reino Unido), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Eva Prescott (Dinamarca), Amina Rakisheva (Kazajstán), Marta Sitges (España), Rhian M. Touyz (Canadá/ Reino Unido).

21. BIBLIOGRAFÍA

1. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:280–299.
2. 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.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–249.
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768–2801.
5. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van Der Meer P, et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;40:1756–1763.
6. Michel G, Mulder RL, van der Pal HJH, Skinner R, Bárdi E, Brown MC, et al. Evidence-based recommendations for the organization of long-term follow-up care for childhood and adolescent cancer survivors: a report from the PanCareSurFup Guidelines Working Group. *J Cancer Surviv* 2019;13:759–772.
7. 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:e123–e136.
8. van Kalsbeek RJ, Mulder RLRL, Skinner R, Kremer LCMCM. The concept of cancer survivorship and models for long-term follow-up. *Front Horm Res* 2021;54:1–15.
9. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:474–502.
10. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol* 2020;17: 503–522.
11. 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:e997–e1012.
12. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945–1960.

13. Battisti NML, Andres MS, Lee KA, Ramalingam S, Nash T, Mappouridou S, et al. Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2021;188:149–163.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
15. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, Saenger AK, Olson KN, Apple FS. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1819–1824.
16. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, et al. Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1540–1549.
17. Delombaerde D, Vervloet D, Franssen C, Croes L, Gremontprez F, Prenen H, et al. Clinical implications of isolated troponinemia following immune checkpoint inhibitor therapy. *ESMO Open* 2021;6:100216.
18. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3158–3176.
19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–3337.
20. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003264.
21. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2017;35:893–911.
22. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171–190.
23. Rossello X, Dorresteijn JAN, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;18:534–544.
24. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Ewer MS, 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.
25. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000472.
26. Rushton M, Johnson C, Dent S. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: testing a clinical risk score in a real-world cardio-oncology population. *Curr Oncol* 2017;24: 176–180.
27. Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, Chang J, Gelmon K, Sandor D, et al. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:443–450.
28. Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu J V, et al. Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3913–3920.
29. Kang Y, Assuncao BL, Denduluri S, McCurdy S, Luger S, Lefebvre B, et al. Symptomatic heart failure in acute leukemia patients treated with anthracyclines. *JACC CardioOncology* 2019;1:208–217.
30. Martín García A, Mitroi C, Mazón Ramos P, García Sanz R, Virizueta JA, Arenas M, et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AECC, and AECC. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2021;74:438–448.
31. Caro-Codón J, López-Fernández T, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Rodríguez IR, Gómez Prieto P, et al. Cardiovascular risk factors during cancer treatment. Prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOTOX registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(6):859–868.
32. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, Van Der Pal HJH, Van Dalen EC, et al. Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. *JAMA Oncol* 2019;5:864–871.
33. 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;20:1721–1731.
34. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation* 2016;133:1104–1114.
35. Caocci G, Mulas O, Abruzzese E, Luciano L, Iurlo A, Attolico I, et al. Arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life practice are predicted by the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart. *Hematol Oncol* 2019;37:296–302.
36. Libby P, Sidlow R, Lin AE, Gupta D, Jones LW, Moslehi J, et al. Clonal hematopoiesis: crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:567–577.
37. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, Lunde IG, Wakimoto H, Smith AM, et al. Genetic variants associated with cancer therapy-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2019;140:31–41.
38. Bhatia S. Genetics of anthracycline cardiomyopathy in cancer survivors. *JACC CardioOncology* 2020;2:539–552.
39. Katzke VA, Kaaks R, Kühn T. Lifestyle and cancer risk. *Cancer J* 2015;21:104–
40. Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Sharopov F, Docea AO, Karaca AC, Sharifi-Rad M, et al. Diet, lifestyle and cardiovascular diseases: linking pathophysiology to cardioprotective effects of natural bioactive compounds. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:2326.

41. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA, et al. Outdoor air pollution and cancer: an overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin* 2020;70:460–479.
42. Lind PM, Lind L. Are persistent organic pollutants linked to lipid abnormalities, atherosclerosis and cardiovascular disease? A review. *J Lipid Atheroscler* 2020;9:334–348.
43. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2290–2309.
44. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:341–355.
45. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007724.
46. Curigliano G, Spitaleri G, Fingert HJ, de Braud F, Sessa C, Loh E, et al. Drug-induced QTc interval prolongation: a proposal towards an efficient and safe anticancer drug development. *Eur J Cancer* 2008;44:494–500.
47. Viganego F, Singh R, Fradley MG. Arrhythmias and other electrophysiology issues in cancer patients receiving chemotherapy or radiation. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:52.
48. Curigliano G, Spitaleri G, De Braud F, Cardinale D, Cipolla C, Civelli M, et al. QTc prolongation assessment in anticancer drug development: clinical and methodological issues. *Ecanermedscience* 2009;3:130.
49. Salem J-E, Nguyen LS, Moslehi JJ, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Roden DM, et al. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *Eur Heart J* 2021;42:3915–3928.
50. Lentz R, Feinglass J, Ma S, Akhter N. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment. *Leuk Lymphoma* 2019;60:1447–1453.
51. Mato AR, Clasen S, Pickens P, Gashonia L, Rhodes J, Svoboda J, et al. Left atrial abnormality (LAA) as a predictor of ibrutinib-associated atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Biol Ther* 2018;19:1–2.
52. Singla A, Hogan WJ, Ansell SM, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1233–1237.
53. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1966–1983.
54. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:1504–1524.
55. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2020;22:350–361.
56. 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;30:1042–1049.
57. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145–153.
58. Xue K, Gu JJ, Zhang Q, Liu X, Wang J, Li XQ, et al. Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: results from a randomized prospective clinical trial. *Oncotarget* 2016;7:32519–32531.
59. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749–2754.
60. Putt M, Hahn VS, Januzzi JL, Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Clin Chem* 2015;61:1164–1172.
61. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910–3916.
62. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, et al. Role of troponins I and T and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer receiving trastuzumab: a herceptin adjuvant study cardiac marker substudy. *J Clin Oncol* 2017;35:878–884.
63. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715–731.
64. Feola M, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G, et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol* 2011;148:194–198.
65. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, Smith AM, Sheline K, McDonald C, et al. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014708.
66. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, Dahm CN, Gupta DK, Du L, et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2019;37:1946–1955.
67. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart* 2015;101:1874–1880.
68. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J* 2020;41:1720–1729.

69. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 809–816.
70. Gioffré S, Chiesa M, Cardinale DM, Ricci V, Vavassori C, Cipolla CM, et al. Circulating microRNAs as potential predictors of anthracycline-induced troponin elevation in breast cancer patients: diverging effects of doxorubicin and epirubicin. *J Clin Med* 2020;9:1418.
71. Beer LA, Kossenkov AV, Liu Q, Luning Prak E, Domchek S, Speicher DW, et al. Baseline immunoglobulin e levels as a marker of doxorubicin and trastuzumab-associated cardiac dysfunction. *Circ Res* 2016;119:1135–1144.
72. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multi-modality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1173–1186.
73. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301–1310.
74. De Azambuja E, Procter MJ, Van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the herceptin adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 2014;32: 2159–2165.
75. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: A balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:930–936.
76. Zhang KW, Finkelman BS, Culati G, Narayan HK, Upshaw J, Narayan V, et al. Abnormalities in 3-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1059–1068.
77. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–270.
78. 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.
79. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59: 1799–1808.
80. Hoffmann R, Barletta G, Von Bardeleben S, Vanoverschelde JL, Kasprzak J, Greis C, et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:292–301.
81. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2009;30:98–106.
82. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31: 241–274.
83. Houbois CP, Nolan M, Somerset E, Shalmon T, Esmailzadeh M, Lamacie MM, et al. Serial cardiovascular magnetic resonance strain measurements to identify cardiotoxicity in breast cancer: comparison with echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:962–974.
84. Dobbin SJH, Mangion K, Berry C, Roditi G, Basak S, Sourbron S, et al. Cardiotoxicity and myocardial hypoperfusion associated with anti-vascular endothelial growth factor therapies: prospective cardiac magnetic resonance imaging in patients with cancer. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1276–1277.
85. 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.
86. Čelutkienė J, Plymen CM, Flachskampf FA, de Boer RA, Grapsa J, Manka R, et al. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1615–1633.
87. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;100:1673–1680.
88. Baron T, Berglund L, Hedin EM, Flachskampf FA. Test–retest reliability of new and conventional echocardiographic parameters of left ventricular systolic function. *Clin Res Cardiol* 2019;108:355–365.
89. Lambert J, Lamacie M, Thampinathan B, Altaba MA, Esmailzadeh M, Nolan M, et al. Variability in echocardiography and MRI for detection of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart* 2020;106:817–823.
90. Thavendiranathan P, Negishi T, Coté MA, Penicka M, Massey R, Cho GY, et al. Single versus standard multiview assessment of global longitudinal strain for the diagnosis of cardiotoxicity during cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11:1109–1118.
91. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:324–331.
92. 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;63:2751–2768.
93. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of prognostic value of

- left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019;4:1007–1018.
94. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–1093.
95. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü 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.e2.
96. Narayan HK, French B, Khan AM, Plappert T, Hyman D, Bajulaiye A, et al. Noninvasive measures of ventricular–arterial coupling and circumferential strain predict cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1131–1141.
97. Nagiub M, Nixon JV, Kontos MC. Ability of nonstrain diastolic parameters to predict doxorubicin-induced cardiomyopathy: a systematic review with meta-analysis. *Cardiol Rev* 2018;26:29–34.
98. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, Smith AM, Narayan HK, Arndt L, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:198–210.
99. Phillips WJ, Johnson C, Law A, Turek M, Small AR, Dent S, et al. Comparison of Framingham risk score and chest-CT identified coronary artery calcification in breast cancer patients to predict cardiovascular events. *Int J Cardiol* 2019;289:138–143.
100. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41: 407–477.
101. Lopez-Mattei JC, Yang EH, Ferencik M, Baldassarre LA, Dent S, Budoff MJ. Cardiac computed tomography in cardio-oncology: JACC: CardioOncology primer. *Cardio Oncol* 2021;3:635–649.
102. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:392–401.
103. Esmailzadeh M, Fresno CMU, Somerset E, Shalmon T, Amir E, Fan CPS, et al. A combined echocardiography approach for the diagnosis of cancer therapy-related cardiac dysfunction in women with early-stage breast cancer. *JAMA Cardiol* 2022;7: 330–340.
104. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early non-invasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:877–885.
105. Giusca S, Korosoglou G, Montenbruck M, Geršak B, Schwarz AK, Esch S, et al. Multiparametric early detection and prediction of cardiotoxicity using myocardial strain, T1 and T2 mapping, and biochemical markers: a longitudinal cardiac resonance imaging study during 2 years of follow-up. *Circ Cardiovasc Imaging* 2021;14:e012459.
106. Dhir V, Yan AT, Nisenbaum R, Sloninko J, Connelly KA, Barfett J, et al. Assessment of left ventricular function by CMR versus MUGA scans in breast cancer patients receiving trastuzumab: a prospective observational study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:2085–2093.
107. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2010;28:3429–3436.
108. Huang H, Nijjar PS, Misialek JR, Blaes A, Derrico NP, Kazmirczak F, et al. Accuracy of left ventricular ejection fraction by contemporary multiple gated acquisition scanning in patients with cancer: comparison with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:34.
109. Hoppeler H, Weibel ER. Limits for oxygen and substrate transport in mammals. *J Exp Biol* 1998;201:1051–1064.
110. Kaminsky LA, Imboden MT, Arena R, Myers J. Reference standards for cardiorespiratory fitness measured with cardiopulmonary exercise testing using cycle ergometry: data from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND) registry. *Mayo Clin Proc* 2017;92:228–233.
111. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, Finch WH, Bishop DL, Kaminsky LA. Cardiorespiratory fitness and mortality in healthy men and women. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2283–2292.
112. Jetté M, Sidney K, Blümchen G. Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol* 1990;13: 555–565.
113. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e653–e699.
114. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26:272–278.
115. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, et al. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation* 2011;123:1377–1383.
116. Holtermann A, Marott JL, Gyntelberg F, Søgaard K, Mortensen OS, Prescott E, et al. Self-reported cardiorespiratory fitness: prediction and classification of risk of cardiovascular disease mortality and longevity—a prospective investigation in the Copenhagen City Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001495.
117. Stamatakis E, Hamer M, O'Donovan G, Batty GD, Kivimaki M. A non-exercise testing method for estimating cardiorespiratory fitness: associations with all-cause and cardiovascular mortality in a pooled analysis of eight population-based cohorts. *Eur Heart J* 2013;34:750–758.
118. Wickramasinghe CD, Ayers CR, Das S, De Lemos JA, Willis BL, Berry JD. Prediction of 30-year risk for cardiovascular mortality by fitness and risk factor levels: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7: 597–602.
119. Fardman A, Banschick GD, Rabia R, Percik R, Fourey D, Segev S, et al. Cardiorespiratory fitness and survival following cancer diagnosis. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1242–1249.
120. Groarke JD, Payne DL, Claggett B, Mehra MR, Gong J, Caron J, et al. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020;6:315–322.
121. Jones LM, Stoner L, Brown C, Baldi JC, McLaren B. Cardiorespiratory fitness predicts cardiovascular health in breast

- cancer survivors, independent of body composition, age and time post-treatment completion. *Breast Cancer* 2019;26: 729–737.
122. Ha D, Mazzone PJ, Ries AL, Malhotra A, Fuster M. The utility of exercise testing in patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:1397–1410.
123. West MA, Lythgoe D, Barben CP, Noble L, Kemp GJ, Jack S, et al. Cardiopulmonary exercise variables are associated with postoperative morbidity after major colonic surgery: a prospective blinded observational study. *Br J Anaesth* 2014;112:665–671.
124. West MA, Parry MG, Lythgoe D, Barben CP, Kemp GJ, Grocott MPW, et al. Cardiopulmonary exercise testing for the prediction of morbidity risk after rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2014;101:1166–1172.
125. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing noncardiac surgery. *Eur Heart J* 2022;43:3826–3924.
126. Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, Rassekh SR, Li Y, Lee JW, et al. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nat Genet* 2015;47:1079–1084.
127. Blanco JG, Sun CL, Landier W, Chen L, Esparza-Duran D, Leisenring W, et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:1415–1421.
128. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, Schlüter G, Schmidt A, Rosenberger A, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005;112: 3754–3762.
129. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016; 375:1749–1755.
130. European Society of Cardiology. *ESC CardioMed*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2018.
131. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med* 2016;375:1457–1467.
132. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail* 2018;20:879–887.
133. D'Ascenzi F, Anselmi F, Fiorentini C, Mannucci R, Bonifazi M, Mondillo S. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:725–735.
134. Ogunmoroti O, Allen NB, Cushman M, Michos ED, Rundek T, Rana JS, et al. Association between life's simple 7 and noncardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003954.
135. Michos ED, Marshall CH. Healthy lifestyle benefits both cancer and cardiovascular disease: more bang for the buck. *JACC CardioOncology* 2021;3:675–677.
136. Murray J, Bennett H, Bezak E, Perry R. The role of exercise in the prevention of cancer therapy-related cardiac dysfunction in breast cancer patients undergoing chemotherapy: systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:463–472.
137. Scott JM, Nilsen TS, Gupta D, Jones LW. Exercise therapy and cardiovascular toxicity in cancer. *Circulation* 2018;137:1176–1191.
138. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3021–3104.
139. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323.
140. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
141. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, Beckie TM, Campia U, Di Palo KE, et al. Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;145:e811–e838.
142. Ferdinandy P, Baczkó I, Bencsik P, Giricz Z, Görbe A, Pacher P, et al. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications. *Eur Heart J* 2019;40:1771–1777.
143. 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.
144. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2504–2512.
145. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, De Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355–2362.
146. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71: 2281–2290.
147. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer* 2018;94:126–137.
148. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2015;17:81–89.
149. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durma K, Demir S, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:988–989.
150. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671–1680.
151. Gulati G, Heck SL, Røsjø H, Ree AH, Hoffmann P, Hagve TA, et al. Neurohormonal blockade and circulating cardiovascular biomarkers during anthracycline therapy in breast cancer patients: results from the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006513.

152. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, et al. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2859–2868.
153. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;35:870–877.
154. Boekhout AH, Gietema JA, Kerklaan BM, VanWerkhoven ED, Altena R, Honkoop A, et al. Angiotensin II receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2016;2:1030–1037.
155. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Asteggiano R, Guasti L, Squizzato A. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2021;16:477–486.
156. Huang S, Zhao Q, Yang ZG, Diao KY, He Y, Shi K, et al. Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity—a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Fail Rev* 2019;24:325–333.
157. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, Bajaj N, Gupta A, Zaha VG, et al. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *JACC CardioOncology* 2019;1:54–65.
158. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L, et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *JACC CardioOncology* 2019;1:68–79.
159. Li X, Li Y, Zhang T, Xiong X, Liu N, Pang B, et al. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020;151:104577.
160. Fang K, Zhang Y, Liu W, He C. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2021;26:101–109.
161. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer* 1990;65: 870–873.
162. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27: 127–145.
163. European Medicines Agency. Savene: EPAR—Product Information (Internet) 2008 (updated 2019).
164. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:938–945.
165. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, Kozuch PS, Hortobagyi GN, Blum RH. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:2314–2320.
166. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Ewer MS, Bianchine JR, Gams RA. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997;15: 1333–1340.
167. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD003917.
168. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, Bally MB. A comparison of liposomal formulations of doxorubicin with drug administered in free form: changing toxicity profiles. *Drug Saf* 2001;24:903–920.
169. Verellen D, De Ridder M, Linthout N, Tournel K, Soete G, Storme G. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:949–960.
170. De Ruyscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Prim* 2019;5:13.
171. Meattini I, Poortmans PM, Aznar MC, Becherini C, Bonzano E, Cardinale D, et al. Association of breast cancer irradiation with cardiac toxic effects: a narrative review. *JAMA Oncol* 2021;7:924–932.
172. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, McWilliam A, Schmitt M, et al. Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: existing evidence and future directions. *J Thorac Oncol* 2021;16:216–227.
173. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, Bergrom C, Toohey J, Guerrero PA, et al. Cardiovascular manifestations from therapeutic radiation: a multidisciplinary expert consensus statement from the International Cardio-Oncology Society. *JACC CardioOncology* 2021;3:360–380.
174. Kirwan CC, Coles CE, Bliss J, Kirwan C, Kilburn L, Fox L, et al. It's PRIMETIME. Postoperative avoidance of radiotherapy: biomarker selection of women at very low risk of local recurrence. *Clin Oncol* 2016;28:594–596.
175. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474–2481.
176. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Argüelles O, Amir E, et al. Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline-or trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: a propensity score matched cohort study. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018393.
177. Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Michalowska M, Billia F, Suntheralingam S, Amir E, et al. Cardioprotective effect of statins in patients with HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab therapy. *Can J Cardiol* 2019;35:153–159.
178. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 2384–2390.
179. Chotenimitkhun R, D'Agostino R, Lawrence JA, Hamilton CA, Jordan JH, Vasu S, et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function. *Can J Cardiol* 2015;31:302–307.
180. Obasi M, Abovich A, Vo JB, Gao Y, Papatheodorou SI, Nohria A, et al. Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2021;32: 1395–1405.
181. Kim J, Nishimura Y, Kewcharoen J, Yess J. Statin use can attenuate the decline in left ventricular ejection fraction and

- the incidence of cardiomyopathy in cardiotoxic chemotherapy recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10:3731.
182. Sanfilippo KM, Keller J, Gage BF, Luo S, Wang TF, Moskowitz G, et al. Statins are associated with reduced mortality in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2016;34:4008–4014.
183. Afzal A, Fiala MA, Gage BF, Wildes TM, Sanfilippo K. Statins reduce mortality in multiple myeloma: a population-based US study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20:e937–e943.
184. Nabati M, Janbabai C, Esmailian J, Yazdani J. Effect of rosuvastatin in preventing chemotherapy-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019;24:233–241.
185. Shahid I, Yamani N, Ali A, Kumar P, Figueredo V, Unzek S, et al. Meta-analysis evaluating the use of statins to attenuate cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracyclines and trastuzumab-based chemotherapy. *Am J Cardiol* 2021;156:142–145.
186. Nabati M, Janbabai G, Baghyari S, Esmaili K, Yazdani J. Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017;69:279–285.
187. Warrington L, Absolom K, Conner M, Kellar I, Clayton B, Ayres M, et al. Electronic systems for patients to report and manage side effects of cancer treatment: systematic review. *J Med Internet Res* 2019;21:e10875.
188. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-onco-hematology in clinical practice. Position paper and recommendations. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2017;70:474–486.
189. Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;175:595–603.
190. Fornaro A, Olivotto I, Rigacci L, Ciaccheri M, Tomberli B, Ferrantini C, et al. Comparison of long-term outcome in anthracycline-related versus idiopathic dilated cardiomyopathy: a single centre experience. *Eur J Heart Fail* 2018;20:898–906.
191. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, De Boer RA, Felker GM, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e1054–e1091. Erratum in: *Circulation* 2017;136:e345.
192. De Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL. State of the art: newer biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17:559–569.
193. Piek A, Du W, de Boer RA, Silljé HHW. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;55:246–263.
194. Du W, Piek A, Marloes Schouten E, van de Kolk CWA, Mueller C, Mebazaa A, et al. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Theranostics* 2018;8:4155–4169.
195. Suthahar N, Lau ES, Blaha MJ, Paniagua SM, Larson MG, Psaty BM, et al. Sex-specific associations of cardiovascular risk factors and biomarkers with incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1455–1465.
196. Bracun V, Aboumsallem JP, van der Meer P, de Boer RA. Cardiac biomarkers in patients with cancer: considerations, clinical implications, and future avenues. *Curr Oncol Rep* 2020;22:67.
197. Ananthan K, Lyon AR. The role of biomarkers in cardio-oncology. *J Cardiovasc Transl Res* 2020;13:431–450.
198. López-Fernández T, Thavendiranathan P. Emerging cardiac imaging modalities for the early detection of cardiotoxicity due to anticancer therapies. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2017;70:487–495.
199. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, De Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1–10.
200. Keramida K, Farmakis D, López Fernández T, Lancellotti P. Focused echocardiography in cardio-oncology. *Echocardiography* 2020;37:1149–1158.
201. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain imaging in cardio-oncology. *JACC CardioOncology* 2020;2:677–689.
202. 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.
203. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, et al. Cardioprotection using strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy: 1 year results of the SUCCOUR trial. *Eur Heart J* 2020;41:ehaa946.3282.
204. Vallabhaneni S, Zhang KW, Alvarez JA, Joshua C, Henning DM, Woodard PK, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance in early detection and treatment of cardiac dysfunction in oncology patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37:3003–3017.
205. Lapinskas T, Hireche-Chikaoui H, Zieschang V, Erley J, Stehning C, Gebker R, et al. Effect of comprehensive initial training on the variability of left ventricular measures using fast-SENCE cardiac magnetic resonance imaging. *Sci Rep* 2019;9:12223.
206. Korosoglou G, Giusca S, Montenbruck M, Patel AR, Lapinskas T, Götze C, et al. Fast strain-encoded cardiac magnetic resonance for diagnostic classification and risk stratification of heart failure patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1177–1188.
207. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136:e137–e161.
208. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981–1988.
209. Wang L, Tan TC, Halpern EF, Neilan TG, Francis SA, Picard MH, et al. Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol* 2015;116:442–446.
210. Abu-Khalaf MM, Safonov A, Stratton J, Wang S, Hatzis C, Park E, et al. Examining the cost-effectiveness of baseline left ventricular function assessment among breast cancer patients

- undergoing anthracycline-based therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176:261–270.
211. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, Plana JC, Araujo DM, Fanale MA, et al. The utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study. *J Card Fail* 2016;22:433–438.
212. Meessen JMTA, Cardinale D, Ciceri F, Sandri MT, Civelli M, Bottazzi B, et al. Circulating biomarkers and cardiac function over 3 years after chemotherapy with anthracyclines: the ICOS-ONE trial. *ESC Heart Fail* 2020;7:1452–1466.
213. Jones M, O’Gorman P, Kelly C, Mahon N, Fitzgibbon MC. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Ann Clin Biochem* 2017;54:149–157.
214. Brandão M, Pondé NF, Poggio F, Kotecki N, Salis M, Lambertini M, et al. Combination therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer: current and future prospects. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18:629–649.
215. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127–137.
216. Belmonte F, Das S, Sysa-Shah P, Sivakumaran V, Stanley B, Guo X, et al. ErbB2 overexpression upregulates antioxidant enzymes, reduces basal levels of reactive oxygen species, and protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309:H1271–H1280.
217. Martel S, Maurer C, Lambertini M, Pondé N, De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:1021–1038.
218. de Azambuja E, Ponde N, Procter M, Rastogi P, Cecchini RS, Lambertini M, et al. A pooled analysis of the cardiac events in the trastuzumab adjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat* 2020;179:161–171.
219. Eiger D, Pondé NF, Agbor-Tarh D, Moreno-Aspitia A, Piccart M, Hilbers FS, et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *Br J Cancer* 2020;122:1453–1460.
220. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, HER2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 7811–7819.
221. Martin M, Press M, Ph D, Mackey J, Glaspy J, Chan A, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *NEJM* 2011;365:1273–1283.
222. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29–36.
223. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–1672.
224. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–1684.
225. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years’ follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;389:1195–1205.
226. Tan TC, Bouras S, Sawaya H, Sebag IA, Cohen V, Picard MH, et al. Time trends of left ventricular ejection fraction and myocardial deformation indices in a cohort of women with breast cancer treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:509–514.
227. Ben Kridis W, Sghaier S, Charfeddine S, Toumi N, Daoud J, Kammoun S, et al. A prospective study about trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 2020;43:510–516.
228. Yang ZY, Wang W, Wang X, Qin ZQ. Cardiotoxicity of epidermal growth factor receptor 2-targeted drugs for breast cancer. *Front Pharmacol* 2021;12:741451.
229. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
230. Padegimas A, Carver JR. How to diagnose and manage patients with fluoropyrimidine-induced chest pain: a single center approach. *JACC CardioOncology* 2020;2:650–654.
231. Kwakman JJM, Simkens LHJ, Mol L, Kok WEM, Koopman M, Punt CJA. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer* 2017;76:93–99.
232. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13: 797–801.
233. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15:47.
234. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23: e6–e33.
235. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918780140.
236. Bair SM, Choueiri TK, Moslehi J. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors: emerging evidence and evolving perspectives. *Trends Cardiovasc Med* 2013;23:104–113.
237. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280–2285.
238. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: With a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013; 36:295–316.
239. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendirathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017;53:120–127.

240. Desai A, Noor A, Joshi S, Kim AS. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardio-Oncology* 2019;5:7.
241. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011;124:1687–1691.
242. Shah CP, Moreb JS. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2019;13:1753944719843435.
243. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008;358:95–97.
244. Hamnvik OPR, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015;121:311–319.
245. Ghatalia P, Morgan CJ, Je Y, Nguyen PL, Trinh QD, Choueiri TK, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;94:228–237.
246. Nholá LF, Abdelmoneim SS, Villarraga HR, Kohli M, Grothey A, Bordun KA, et al. Echocardiographic assessment for the detection of cardiotoxicity due to vascular endothelial growth factor inhibitor therapy in metastatic renal cell and colorectal cancers. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:267–276.
247. Uraizee I, Cheng S, Moslehi J. Reversible cardiomyopathy associated with sunitinib and sorafenib. *N Engl J Med* 2011;365:1649–1650.
248. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, et al. Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension* 2018;71:E1–E8.
249. Zang J, Wu S, Tang L, Xu X, Bai J, Ding C, et al. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e30353.
250. Ghatalia P, Je Y, Kaymakçalan MD, Sonpavde G, Choueiri TK. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2015;112:296–305.
251. Alexandre J, Salem JE, Moslehi J, Sassier M, Ropert C, Cautela J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:312–320.
252. EMA. Medicines | European Medicines Agency. *Eur Med Agency Sci Med Heal* n.d.
253. FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. *FDA US Food Drug Adm* n.d.
254. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, Chen MH, Force T, Ivy SP, et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 2012;163:156–163.
255. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:596–604.
256. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology* 2017; 2017:110–114.
257. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33:4210–4218.
258. Li W, Croce K, Steensma DP, McDermott DF, Ben-Yehuda O, Moslehi J. Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies: focus on kinase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1160–1178.
259. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2017;10: e005443.
260. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, et al. Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new—an evolving avenue. *Circulation* 2016;133:1272–1289.
261. Cirmi S, El Abd A, Letinier L, Navarra M, Salvo F. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS). *Cancers (Basel)* 2020;12:826.
262. Gribben JC, Bosch F, Cymbalista F, Geisler CH, Chia P, Hillmen P, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol* 2018;180:666–679.
263. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma* 2017;58:1630–1639.
264. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood* 2019;134:1919–1928.
265. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Chia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica* 2017;102:1796–1805.
266. López-Fernández, T, Canales M, Farmakis D, García-Sanz R, Bosch F, Loscertales J, et al. Ibrutinib-associated atrial fibrillation: a practical approach. *Ann Hematol Oncol* 2018;5:1203.
267. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Groarke JD, Johnson DB, et al. Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. *J Am Coll Cardiol* 2019;74: 1667–1678.
268. Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, Pang A, Austin PC, Prica A, et al. Cardiovascular risk associated with ibrutinib use in chronic lymphocytic leukemia: a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2021;39:3453–3462.
269. Byrd JC, Hillmen P, Chia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3441–3452.
270. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0. National Cancer Institute, 2022. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
271. Brown JR, Byrd JC, Chia P, Sharman JP, Hillmen P, Stephens DM, et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica* 2022; 107:1335–1346.
272. Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Di Biase L, Bordachar P, et al. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace*. 2022;24:979–1005.

273. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373–498.
274. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JYY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood* 2014;124:3829–3830.
275. Lee HJ, Chihara D, Wang M, Mouhayar E, Kim P. Ibrutinib-related atrial fibrillation in patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57:2914–2916.
276. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020;95:548–567.
277. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* 2014;28:1122–1128.
278. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med* 2013;368:455–464.
279. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142–152.
280. Chari A, Keith Stewart A, Russell SD, Moreau P, Herrmann J, Banchs J, et al. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. *Blood Adv* 2018;2:1633–1644.
281. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, Garfall A, Vogl DT, Carver J, et al. Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:e174519.
282. Mauri L, Elmariah S, Yeh RW, Cutlip DE, Steg PG, Windecker S, et al. Causes of late mortality with dual antiplatelet therapy after coronary stents. *Eur Heart J* 2016;37: 378–385.
283. Gavazzoni M, Lombardi CM, Vizzardi E, Gorga E, Sciatti E, Rossi L, et al. Irreversible proteasome inhibition with carfilzomib as first line therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma: early in vivo cardiovascular effects. *Eur J Pharmacol* 2018;838:85–90.
284. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013;98:1753–1761.
285. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med* 1977;62:677–686.
286. Fakhri B, Fiala MA, Shah N, Vij R, Wildes TM. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer* 2020;126:808–813.
287. Feng DL, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;116:2420–2426.
288. Mancuso S, Carlisi M, Sarocchi M, Napolitano M, Siragusa S. Cardio-oncology in multiple myeloma: is it time for a specific focus? *Leuk Lymphoma* 2018;59: 1764–1766.
289. Danhof S, Schreder M, Rasche L, Striffler S, Einsele H, Knop S. 'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma—analysis of cardiac toxicity and predisposing factors. *Eur J Haematol* 2016;97:25–32.
290. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail* 2021;23:512–526.
291. Feng DL, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2009;119: 2490–2497.
292. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, Van Der Holt B, Kersten MJ, Vellenga E, et al. Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/ consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2015;125:449–456.
293. Wang M, Martin T, Bensinger W, Alsina M, Siegel DS, Kavalierchik E, et al. Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Blood* 2013;122:3122–3128.
294. Fradley MG, Groarke JD, Laubach J, Alsina M, Lenihan DJ, Cornell RF, et al. Recurrent cardiotoxicity potentiated by the interaction of proteasome inhibitor and immunomodulatory therapy for the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2018;180:271–275.
295. Li W, Garcia D, Cornell RF, Gailani D, Laubach J, Maglio ME, et al. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: a review. *JAMA Oncol* 2017;3:980–988.
296. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414–423.
297. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC, et al. High prevalence of intracardiac thrombi in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1733–1734.
298. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5:927–974.
299. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:496–520.
300. Piedra K, Peterson T, Tan C, Orozco J, Hultcrantz M, Hassoun H, et al. Comparison of venous thromboembolism incidence in newly diagnosed multiple myeloma patients receiving bortezomib, lenalidomide, dexamethasone (RVD) or carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone (KRD) with aspirin or rivaroxaban thromboprophylaxis. *Br J Haematol* 2022;196:105–109.
301. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhardt BG, Moslehi J, Jagasia M, Harrell S, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2020;190: 555–561.
302. Swan D, Rocci A, Bradbury C, Thachil J. Venous thromboembolism in multiple myeloma—choice of

- prophylaxis, role of direct oral anticoagulants and special considerations. *Br J Haematol* 2018;183:538–556.
303. Lendvai N, Tsakos I, Devlin SM, Schaffer WL, Hassoun H, Lesokhin AM, et al. Predictive biomarkers and practical considerations in the management of carfilzomib-associated cardiotoxicity. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1981–1985.
304. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;29:986–993.
305. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119:933–939.
306. Chalayer E, Bourmaud A, Tinquaut F, Chauvin F, Tardy B. Cost-effectiveness analysis of low-molecular-weight heparin versus aspirin thromboprophylaxis in patients newly diagnosed with multiple myeloma. *Thromb Res* 2016;145:119–125.
307. Zoppellaro G, Veronese N, Granziera S, Gobbi L, Stubbs B, Cohen AT. Primary thromboembolic prevention in multiple myeloma patients: an exploratory meta-analysis on aspirin use. *Semin Hematol* 2018;55:182–184.
308. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, Mrotzek SM, Schadendorf D, Rassaf T, et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e198890.
309. Glen C, Tan YY, Waterston A, Evans TRJ, Jones RJ, Petrie MC, et al. Mechanistic and clinical overview cardiovascular toxicity of BRAF and MEK inhibitors: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *Cardio Oncol* 2022;4:1–18.
310. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367:107–114.
311. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30–39.
312. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, De Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:444–451.
313. Bronte E, Bronte G, Novo G, Rinaldi G, Bronte F, Passiglia F, et al. Cardiotoxicity mechanisms of the combination of BRAF-inhibitors and MEK-inhibitors. *Pharmacol Ther* 2018;192:65–73.
314. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandala M, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer* 2019;119:97–106.
315. Banks M, Crowell K, Proctor A, Jensen BC. Cardiovascular effects of the MEK inhibitor, trametinib: a case report, literature review, and consideration of mechanism. *Cardiovasc Toxicol* 2017;17:487–493.
316. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019;115: 854–868.
317. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158–168.
318. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, et al. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation* 2020;142:2299–2311.
319. Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, García-Rivas G, Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1739–1747.
320. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19:1579–1589.
321. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000261.
322. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, Iversen K, Rasmussen PV, Madelaire C, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nation-wide Danish study. *Eur Heart J* 2021;42:1621–1631.
323. Dolladille C, Akroun J, Morice P-M, Domp Martin A, Ezine E, Sassié M, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;42:4964–4977.
324. Zamami Y, Niimura T, Okada N, Koyama T, Fukushima K, Izawa-Ishizawa Y, et al. Factors associated with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *JAMA Oncol* 2019;5:1635–1637.
325. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, Palaskas N, Neilan TG. The evolving immunotherapy landscape and the epidemiology, diagnosis, and management of cardiotoxicity: JACC: CardioOncology primer. *JACC CardioOncology* 2021;3:35–47.
326. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018;19:e447–e458.
327. Schiffer WB, Deych E, Lenihan DJ, Zhang KW. Coronary and aortic calcification are associated with cardiovascular events on immune checkpoint inhibitor therapy. *Int J Cardiol* 2021;322:177–182.
328. Naing A, Infante J, Goel S, Burris H, Black C, Marshall S, et al. Anti-PD-1 monoclonal antibody MEDI0680 in a phase I study of patients with advanced solid malignancies. *J Immunother Cancer* 2019;7:225.
329. Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, Benveniste O, Lambotte O, Lebrun-Vignes B, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities. *Autoimmun Rev* 2020;19:102586.
330. Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, Johnson DB, Mammen AL, Stenzel W, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myositis: expanding the spectrum of cardiac complications of the immunotherapy revolution. *Circulation* 2018;138: 743–745.
331. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation* 2019;140:80–91.
332. Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, Baik AH, Meijers WC, Allenbach Y, et al. Clinical strategy for the diagnosis and

- treatment of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a narrative review. *JAMA Cardiol* 2021;6:1329–1337.
333. Rini B, Moslehi JJ, Bonaca M, Schmidinger M, Albiges L, Choueiri TK, et al. Prospective cardiovascular surveillance of immune checkpoint inhibitor-based combination therapy in patients with advanced renal cell cancer: data from the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. *J Clin Oncol* 2022;40:1929–1938.
334. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, Hassan MZO, Nohria A, Rokicki A, et al. Global longitudinal strain and cardiac events in patients with immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:467–478.
335. Kondapalli L, Bottinor W, Lenneman C. By releasing the brakes with immunotherapy, are we accelerating atherosclerosis? *Circulation* 2020;142:2312–2315.
336. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19:254–267.
337. Zhao J, Zhu S, Sun L, Meng F, Zhao L, Zhao Y, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS One* 2014;9:e107516.
338. Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: ABCDE Steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate cancer. *Circulation* 2016;133:537–541.
339. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee J-W, Reding KW, Maliski S, Plana J-C, et al. Impact of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genomic Precis Med* 2021;14:e000082.
340. Barber M, Nguyen L, Wassermann J, Spano J, Funck-Brentano C, Salem J. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res* 2019;115:878–894.
341. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2187–2196.
342. Abufaraj M, Iwata T, Kimura S, Haddad A, Al-Ani H, Abusubaih L, et al. Differential impact of gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist on clinical safety and oncologic outcomes on patients with metastatic prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol* 2021;79:44–53.
343. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, Nelson AJ, Bigelow R, Sørensen PS, et al. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the PRONOUNCE randomized trial. *Circulation* 2021;144:1295–1307.
344. Wilk M, Waśko-Grabowska A, Skoneczna I, Szmít S. Angiotensin system inhibitors may improve outcomes of patients with castration-resistant prostate cancer during abiraterone acetate treatment—a cardio-oncology study. *Front Oncol* 2021;11:664741.
345. Salem JE, Waintraub X, Courtillot C, Shaffer CM, Gandjbakhch E, Maupain C, et al. Hypogonadism as a reversible cause of Torsades de Pointes in men. *Circulation* 2018;138:110–113.
346. Salem JE, Alexandre J, Bachelot A, Funck-Brentano C. Influence of steroid hormones on ventricular repolarization. *Pharmacol Ther* 2016;167:38–47.
347. Salem JE, Yang T, Moslehi JJ, Waintraub X, Gandjbakhch E, Bachelot A, et al. Androgenic effects on ventricular repolarization a translational study from the international pharmacovigilance database to iPSC-cardiomyocytes. *Circulation* 2019;140:1070–1080.
348. Hasegawa K, Ito H, Kaseno K, Miyazaki S, Shiomi Y, Tama N, et al. Impact of medical castration on malignant arrhythmias in patients with prostate cancer. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e017267.
349. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, Cheng RK, Dent SF, Nohria A, et al. Recognition, prevention, and management of arrhythmias and autonomic disorders in cardio-oncology: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:E41–E55.
350. Olsson H, Petri N, Erichsen L, Malmberg A, Grundemar L. Effect of degarelix, a gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist for the treatment of prostate cancer, on cardiac repolarisation in a randomised, placebo and active comparator controlled thorough QT/QTc trial in healthy men. *Clin Drug Investig* 2017;37:873–879.
351. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Klijn JGM, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131–2139.
352. ARIMIDEX® (anastrozole). Highlights of Prescribing Information. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 2014.
353. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747–2757.
354. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1299–1309.
355. Goldvaser H, Barnes TA, Seruga B, Cescon DW, Ocaña A, Ribnikar D, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:31–39.
356. Curigliano G, Azambuja E, Lenihan D, Calabrò MG, Cardinale D, Cipolla CM. Prevention, monitoring, and management of cardiac dysfunction in patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2019;24:e1034–e1043.
357. KISQALI (ribociclib). Highlights of Prescribing Information. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2018.
358. IBRANCE (palbociclib). Highlights of Prescribing Information. New York, NY: Pfizer, 2018.
359. VERZENIO (abemaciclib). Highlights of Prescribing Information. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company, 2018.
360. Santoni M, Occhipinti C, Romagnoli E, Miccini F, Scoccia L, Giulietti M, et al. Different cardiotoxicity of palbociclib and ribociclib in breast cancer: gene expression and pharmacological data analyses, biological basis, and therapeutic implications. *BioDrugs* 2019;33:613–620.

361. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738–1748.
362. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:904–915.
363. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925–1936.
364. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phas. *Lancet Oncol* 2016;17:425–439.
365. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36:2465–2472.
366. Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anticancer Drugs* 2018;29:271–280.
367. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019;381: 307–316.
368. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:514–524.
369. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf* 2015;38:129–152.
370. Wang L, Wang W. Safety and efficacy of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer (Review). *Oncol Rep* 2021;45:13–28.
371. Rao VU, Reeves DJ, Chugh AR, O'Quinn R, Fradley MG, Raghavendra M, et al. Clinical approach to cardiovascular toxicity of oral antineoplastic agents: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2693–2716.
372. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383: 2018–2029.
373. Thein KZ, Swarup S, Ball S, Quirch M, Vorakunthada Y, Htwe KK, et al. Incidence of cardiac toxicities in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with osimertinib: a combined analysis of two phase III randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2018;29:viii500.
374. Anand K, Ensor J, Trachtenberg B, Bernicker EH. Osimertinib-induced cardiotoxicity: a retrospective review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). *JACC CardioOncology* 2019;1:172–178.
375. Kunimasa K, Kamada R, Oka T, Oboshi M, Kimura M, Inoue T, et al. Cardiac adverse events in EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with osimertinib. *JACC CardioOncology* 2020;2:1–10.
376. Ewer MS, Tekumalla SH, Walding A, Atuah KN. Cardiac safety of osimertinib: a review of data. *J Clin Oncol* 2021;39:328–337.
377. Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:e123–e127.
378. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, Jain MD, Mahmood SS, Awadalla M, et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3099–3108.
379. Goldman A, Maor E, Bomze D, Liu JE, Herrmann J, Fein J, et al. Adverse cardiovascular and pulmonary events associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1800–1813.
380. Fradley MG, Damrongwatanasuk R, Chandrasekhar S, Alomar M, Kip KE, Sarnaik AA. Cardiovascular toxicity and mortality associated with adoptive cell therapy and tumor-infiltrating lymphocytes for advanced stage melanoma. *J Immunother* 2021;44:86–89.
381. Ghosh AK, Chen DH, Guha A, Mackenzie S, Walker JM, Roddie C. CAR T cell therapy-related cardiovascular outcomes and management: systemic disease or direct cardiotoxicity? *JACC CardioOncology* 2020;2:97–109.
382. Lefebvre B, Kang Y, Smith AM, Frey NV, Carver JR, Scherrer-Crosbie M. Cardiovascular effects of CAR T cell therapy: a retrospective study. *JACC CardioOncology* 2020;2:193–203.
383. Salem JE, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Moslehi JJ. Cardiac events associated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T): a VigiBase perspective. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2521–2523.
384. Ganatra S, Redd R, Hayek SS, Parikh R, Azam T, Yanik GA, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-associated cardiomyopathy in patients with refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Circulation* 2020;142:1687–1690.
385. Lee JB, Vasic D, Kang H, Fang KKL, Zhang L. State-of-art of cellular therapy for acute leukemia. *Int J Mol Sci* 2021;22:4590.
386. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002435.
387. Ragoonanan D, Khazal SJ, Abdel-Azim H, McCall D, Cuglievan B, Tambaro FP, et al. Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children, adolescents and young adults with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:435–453.
388. Maus M V, Alexander S, Bishop MR, Brudno JN, Callahan C, Davila ML, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2020;8:e001511.
389. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987–998.
390. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CPM, Krol ADG, Hauptmann M, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235–243.
391. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, Van Nimwegen FA, Krol ADG, et al. Risk for valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv008.
392. Bergom C, Bradley JA, Ng AK, Samson P, Robinson C, Lopez-Mattei J, et al. Past, present, and future of radiation-induced cardiotoxicity: refinements in targeting, surveillance, and risk stratification. *JACC CardioOncology* 2021;3:343–359.

393. Belzile-Dugas E, Eisenberg MJ. Radiation-induced cardiovascular disease: review of an underrecognized pathology. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e021686.
394. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, Chow EJ, Yu AF, Woods M, et al. Coronary artery disease in young women after radiation therapy for breast cancer. *JACC CardioOncology* 2021;3:381–392.
395. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, et al. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol* 2019; 14:29.
396. Hoppe BS, Bates JE, Mendenhall NP, Morris CG, Louis D, Ho MW, et al. The meaningless meaning of mean heart dose in mediastinal lymphoma in the modern radiation therapy era. *Pract Radiat Oncol* 2020;10:e147–e154.
397. Maraldo M V, Giusti F, Vogelius IR, Lundemann M, Van der Kaaij MAE, Ramadan S, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol* 2015;2:e492–e502.
398. Atkins KM, Bitterman DS, Chaunzwa TL, Kozono DE, Baldini EH, Aerts HJWL, et al. Mean heart dose is an inadequate surrogate for left anterior descending coronary artery dose and the risk of major adverse cardiac events in lung cancer radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 2021;110:1473–1479.
399. 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.
400. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175:1007–1017.
401. Jacobse JN, Duane FK, Boekel NB, Schaapveld M, Hauptmann M, Hooning MJ, et al. Radiation dose-response for risk of myocardial infarction in breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103:595–604.
402. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2019;37:2835–2845.
403. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:1598–1607.
404. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:266–273.
405. Song AJ, Manukian G, Taylor AK, Anne PR, Simone NL. Concerns for active breathing control (ABC) with breast cancer in the era of COVID-19: maximizing infection control while minimizing heart dose. *Adv Radiat Oncol* 2020;5:573–574.
406. Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, et al. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold. *Acta Oncol (Madr)* 2015;54:60–66.
407. Persson GF, Scherman Rydhög J, Josipovic M, Maraldo M V, Nygård L, Costa J, et al. Deep inspiration breath-hold volumetric modulated arc radiotherapy decreases dose to mediastinal structures in locally advanced lung cancer. *Acta Oncol (Madr)* 2016;55:1053–1056.
408. Dabaja BS, Hoppe BS, Plastaras JP, Newhauser W, Rosolova K, Flampouri S, et al. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *Blood* 2018;132:1635–1646. Erratum in: *Blood* 2019;133:1384–1385.
409. Rotz SJ, Ryan TD, Hayek SS. Cardiovascular disease and its management in children and adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:854–869.
410. Oliveira GH, Al-Kindi SC, Guha A, Dey AK, Rhea IB, DeLima MJ. Cardiovascular risk assessment and management of patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:544–551.
411. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912–2919.
412. Tichelli A, Bucher C, Rovó A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007;110:3463–3471.
413. Alblooshi R, Kanfar S, Lord B, Atenafu EG, Michelis FV, Pasic I, et al. Clinical prevalence and outcome of cardiovascular events in the first 100 days postallogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Eur J Haematol* 2021;106:32–39.
414. Duléry R, Mohty R, Labopin M, Sestili S, Malard F, Brissot E, et al. Early cardiac toxicity associated with post-transplant cyclophosphamide in allogeneic stem cell transplantation. *JACC CardioOncology* 2021;3:250–259.
415. López-Fernández T, Vadillo IS, de la Guía AL, Barbier KH. Cardiovascular issues in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Curr Treat Options Oncol* 2021;22: 51.
416. Ohmoto A, Fuji S. Cardiac complications associated with hematopoietic stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:2637–2643.
417. Takatsuka H, Nakajima T, Nomura K, Okikawa Y, Wakae T, Toda A, et al. Prognosis value of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide for heart failure in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Hematology* 2006; 11:351–354.
418. Snowden JA, Hill GR, Hunt P, Carnoutsos S, Spearing RL, Espiner E, et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:309–313.
419. Alvarez-Cardona JA, Zhang KW, Mitchell JD, Zaha VG, Fisch MJ, Lenihan DJ. Cardiac biomarkers during cancer therapy: practical applications for cardio-oncology. *JACC CardioOncology* 2020;2:791–794.
420. Mohammed J, Smith SR, Burns L, Basak C, Aljurf M, Savani BN, et al. Role of physical therapy before and after hematopoietic stem cell transplantation: white paper report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:e191–e198.
421. Hagnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term

- survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010;28:4649–4657.
422. Herrmann J. Cardiovascular toxicity with cisplatin in patients with testicular cancer: looking for something heavier than heavy metal. *JACC CardioOncology* 2020;2: 456–459.
423. Cerchione C, Peleteiro Raíndo A, Mosquera Orgueira A, Mosquera Torre A, Bao Pérez L, Marconi G, et al. Safety of FLT3 inhibitors in patients with acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 2021;14:851–865.
424. Dong H, Yao L, Wang M, Wang M, Li X, Sun X, et al. Can ACEI/ARB prevent the cardiotoxicity caused by chemotherapy in early-stage breast cancer?—A meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Cancer Res* 2020;11: 7034–7043.
425. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–220.
426. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382: 610–621.
427. Hussain Y, Drill E, Dang CT, Liu JE, Steingart RM, Yu AF. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. *Breast Cancer Res Treat* 2019;175:239–246.
428. Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, Kumar Tyagi N, Karampatos S, Barron CC, et al. Safety of continuing trastuzumab despite mild cardiotoxicity: a phase I trial. *JACC CardioOncology* 2019;1:1–10.
429. Omland T, Heck SL, Culati G. The role of cardioprotection in cancer therapy cardiotoxicity: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *Cardio Oncol* 2022;4: 19–37.
430. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, Phippen JE, Roe MT, Wood F, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: A combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:3416–3421.
431. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820–7826.
432. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006;24:4107–4115.
433. Khoury K, Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, et al. Long-term follow-up assessment of cardiac safety in SAFE-HEaRt, a clinical trial evaluating the use of HER2-targeted therapies in patients with breast cancer and compromised heart function. *Breast Cancer Res Treat* 2021;185:863–868.
434. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen J V, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755–1764.
435. Power JR, Alexandre J, Choudhary A, Ozbay B, Hayek S, Asnani A, et al. Electrocardiographic manifestations of immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Circulation* 2021;144:1521–1523. Erratum in: *Circulation* 2021;144:e490.
436. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Circulation* 2020;141: 2031–2034.
437. Boughdad S, Latifyan S, Fenwick C, Bouchaab H, Suffiotti M, Moslehi JJ, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Immunother Cancer* 2021;9:e003594.
438. Finke D, Heckmann MB, Herpel E, Katus HA, Haberkorn U, Leuschner F, et al. Early detection of checkpoint inhibitor-associated myocarditis using 68Ga-FAPI PET/CT. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:614997.
439. Chen Y, Jia Y, Liu Q, Shen Y, Zhu H, Dong X, et al. Myocarditis related to immune checkpoint inhibitors treatment: two case reports and literature review. *Ann Palliat Med* 2021;10:8512–8517.
440. Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, Siddiqui BA, Subudhi SK, Lopez-Mattei J, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1725–1735.
441. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *Eur Heart J* 2020;41:655–720.
442. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997–4126.
443. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427–3520.
444. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 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.
445. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007405.
446. Thuny F, Alexandre J, Salem JE, Mirabel M, Dolladille C, Cohen-Solal A, et al. Management of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis: the French Working Group's Plea for a pragmatic approach. *JACC CardioOncology* 2021;3: 157–161.
447. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133–3140.
448. Cautela J, Zerrouh S, Gaubert M, Bonello L, Laine M, Peyrol M, et al. Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. *J Immunother Cancer* 2020;8:e001887.
449. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-

- related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2020;6:865–871.
450. Roth ME, Muluneh B, Jensen BC, Madamanchi C, Lee CB. Left ventricular dysfunction after treatment with ipilimumab for metastatic melanoma. *Am J Ther* 2016;23: e1925–e1928.
451. Weinstock C, Khozin S, Suzman D, Zhang L, Tang S, Wahby S, et al. U.S. Food and Drug Administration approval summary: atezolizumab for metastatic non–small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:4534–4539.
452. Ball S, Ghosh RK, Wongsasengsak S, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Aronow WS, et al. Cardiovascular toxicities of immune checkpoint inhibitors: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1714–1727.
453. Thavendiranathan P, Zhang L, Zafar A, Drobni ZD, Mahmood SS, Cabral M, et al. Myocardial T1 and T2 mapping by magnetic resonance in patients with immune checkpoint inhibitor–associated myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1503–1516.
454. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714–1768.
455. Guha A, Addison D, Jain P, Gutierrez JM, Ghosh A, Roddie C, et al. Cardiovascular events associated with chimeric antigen receptor T cell therapy: cross-sectional FDA adverse events reporting system analysis: cardiovascular events with CAR-T therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:2211–2216.
456. Kupari M, Volin L, Suokas A, Hekali P, Ruutu T. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: serial changes in left ventricular size, mass and performance. *J Intern Med* 1990;227:259–266.
457. Tonorezos ES, Stillwell EE, Calloway JJ, Glew T, Wessler JD, Rebolledo BJ, et al. Arrhythmias in the setting of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1212–1216.
458. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289–1367.
459. Abo S, Ritchie D, Denehy L, Panek-Hudson Y, Irving L, Granger CL. A hospital and home-based exercise program to address functional decline in people following allogeneic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2018;26:1727–1736.
460. Squires RW, Shultz AM, Herrmann J. Exercise training and cardiovascular health in cancer patients. *Curr Oncol Rep* 2018;20:27.
461. Keen C, Skilbeck J, Ross H, Smith L, Collins K, Dixey J, et al. Is it feasible to conduct a randomised controlled trial of pretransplant exercise (prehabilitation) for patients with multiple myeloma awaiting autologous haematopoietic stem cell transplantation? Protocol for the PREeMPT study. *BMJ Open* 2018;8:e021333.
462. Desai R, Desai A, Abbas SA, Patel U, Bansod S, Damarlapally N, et al. National prevalence, trends and outcomes of takotsubo syndrome in hospitalizations with prior history of mediastinal/intrathoracic cancer and radiation therapy. *Int J Cardiol* 2020;309:14–18.
463. Sattler K, El-Battrawy I, Lang S, Zhou X, Schramm K, Tülümen E, et al. Prevalence of cancer in Takotsubo cardiomyopathy: short and long-term outcome. *Int J Cardiol* 2017;238:159–165.
464. Omerovic E, Citro R, Bossone E, Redfors B, Backs J, Bruns B, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome—a joint scientific statement from the HFA TTS and Myocardial Function Working Group of the ESC—Part 2: vascular pathophysiology, gender and sex hormones, genetics, chronic cardiovascular problems and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2022;24:274–286.
465. Omerovic E, Citro R, Bossone E, Redfors B, Backs J, Bruns B, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome—a joint scientific statement from the HFA TTS Study Group and Myocardial Function Working Group of the ESC—Part 1: overview and the central role for catecholamines and sympathetic nervous system. *Eur J Heart Fail* 2022;24:257–273.
466. Couch LS, Fiedler J, Chick G, Clayton R, Dries E, Wienecke LM, et al. Circulating microRNAs predispose to Takotsubo syndrome following high-dose adrenaline exposure. *Cardiovasc Res* 2022;118:1758–1770.
467. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047–2062.
468. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39:2032–2046.
469. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:8–27.
470. Demers M, Krause DS, Schatzberg D, Martinod K, Voorhees JR, Fuchs TA, et al. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:13076–13081.
471. Mrotzek SM, Lena A, Hadzibegovic S, Ludwig R, Al-Rashid F, Mahabadi AA, et al. Assessment of coronary artery disease during hospitalization for cancer treatment. *Clin Res Cardiol* 2021;110:200–210.
472. Nykl R, Fischer O, Vykoupil K, Taborsky M. A unique reason for coronary spasm causing temporary ST elevation myocardial infarction (inferior STEMI)—systemic inflammatory response syndrome after use of pembrolizumab. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* 2017;2:100–102.
473. Ferreira M, Pichon E, Carmier D, Bouquet E, Pageot C, Bejan-Angoulvant T, et al. Coronary toxicities of anti-PD-1 and anti-PD-L1 immunotherapies: a case report and review of the literature and international registries. *Target Oncol* 2018;13: 509–515.
474. Iannaccone M, D’Ascenzo F, Vadalà P, Wilton SB, Noussan P, Colombo F, et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur Heart Journal Acute Cardiovasc Care* 2018;7:631–638.
475. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, Parwani P, Swamy P, Lopez-Mattei JC, et al. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur Heart J* 2020;41: 2183–2193.
476. Velders MA, Boden H, Hofma SH, Osanto S, Van Der Hoeven BL, Heestermans AACM, et al. Outcome after ST elevation myocardial infarction in patients with cancer treated with

- primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;112:1867–1872.
477. Ueki Y, Vögeli B, Karagiannis A, Zanchin T, Zanchin C, Rhyner D, et al. Ischemia and bleeding in cancer patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC CardioOncology* 2019;1:145–155.
478. Potts JE, Iliescu CA, Lopez Mattei JC, Martinez SC, Holmvang L, Ludman P, et al. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcomes in the United States. *Eur Heart J* 2019;40:1790–1800.
479. Guddati AK, Joy PS, Kumar G. Analysis of outcomes of percutaneous coronary intervention in metastatic cancer patients with acute coronary syndrome over a 10-year period. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:471–479.
480. Pothineni NV, Shah NN, Rochlani Y, Saad M, Kovelamudi S, Marmagkiolis K, et al. Temporal trends and outcomes of acute myocardial infarction in patients with cancer. *Ann Transl Med* 2017;5:482.
481. Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, Lei X, Durand JB, Daher IN. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol* 2012;35: 443–450.
482. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, Sambola A, Gulati G, Lancellotti P, et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute Cardiovascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology—Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10:947–959.
483. Mohamed MO, Van Spall HGC, Kontopantelis E, Alkhouli M, Barac A, Elgendy IY, et al. Effect of primary percutaneous coronary intervention on in-hospital outcomes among active cancer patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: a propensity score matching analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:829–839.
484. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, Yang EH, Cilingiroglu M, Charitakis K, et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87:E202–E223.
485. Iliescu CA, Cilingiroglu M, Giza DE, Rosales O, Lebeau J, Guerrero-Mantilla I, et al. 'Bringing on the light' in a complex clinical scenario: optical coherence tomography-guided discontinuation of antiplatelet therapy in cancer patients with coronary artery disease (PROTECT-OCT registry). *Am Heart J* 2017;194:83–91.
486. Iliescu C, Balanescu DV, Donisan T, Giza DE, Muñoz Gonzalez ED, Cilingiroglu M, et al. Safety of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization in cancer patients with acute coronary syndrome and chronic thrombocytopenia. *Am J Cardiol* 2018; 122:1465–1470.
487. Cianci G, Morelli MF, Cannita K, Morese R, Ricevuto E, Di Rocco ZC, et al. Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Br J Cancer* 2003;88:1507–1509.
488. Ambrosy AP, Kunz PL, Fisher GA, Witteles RM. Capecitabine-induced chest pain relieved by diltiazem. *Am J Cardiol* 2012;110:1623–1626.
489. Akpek G, Hartshorn KL. Failure of oral nitrate and calcium channel blocker therapy to prevent 5-fluorouracil-related myocardial ischemia: a case report. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43:157–161.
490. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 2. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2552–2565.
491. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, Barac A, Beckman JA, Chism DD, et al. Cardio-oncology: vascular and metabolic perspectives: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e579–e602.
492. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–2247.
493. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res* 2016;118:1008–1020.
494. Novo G, Di Lisi D, Bronte E, MacAione F, Accurso V, Badalamenti G, et al. Cardiovascular toxicity in cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors: a real-world single-center experience. *Oncology* 2020;98:445–451.
495. Bharadwaj AS, Swamy PM, Mamas MA. Outcomes of percutaneous coronary interventions in cancer patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020;18:25–32.
496. Kwok CS, Wong CW, Kontopantelis E, Barac A, Brown SA, Velagapudi P, et al. Percutaneous coronary intervention in patients with cancer and readmissions within 90 days for acute myocardial infarction and bleeding in the USA. *Eur Heart J* 2021; 42:1019–1034.
497. van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttrop MJ, Rensing BJ, et al. Predictors of coronary stent thrombosis. The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1399–1409.
498. Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2019;140:240–261.
499. Stewart MH, Jahangir E, Polin NM. Valvular heart disease in cancer patients: etiology, diagnosis, and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:53.
500. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *J Am Med Assoc* 2003;290:2831–2837.
501. Salz T, Zabor EC, de Nully Brown P, Dalton SO, Raghunathan NJ, Matasar MJ, et al. Preexisting cardiovascular risk and subsequent heart failure among non-Hodgkin lymphoma survivors. *J Clin Oncol* 2017;35:3837–3843.
502. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol* 2012;23:897–902.
503. Sato A, Yoshihisa A, Miyata-Tatsumi M, Oikawa M, Kobayashi A, Ishida T, et al. Valvular heart disease as a possible predictor of trastuzumab-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2019;10:37–42.
504. Watanabe Y, Kozuma K, Hioki H, Kawashima H, Nara Y, Kataoka A, et al. Comparison of results of transcatheter aortic valve implantation in patients with versus without active cancer. *Am J Cardiol* 2016;118:572–577.

- ⁵⁰⁵. Nagata H, Kanzaki R, Kanou T, Ose N, Funaki S, Shintani Y, et al. Two cases of lobectomy for lung cancer after transcatheter aortic valve implantation. *Surg Case Reports* 2018;4:139.
- ⁵⁰⁶. Landes U, Iakobishvili Z, Vronsky D, Zusman O, Barsheshet A, Jaffe R, et al. Transcatheter aortic valve replacement in oncology patients with severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:78–86.
- ⁵⁰⁷. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561–632.
- ⁵⁰⁸. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, Mitroi C, Mazón Ramos P, Díez-Villanueva P, et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2019;72:749–759.
- ⁵⁰⁹. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:945–953.
- ⁵¹⁰. Yun JP, Choi EK, Do Han K, Park SH, Jung JH, Park SH, et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. *JACC CardioOncology* 2021;3:221–232.
- ⁵¹¹. Guha A, Fradley MG, Dent SF, Weintraub NL, Lustberg MB, Alonso A, et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur Heart J* 2021;43:300–312.
- ⁵¹². Hu YF, Liu CJ, Chang PMH, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol* 2013;165:355–357.
- ⁵¹³. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1336–1349.
- ⁵¹⁴. Malavasi VL, Fantecchi E, Gianolio L, Pesce F, Longo G, Marietta M, et al. Atrial fibrillation in patients with active malignancy and use of anticoagulants: underprescription but no adverse impact on all-cause mortality. *Eur J Intern Med* 2019; 59:27–33.
- ⁵¹⁵. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with different types of cancer the unmet need for onco-cardiology. *Mayo Clin Proc* 2016;91:81–83.
- ⁵¹⁶. Alexandre J, Moslehi JJ, Bersell KR, Funck-Brentano C, Roden DM, Salem JE. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacol Ther* 2018;189:89–103.
- ⁵¹⁷. Boriani G, Corradini P, Cuneo A, Falanga A, Foà R, Gaidano G, et al. Practical management of ibrutinib in the real life: focus on atrial fibrillation and bleeding. *Hematol Oncol* 2018;36:624–632.
- ⁵¹⁸. Tang CPS, Lip GYH, McCormack T, Lyon AR, Hillmen P, Iyengar S, et al. Management of cardiovascular complications of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Br J Haematol* 2022;196:70–78.
- ⁵¹⁹. Pastori D, Marang A, Bisson A, Menichelli D, Herbert J, Lip GYH, et al. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: a nationwide cohort study. *Cancer* 2021;127:2122–2129.
- ⁵²⁰. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Van Gelder IC, Heidbuchel H, et al. The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): a novel approach to in-depth characterization (rather than classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2021;121:270–278.
- ⁵²¹. Boriani G, Bonini N, Albini A, Venturelli A, Imberti JF, Vitolo M. Cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: current evidence, practical considerations, and controversies in a complex clinical scenario. *Kardiol Pol* 2020;78:1088–1098.
- ⁵²². Kanmanthareddy A, Vallakati A, Reddy Yeruva M, Dixit S, Di Biase L, Mansour M, et al. Pulmonary vein isolation for atrial fibrillation in the postpneumonectomy population: a feasibility, safety, and outcomes study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:385–389.
- ⁵²³. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, En Chiang C, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2018;154:1121–1201.
- ⁵²⁴. Proietti M, Lane DA, Boriani G, Lip GYH. Stroke prevention, evaluation of bleeding risk, and anticoagulant treatment management in atrial fibrillation contemporary international guidelines. *Can J Cardiol* 2019;35:619–633.
- ⁵²⁵. Boriani G, Lee C, Parrini I, Lopez-Fernandez T, Lyon AR, Suter T, et al. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and active cancer: an international survey on patient management. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:611–621.
- ⁵²⁶. D'Souza M, Carlson N, Fosbøl E, Lamberts M, Smedegaard L, Nielsen D, et al. CHA2DS2-VASC score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:651–658.
- ⁵²⁷. Farmakis D. Anticoagulation for atrial fibrillation in active cancer: what the cardiologists think. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:608–610.
- ⁵²⁸. Cohen A, Donal E, Delgado V, Pepi M, Tsang T, Gerber B, et al. EACVI recommendations on cardiovascular imaging for the detection of embolic sources: endorsed by the Canadian Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22:E24–E57.
- ⁵²⁹. Schulman S, Anger SU, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010;8:202–204.
- ⁵³⁰. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:1612–1676.
- ⁵³¹. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Fox KAA, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: Observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:145–152.
- ⁵³². Melloni C, Dunning A, Granger CB, Thomas L, Khouri MG, Garcia DA, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med* 2017;130:1440–1448.e1.
- ⁵³³. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, Jin J, Duggal A, Babilonia NA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the engage AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008987.
- ⁵³⁴. Sawant AC, Kumar A, McCray W, Tetewsky S, Parone L, Sridhara S, et al. Superior safety of direct oral anticoagulants compared

- to warfarin in patients with atrial fibrillation and underlying cancer: a national Veterans Affairs database study. *J Geriatr Cardiol* 2019;16:706–709.
535. Shah S, Norby FL, Datta YH, Lutsey PL, MacLehose RF, Chen LY, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv* 2018;2:200–209.
536. Mariani MV, Magnocavallo M, Straito M, Piro A, Severino P, Iannucci G, et al. Directorial anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:419–429.
537. Deitelzweig S, Keshishian AV, Zhang Y, Kang A, Dhamane AD, Luo X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients with active cancer. *JACC CardioOncology* 2021;3:411–424.
538. Lin YS, Kuan FC, Chao TF, Wu M, Chen SW, Chen MC, et al. Mortality associated with the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cancer patients: dabigatran versus rivaroxaban. *Cancer Med* 2021;10:7079–7088.
539. Isogai T, Saad AM, Abushouk AI, Shekhar S, Kuroda S, Gad MM, et al. Procedural and short-term outcomes of percutaneous left atrial appendage closure in patients with cancer. *Am J Cardiol* 2021;141:154–157.
540. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Blomstrom Lundqvist C, Cohen A, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2019; 21:7–8.
541. Butt JH, Olesen JB, Havers-Borgersen E, Gundlund A, Andersson C, Gislason GH, et al. Risk of thromboembolism associated with atrial fibrillation following noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2027–2036.
542. Enriquez A, Biagi J, Redfearn D, Boles U, Kamel D, Ali FS, et al. Increased incidence of ventricular arrhythmias in patients with advanced cancer and implantable cardioverter-defibrillators. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:50–56.
543. Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol* 2016;594:2459–2468.
544. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2018;15:e190–e252.
545. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88:782–784.
546. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, Hammadah M, Joglar JA, Leclerc J, et al. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;142:E214–E233.
547. AZCERT. [CredibleMeds.org](https://crediblemeds.org) n.d.
548. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, Barbieri A, Arra C, Maurea N. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treat Rev* 2018;63:135–143.
549. European Medicines Agency. ICH guideline E14/S7B on clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential—questions & answers. *Sci Med Heal* 2020:EMA/CHMP/ICH/415588/2020.
550. Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, Hernandez-Montfort J. Immune check-point inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145:1527–1557.
551. Cirne F, Zhou S, Kappel C, El-Kadi A, Barron CC, Ellis PM, et al. ALK inhibitor-induced bradycardia: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2021; 161:9–17.
552. Hassen LJ, Lenihan DJ, Baliga RR. Hypertension in the cardio-oncology clinic. *Heart Fail Clin* 2019;15:487–495.
553. Szmít S, Jurczak W, Zaucha JM, Drozd-Sokołowska J, Spychałowicz W, Joks M, et al. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:791–799.
554. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, Cartentì G, Ricevuto E, Tudini M, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009;20:1535–1542.
555. Penttilä P, Rautiola J, Poussa T, Peltola K, Bono P. Angiotensin inhibitors as treatment of sunitinib/pazopanib-induced hypertension in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:384–390.e3.
556. Izzedine H, Derosa L, Le Teuff G, Albiges L, Escudier B. Hypertension and angiotensin system inhibitors: impact on outcome in sunitinib-treated patients for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26:1128–1133.
557. McKay RR, Rodriguez GE, Lin X, Kaymakcalan MD, Hamnvik OPR, Sabbisetti VS, et al. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:2471–2479.
558. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632–634.
559. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res* 2016;145:27–33.
560. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer—a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49:1404–1413.
561. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer* 2011;117:1334–1349.
562. Abdulla A, Davis WM, Ratnaweera N, Szefer E, Ballantyne Scott B, Lee AYY. A meta-analysis of case fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding in patients with cancer. *Thromb Haemost* 2020;120:702–713.
563. Mulder FI, Carrier M, van Doormaal F, Robin P, Otten HM, Salaun PY, et al. Risk scores for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: results from an individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18: 2622–2628.
564. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4839–4847.

565. Li X, Hu Y, Lin P, Zhang J, Tang Y, Yi Q, et al. Comparison of different clinical prognostic scores in patients with pulmonary embolism and active cancer. *Thromb Haemost* 2021;121:834–844.
566. Konstantinides SV, Meyer G, Bueno H, Galíé N, Gibbs JSR, Ageno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
567. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, Becattini C, Brodmann M, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:1248–1263.
568. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Okin PM, Elkind MS V, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:926–938.
569. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol* 2018;72:89–93.
570. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012;30:2876–2884.
571. Hooks M, Okasha O, Velangi PS, Nijjar PS, Farzaneh-Far A, Shenoy C. Left ventricular thrombus on cardiovascular magnetic resonance imaging in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020. doi:10.1093/ehjci/jeaa244. Online ahead of print 7 October 2020.
572. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146–153.
573. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062–1072.
574. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb* 2006;12:389–396.
575. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729–1735.
576. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2015;314:677–686.
577. Lee YJ, Park JK, Uhm JS, Kim JY, Pak HN, Lee MH, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol* 2016;203:372–378.
578. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–624.
579. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–2023.
580. McBane II RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18:411–421.
581. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman M V, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599–1607.
582. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol* 2019;30:897–907.
583. Ageno W, Vedovati MC, Cohen A, Huisman M, Bauersachs R, Gussoni G, et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio study. *Thromb Haemost* 2021;121:616–624.
584. Cohen A, Keshishian A, Lee T, Wygant G, Rosenblatt L, Hlavacek P, et al. Effectiveness and safety of apixaban, low-molecular-weight heparin, and warfarin among venous thromboembolism patients with active cancer: a US claims data analysis. *Thromb Haemost* 2021;121:383–395.
585. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin AC, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2020;120:1128–1136.
586. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct oral anticoagulants in patients with active cancer: a systematic review and meta-analysis. *JACC CardioOncology* 2020;2:428–440.
587. Kraaijpoel N, Carrier M. How I treat cancer-associated venous thromboembolism. *Blood* 2019;133:291–298.
588. Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman M V. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011;29:2405–2409.
589. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivias I, Marin-Barrera L, et al. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017;157:90–96.
590. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman M V, et al. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN Study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1028–1035.
591. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:e25–e197.
592. Riondino S, Ferroni P, Del Monte G, Formica V, Guadagni F, Roselli M. Venous thromboembolism in cancer patients on simultaneous and palliative care. *Cancers (Basel)* 2020;12:1167.
593. Xin Z, Liu F, Du Y, Mao F, Wang X, Xu P, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory

- cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2020;9:2970–2981.
594. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20:e566–e581.
595. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975–980.
596. Khorana A, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902–4907.
597. Gerotziafas GT, Taher A, Abdel-Razeq H, AboElnazar E, Spyropoulos AC, El Shemmari S, et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS–cancer-associated thrombosis study. *Oncologist* 2017;22:1222–1231.
598. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943–949.
599. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012;366:601–609.
600. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Russi I, Rutjes AWSS. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD008500.
601. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711–719.
602. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720–728.
603. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol* 2019;94: 780–785.
604. Menapace LA, McCrae KR, Khorana AA. Predictors of recurrent venous thromboembolism and bleeding on anticoagulation. *Thromb Res* 2016;140:S93–S98.
605. Roule V, Verdier L, Blanchart K, Ardouin P, Lemaitre A, Bignon M, et al. Systematic review and meta-analysis of the prognostic impact of cancer among patients with acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:38.
606. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706–715.
607. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2018;39:213–260.
608. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94:29–37.
609. Schiffer CA, Bohlke K, Anderson KC. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract* 2018;14:129–133.
610. Al-Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. *Blood Adv* 2019;3:3770–3779.
611. Parr SK, Liang J, Schadler KL, Gilchrist SC, Steele CC, Ade CJ. Anticancer therapy-related increases in arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015598.
612. Gambichler T, Strutzmann S, Tannapfel A, Susok L. Paraneoplastic acral vascular syndrome in a patient with metastatic melanoma under immune checkpoint blockade. *BMC Cancer* 2017;17:327.
613. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner GH, Schillinger M, Mitterbauer-Hohendanner G, Sillaber C, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011;86:533–539.
614. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, Cortes JE, Hochhaus A, Talpaz M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res* 2016;48:84–91.
615. Valent P, Hadzijusufovic E, Scherthaner GH, Wolf D, Rea D, Le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood* 2015; 125:901–906.
616. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125: 2128–2137.
617. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, Chaumais MC, Dorfmueller P, Antigny F, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 2015;185:356–371.
618. Jevnikar M, Montani D, Savale L, Seferian A, Jutant EM, Boucly A, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and totally implantable central venous access systems. *Eur Respir J* 2021;57:2002208.
619. Price LC, Seckl MJ, Dorfmueller P, Wort SJ. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2019;28:180065.
620. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022;43:3618–3731.
621. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260–2270.
622. Imazio M, Colopi M, De Ferrari GM. Pericardial diseases in patients with cancer: Contemporary prevalence, management and outcomes. *Heart* 2020;106:569–574.
623. Kim SR, Kim EK, Cho J, Chang SA, Park SJ, Lee SC, et al. Effect of anti-inflammatory drugs on clinical outcomes in patients

- with malignant pericardial effusion. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1551–1561.
624. Gong J, Drobni ZD, Zafar A, Quinaglia T, Hartmann S, Gilman HK, et al. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002771.
625. Inno A, Maurea N, Metro G, Carbone A, Russo A, Gori S. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systematic review of case reports. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70:3041–3053.
626. Sánchez-Enrique C, Nuñez-Gil IJ, Viana-Tejedor A, De Agustín A, Vivas D, Palacios-Rubio J, et al. Cause and long-term outcome of cardiac tamponade. *Am J Cardiol* 2016;117:664–669.
627. Saab J, Hoda RS, Narula N, Hoda SA, Geraghty BE, Nasar A, et al. Diagnostic yield of cytopathology in evaluating pericardial effusions: clinicopathologic analysis of 419 specimens. *Cancer Cytopathol* 2017;125:128–137.
628. Patel N, Rafique AM, Eshaghian S, Mendoza F, Biner S, Cercek B, et al. Retrospective comparison of outcomes, diagnostic value, and complications of percutaneous prolonged drainage versus surgical pericardiectomy of pericardial effusion associated with malignancy. *Am J Cardiol* 2013;112:1235–1239.
629. Palaskas N, Morgan J, Daigle T, Banchs J, Durand JB, Hong D, et al. Targeted cancer therapies with pericardial effusions requiring pericardiocentesis focusing on immune checkpoint inhibitors. *Am J Cardiol* 2019;123:1351–1357.
630. Shaheen S, Mirshahidi H, Nagaraj G, Hsueh CT. Conservative management of nivolumab-induced pericardial effusion: a case report and review of literature. *Exp Hematol Oncol* 2018;7:11.
631. Dixon SB, Howell CR, Lu L, Plana JC, Joshi VM, Luepker R V, et al. Cardiac biomarkers and association with subsequent cardiomyopathy and mortality among adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer* 2021;127:458–466.
632. Hershman DL, Till C, Shen S, Wright JD, Ramsey SD, Barlow WE, et al. Association of cardiovascular risk factors with cardiac events and survival outcomes among patients with breast cancer enrolled in SWOG clinical trials. *J Clin Oncol* 2018;36: 2710–2717.
633. Nolan MT, Marwick TH, Plana JC, Li Z, Ness KK, Joshi VM, et al. Effect of traditional heart failure risk factors on myocardial dysfunction in adult survivors of childhood cancer. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1202–1203.
634. Cho H, Lee S, Sim SH, Park IH, Lee KS, Kwak MH, et al. Cumulative incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity during a 2-year follow-up period in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2020;182:333–343.
635. Smarz K, Jaxa-Chamiec T, Chwyczo T, Głównyńska R, Jegier A, Niedoszytko P, et al. Cardiopulmonary exercise testing in adult cardiology: expert opinion of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Pol* 2019;77:730–756.
636. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, et al. Efficacy of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2018;36:2297–2304.
637. Sasso JP, Eves ND, Christensen JF, Koelwyn GJ, Scott J, Jones LW. A framework for prescription in exercise-oncology research. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6: 115–124.
638. Wallen MP, Hennessy D, Brown S, Evans L, Rawstorn JC, Wong Shee A, et al. High-intensity interval training improves cardiorespiratory fitness in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2020;29:e13267.
639. Lee K, Tripathy D, Demark-Wahnefried W, Courneya KS, Sami N, Bernstein L, et al. Effect of aerobic and resistance exercise intervention on cardiovascular disease risk in women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5:710–714.
640. Adams SC, Delorey DS, Davenport MH, Fairey AS, North S, Courneya KS. Effects of high-intensity interval training on fatigue and quality of life in testicular cancer survivors. *Br J Cancer* 2018;118:1313–1321.
641. Mijwel S, Jervaeus A, Bolam KA, Norrbom J, Bergh J, Rundqvist H, et al. High-intensity exercise during chemotherapy induces beneficial effects 12 months into breast cancer survivorship. *J Cancer Surviv* 2019;13:244–256.
642. Marriott CFS, Petrella AFM, Marriott ECS, Boa Sorte Silva NC, Petrella RJ. High-intensity interval training in older adults: a scoping review. *Sport Med Open* 2021;7:49.
643. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, 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.
644. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011–2019.
645. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008;112:2500–2508.
646. Kim PY, Irizarry-Caro JA, Ramesh T, Iliescu C, Lopez-Mattei JC. How to diagnose and manage QT prolongation in cancer patients. *JACC CardioOncology* 2021;3: 145–149.
647. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:35–47.
648. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, Van Den Bos C, Van Der Pal HJH, Heinen RC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *J Am Med Assoc* 2007;297:2705–2715.
649. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, Chow EJ, Ehrhardt MJ, Ky B, et al. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: insights into epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Clin Oncol* 2018;36:2135–2144.
650. Fidler MM, Reulen RC, Henson K, Kelly J, Cutter D, Levitt GA, et al. Population-based long-term cardiac-specific mortality among 34 489 five-year survivors of childhood cancer in Great Britain. *Circulation* 2017;135:951–963.
651. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13:503–512.
652. Bates JE, Howell RM, Liu Q, Yasui Y, Mulrooney DA, Dhakal S, et al. Therapy-related cardiac risk in childhood cancer survivors: an analysis of the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2019;37:1090–1101.
653. van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, Ehrhardt MJ, Aune GJ, Bardi E, et al. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: a systematic review and recommendations from the International Late

- Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur J Cancer* 2021; 156:127–137.
654. Leerink JM, van der Pal HJH, Kremer LCM, Feijen EAM, Meregalli PG, Poirier MS, et al. Refining the 10-year prediction of left ventricular systolic dysfunction in long-term survivors of childhood cancer. *JACC CardioOncology* 2021;3:62–72.
655. 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;31:3673–3680.
656. Armenian SH, Sun CL, Vase T, Ness KK, Blum E, Francisco L, et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood* 2012;120:4505–4512.
657. Carpenter K, Scavotto M, McGovern A, Ma C, Kenney LB, Mack JW, et al. Early parental knowledge of late effect risks in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2022;69:e29473.
658. Herrmann J. From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J* 2019;40:3898–3900.
659. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* 2019;40:3889–3897.
660. Stoltzfus KC, Zhang Y, Sturgeon K, Sinoway LI, Trifiletti DM, Chinchilli VM, et al. Fatal heart disease among cancer patients. *Nat Commun* 2020;11:2011.
661. Banke A, Fosbøl EL, Møller JE, Gislason GH, Andersen M, Bernsdorf M, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1447–1453.
662. Jacobse JN, Steggink LC, Sonke GS, Schaapveld M, Hummel YM, Steenbruggen TG, et al. Myocardial dysfunction in long-term breast cancer survivors treated at ages 40–50 years. *Eur J Heart Fail* 2020;22:338–346.
663. Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, Friedenreich CM, Cheung WY, Tang KL, et al. Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2018;7:4801–4813.
664. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005; 6:557–565.
665. de Vries S, Schaapveld M, Janus CPM, Daniëls LA, Petersen EJ, van der Maazen RWM, et al. Long-term cause-specific mortality in Hodgkin lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:760–769.
666. Armenian SH, Yang D, Teh JB, Atencio LC, Gonzales A, Wong FL, et al. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood Adv* 2018;2:1756–1764.
667. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, De Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382: 1021–1028.
668. Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, Colon-Otero C, Perez EA. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol* 2016;34:581–587.
669. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3808–3815.
670. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert Consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1013–1032.
671. Tromp J, Boerman LM, Sama IE, Maass SWMC, Maduro JH, Hummel YM, et al. Long-term survivors of early breast cancer treated with chemotherapy are characterized by a pro-inflammatory biomarker profile compared to matched controls. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1239–1246.
672. Cao Z, Xu C, Yang H, Li S, Wang Y. The role of healthy lifestyle in cancer incidence and temporal transitions to cardiometabolic disease. *JACC CardioOncology* 2021;3: 663–674.
673. Limat S, Daguindau E, Cahn JY, Nerich V, Brion A, Perrin S, et al. Incidence and risk factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:168–174.
674. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Wei YT, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3159–3165.
675. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327: 685–691.
676. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
677. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–1390.
678. Abdel-Qadir H, Tai F, Croxford R, Austin PC, Amir E, Calvillo-Argüelles O, et al. Characteristics and outcomes of women developing heart failure after early stage breast cancer chemotherapy: a population-based matched cohort study. *Circ Heart Fail* 2021;14:e008110.
679. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, De Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:vii155–66.
680. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:55–75.
681. Taylor C, Duane FK, Dodwell D, Gray R, Wang Z, Wang Y, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol* 2017;35: 1641–1649.
682. Reed GW, Masri A, Griffin BP, Kapadia SR, Ellis SC, Desai MY. Long-term mortality in patients with radiation-associated coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003483.
683. Liang JJ, Sio TT, Slusser JP, Lennon RJ, Miller RC, Sandhu G, et al. Outcomes after percutaneous coronary intervention

- with stents in patients treated with thoracic external beam radiation for cancer. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1412–1420.
684. Cuomo JR, Javaheri SP, Sharma GK, Kapoor D, Berman AE, Weintraub NL. How to prevent and manage radiation-induced coronary artery disease. *Heart* 2018;104: 1647–1653.
685. Feldman DR, Schaffer WL, Steingart RM. Late cardiovascular toxicity following chemotherapy for germ cell tumors. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2012;10: 537–544.
686. Sudhakar R. Response to treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin Cardiol* 2012;35:646.
687. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2013;368:574–577.
688. Han X-J, Li J-Q, Khannanova Z, Li Y. Optimal management of coronary artery disease in cancer patients. *Chronic Dis Transl Med* 2019;5:221–233.
689. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. (2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization). *Kardiol Pol* 2018; 76:1585–1664.
690. Wu W, Masri A, Popovic ZB, Smedira NG, Lytle BW, Marwick TH, et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study. *Circulation* 2013;127:1476–1484.
691. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. *Heart* 2016;102:269–276.
692. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/ EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–2791.
693. Lind A, Totzeck M, Mahabadi AA, Jánosi RA, El Gabry M, Ruhparwar A, et al. Impact of cancer in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a single-center study. *JACC CardioOncology* 2020;2:735–743.
694. Yazdchi F, Hirji SA, Nohria A, Percy E, Harloff M, Malarczyk A, et al. Transcatheter compared with surgical aortic valve replacement in patients with previous chest-directed radiation therapy. *JACC CardioOncology* 2021;3:397–407.
695. Guha A, Dey AK, Omer S, Abraham WT, Attizzani G, Jneid H, et al. Contemporary trends and outcomes of percutaneous and surgical mitral valve replacement or repair in patients with cancer. *Am J Cardiol* 2020;125:1355–1360.
696. Elbadawi A, Albaeni A, Elgendy IY, Ogunbayo GO, Jimenez E, Cornwell L, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with prior mediastinal radiation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2658–2666.
697. Zafar MR, Mustafa SF, Miller TW, Alkhwilani T, Sharma UC. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardio-Oncology* 2020;6:8.
698. Hadzijusufovic E, Albrecht-Schgoer K, Huber K, Hoermann G, Grebien F, Eisenwort G, et al. Nilotinib-induced vasculopathy: identification of vascular endothelial cells as a primary target site. *Leukemia* 2017;31:2388–2397.
699. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A:2229–2238.
700. Stelwagen J, Lubberts S, Stegink LC, Steursma G, Kruyt LM, Donkerbroek JW, et al. Vascular aging in long-term survivors of testicular cancer more than 20 years after treatment with cisplatin-based chemotherapy. *Br J Cancer* 2020;123: 1599–1607.
701. Andreassi MG, Piccaluga E, Gargani L, Sabatino L, Borghini A, Fata F, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: a genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:616–627.
702. Carmody BJ, Arora S, Avena R, Curry KM, Simpkins J, Cosby K, et al. Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg* 1999;30:1045–1051.
703. Carpenter DJ, Mowery YM, Broadwater G, Rodrigues A, Wisdom AJ, Dorth JA, et al. The risk of carotid stenosis in head and neck cancer patients after radiation therapy. *Oral Oncol* 2018;80:9–15.
704. Szpakowski N, Desai MY. Radiation-associated pericardial disease. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:97.
705. Schultz-Hector S, Trott KR. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:10–18.
706. Ning MS, Tang L, Gomez DR, Xu T, Luo Y, Huo J, et al. Incidence and predictors of pericardial effusion after chemoradiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:70–79.
707. Wei X, Liu HH, Tucker SL, Wang S, Mohan R, Cox JD, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:707–714.
708. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76: S77–S85.
709. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, Wohlford GF, Mauro AG, Jordan JH, et al. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:76–92.
710. Donnellan E, Phelan D, Mccarthy CP, Collier P, Desai M, Griffin B. Radiation-induced heart disease: a practical guide to diagnosis and management. *Cleve Clin J Med* 2016;83:914–922.
711. Crestanello JA, McGregor CGA, Danielson GK, Daly RC, Dearani JA, Orszulak TA, et al. Mitral and tricuspid valve repair in patients with previous mediastinal radiation therapy. *Ann Thorac Surg* 2004;78:826–831.
712. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease. *Heart* 2009;95: 252–258.
713. Walsh D, Nelson KA. Autonomic nervous system dysfunction in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2002;10:523–528.
714. Noor B, Akhavan S, Leuchter M, Yang EH, Ajijola OA. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic impairment in cancer survivors: a single center case series. *Cardio-Oncology* 2020;6:11.
715. Gibson TM, Li Z, Green DM, Armstrong GT, Mulrooney DA, Srivastava DK, et al. Blood pressure status in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26: 1705–1713.
716. Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and metabolic syndrome in survivors of childhood cancer. *Horm Res Paediatr* 2019;91:118–127.

717. Pekmezi DW, Demark-Wahnefried W. Updated evidence in support of diet and exercise interventions in cancer survivors. *Acta Oncol (Madr)* 2011;50:167–178.
718. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;20:1128–1143.
719. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123: 627–635.
720. Meyerhardt JA, Ma J, Courneya KS. Energetics in colorectal and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4066–4073.
721. Wright ME, Chang SC, Schatzkin A, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, et al. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer* 2007;109:675–684.
722. Siegel EM, Ulrich CM, Poole EM, Holmes RS, Jacobsen PB, Shibata D. The effects of obesity and obesity-related conditions on colorectal cancer prognosis. *Cancer Control* 2010;17:52–57.
723. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;23:1370–1378.
724. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Nelson H, et al. Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: Findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. *J Clin Oncol* 2008;26:4109–4115.
725. Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, Holmes MD. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;23:9295–9303.
726. Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH, Castillo A, Slattery ML, Caan BJ. Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:919–926.
727. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *J Am Med Assoc* 2007;298:754–764.
728. Yang J, Li C, Shen Y, Zhou H, Shao Y, Zhu W, et al. Impact of statin use on cancer-specific mortality and recurrence: a meta-analysis of 60 observational studies. *Medicine* 2020;99:e19596.
729. Kim J, Choi EA, Han YE, Woo Lee J, Seul Kim Y, Kim Y, et al. Association between statin use and all-cause mortality in cancer survivors, based on the Korean health insurance service between 2002 and 2015. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30: 434–440.
730. Ren QW, Yu SY, Teng THK, Li X, Cheung KS, Wu MZ, et al. Statin associated lower cancer risk and related mortality in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2021;42: 3049–3059.
731. Galvão DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:340–347.
732. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010;4:87–100.
733. Campia U, Barac A. Exercise and aerobic fitness to reduce cancer-related cardiovascular toxicity. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016;18:44.
734. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, Ness KK, Yasui Y, Devine K, et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2014;32: 3643–3650.
735. Scott JM, Li N, Liu Q, Yasui Y, Leisenring W, Nathan PC, et al. Association of exercise with mortality in adult survivors of childhood cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:1352–1358.
736. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012;62:242–274.
737. CDC. Cancer Data and Statistics | Survival Information from the National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention. 2013.
738. Thompson KA, Hildebrandt MAT, Ater JL. Cardiac outcomes with pregnancy after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017;69: 594–595.
739. Nolan M, Oikonomou EK, Silversides CK, Hines MR, Thompson KA, Campbell BA, et al. Impact of cancer therapy-related cardiac dysfunction on risk of heart failure in pregnancy. *JACC CardioOncology* 2020;2:153–162.
740. Chait-Rubinek L, Mariani JA, Goroncy N, Herschtal A, Wheeler GC, Dwyer MK, et al. A retrospective evaluation of risk of peripartum cardiac dysfunction in survivors of childhood, adolescent and young adult malignancies. *Cancers (Basel)* 2019; 11:1046.
741. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165–3241.
742. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, Burton T, Economy K, Mehran R, et al. Cardiovascular considerations in caring for pregnant patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e884–e903.
743. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, eds. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, 4th ed. 2015. ISBN 978-92-832-2436-5
744. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO Classification of tumors of the heart and pericardium. *J Thorac Oncol* 2016;11:441–452.
745. Cresti A, Chiavarelli M, Glauber M, Tanganelli P, Scalese M, Cesareo F, et al. Incidence rate of primary cardiac tumors: a 14-year population study. *J Cardiovasc Med* 2016;17:37–43.
746. Maleszewski JJ, Bois MC, Bois JP, Young PM, Stulak JM, Klarich KW. Neoplasia and the heart: pathological review of effects with clinical and radiological correlation. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:202–227.
747. Tyebally S, Chen S, Bhattacharyya S, Mughrabi S, Hussain Z, Manisty C, et al. Cardiac tumors: JACC CardioOncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncology* 2020;2: 293–311.
748. Kirkpatrick JN, Wong T, Bednarz JE, Spencer KT, Sugeng L, Ward RP, et al. Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiographic perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1412–1419.
749. Thiene G, Rizzo S, Marra MP, Valente M, Basso C. Masses and cardiac tumours: classification and diagnosis. *ESC CardioMED*, 2018. DOI:10.1093/med/9780198784906.003.0386
750. Zaragosa-Macias E, Chen MA, Gill EA. Real time three-dimensional echocardiography evaluation of intracardiac masses. *Echocardiography* 2012;29:207–219.
751. Beroukhim RS, Prakash A, Valsangiacomo Buechel ER, Cava JR, Dorfman AL, Festa P, et al. Characterization of cardiac tumors

- in children by cardiovascular magnetic resonance imaging: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1044–1054.
752. Rahbar K, Seifarth H, Schäfers M, Stegger L, Hoffmeier A, Spieker T, et al. Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2012;53:856–863.
753. Kassop D, Donovan MS, Cheezum MK, Nguyen BT, Gambill NB, Blankstein R, et al. Cardiac masses on cardiac CT: a review. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2014;7:9281.
754. D'Angelo EC, Paolisso P, Vitale G, Foà A, Bergamaschi L, Magnani I, et al. Diagnostic accuracy of cardiac computed tomography and 18F-fluorodeoxyglucose with positron emission tomography in cardiac masses. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13: 2400–2411.
755. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005;6:219–228.
756. Szmit S, Zagrodzka M, Kurzyna M, Opolski G, Szczylik C. Sunitinib malate, a receptor tyrosine kinase inhibitor, is effective in the treatment of restrictive heart failure due to heart metastases from renal cell carcinoma. *Cardiology* 2009;114:67–71.
757. Peccatori FA, Azim JA, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi160–70.
758. Cubillo A, Morales S, Goñi E, Matute F, Muñoz JL, Pérez-Díaz D, et al. Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. *Clin Transl Oncol* 2021;23:1054–1066.
759. Silverstein J, Post AL, Chien AJ, Olin R, Tsai KK, Ngo Z, et al. Multidisciplinary management of cancer during pregnancy. *JCO Oncol Pract* 2020;16:545–557.
760. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 2019;30:1601–1612.
761. Dunleavy K, McLintock C. How I treat lymphoma in pregnancy. *Blood* 2020;136: 2118–2124.
762. Ducas RA, Elliott JE, Melnyk SF, Premecz S, Dasilva M, Cleverley K, et al. Cardiovascular magnetic resonance in pregnancy: insights from the Cardiac Hemodynamic Imaging and Remodeling in Pregnancy (CHIRP) study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:1.
763. Savu O, Jurcuț R, Giușcă Ș, Van Mieghem T, Gussi I, Popescu BA, et al. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:289–297.
764. Narayanan M, Elkayam U, Naqvi TZ. Echocardiography in pregnancy: part 2. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:90.
765. Furenäs E, Eriksson P, Wennerholm UB, Dellborg M. Pregnancy in a healthy population: dynamics of NTproBNP and hs-cTroponin T. *Open Heart* 2020;7:e001293.
766. Tanous D, Siu SC, Mason J, Greutmann M, Wald RM, Parker JD, et al. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56: 1247–1253.
767. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697–706.
768. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ* 2013;347:f6099.
769. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;156:366–373.
770. Hase EA, de Barros VIPVL, Igai AMK, Francisco RPV, Zugaib M. Risk assessment of venous thromboembolism and thromboprophylaxis in pregnant women hospitalized with cancer: preliminary results from a risk score. *Clinics (Sao Paulo)* 2018; 73:e368.
771. Fox DJ, Khattar RS. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart* 2004;90:1224–1228.
772. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, et al. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1288–1304.
773. Dobson R, Burgess MI, Pritchard DM, Cuthbertson DJ. The clinical presentation and management of carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2014;173:29–32.
774. Lichtenauer M, Pichler T, Eder S, Mirna M, Magnes T, Wernly B, et al. Carcinoid heart disease involving the left heart: a case report and biomarker analysis. *ESC Heart Fail* 2019;6:222–227.
775. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18:525–534.
776. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid heart disease. *Circulation* 2007;116:2860–2865.
777. Zuetenhorst JM, Korse CM, Bonfrer JMG, Bakker RH, Taal BG. Role of natriuretic peptides in the diagnosis and treatment of patients with carcinoid heart disease. *Br J Cancer* 2004;90:2073–2079.
778. Dobson R, Burgess MI, Banks M, Pritchard DM, Vora J, Valle JW, et al. The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 2013;8:e73679.
779. Korse CM, Taal BG, De Groot CA, Bakker RH, Bonfrer JMG. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol* 2009;27:4293–4299.
780. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2008;102:938–942.
781. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35:14–23.
782. Dumoulein M, Verslype C, Van Cutsem E, Meuris B, Herijgers P, Flameng W, et al. Carcinoid heart disease: case and literature review. *Acta Cardiol* 2010;65:261–264.
783. Nguyen A, Schaff HV, Abel MD, Luis SA, Lahr BD, Halfdanarson TR, et al. Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:99–107.e2.
784. Mabvuure N, Cumberworth A, Hindocha S. In patients with carcinoid syndrome undergoing valve replacement: will a biological valve have acceptable durability? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:467–471.

785. Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, Rubin J, Askew JW, Li Z, et al. Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2189–2196.
786. Sunjic I, Shin D, Sunjic KM, Popat JV, Tran T, Chae SH, et al. Incidence of atrioventricular block after valve replacement in carcinoid heart disease. *Cardiol Res* 2020; 11:56–60.
787. Kuntze T, Owais T, Secknus MA, Kaemmerer D, Baum R, Girdauskas E. Results of contemporary valve surgery in patients with carcinoid heart disease. *J Heart Valve Dis* 2016;25:356–363.
788. Luthra S, Olevano C, Richens T, Tsang GM. Percutaneous transcatheter valve-in-valve pulmonary and tricuspid replacement in carcinoid heart disease. *JACC Case Reports* 2020;2:533–536.
789. Zacks JS, Lavine R. Avoiding a repeat sternotomy in recurrent carcinoid heart disease. *JACC Case Reports* 2020;2:537–538.
790. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, Taylor AM, Caplin ME, Davar J. Features of carcinoid heart disease identified by 2- and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:103–111.
791. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, et al. Carcinoid heart disease: clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993;87:1188–1196.
792. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood* 2020;136:2620–2627.
793. Witteles RM, Liedtke M. AL amyloidosis for the cardiologist and oncologist: epidemiology, diagnosis, and management. *JACC CardioOncology* 2019;1:117–130.
794. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 2013;121:5124–5130.
795. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017;135:1357–1377.
796. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Systemic Light Chain Amyloidosis Version 1. Natl Compr Cancer Netw 2021. <https://www.nccn.org/>.
797. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989–995.
798. Zhang KW, Miao J, Mitchell JD, Alvarez-Cardona J, Tomasek K, Su YR, et al. Plasma hepatocyte growth factor for diagnosis and prognosis in light chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *JACC CardioOncology* 2020;2:56–66.
799. Mohan M, Buros A, Mathur P, Gokden N, Singh M, Susanibar S, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in multiple myeloma patients with light chain deposition disease. *Am J Hematol* 2017;92:739–745.
800. Grogan M, Dispenzieri A, Gertz MA. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart* 2017;103:1065–1072.
801. Jurcuț R, Onciul S, Adam R, Stan C, Coriu D, Rapezzi C, et al. Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:833–844.
802. Lee Chuy K, Drill E, Yang JC, Landau H, Hassoun H, Nahhas O, et al. Incremental value of global longitudinal strain for predicting survival in patients with advanced AL amyloidosis. *JACC CardioOncology* 2020;2:223–231.
803. Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2019;6:1041–1051.
804. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, et al. Noncontrast magnetic resonance for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:69–80.
805. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Sanchorawala V, Landau H, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012;26:2317–2325.
806. Eckhart E, Witteles R, Kaufman G, Lafayette R, Arai S, Schrier S, et al. Grading cardiac response in AL amyloidosis: implications for relapse and survival. *Br J Haematol* 2019;186:144–146.
807. Vaxman I, Gertz M. Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain amyloidosis. *Acta Haematol* 2019;141:93–106.
808. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:351–361.
809. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:589–597.
810. Tahir UA, Doros G, Kim JS, Connors LH, Seldin DC, Sam F. Predictors of mortality in light chain cardiac amyloidosis with heart failure. *Sci Rep* 2019;9:8552.
811. Khanna S, Lo P, Cho K, Subbiah R. Ventricular arrhythmias in cardiac amyloidosis: a review of current literature. *Clin Med Insights Cardiol* 2020;14:1179546820963055.
812. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, et al. Bortezomib, melphalan, and dexamethasone for light-chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2020;38: 3252–3260.
813. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood* 2020;136:71–80.
814. Huang X, Ren G, Chen W, Guo J, Zhao L, Zeng C, et al. The role of induction therapy before autologous stem cell transplantation in low disease burden AL amyloidosis patients. *Amyloid* 2021;28:75–83.
815. Barrett CD, Dobos K, Liedtke M, Tuzovic M, Haddad F, Kobayashi Y, et al. A changing landscape of mortality for systemic light chain amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2019;7:958–966.
816. Zhang KW, Stockerl-Goldstein KE, Lenihan DJ. Emerging therapeutics for the treatment of light chain and transthyretin amyloidosis. *JACC Basic Transl Sci* 2019; 4:438–448.
817. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:46–58.
818. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J* 2017;7:e546.
819. Shen K, Fu W, Wu Y, Dong Y, Huang Z, Wei Y, et al. Doxycycline combined with bortezomib–cyclophosphamide–dexamethasone chemotherapy for newly diagnosed cardiac light-chain amyloidosis: a multicenter randomized controlled trial. *Circulation* 2021;145:8–17.

- ⁸²⁰. Salinaro F, Meier-Ewert HK, Miller EJ, Pandey S, Sanchorawala V, Berk JL, et al. Longitudinal systolic strain, cardiac function improvement, and survival following treatment of light-chain (AL) cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1057–1064.
- ⁸²¹. Palladini G, Foli A, Milani P, Russo P, Albertini R, Lavatelli F, et al. Best use of cardiac biomarkers in patients with AL amyloidosis and renal failure. *Am J Hematol* 2012;87: 465–471.
- ⁸²². Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751–3757.
- ⁸²³. Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, Thøgersen AM, Johansen MB, Madsen LæB, et al. Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac device undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:343–356.
- ⁸²⁴. Miften M, Mihailidis D, Kry SF, Reft C, Esquivel C, Farr J, et al. Management of radiotherapy patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators: a report of the AAPM TG-203. *Med Phys* 2019;46:e757–e788.
- ⁸²⁵. Hurkmans CW, Kneijens JL, Oei BS, Maas AJJ, Uiterwaal GJ, van der Borden AJ, 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.
- ⁸²⁶. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, Alkmmim-Teixeira R, Birgersdotter-Green U, Clarke GD, et al. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2017;14:e97–e153.
- ⁸²⁷. Zaremba T, Jakobsen AR, Sogaard M, Thøgersen AM, Riahi S. Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Europace* 2016;18:479–491.
- ⁸²⁸. Grant JD, Jensen GL, Tang C, Pollard JM, Kry SF, Krishnan S, et al. Radiotherapy-induced malfunction in contemporary cardiovascular implantable electronic devices: clinical incidence and predictors. *JAMA Oncol* 2015;1:624–632.
- ⁸²⁹. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, Malavasi VL, Menegotti L, Alongi F, et al. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: a consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmologia (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol* 2018;255:175–183.
- ⁸³⁰. Gomez DR, Poenisch F, Pinnix CC, Sheu T, Chang JY, Memon N, et al. Malfunctions of implantable cardiac devices in patients receiving proton beam therapy: incidence and predictors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:570–575.
- ⁸³¹. Sharifzadehgan A, Laurans M, Thuillot M, Huertas A, Baudinaud P, Narayanan K, et al. Radiotherapy in patients with a cardiac implantable electronic device. *Am J Cardiol* 2020;128:196–201.
- ⁸³². Stienen JJC, Ottevanger PB, Wennekes L, Dekker HM, van der Maazen RWM, Mandigers CMPW, et al. Development and evaluation of an educational E-tool to help patients with non-Hodgkin's lymphoma manage their personal care pathway. *JMIR Res Protoc* 2015;4:e6.
- ⁸³³. Murphy P, Levine A, Lerma T, Young S, Hwang J, Goldsby R. A portable survivorship care plan: a tool that helps educate and improve knowledge in childhood cancer survivors. *Support Care Cancer* 2021;29:169–177.
- ⁸³⁴. Asteggiano R, Aboyans V, Lee G, Salinger S, Richter D. Cardiology care delivered to cancer patients. *Eur Heart J* 2020;41:205–206.
- ⁸³⁵. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:4–13.
- ⁸³⁶. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;379: 948–957.
- ⁸³⁷. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;381:252–263.