

**EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DE CARDIOTOXICIDAD
PRECOZ POR ANTRACICLINAS EN EL CÁNCER DE MAMAS,
HOSPITAL FAUSTINO PÉREZ, 2022.**

Dra. Claudia Beatriz Pérez Rodríguez ¹. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9064-9108>

Dra. Flavia León Sardiñas ^{2*}. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3782-0201>

MsC. Dr. José Enrique Fernández Mesa ³. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-7927>

MsC. Dra. Liliete Caballero García ⁴, Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4842-9028>.

1. Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral y Cardiología. Servicio de Cardiología. Hospital Docente Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez. Matanzas.
2. Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral y Cardiología. Servicio de Cardiología. Hospital Militar Mario Muñoz Monroy. Orden Carlos J. Finlay. Matanzas.
3. Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral y Cardiología. Servicio de Cardiología. Hospital Docente Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez. Matanzas.
4. Especialista de Primer Grado de Medicina General Integral y Cardiología. Servicio de Cardiología. Investigador Agregado Hospital Militar Mario Muñoz Monroy. Orden Carlos J. Finlay. Matanzas.

*Autor de correspondencia. Correo Electrónico: claubtrx@gmail.com

*Autor de correspondencia: flaviajcl01@gmail.com

Resumen

Introducción: El tratamiento oncológico mejora la supervivencia de pacientes con cáncer, sin embargo, ha aumentado la morbimortalidad debido a los efectos secundarios de la terapéutica. Las complicaciones cardiovasculares son el resultado más frecuente de estos. **Objetivos:** Evaluar mediante ecocardiografía la aparición de cardiotoxicidad precoz por antraciclina en pacientes con Cáncer de Mamas del Hospital Faustino Pérez durante el 2022. **Material y métodos:** Se realizó un estudio analítico de cohorte prospectivo donde se incluyeron 54 pacientes que recibieron tratamiento con Antraciclina para el Cáncer de Mamas. Se analizaron variables clínicas, demográficas y ecocardiográficas. Se relacionaron las mismas con la aparición de cardiotoxicidad a los 3 meses de iniciada la quimioterapia. El nivel de significación que se empleó fue de $p < 0.05$. **Resultados:** la edad promedio fue de 58 años, predominaron las mujeres, la incidencia de cardiotoxicidad fue del 22% y las variables asociadas a la misma fueron la FEVI, relación E/A, DTDVI, VTSVI y el área de la aurícula izquierda. Se construyeron nuevas variables: variabilidad porcentual y absoluta de la FEVI que presentaron variaciones estadísticamente significativas. **Conclusiones:** Existió una reducción de la función sistólica del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma efectuado a los 3 meses de iniciada la terapia.

Palabras clave: antraciclina, cardiotoxicidad, cáncer de mamas, disfunción ventricular, ecocardiograma.

I Jornada Nacional Científica Hospitalaria Dr. Mario Muñoz Monroy 2024

INTRODUCCIÓN

El término latino cáncer proviene del griego "karkinoma" y fue descrito por Hipócrates en el año 1600 a.C como "carcinoma", debido a que la forma del crecimiento celular simula el cuerpo del cangrejo. Es considerada una enfermedad genética compleja. De manera general, es el resultado de dos procesos sucesivos: un aumento de la proliferación de un grupo de células que dan origen a un tumor o neoplasia y la propiedad invasiva que les permite proliferar en otros tejidos u órganos, lo que se denomina metástasis. ⁽¹⁾

Actualmente, se han descrito más de 200 tipos diferentes de cánceres, con una incidencia que alcanzan cifras alarmantes a nivel mundial. ⁽¹⁾ Se ha convertido en un problema en salud pública mundial, siendo así la principal causa de muerte en EEUU, se estima que para el 2025 al 2030 las enfermedades cardiovasculares sean quienes las reemplacen. ⁽²⁾ Según un informe actualizado en 2020 por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se diagnostican casi 7 millones de casos de cáncer en el mundo. ⁽³⁾

Para el año 2030 se pronostica que habrá más de 22,2 millones de enfermos oncológicos, lo cual es un incremento del 75 % y se estima que en 2040 el número de casos nuevos de cáncer por año aumentaría 29,5 millones y el número de muertes por neoplasias a 16,4 millones. ⁽⁴⁾ El cáncer de mama en el mundo ocupa el primer lugar en frecuencia y mortalidad en mujeres. ⁽⁵⁾

En Cuba durante el año 2020 se registraron 26 056 defunciones por tumores malignos, por lo que constituye la segunda causa de muerte en el país, únicamente precedida por las enfermedades cardiovasculares. ^(6 y 7)

El cáncer de mama es el cáncer extracutáneo más frecuente en las mujeres de los Estados Unidos. Por lo tanto, menos de 1 de cada 6 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama muere por esta enfermedad. Los hombres representan el 1 % de los casos de cáncer de mama y de las muertes por este tipo de cáncer ^(8 y 9)

La palabra quimioterapia fue empleada por el químico alemán Paul Ehrlich en el año 1900, para hacer referencia al uso de productos químicos para tratar enfermedades. ⁽¹⁾ Habitualmente, este término es utilizado para describir a los agentes para tratar el cáncer, que por destruir las células alteradas y/o inhibir su crecimiento y multiplicación, se los aplica a veces con fines curativos y otras como tratamiento adyuvante, neoadyuvante o paliativo de distintos tumores malignos. ⁽¹⁰⁾ Sin embargo, las células normales también pueden ser dañadas, y este es el quid de los efectos adversos, principalmente a nivel cardiovascular (CV). ⁽¹¹⁾

Los avances en el tratamiento oncológico han llevado a mejorar la supervivencia de pacientes con cáncer, desde la quimioterapia, los medicamentos dirigidos (target drugs), la radiación, la cirugía y recientemente la inmunoterapia; han mejorado considerablemente la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, han aumentado la morbilidad y la mortalidad debido a los efectos secundarios del tratamiento. Las complicaciones cardiovasculares son el resultado más frecuente de estos efectos secundarios, su toxicidad cardiovascular implica efectos directos del tratamiento del cáncer sobre la función del corazón y de la estructura, o puede ser debido al desarrollo acelerado de la enfermedad cardiovascular. ^(12 y 13)

Aunque muchas veces estas enfermedades han sido consideradas dos entidades distintas, hoy en día se reconoce más de una interacción compleja en un nuevo campo disciplinario que es la cardio-oncología. El término cardio-oncología fue acuñado en

I Jornada Nacional Científica Hospitalaria Dr. Mario Muñoz Monroy 2024

1996 por el grupo Italiano de la Dra. Cardinale. ⁽¹⁴⁾ Esta nueva rama disciplinaria surge con el fin de que el cardiólogo se especialice en el manejo de problemas cardiovasculares en pacientes con cáncer, y que mantenga un contacto cercano con el oncólogo para prevenir y tratar los efectos tóxicos cardiovasculares de la terapia oncológica, sin interrupción de esta. ^(15, 16, 17)

El objetivo general de la disciplina de la cardio-oncología es permitir que estos pacientes reciban los mejores tratamientos posibles de manera segura, minimizando la Toxicidad Cardiovascular relacionada con la terapia oncológica (TCV-RTC). ⁽¹⁸⁾

De las afectaciones del tratamiento oncológico la más temida es la disfunción ventricular secundaria a cardiotóxicos. ^(19, 20)

Pese a la importancia de esta complicación, no existe una definición universal para la disfunción cardíaca relacionada al tratamiento con cáncer (DC-RTC). La mayoría de las sociedades científicas toma en cuenta cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): una caída en términos absolutos >10% respecto al valor basal hasta llegar a un valor de FEVI inferior al límite normal; la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) considera <50%, la Sociedad Americana de Ecografía y Asociación Europea de Imagen Cardiovascular <53% y para la Sociedad Europea y Americana de Medicina Oncológica <55%. ^(16, 19,21)

El diagnóstico de Cardiotoxicidad se puede confirmar a través de imágenes cardíacas obtenidas mediante ecocardiografía, estudios de medicina nuclear o resonancia magnética cardíaca, la ecocardiografía es el método de elección para la detección de disfunción miocárdica antes, durante y después de la terapia antineoplásica. La mayor desventaja de esta técnica, es la incapacidad de detectar pequeños cambios. ^(22 y 23)

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas está presente entre un 5 y 23 % de los pacientes tratados con este citostático, cuyo efecto tóxico más temido en Cardiología es la aparición de daño miocárdico que genera insuficiencia cardíaca sintomática. ⁽²⁴⁾

La American Heart Association recomienda una monitorización estrecha durante el tratamiento con antraciclinas, aunque no especifica los métodos, los umbrales o los intervalos que deben usarse durante este seguimiento. Es la herramienta diagnóstica más utilizada en la valoración de la función ventricular. ⁽²⁵⁾

Teniendo en cuenta lo anterior el objetivo general de la investigación se basa en evaluar mediante ecocardiografía la aparición de cardiotoxicidad precoz por antraciclinas en pacientes con Cáncer de Mamas del Hospital Faustino Pérez durante el 2022.

Objetivos General:

Evaluar mediante ecocardiografía la aparición de cardiotoxicidad precoz por antraciclinas en pacientes con Cáncer de Mamas del Hospital Faustino Pérez durante el 2022.

Específicos:

1. Describir las características clínico-demográficas de los pacientes estudiados.
2. Estimar la incidencia de cardiotoxicidad según la ecocardiografía.
3. Comparar las variables ecocardiográficas estudiadas antes y después del uso de quimioterapia con antraciclinas.
4. Determinar la asociación de las variables clínicas y ecocardiográficas estudiadas con los efectos de cardiotoxicidad.

I Jornada Nacional Científica Hospitalaria Dr. Mario Muñoz Monroy 2024

MÉTODOS

Material y métodos:

Se realizó un estudio analítico de cohorte prospectivo en los pacientes que recibieron tratamiento con Antraciclinas para el Cáncer de Mamas en el Centro Oncológico Provincial del Hospital Faustino Pérez de Matanzas, en el periodo comprendido entre enero 2022-diciembre 2022.

Universo: El universo estuvo constituido por todos los pacientes con cáncer de mamas (un total de 118 casos) que tenían indicado tratamiento con antraciclinas, que acudieron a consulta de cardiología previo al inicio de la quimioterapia.

Muestra: se tomó una muestra de 54 pacientes con cáncer de mama que iban a iniciar tratamiento con Antraciclinas.

Criterios de Inclusión:

Pacientes con cáncer de mama que iban a iniciar tratamiento con Antraciclinas por primera vez, sin antecedentes de cardiopatía estructural previa al tratamiento.

Criterios de Exclusión:

- ✓ Pacientes que ya habían iniciado tratamiento con otra terapia.
- ✓ Pacientes que no se dispuso de la información necesaria en el seguimiento y que no acudieron nuevamente a consulta.
- ✓ Pacientes con cardiopatía previa (Cardiopatía isquémica, Valvulopatías, Insuficiencia Cardíaca, Miocardiopatías, Arritmias, Eco basal con FEVI < 50%)
- ✓ Mala ventana ecocardiográfica que impidiera realizar las medidas de ecocardiografía.

Selección de las variables:

- a) Variables clínico-demográficas: edad, sexo biológico, antecedentes patológicos personales, hábitos tóxicos, uso de otras terapias antineoplásicas.
- b) Variables ecocardiográficas: Cardiotoxicidad, Relación E/A en flujograma mitral, Diámetro telediastólico del VI (mm), Volumen telediastólico del VI (ml), Volumen telesistólico del VI (ml), Área de AI (cm²), TAPSE (mm), Fracción de eyección del VI (%), Variabilidad porcentual de la FEVI, Variabilidad Absoluta de la FEVI.

Procedimiento:

Se realizó un ecocardiograma previo al inicio del tratamiento oncológico y uno evolutivo a los 3 meses de iniciada la quimioterapia, a los pacientes en tratamiento oncológico en la consulta de Cardiología del Hospital Militar Mario Muñoz de Matanzas, durante el periodo comprendido entre enero 2022-diciembre 2022.

Recolección de la información.

Se creó una base de datos en SPSS con todas las variables definidas previamente. Se construyó un modelo para la obtención de datos y se anotó en el mismo la información de cada paciente. La misma se obtuvo durante la realización del ecocardiograma en la consulta. Los ecocardiogramas se realizaron con un equipo Cannon Aplio 300, todos por el mismo operador.

Procesamiento y análisis de la información.

Para el análisis de la información se utilizó el SPSS 15.0, los pacientes fueron divididos en dos grupos con cardiotoxicidad y sin cardiotoxicidad. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas, a las mismas se les aplicó la prueba Chi Cuadrado o Test de Fisher para aquellas con frecuencias esperadas menores de 5, para conocer asociación entre ellas. Las variables cuantitativas se expresaron en media aritmética \pm desviación estándar, a las mismas se les aplicó T-student o U de Mann-Whitney según su distribución normal o no previo test de Kolmogorov-Smirnov,

I Jornada Nacional Científica Hospitalaria Dr. Mario Muñoz Monroy 2024

aplicándose la varianza y medidas de asimetría y curtosis en el caso de la variabilidad absoluta y porcentual de la FEVI. Además, se efectuaron curvas ROC, correlación lineal Pearson y se realizaron curvas de estimación lineal y exponencial.

Aspectos éticos.

Durante todo el proceso de investigación se tuvo en cuenta los principios de la Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial y el Código Internacional de Ética Médica. Entre los principios básicos de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones biomédicas a tener en cuenta se encuentran:

- La investigación biomédica concordará con normas científicas generalmente aceptadas.
- El diseño y ejecución de la investigación será claramente formulado en el Protocolo de investigación.
- La investigación será realizada por personas calificadas.
- Se mantendrá la integridad y privacidad de los pacientes.

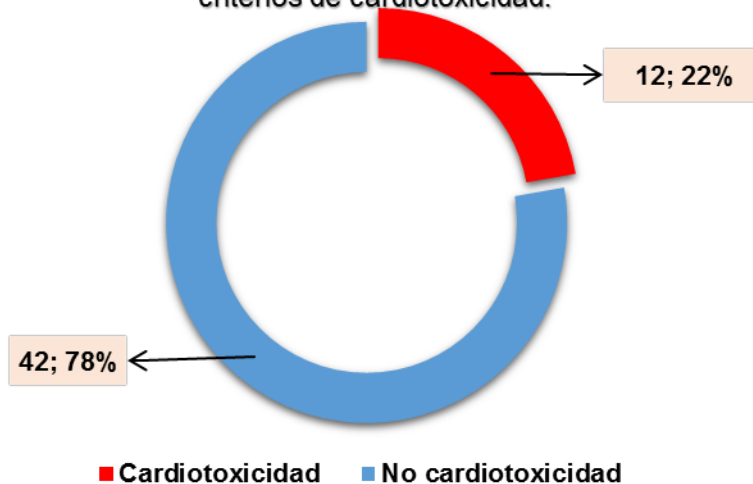
Se elaboró un modelo de consentimiento informado, y se solicitó una autorización institucional. Fue aprobado por el comité de científico de la institución.

RESULTADOS

Resultados:

Con respecto al criterio de cardiotoxicidad, el 22% de las pacientes presentaron reducción de la FEVI en más de 10 puntos porcentuales con respecto al eco basal y por debajo del 50%, en el eco evolutivo. Todas estas pacientes se encontraban asintomáticas al momento del segundo ecocardiograma. (Ver Figura 1).

Figura 1 Relación de los pacientes estudiados según criterios de cardiotoxicidad.



Con respecto a las variables ecocardiográficas, se evidenció una disminución de la relación E/A del flujograma mitral en el ecocardiograma evolutivo con respecto al inicial, del mismo modo sucedió con el Diámetro Telediastólico del Ventrículo Izquierdo el cual tuvo tendencia al aumento al igual que el Área de la Aurícula Izquierda y el Volumen Telesistólico del VI, todas estas variables presentaron una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Por su parte la FEVI presentó una disminución también estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con respecto al eco inicial. (Ver Tabla 1).

I Jornada Nacional Científica Hospitalaria Dr. Mario Muñoz Monroy 2024

VARIABLES	Ecocardiograma inicial	Ecocardiograma evolutivo	Valor de P
Relación E/A en flujograma mitral	1,087±0,25	0,922±0,30	<0,001
Diámetro telediastólico del VI*(mm)	44,50±4,14	46,41±4,15	<0,001
Volumen telediastólico del VI*(ml)	81,63±15,98	83,13±16,97	0,39
Volumen telesistólico del VI*(ml)	31,04±8,42	35,96±10,02	<0,001
Área de AI [¥] (cm ²)	11,93±2,55	12,87±2,25	<0,001
TAPSE [£] (mm)	22,81±2,79	22,59±2,17	0,43
Fracción de eyección del VI*(%)	62,56±5,85	56,70±6,58	<0,001

Fuente. Base de datos de la investigación. Los valores se expresan en media±desviación estándar.
*Ventrículo izquierdo, ¥ Aurícula izquierda, £ excursión sistólica en el plano del anillo tricuspídeo.

Se analizó la Variabilidad Absoluta de la FEVI en estos pacientes entre el ecocardiograma inicial y el evolutivo y se encontró una máxima variabilidad de 15% y mínima de 1% para una media de 5,86 con una desviación estándar de $\pm 3,62$. Todo lo contrario de la Variabilidad porcentual cuya fue mayor y expreso mayor desviación estándar, así como más varianza y asimetría. (Ver Tabla 2.)

VARIABLES	Total de casos	Mínimo	Máximo	Media \pm desviación estándar	Varianza	Asimetría \pm error típico	Curtosis \pm error típico
Variación absoluta*	54	1	15	5,86±3,62	13,41	0,776±0,320	-0,339±0,13
Variabilidad porcentual [¥]	54	1,82	25,93	9,38±5,96	35,60	0,908±0,325	-0,042±0,63

Fuente: base de datos de la investigación. *Calculado como $(FEVI_1 - FEVI_2)$ [¥] Calculado como $(FEVI_1 - FEVI_2)/FEVI_1 \times 100$

En el Ecocardiograma evolutivo se evidencio una relación estadísticamente significativa entre el aumento del Área de la Aurícula Izquierda y la variabilidad absoluta de la FEVI. (Ver Figura 2).

I Jornada Nacional Científica Hospitalaria Dr. Mario Muñoz Monroy 2024

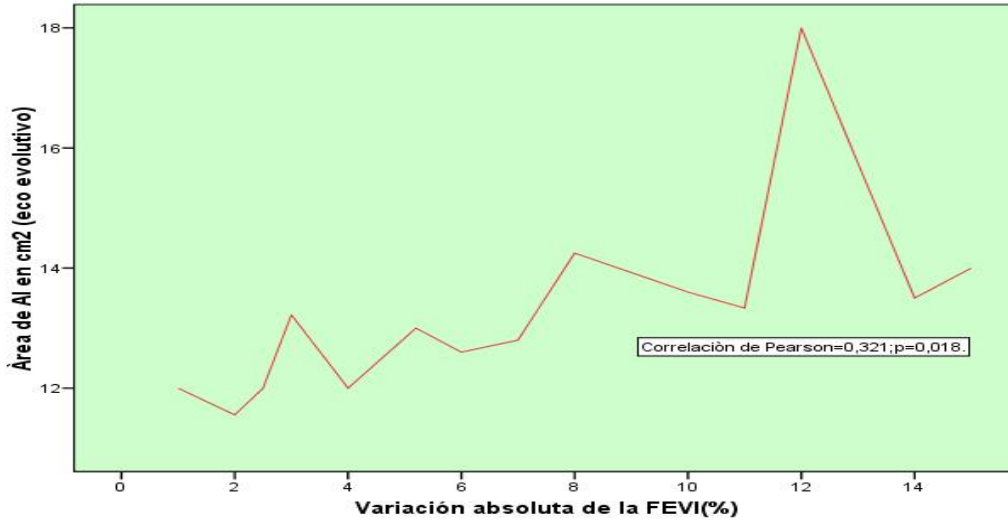


Figura 4. Curva de correlación del área de la aurícula izquierda con la variación absoluta de la FEVI

Por último, se confeccionaron una curva lineal y exponencial de la variabilidad absoluta y porcentual de la FEVI, se pudo constatar un aumento de ambas estadísticamente significativo, pero a partir de valores por encima del 10% dicho aumento ocurre de manera más exponencial. (Ver Figura

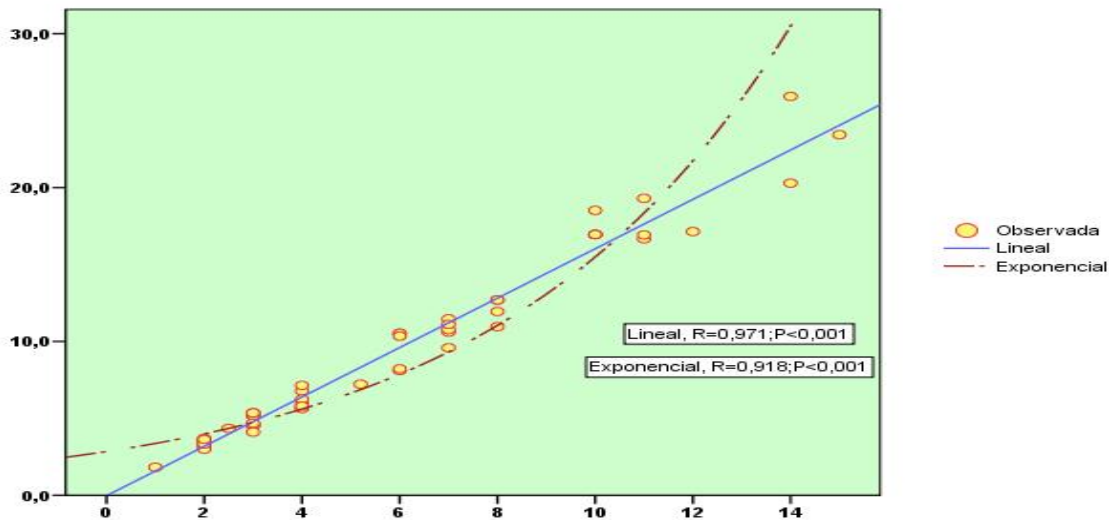


Figura 5 Curvas de estimación lineal y exponencial, entre la variación absoluta de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (eje X) y la variabilidad porcentual de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (ejeY).

3).

DISCUSIÓN

En la presente investigación, se tomó una muestra de 52 pacientes con cáncer de mamas, quienes tenían indicado tratamiento con antraciclinas (Doxorubicina). Dichos pacientes no tenían antecedentes de cardiopatía estructural previa. A estos pacientes se les realizó un ecocardiograma pretratamiento que mostro una función sistodiastólica normal en reposo, y a los 3 meses de iniciada la terapia un ecocardiograma evolutivo, con el objetivo de detectar precozmente la aparición de cardiotoxicidad u otras

I Jornada Nacional Científica Hospitalaria Dr. Mario Muñoz Monroy 2024

alteraciones significativas de los parámetros ecocardiográficos estudiados. Todos los pacientes se mantuvieron asintomáticos durante este periodo.

La muestra estudiada en esta investigación arrojó una incidencia de cardiotoxicidad del 22%, de la literatura revisada se pudo encontrar que Swain SM ^(26,27) en el estudio BERENICE con 199 pacientes el 6,5 % presentó reducción significativa de la FEVI.

Kotwinski, et al ^(28,29) en el trabajo Body Surface Area and Baseline Blood Pressure Predict Subclinical Anthracycline Cardiotoxicity in Women Treated for Early Breast Cancer, estudio prospectivo que enroló 65 mujeres con cáncer de mama diagnosticadas precozmente, libres de enfermedad cardíaca preexistente con una media de seguimiento por un periodo de 21,7 meses, la Insuficiencia Cardíaca fue la principal complicación cardiovascular en 26,8 % después de comenzar el tratamiento. Dicho autor considero significativo que en 44 % fueron identificadas con cardiotoxicidad subclínica lo cual es una cifra nada despreciable si tenemos en cuenta que más de un 80 % de estos casos pueden evolucionar a falla cardíaca severa.

López S., et al ^(30, 31) en el Registro CARDIOTOX ya mencionado, reportó una incidencia del 37,5 %. Matos Erika ^(32,33) en su Estudio Prospectivo de cohorte de Cardiotoxicidad analizó 92 pacientes con cáncer de mama que a los que realizó una evaluación clínica, ecocardiográfica y neurohormonal a los 4, 8 y 12 meses post tratamiento con 3 o 4 ciclos de antraciclinas entre sus resultados mostró una incidencia de cardiotoxicidad de un 20,6 %, estadísticamente significativa pero clínicamente no relevante. Curigliano G ^(34, 35) en el ESMO Consensus Recommendations reporta una incidencia de miocardiopatía por antraciclinas del 26%. Autores cubanos como Pérez Domínguez et al. ⁽²⁸⁾ han reportado incidencias de 15,9 % en evaluaciones ecocardiográficas a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento con antraciclinas.

Por su parte en el trabajo Detección mediante parámetros ecocardiográficos de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes pediátricos de Hernández Castellón et al ^(36, 37) donde se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo en pacientes pediátricos tratados con antraciclinas en el servicio de Oncohematología del Hospital Pediátrico José Luis Miranda de Villa Clara durante septiembre de 2020 y diciembre de 2021 con ecocardiogramas seriados antes de comenzar el tratamiento, al mes, a los tres meses y al año; se reportó una incidencia de cardiotoxicidad del 31,58 %.

Muñoz Rossi ^(27,38) recogió en su tesis Evaluación de herramientas diagnósticas de cardiotoxicidad en pacientes tratados con quimioterapia, que en el grupo tratado con antraciclinas la FEVI <50% se encontró alrededor del 5% de los pacientes.

Si bien los resultados que reporta la autora son similares a varios de los artículos y estudios revisados, existe heterogeneidad en los datos, es importante mencionar que en algunos de ellos no se usa el mismo criterio para definir cardiotoxicidad, como es el caso de Pérez Domínguez et al. ^(28, 29) quien la evalúa basándose en el Cardiac Review and Evaluation Committee que identifica cardiotoxicidad como una disminución de al menos el 5 % de la FEVI con valores menores al 55 %, con signos o síntomas de falla cardíaca o disminución de al menos el 10 % en la FEVI con valores menores del 55 %, sin la presencia de signos o síntomas.

Se debe señalar que estos estudios fueron previos a la publicación de la Guía de Cardiooncología del 2022 de la ESC ⁽¹⁸⁾, donde se establece el criterio aplicado en la presente investigación. Una de las fortalezas de esta investigación es la aplicación de las recomendaciones del consenso europeo antes citado, el cual busca unificar criterios

I Jornada Nacional Científica Hospitalaria Dr. Mario Muñoz Monroy 2024

de cardiotoxicidad integrando todos los métodos de evaluación y seguimiento del paciente oncológico para una mejor atención integral y prevención de las complicaciones, de forma cada vez más precoz.

Se puede afirmar la heterogeneidad en cuanto a la incidencia de cardiotoxicidad está condicionada por la distinta prevalencia de factores de riesgo de cardiotoxicidad de las poblaciones estudiadas, los diversos períodos de seguimiento de los estudios y las diferentes definiciones empleadas.

De las variables ecocardiográficas analizadas, todas presentaron variaciones en los ecos evolutivos de los pacientes, pero la relación E/A del flujograma mitral, el DTDVI, el AAI, el VTSVI y la FEVI fueron las que presentaron una asociación estadísticamente significativa a los 3 meses de iniciado el tratamiento.

Yang Anqi MM et al ^(27, 39) evaluó al igual que la autora, pacientes con cáncer de mamas que usaron antraciclinas por 4 o 6 ciclos, realizando ecocardiogramas antes de la quimioterapia y después de segundo, cuarto y sexto ciclo, reportando una reducción estadísticamente significativa de la FEVI al cuarto ciclo.

No se encontraron muchos más estudios que evaluaran los efectos quimiotóxicos de las antraciclinas tan precozmente, muchos centran el seguimiento ecocardiográfico a partir de terminado el tratamiento como el de Mata Caballero ⁽⁴⁰⁾ que evaluó a los pacientes con visitas a los 3, 9 y 4 años de culminada la terapia.

Igualmente Pérez Domínguez et al. ⁽²⁸⁾, (quien evalúa parámetros ecocardiográficos similares a los 3, 6 y 12 meses de terminada la quimioterapia) reportó que las modificaciones ecocardiográficas que confirman cardiotoxicidad fueron: la fracción de eyección ventricular izquierda, el diámetro de la aurícula izquierda mayor de 36 mm y el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, la relación E/A del flujograma mitral, mostrando estas variables las mayores diferencias significativas ($p=0,000$).

Sandamali et al. ⁽⁴¹⁾ realizan por primera vez en Sri Lanka una investigación de cohorte prospectivo para determinar la prevalencia de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en 196 pacientes con cáncer de mamas. El diseño fue muy similar al de la autora, incluyendo pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de mamas y tratamiento con antraciclinas, obteniendo ecocardiogramas un día antes de la quimio terapia, el cual fue usado como referencia, un día después del primer ciclo, un día después de la última dosis y a los seis meses de terminado el tratamiento.

Un 33.16% de los pacientes que desarrollaron disfunción sistólica subclínica a los 6 meses de concluida la quimioterapia. No se produjeron cambios significativos entre el eco basal y el obtenido tras la primera dosis, sin embargo luego del último ciclo se halló un deterioro progresivo de parámetros como la FEVI $65:58\pm 1:6$ ($p<0,01$) con respecto a la media inicial de $68:77\pm 0:77$, e DTDVI vario desde una media inicial de $44:61\pm 2:7$ hasta $45.47\pm 2:4$ muy similar al actual informe donde el DTDVI inicial fue de $44,50\pm 4,14$ hasta $46,41\pm 4,15$ a los 3 meses, lo que le da mayor fortaleza a la necesidad de evaluación más precozmente.⁽⁴¹⁾

Todavía existe controversia sobre el uso de la disfunción diastólica como predictor de cardiotoxicidad, Mata Caballero ⁽⁴⁰⁾ informa que el desarrollo de disfunción diastólica durante el primer año fue la única variable que se relacionó de forma independiente con la cardiotoxicidad por antraciclinas a largo plazo en la muestra estudiada. Al igual que Pérez Domínguez et al. ⁽²⁸⁾ quien reporta una asociación significativa de la relación E/A ($p=0,00$) con valores de $1,981\pm 1,7$ en su muestra de estudio.

I Jornada Nacional Científica Hospitalaria Dr. Mario Muñoz Monroy 2024

En un metaanálisis alemán publicado en 2021 por Mincu et al.⁽⁴²⁾ (que incluyó los estudios Nagy 2008⁽⁴³⁾, Sawaya 2011⁽⁴⁴⁾, Appel 2011⁽⁴⁵⁾, Stoodley 2013⁽⁴⁶⁾, Florescu 2014⁽⁴⁷⁾, Elitok 2014⁽⁴⁸⁾, Akpek 2014⁽⁴⁹⁾, Serrano 2015⁽⁵⁰⁾, Boyd 2017⁽⁵¹⁾, Huang 2017⁽⁵²⁾, Cochera 2018⁽⁵³⁾, Upshaw 2019⁽⁵⁴⁾, Anqi 2019⁽³⁹⁾) donde se analizaron 892 pacientes con cáncer de mamas que recibieron antraciclinas, y se evaluaron en el Doppler pulsado la relación E/A del flujograma mitral, el tiempo de desaceleración de la onda E, y en el Doppler tisular la velocidad pico de la onda e' y la relación E/e', se reportó un descenso modesto pero significativo estadísticamente de la relación E/A ($p < 0.001$) inducido por el uso de antraciclinas, pero sin cambios significativos en los restantes parámetros.

Por lo que dicho autor concluye que los datos obtenidos no apoyan el uso de estos parámetros como predictores de cardiotoxicidad por antraciclinas, independientemente de que las mismas induzcan alteraciones de la función diastólica, esto está incompletamente estudiado, teniendo en cuenta que los parámetros de dicha función son dependientes de pre carga, ritmo cardiaco, edad y diferencias entre las técnicas de medición. En los pacientes con neoplasia la precarga podría estar fácilmente influenciada por la deshidratación asociada a los efectos adversos gastrointestinales de la quimioterapia que podrían explicar los cambios en la relación E/A.⁽⁴²⁾

Se construyeron dos nuevas variables Variabilidad Absoluta de la FEVI y la Variabilidad porcentual de la FEVI con el objetivo de obtener un mejor predictor de cardiotoxicidad, las mismas no fueron encontradas en la literatura revisada, sino que son propuestas por la autora, dichas variables permitieron evaluar que variaciones experimento la FEVI en la muestra estudiada y compararlas entre sí. Se pudo comprobar que la FEVI tuvo una variación absoluta máxima de 15% que fue mucho menor comparada con la variación porcentual que alcanzo hasta un 25,93%. Esta última tuvo mayor varianza y asimetría, y al ser asociada con la aparición de cardiotoxicidad en pacientes que habían recibido radioterapia, a pesar de no haber tenido asociación estadística, si presento mayor área bajo la curva.

Por otra parte, la Variación Absoluta si tuvo importancia al ser asociada a la aparición de un aumento en el Área de la Aurícula Izquierda. Ambas variables propuestas expresaron un aumento exponencial a partir de caídas de la FEVI mayores a un 10%. El comportamiento de estas variables hace pensar si su aplicación en muestras de estudio más grandes pueda cobrar más fuerza y presentar mayor significación estadística, y pudieran ser utilizadas como predictores de cardiotoxicidad, lo cual podría ser aplicado en estudios posteriores o como continuación de la presente investigación.

CONCLUSIONES

Predominó el sexo femenino, así como la Hipertensión arterial como la principal comorbilidad, pero no se encontró asociación entre las características demográficas ni los antecedentes u enfermedades asociadas con la aparición de cardiotoxicidad. La cardiotoxicidad evidenciada por la ecocardiografía tuvo una elevada incidencia. Existió una disminución en la función sistólica ventricular izquierda expresada por la FEVI a los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento con antraciclinas, así como una probable afectación de la función diastólica expresada por la disminución de la relación E/A y el aumento del Área de la Aurícula Izquierda. La relación E/A, el DTDVI, el VTSVI, el AAI y la FEVI fueron las variables ecocardiográficas que se asociaron a la aparición de cardiotoxicidad.

I Jornada Nacional Científica Hospitalaria Dr. Mario Muñoz Monroy 2024

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jenny Karina Villasmil Camacho¹, Eduardo Escudero. Evaluación ecocardiográfica de la función ventricular derecha para la detección temprana de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. *Insuficiencia Cardíaca* 2017; 12(2): 62-90. Disponible en <http://www.insuficienciacardiaca.org> (Citado 10/9/2023)
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):529. (Citado 10/9/2023)
3. Bess Constantén. Anuario Estadístico de Salud 2016. Edición 2017 45. 2016;1-206. (Citado 10/9/2023)
4. Instituto Nacional del Cáncer (INC). Estados Unidos: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. 2020. Disponible en: <http://www.cancer.gov/instituto> (Citado 10/9/2023)
5. Asociación Norteamericana contra el Cáncer, 2018. Mortalidad Centro Nacional de Estadísticas de Salud, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020. (Citado 10/9/2023)
6. MINSAP. Dirección de Registros médicos y estadísticas de salud. Anuario estadístico de salud. Cuba 2020. La Habana: Ministerio de salud pública; 2020. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/> (Citado 15/9/2023)
7. MINSAP. Dirección de Registros médicos y estadísticas de salud. Anuario estadístico de salud. Cuba 2021-2022. La Habana: Ministerio de salud pública; 2022. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/> (Citado 15/9/2023)
8. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2023. American Cancer Society, 2023. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf> (Citado 15/9/2023)
9. Nativi-Merchán Bruno, Revelo-Mera Ronald, Yagual-Villón Oswaldo, Romero Ulloa Stephanie, Manzano-Altamirano Joao, Fernández-Véliz Mariela. Factores predictivos de falla cardíaca por toxicidad con el uso de antraciclinas en cáncer de mama. Incluido en la revista *Ocronos*. Vol. IV. Nº 12–diciembre 2021. Pág. Inicial: Vol. IV; nº12: 31 (Citado 15/9/2023)
10. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. How does chemotherapy work. 2012 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/PMH0072611/>. (Citado 15/9/2023)
11. American Cancer Society Staff. Chemotherapy Drugs: How They Work. 2015. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002995>. (Citado 15/9/2023)
12. Reyes Carmona, Saimi. Cáncer, principal causa de años perdidos en Cuba. 2019. En: <http://www.cubadebate.cu/noticias> (Citado 15/9/2023)
13. Puentes Infante Y, García López V, Betancourt Valladares M, Plá del Toro M, Oliva de Céspedes C, López Lamezón S. Cardiotoxicidad tardía por antraciclinas usadas en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica. *MediCiego*. 2019. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/11319> (Citado 15/9/2023)
14. Paredes-Paucar Cynthia, López-Fernández Teresa. Rol del Cardiólogo en el Manejo de Pacientes Oncológicos, ¿Dónde Estamos y a Dónde Debemos ir? *Archivos Peruanos de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 2021;2(2):86-94 Disponible en: <http://apcyccv.org.pe> (Citado 15/9/2023)

I Jornada Nacional Científica Hospitalaria Dr. Mario Muñoz Monroy 2024

15. Cardinale D, Caruso V, Cipolla CM. The breast cancer patient in the cardioncology unit. *J Thorac Dis* 2018 [Internet]. Dec;10(Suppl 35): S4306-S4322. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.06 (Citado 15/9/2023)
16. López-Fernández T, García AM, Santaballa Beltrán A, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2017 Jun;70(6):474-486. DOI: 10.1016/j.rec.2016.12.041 (Citado 15/9/2023)
17. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Dec 21;40(48):3889-3897. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz766 (Citado 19/9/2023)
18. Grupo de trabajo de cardio-oncología de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía ESC 2022 sobre Cardio-oncología. Disponible en: <http://www.escardio.org/Guidelines>. (Citado 19/9/2023)
19. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211 (Citado 19/9/2023)
20. Ganame Javier, Lepori Augusto Aósé. Cardiotoxicidad posquimioterapia: la magnitud del problema. *Revista Conarec* 2017;33(138):16-21 | Disponible en: www.revistaconarec.com.ar (Citado 19/9/2023)
21. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2014 Sep;27(9):911-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012 (Citado 19/9/2023)
22. 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 Sep;22(9):1504-1524. DOI: 10.1002/ejhf.1957 (Citado 19/9/2023)
23. Frey MK and Bergler-Klein J. Echocardiographic evaluation of patients undergoing cancer therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021 Mar 22;22(4):375-382. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa341 (Citado 19/9/2023)
24. De la Cruz-Avilés L, Coll Muñoz Y, Dita Salabert L. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia: ¿qué estamos haciendo? *Revista Finlay*. 2012;2(3):155-56. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/135> (Citado 19/9/2023)
25. Lins de Barros MV, Vieira Scarlatelli MA, Imre Sarvari S, Hermont Faleiros M, Tavares FP, Silva Padilha JL et al. Left Ventricular Regional Wall Motion Abnormality is a Strong Predictor of Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *Arq. Bras. Cardiol*. 2019; 112(1): 50-56. Disponible en: <http://www.scielo.br/scielo.php>, <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20180220>. (Citado 19/9/2023)
26. 26. Cardiotoxicidad por Quimioterapia en Pacientes con Cáncer de Mama en el Centro de Cáncer y Enfermedades Hematológicas - Virgilio Galvis Ramírez Durante 2021 (Citado 21/9/2023)

I Jornada Nacional Científica Hospitalaria Dr. Mario Muñoz Monroy 2024

27. Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline and taxane based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, openlabel and multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol*. 2018; 29(3):646-653 (Citado 26/9/2023)
28. Pérez Domínguez, Julio Alberto. Rodríguez Peña, Marian Maité. Aguilar Almaguer, Orlando Santiago. Rodríguez Reyes, Maidelín. Leblanch, Lisett. Pérez Oliva, Alberto. Características clínicas y ecocardiográficas de cardiotoxicidad precoz en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 2022. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu> (Citado 26/9/2023)
29. Kotwinski P, Smith G, Cooper J, et al. Body Surface Area and Baseline Blood Pressure Predict Subclinical Anthracycline Cardiotoxicity in Women Treated for Early Breast Cancer. *PLoS One*. 2016; 11(12): e0165262. Published 2016 Dec 2. doi:10.1371/journal.pone.0165262 (Citado 26/9/2023)
30. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora-Auñón P, Buño-Soto A, Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: The CARDIOTOX registry. *Eur Heart J*. 2020; 41(18):1720-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa006 (Citado 26/9/2023)
31. Zhang M, Yang H, Xu C, Jin F and Zheng A. Risk Factors for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Treatment: A Meta-Analysis. *Front. Oncol*. (2022) 12:899782. (Citado 26/9/2023)
32. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003 Apr 15;21(8):1431-1439. (Citado 26/9/2023)
33. Matos E, Jug B, Blagus R, Zakotnik B. A Prospective Cohort Study on Cardiotoxicity of Adjuvant Trastuzumab Therapy in Breast Cancer Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(1):40-47 (Citado 26/9/2023)
34. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (23): 2.319-2.328. (Citado 26/9/2023)
35. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020 Feb; 31(2):171-190. (Citado 26/9/2023)
36. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003 Apr 15;21(8):1431-1439. (Citado 26/9/2023)
37. Hernández Castellón, Armando Enrique. Garí Llanes, Merlin. García Caraballoso, Marta Beatriz Pérez Marrero, Fidel Ernesto. Detección mediante parámetros ecocardiográficos de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes pediátricos. 2023. Disponible en:

I Jornada Nacional Científica Hospitalaria Dr. Mario Muñoz Monroy 2024

- <http://eventoshematologia.sld.cu/index.php/hematologia23/2023/paper/download/336>
(Citado 26/9/2023)
38. 38. Muñoz Rossi, Felipe Alejandro. Evaluación de herramientas diagnósticas de cardiotoxicidad en pacientes tratados con quimioterapia. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina. 2020. Disponible en: <http://repositorio.unal.edu.co> (Citado 26/9/2023)
39. 39. Anqi, Y.; Yu, Z.; Mingjun, X.; Xiaoli, K.; Mengmeng, L.; Fangfang, L.; Mei, Z. Use of echocardiography to monitor myocardial damage during anthracycline chemotherapy. *Echocardiography* 2019, 36, 495–502. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/echo.14252> (Citado 26/9/2023)
40. 40. Mata Caballero, Rebeca. Incidencia y predictores de cardiotoxicidad a largo plazo en pacientes con cáncer de mama tratados con antraciclinas, Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 2019. Disponible en: <http://repositorio.uam.es> (Citado 21/9/2023)
41. 41. Nirosha Sandamali, Jayasinghe Arachchige. Punyakanthi Hewawasam, Ruwani, Arachchige Chaminda Sri Sampath Fernando. Madappuli, Perera Wijewardana Jayatilaka, Kamani Ayoma. Duleep Madurawe, Ranji. Pillai Sathananthan, Periyasamy. Ekanayake, Upul. Horadugoda, Jayamini. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients from Southern Sri Lanka: An Echocardiographic Analysis. *BioMed Research International* Volume 2020, Article ID 1847159, Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/1847159> (Citado 10/10/2023)
42. 42. Mincu, R.I.; Lampe, L.F.; Mahabadi, A.A.; Kimmig, R.; Rassaf, T.; Totzeck, M. Left Ventricular Diastolic Function Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Patients with Breast Cancer without Previous Cardiac Disease—A Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 3890. <https://doi.org/10.3390/jcm10173890> (Citado 10/10/2023)
43. 43. Nagy, A.C.; Cserép, Z.; Tolnay, E.; Nagykálnai, T.; Forster, T. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: A prospective tissue Doppler imaging study. *Pathol. Oncol. Res.* 2008, 14, 69–77. (Citado 10/10/2023)
44. 44. Sawaya, H.; Sebag, I.A.; Plana, J.C.; Januzzi, J.L.; Ky, B.; Cohen, V.; Gosavi, S.; Carver, J.R.; Wiegers, S.E.; Martin, R.P.; et al. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients. *Am. J. Cardiol.* 2011, 107, 1375–1380. [CrossRef] [PubMed] (Citado 10/10/2023)
45. 45. Appel, J.M.; Sogaard, P.; Mortensen, C.E.; Skagen, K.; Nielsen, D.L. Tissue-Doppler assessment of cardiac left ventricular function during short-term adjuvant epirubicin therapy for breast cancer. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011, 24, 200–206. (Citado 10/10/2023)
46. 46. Stoodley, P.W.; Richards, D.A.; Boyd, A.; Hui, R.; Harnett, P.R.; Meikle, S.R.; Clarke, J.L.; Thomas, L. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2013, 14, 228–234. (Citado 10/10/2023)
47. 47. Florescu, M.; Magda, L.S.; Enescu, O.A.; Jinga, D.; Vinereanu, D. Early detection of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2014, 27, 83–92.
48. 48. Elitok, A.; Oz, F.; Cizgici, A.Y.; Kilic, L.; Ciftci, R.; Sen, F.; Bugra, Z.; Mercanoglu, F.; Oncul, A.; Oflaz, H. Effect of carvedilol on silent anthracycline-induced cardiotoxicity assessed by strain imaging: A prospective randomized controlled study with six-month follow-up. *Cardiol. J.* 2014, 21, 509–515. (Citado 10/10/2023)

I Jornada Nacional Científica Hospitalaria Dr. Mario Muñoz Monroy 2024

49. Akpek, M.; Ozdogru, I.; Sahin, O.; Inanc, M.; Dogan, A.; Yazici, C.; Berk, V.; Karaca, H.; Kalay, N.; Oguzhan, A.; et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2015, 17, 81–89. (Citado 10/10/2023)
50. Serrano, J.M.; González, I.; Del Castillo, S.; Muñiz, J.; Morales, L.J.; Moreno, F.; Jiménez, R.; Cristóbal, C.; Graupner, C.; Talavera, P.; et al. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors. *Oncologist* 2015, 20, 864–872. (Citado 10/10/2023)
51. Boyd, A.; Stoodley, P.; Richards, D.; Hui, R.; Harnett, P.; Vo, K.; Marwick, T.; Thomas, L. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS ONE* 2017, 12, e0175544. (Citado 10/10/2023)
52. Huang, J.; Yan, Z.N.; Rui, Y.F.; Shen, D.; Fan, L.; Chen, D.L. Longitudinal rotation: A new way to detect the cardiotoxicity of anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients. *Oncotarget* 2017, 8, 70072–70083 (Citado 10/10/2023)
53. Cochera, F.; Dinca, D.; Bordejevic, D.A.; Citu, I.M.; Mavrea, A.M.; Andor, M.; Trofenciu, M.; Tomescu, M.C. Nebivolol effect on doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Cancer Manag. Res.* 2018, 10, 2071–2081. (Citado 10/10/2023)
54. Upshaw, J.N.; Finkelman, B.; Hubbard, R.A.; Smith, A.M.; Narayan, H.K.; Arndt, L.; Domchek, S.; DeMichele, A.; Fox, K.; Shah, P.; et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2020, 13 Pt 2, 198–210. (Citado 10/10/2023).

Conflictos de interés

No existen conflictos de intereses.