

Artículo especial

Estratificación, monitorización y control del riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer. Documento de consenso de SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AEEC y AECC



Ana Martín García^{a,b,*}, Cristina Mitroiu^c, Pilar Mazón Ramos^{d,b}, Ramón García Sanz^{e,f}, Juan Antonio Virizuela^g, Meritxell Arenas^h, Isabel Egocheaga Cabelloⁱ, Dimpna Albert^j, Manuel Anguita Sánchez^k, Vicente Ignacio Arrarte Esteban^l, Francisco Ayala de la Peña^m, Clara Bonanand Lozanoⁿ, Almudena Castro^{o,b}, Antonio Castro Fernández^p, Raúl Córdoba^q, Juan Cosín-Sales^r, Marinela Chaparro-Muñoz^p, Regina Dalmau^{o,b}, Yasmin Drak Hernández^s, Lucía Deiros Bronte^t, Pablo Díez-Villanueva^u, Carlos Escobar Cervantes^{o,b}, Concepción Fernández Redondo^v, Estíbaliz García Rodríguez^w, Teresa Lozano^l, Pascual Marco Vera^x, Amparo Martínez Monzonis^{d,b}, Dolores Mesa^k, Gerard Oristrell^{y,b}, José Luis Palma Gámiz^z, Milagros Pedreira^{d,b}, Luis Reinoso-Barbero^{aa}, Isabel Rodríguez^{ab}, José María Serrano Antolín^{ac}, Belén Toral^{ad}, Laura Torres Royo^h, Sonia Velasco del Castillo^{ae}, Teófila Vicente-Herrero^{af}, Eduardo Zatarain-Nicolás^{ag,b}, Juan Tamargo^{ah,b} y Teresa López Fernández^{o,b}

^a Servicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), IBSAL, USAL, Salamanca, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV-ISCIII), España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^e Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), IBSAL, Salamanca, España

^f Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC-ISCIII), España

^g Servicio de Oncología Médica, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

^h Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario San Juan de Reus, Universidad Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

ⁱ Centro de Salud Isla de Oza, Madrid, España

^j Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^k Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^l Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante, ISABIAL, Alicante, España

^m Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

ⁿ Servicio de Cardiología, Hospital Clínico de Valencia, Valencia, España

^o Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

^p Servicio de Cardiología, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España

^q Servicio de Hematología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^r Servicio de Cardiología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

^s Centro de Salud Los Rosales, Madrid, España

^t Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^u Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

^v Área Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^w Departamento de Prevención y Promoción de la Salud, Junta Provincial de Madrid, Madrid, España

^x Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario de Alicante, ISABIAL, Alicante, España

^y Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^z Fundación Española del Corazón, Madrid, España

^{aa} Dirección Medicina del Trabajo, Banco Santander, Madrid, España

^{ab} Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^{ac} Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España

^{ad} Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^{ae} Servicio de Cardiología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Vizcaya, España

^{af} Medicina del Trabajo, SPP-Grupo Correos, Valencia, España

^{ag} Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Universidad Complutense, Madrid, España

^{ah} Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, P.º de San Vicente 58-182, 37007 Salamanca, España. Correo electrónico: anamartin.amg@gmail.com (A. Martín García).

Historia del artículo:
On-line el 15 de enero de 2021

Palabras clave:
Riesgo cardiovascular
Cardio-oncología
Cardiotoxicidad

Keywords:
Cardiovascular risk
Cardio-oncology
Cardiotoxicity

RESUMEN

El incremento de la supervivencia del enfermo con cáncer, junto con el desarrollo de nuevas terapias antitumorales, han puesto de relieve el impacto negativo que las complicaciones vasculares asociadas con el tratamiento oncohematológico tienen en la salud cardiovascular del paciente con cáncer. El objetivo de este documento de consenso, promovido por el Grupo de Trabajo de Cardio-oncología de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y elaborado conjuntamente con diferentes áreas de conocimiento de la SEC junto con la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo (AEEMT), la Asociación Española de Enfermería Cardiovascular (AEEC), la Fundación Española del Corazón (FEC) y la Asociación Española contra el Cáncer (AECC), es proporcionar un enfoque coordinado, multidisciplinar y práctico para la estratificación, la monitorización y el tratamiento del riesgo cardiovascular de los pacientes con cáncer.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AEEC, and AECC

ABSTRACT

Both cancer treatment and survival have significantly improved, but these advances have highlighted the deleterious effects of vascular complications associated with anticancer therapy. This consensus document aims to provide a coordinated, multidisciplinary and practical approach to the stratification, monitoring and treatment of cardiovascular risk in cancer patients. The document is promoted by the Working Group on Cardio Oncology of the Spanish Society of Cardiology (SEC) and was drafted in collaboration with experts from distinct areas of expertise of the SEC and the Spanish Society of Hematology and Hemotherapy (SEHH), the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), the Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR), the Spanish Society of General and Family Physicians (SEMG), the Spanish Association of Specialists in Occupational Medicine (AEEMT), the Spanish Association of Cardiovascular Nursing (AEEC), the Spanish Heart Foundation (FEC), and the Spanish Cancer Association (AECC).

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

COH: cardio-onco-hematología
DMC: dosis media cardiaca
ECV: enfermedad cardiovascular
FRCV: factores de riesgo cardiovascular
RCV: riesgo cardiovascular
RT: radioterapia
SCORE: *Systemic Coronary Risk Estimation*
TOH: tratamiento oncohematológico

INTRODUCCIÓN

La toxicidad cardiovascular (CV) derivada de los tratamientos onco-hematológicos (TOH) es un problema clínico creciente^{1,2}. El cáncer y la enfermedad CV (ECV) están conectados por múltiples mecanismos fisiopatológicos y comparten factores de riesgo, de modo que el tratamiento conjunto de ambas condiciones plantea un reto y requiere un abordaje multidisciplinar por equipos de cardio-onco-hematología (COH) con el objetivo de minimizar el impacto de la cardiotoxicidad^{3–5}. Se define cardiotoxicidad como cualquier evento CV derivado de los TOH^{1,2}. Clásicamente la

insuficiencia cardiaca (IC) era el principal foco de atención; sin embargo, el desarrollo de terapias dirigidas y el aumento de la supervivencia de muchos tumores han generado un mayor porcentaje de toxicidades vasculares⁶. En este contexto, las estrategias de prevención CV tienen un papel relevante y no cumplirlas se asocia con una mayor frecuencia de eventos CV⁷. Para poder coordinar la actividad asistencial, es necesario concienciar tanto a los especialistas involucrados en el proceso del cáncer como a los pacientes sobre la necesidad de optimizar la monitorización del riesgo cardiovascular (RCV). El presente documento de consenso analiza, de forma práctica, las estrategias multidisciplinarias para la monitorización y el control del RCV en las diferentes etapas del proceso del cáncer. La metodología utilizada se presenta en el [material adicional \(«Metodología del material adicional»\)](#), donde se enumera a los expertos que han participado en este documento de consenso, así como las sociedades científicas a las que representan ([tabla 1 del material adicional](#)).

TRATAMIENTOS ONCO-HEMATOLÓGICOS ASOCIADOS CON TOXICIDAD VASCULAR O APARICIÓN PRECOZ DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El constante desarrollo de los fármacos antitumorales y las técnicas de radioterapia (RT), junto con las posibles toxicidades asociadas, requiere de los clínicos una actualización continua. La [tabla 1](#) recoge los fármacos relacionados con toxicidad vascular o

Tabla 1

Fármacos antitumorales y de soporte asociados con la aparición de FRCV o enfermedad vascular precoz

Fármacos	
FRCV	
Hipertensión arterial	Abiraterona, aflibercept, alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina), alemtuzumab, agonistas de la LHRH, antiandrógenos, axitinib, bendamustina, bevacizumab, binimetinib, blinatumomab, bortezomib, bosutinib, brigatinib, busulfán, cabozantinib, carfilzomib, ciclofosfamida, ciclosporina, cisplatino, cobimetinib, copanlisib, corticoides, dabrafenib, daratumumab, dasatinib, elotuzumab, encorafenib, enzalutamida, estimuladores de eritropoyesis, everolimus, 90y-ibritumomab, ibrutinib, inhibidores de la aromataza (letrozol, anastrozol, exemestano), interferones, lenalidomida, lenvatinib, nilotinib, nintedanib, nivolumab, obinutuzumab, ofatumumab, panitumumab, panobinostat, pazopanib, pembrolizumab, pomalidomida, ponatinib, regorafenib, rituximab, ruxolitinib, sirolimus, sorafenib, sunitinib, tacrolimus, taxanos, temozolomida, temsirolimus, tiotepa, trametinib, tretinoína, vandetanib
Hiperglucemia	Agonistas de la LHRH (leuprolida, goserelina, triptorelina, histrelina), asparraginasas, brentuximab vedotina, brigatinib, busulfán, carfilzomib, copanlisib, corticoides, dabrafenib, daratumumab, everolimus, idealisib, imatinib, nilotinib, pentostatina, pomalidomida, temsirolimus, trióxido de arsénico, vorinostat
Dislipemia	Asparraginasas, bexaroteno, ciclosporina, copanlisib, corticoides, duvelisib, everolimus, idealisib, inhibidores de aromataza (anastrozol, letrozol), mitotane, nilotinib, pegaspargasa, ruxolitinib, temsirolimus, tretinoína
Toxicidad vascular	
Enfermedad coronaria y aterosclerosis acelerada	Abiraterona, aflibercept, agonistas de la LHRH (leuprolida, goserelina, triptorelina, histrelina), alcaloides de la vinca, aldesleukina, alemtuzumab, análogos de pirimidinas (capecitabina, citarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, tegafur), bendamustina, bevacizumab, bleomicina, bortezomib, carfilzomib, ciclofosfamida, cisplatino, dasatinib, erlotinib, estramustina, etopósido, idarubicina, ifosfamida, inhibidores de la aromataza (letrozol, anastrozol), lenalidomida, nilotinib, nintedanib, obinutuzumab, ofatumumab, panobinostat, pazopanib, pentostatina, ponatinib, regorafenib, rituximab, sorafenib, taxanos, tretinoína
Vasculitis	Atezolizumab, avelumab, bleomicina, bortezomib, ciclofosfamida, cisplatino, durvalumab, gemcitabina, hidroxiurea, ipilimumab, melfalán, metotrexato, nivolumab, pentostatina, pembrolizumab, rituximab, tretinoína, trióxido de arsénico, vemurafenib
Eventos trombóticos arteriales/microangiopatía trombótica	Asparraginasas, aflibercept, axitinib, bevacizumab, bortezomib, busulfán, cabozantinib, carfilzomib, cisplatino, corticoides, dasatinib, estimuladores de la eritropoyesis, ibrutinib, imatinib, lenalidomida, lenvatinib, paclitaxel, pazopanib, pegaspargasa, pomalidomida, ponatinib, sorafenib, sunitinib, talidomida, tretinoína

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; LHRH: hormona liberadora de la hormona luteinizante (luliberina).

aparición temprana de factores de riesgo cardiovascular (FRCV)^{2,6,8}. La **tabla 2 del material adicional** los agrupa en función de su prescripción para diferentes neoplasias. La RT se ha asociado con un mayor riesgo de aterosclerosis precoz en las estructuras vasculares incluidas en el campo de radiación, mediado por disfunción endotelial, inflamación y estrés oxidativo^{9–11}.

VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Estratificación del riesgo cardiovascular

La estratificación del RCV en el paciente con cáncer es crucial con el fin de establecer los objetivos de control, iniciar estrategias de prevención dirigidas y planificar la monitorización¹². Por tanto, el RCV debe evaluarse periódicamente durante todo el proceso del cáncer.

Las guías europeas^{13,14} recomiendan el uso de la escala SCORE (*Systemic Coronary Risk Estimation*) que incluye edad, sexo, tabaquismo, colesterol y presión arterial sistólica. Recientemente, se ha demostrado la utilidad de la escala en el paciente oncohematológico, al predecir cardiotoxicidad grave y mortalidad por cualquier causa a 2 años de seguimiento¹⁵.

Los individuos con ECV previa, diabetes mellitus (DM) de larga evolución, insuficiencia renal crónica, hipercolesterolemia familiar, elevación extrema de la lipoproteína(a) o aterosclerosis subclínica detectada con técnicas de imagen no invasiva deben ser identificados directamente como en alto o muy alto riesgo¹⁴. Entre los factores modificadores del RCV, destacan el antecedente familiar de ECV prematura, las enfermedades autoinmunitarias o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁴ (**figura 1**).

En poblaciones especiales (menores de 40 y mayores de 70 años, diabéticos, ECV previa), la evaluación del RCV puede servir de otras escalas específicas recogidas en el instrumento europeo U-Prevent¹⁶.

Ningún modelo de RCV de la población general incluye el cáncer ni el TOH como factores predictores ni considera el riesgo competitivo de muerte por cáncer¹⁷, lo cual subestima el RCV del paciente onco-hematológico^{18,19}.

Factores modificadores del riesgo cardiovascular

Los supervivientes de cáncer tienen un riesgo de 2 a 7 veces mayor de fallecer de ECV que la población general^{20–22}. Esta mortalidad se produce sobre todo durante el primer año o tras supervivencias prolongadas (curva en U)^{22–24}, y es mayor con diagnóstico en la infancia^{25–29} o la juventud^{22,23}, edad > 60 años²² o enfermedad metastática²². En pacientes diagnosticados después de los 40 años, la mayoría de las muertes cardíacas suceden con cánceres de próstata, mama, colorrectal o pulmón²². En neoplasias con mayor supervivencia, como los cánceres de próstata, vejiga, endometrio, tiroides, testicular o el linfoma de Hodgkin, la mortalidad CV puede incluso superar a la oncológica^{23,30,31} (**tabla 3 del material adicional**).

La mayor prevalencia de FRCV en el enfermo onco-hematológico²¹ no justifica en su totalidad el mayor riesgo de eventos CV en esta población. De hecho, algunas neoplasias se comportan como predictores independientes de ECV: enfermedades hematológicas (linfoma, leucemia y mieloma múltiple)^{20,21,32}, cáncer de mama³², pulmón^{20,32–34}, ovario^{20,32}, testículo³² o renal^{17,24}.

Los TOH aumentan el riesgo de eventos CV. Los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) aumentan en 3,5 veces el riesgo de infarto agudo de miocardio³⁵. Los inhibidores de la tirosinasa de segunda generación frente a la proteína BCR-ABL (nilotinib, ponatinib, bosutinib) se relacionan con un riesgo mayor de aterosclerosis acelerada, eventos trombóticos y/o enfermedad arterial periférica³⁶. En el mieloma múltiple, los inhibidores del proteosoma (carfilzomib), los inmunomoduladores (pomalidomida) o los inhibidores de la histona deacetilasa

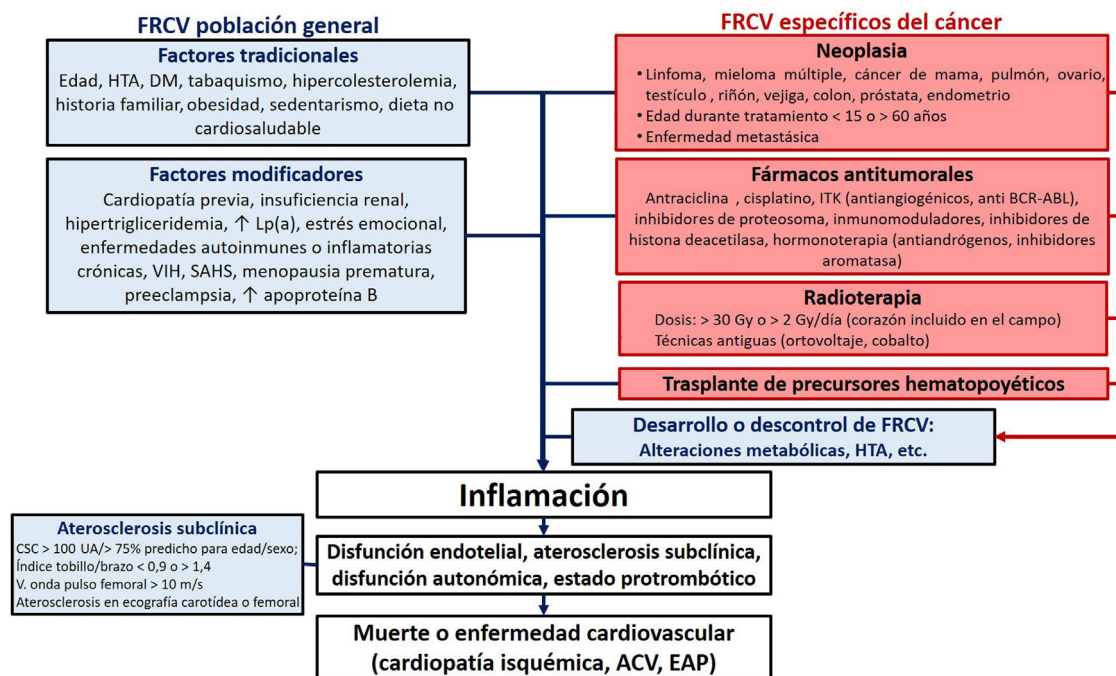


Figura 1. Factores de riesgo cardiovascular en la población onco-hematológica. ACV: accidente cerebrovascular; CSC: puntuación de calcio coronario; DM: diabetes mellitus; EAP: edema agudo de pulmón; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; ITK: inhibidores de la tirosinasa; Lp(a): lipoproteína(a); SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

(panobinostat) también se han asociado con eventos de isquemia miocárdica³⁷.

El cisplatino en el carcinoma testicular incrementa el riesgo de eventos CV mayores en más de 7 veces^{38,39}. La administración de BEP (bleomicina-etopósido-cisplatino) acrecienta el riesgo de cardiopatía isquémica o ictus^{40,41} y el riesgo de muerte CV un 44% respecto a la población sana⁴¹.

Radioterapia

Cuando el campo de irradiación incluye estructuras cardiovasculares, el riesgo de aterosclerosis acelerada y eventos vasculares aumenta de forma significativa (tabla 4 del material adicional). En linfomas tratados con RT mediastínica > 30 Gy, el riesgo de mortalidad cardíaca aumenta entre 2,5 y 7,3 veces y el de infarto agudo de miocardio, entre 2,7 y 8,9 veces, mientras que los niños tratados en la infancia tienen entre 5 y 29 veces más riesgo de mortalidad cardíaca y 2,4-3,6 de infarto agudo de miocardio. Las mujeres con cáncer de mama tratadas con RT presentan un riesgo de mortalidad cardíaca entre 1,25 y 1,62 veces superior al de la población general. En los individuos con cáncer de pulmón también se ha demostrado un riesgo de eventos cardíacos mayores 3 veces superior. La latencia de aparición de los eventos CV difiere según tipo de tumor (tabla 2). La RT aplicada a tumores de cabeza y cuello o esófago eleva el riesgo de sufrir ictus en 1,4-5,6 veces. La RT holocraneal en cáncer infantil aumenta el riesgo de ictus 2,9 veces con dosis entre 30-49 Gy y hasta 11 veces con las > 50 Gy.

La dosis administrada y el tiempo desde su administración influyen en el riesgo de eventos CV (tabla 2). La tabla 5 del material adicional recoge la dosis límite de tolerancia para las estructuras CV sanas. En supervivientes de cáncer infantil, el riesgo relativo (RR) de muerte aumenta un 60%/Gy en dosis media cardíaca (DMC), mientras que en linfomas y cáncer de mama el RR de eventos coronarios aumenta entre 7,4 y 16,5%/Gy en DMC. La

relación entre dosis y eventos CV tiene un carácter lineal, sin determinar una dosis mínima segura⁴². El riesgo CV se mantiene elevado a 25-40 años tras la RT y la presencia de FRCV clásicos lo potencia. Actualmente, las técnicas basadas en planificación tridimensional, la RT de intensidad modulada (IMRT), el VMAT (volumetric modulated arc therapy), la RT con protones, el uso de protecciones con colimador multilaminar, el control respiratorio y el decúbito prono durante el tratamiento se asocian con menor DMC y, consecuentemente, una reducción del riesgo de cardiotoxicidad²⁹ (tabla 4 del material adicional).

Hormonoterapia

La terapia de privación de andrógenos promueve alteraciones metabólicas que incluyen ganancia ponderal, aumento de grasa visceral, resistencia a la insulina y un perfil lipídico desfavorable^{43,44}, e incrementa el RCV, la aparición temprana de aterosclerosis y la incidencia de cardiopatía isquémica^{44,45}. Esta asociación es más evidente en pacientes tratados con abiraterona, bloqueo androgénico combinado o agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Es menos sólida en quienes reciben antagonistas de la GnRH⁴⁴.

Los inhibidores de la aromatasa conllevan mayor riesgo de cardiopatía isquémica, mientras que el tamoxifeno se relaciona con enfermedad tromboembólica⁴⁶.

Trasplante de precursores hematopoyéticos

El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) aumenta el riesgo de mortalidad CV prematura (RR estimado entre 2,3 y 4), ECV (RR estimado entre 0,6 y 5,6) y aparición precoz de FRCV como hipertensión, diabetes y dislipemia (RR estimado entre 7,0 y 15,9) de los pacientes comparados con controles sin cáncer⁴⁷⁻⁴⁹. El riesgo es mayor en el TPH alogénico y en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped.

Tabla 2

Factores que predisponen a sufrir complicaciones cardiovasculares tras la radioterapia

Dosis de radioterapia	• 30Gy en dosis mediastínica • 5Gy en DMC en niños • 20Gy en DMC en supervivientes a linfoma • > 10Gy en DMC en cáncer pulmón
Técnica de radiación	• Ortovoltaje, cobalto, radioterapia basada en planificación 2D, campos tangenciales no conformados • Ausencia de protección cardiaca • Volumen cardiaco irradiado alto (campo del manto) • Fraccionamiento diario > 2 Gy • Irradiación antes de 1980
Edad	• < 21 años y > 65 años
Sexo	• En los varones favorece el desarrollo de cardiopatía isquémica • En las mujeres favorece el desarrollo de miocardiopatía dilatada
Localización tumor	• Izquierda > derecha en cáncer mama y pulmón • Irradiación en la base cardiaca aumenta el riesgo de daño en <i>ostium</i> coronarios y grandes vasos
Tratamiento concomitante con quimioterápicos	• AC aumentan el riesgo de miocardiopatía dilatada y muerte cardiaca • Alquilantes y platino aumentan el riesgo de ictus
FRCV y enfermedad cardiovascular previa	• Hipertensión arterial (mayor factor predictor), tabaquismo, DL, DM, obesidad, sedentarismo • Cualquier enfermedad cardiaca previa aumenta el riesgo
Tiempo transcurrido desde la radioterapia	• En niños irradiados en la infancia, latencia > 20 años • En linfomas, latencia 10 años • En cáncer de mama, latencia 5-10 años • En cáncer de pulmón, latencia < 2 años • El riesgo de complicaciones cardiovasculares aumenta en proporción al tiempo transcurrido

2D: bidimensional; AC: antracilinas; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; DMC: dosis media cardiaca; FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

Impacto de la fragilidad en la toma de decisiones

La fragilidad es un síndrome clínico dinámico, relacionado con el envejecimiento, que reduce la reserva fisiológica ante situaciones de estrés, lo que genera más vulnerabilidad y riesgo de complicaciones⁵⁰. Más de la mitad de los pacientes mayores con cáncer son frágiles o prefrágiles y tienen una mayor prevalencia de FRCV⁵¹, lo que genera un mayor riesgo de complicaciones posoperatorias e intolerancia a los TOH⁵². La evaluación de la fragilidad permite ajustar los objetivos de control de los FRCV a las comorbilidades y el pronóstico vital^{13,53,54}.

En los pacientes ancianos, se recomienda una valoración geriátrica que los clasifique en robustos, prefrágiles o frágiles para adaptar los objetivos terapéuticos y evitar sobretratar a pacientes frágiles o infratratados a los fuertes⁵⁵. Existen diferentes escalas que evalúan la fragilidad como la escala FRAIL (tabla 3) o, más específica del paciente hematológico, la escala GAH (*Geriatric Assessment in Hematology*)⁵⁶.

En estos pacientes, también es relevante analizar la comorbilidad, por su repercusión en la toma de decisiones sobre los objetivos de control y las estrategias terapéuticas. Para ello se dispone de diferentes escalas como la CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics*)⁵⁷.

Objetivos de control de los factores de riesgo cardiovascular

Los objetivos de control para el paciente con cáncer son los mismos que se reflejan en las guías de práctica clínica actuales para pacientes sin neoplasias^{13,14,53,54}. Por lo tanto, el punto crítico es asignar a cada paciente la categoría de riesgo adecuada valorando tanto sus antecedentes onco-hematológicos como el proceso activo. Es importante que el paciente conozca su RCV y los objetivos de control para lograr que se implique en conseguirlos. La tabla 4 recoge los objetivos de control de los FRCV para pacientes con cáncer^{13,14,53,54}.

Seguimiento tras el TOH

Las ECV son, junto con las recidivas y las segundas neoplasias, las principales causas de muerte tras superar la fase de TOH²¹, y son más prevalentes con los tumores de mayor supervivencia²³. Este mayor riesgo de muerte es consecuencia de una compleja interacción entre una alta prevalencia de FRCV y de ECV de base y los efectos deletéreos del TOH. La evidencia científica en este campo es escasa y la mayoría de las recomendaciones de seguimiento se basan en opiniones de expertos. La detección

Tabla 3

Valoración de la fragilidad. Escala FRAIL

Ítem	Valoración	Respuesta
1 Fatiga	¿Se siente cansado la mayor parte del tiempo?	Sí No
2 Resistencia	¿Puede subir un piso de escaleras sin hacer pausas sin ayuda?	Sí No
3 Ambulación	¿Es capaz de caminar 100 m sin hacer pausas sin ayuda?	Sí No
4 Imperativo tener más de 5 de las siguientes comorbilidades:	Artritis, diabetes, angina/infarto, hipertensión, accidente cerebrovascular, asma, bronquitis crónica, enfisema, osteoporosis, cáncer colorrectal, cáncer cutáneo, depresión/ansiedad, demencia, úlceras en piernas	Sí No
5 La pérdida de peso	Pérdida de peso > 5% en el último año	Sí No

Una forma de evaluar la presencia de fragilidad de forma sencilla es la escala FRAIL. Suma 1 punto contestar sí a las preguntas 1, 4 y 5, y no a las preguntas 2 y 3. Se considera frágil si la puntuación es ≥ 3, prefrágil si es 1-2 y robusto si es 0 puntos.

Tabla 4Objetivos de control de los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con cáncer^{13,14,53,54}

Presión arterial	< 130/80 mmHg siempre y cuando el tratamiento sea bien tolerado, si ≥ 65 años < 140/80, evitando siempre la hipotensión arterial	
Lípidos	Grupo de muy alto riesgo (SCORE $\geq 10\%$) (prevención primaria o secundaria)	cLDL < 55 mg/dl Colesterol no-HDL < 85 mg/dl
	Grupo de alto riesgo (SCORE ≥ 5 y < 10%)	cLDL < 70 mg/dl Colesterol no-HDL < 100 mg/dl
	Grupo de riesgo moderado (SCORE ≥ 1 y < 5%)	Colesterol cLDL < 100 mg/dl Colesterol no-HDL < 130 mg/dl
	Grupo de bajo riesgo (SCORE < 1%)	cLDL < 116 mg/dl
Perfil glucémico	Glucohemoglobina < 7% Si edad avanzada, fragilidad, esperanza de vida reducida y/o múltiples comorbilidades, < 8%	
Tabaco	Abstinencia completa del consumo de tabaco en cualquier forma de administración	
Alcohol	Deben limitarlo a 20 g/día los varones y 10 g/día las mujeres, excepto si su consumo está contraindicado por su relación con el propio cáncer o por interacciones con el tratamiento antitumoral	
Ejercicio	Ejercicio físico moderado al menos 150 min/semana (30 min/5 días a la semana), combinando con entrenamiento aeróbico y de resistencia Para los pacientes con alto riesgo, y siempre que exista disponibilidad, se valorará la inclusión en programas de rehabilitación cardíaca durante y tras el tratamiento onco-hematológico	
Dieta	Dieta mediterránea basada en cereales integrales, vegetales, fruta, carnes blancas y pescado, con ingesta de aceite de oliva virgen extra, nueces Se debe evitar grasas saturadas, carne roja y procesada, carbohidratos simples o de absorción rápida y alimentos procesados	
Peso	Se debe mantener el IMC entre 20 y 25 kg/m ² y la circunferencia de la cintura < 94 cm (varones)/< 80 cm (mujeres)	

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal.

	Riesgo BAJO/INTERMEDIO	RIESGO ALTO/MUY ALTO
Factores individuales	- SCORE < 5% - Edad durante tratamiento: 15 a 60 años 0-1 FRCV	- SCORE $\geq 5\%$ o presencia de factores de alto/muy alto RCV (DM de larga evolución, IR crónica, hipercolesterolemia familiar, aterosclerosis subclínica por técnicas de imagen) - Edad durante tratamiento < 15^a o > 60 años - Presencia ≥ 2 FRCV - ECV previa (incluye DVTox o cardiotoxicidad previa) - FEVI límite (50-54%)^b
Tratamiento administrado	Solo AC con dosis de doxorubicina < 250 mg/m² (o dosis equivalentes de otras AC)	- AC en dosis doxorubicina > 250 mg/m² (o dosis equivalentes de otras AC) - Nilotinib/ponatinib^c; alquilantes, platino (cáncer infantil)^c - Radioterapia: - Dosis altas de RT (corazón incluido en el campo) y dosis superiores a las dosis límites de tolerancia en territorios vasculares^c/órganos vitales^d - Combinación AC y RT (corazón incluido en el campo) independientemente de la dosis de RT - Técnicas RT antigua (ortovoltaje, cobalto) - Seguimiento > 10 años - Trasplante de precursores hematopoyéticos
Seguimiento	Anual: - Anamnesis, EF, analítica^a - Educación en estilo de vida saludable (ejercicio, dieta, peso) - Control estricto FRCV - Favorecer autocontrol de PA y glucemia - ECG si riesgo moderado ETT a los 10 años (si RT); supervivientes cáncer infantil: a los 2 años del tratamiento, posteriormente cada 5 años^a) Valorar CSC tras 5 años de RT torácica si los hallazgos modifican los objetivos terapéuticos de control de FRCV	Anual: - Anamnesis, EF, ECG, analítica^a - Educación en estilo de vida saludable (ejercicio, dieta, peso) - Control estricto FRCV - Favorecer autocontrol de PA y glucemia ETT cada 5 años (supervivientes de cáncer infantil primer estudio a los 2 años) Si RT torácica valorar CSC/ACTC si los hallazgos modifican los objetivos terapéuticos de control de FRCV ^cÍndice tobillo brazo y auscultación vascular anualmente

Figura 2. Estratificación riesgo y plan seguimiento después del tratamiento onco-hematológico. AC: antraciclina; ACTC: angiografía coronaria por tomografía computarizada; CSC: puntuación de calcio; CTOX: cardiotoxicidad; DM: diabetes mellitus; DV: disfunción sistólica; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular previa; EF: exploración física; ETT: ecocardiografía transtorácica; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; IR: insuficiencia renal; PA: presión arterial; RT: radioterapia.^aSe puede valorar a los supervivientes de cáncer infantil con la calculadora de riesgo cardiovascular para supervivientes de cáncer pediátrico, que permite estimar riesgo de disfunción ventricular, cardiopatía isquémica e ictus. Si todas las puntuaciones obtenidas corresponden a riesgo bajo (< 3), se incluye en la categoría de riesgo bajo; si alguna puntuación corresponde a riesgo moderado (≥ 3), se incluye en la categoría de riesgo alto.^bSe considera en alto riesgo a los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo límite en tratamiento con antraciclina o radioterapia torácica con el corazón incluido en el campo, aunque sea en dosis menores que las consideradas de alto riesgo.^cAumentan el riesgo de sufrir enfermedad arterial aterosclerótica periférica.^dVéase la [tabla 5 del material adicional](#) sobre la dosis límite de tolerancia de diferentes órganos sanos en función de campo de irradiación.^eAnalítica con hemograma, bioquímica básica (creatinina, tasa de filtrado glomerular, perfil hepático), perfil lipídico y glucohemoglobina.

precoz de cardiopatía isquémica, disfunción ventricular o enfermedad vascular permite la intervención terapéutica temprana necesaria para mejorar el pronóstico^{1,2,58}.

La estrategia de seguimiento depende del riesgo de ECV estimado (figura 2). Para los supervivientes sin síntomas cardiovasculares con RCV bajo, se recomienda una evaluación clínica y un análisis anuales que incluya los perfiles lipídico y glucémico. En caso de mayor RCV, se incluirá además un electrocardiograma periódico. La cuantificación de calcio coronario (*calcio score*) o la angiografía coronaria por tomografía computarizada podrían ser útiles para reclasificar al paciente y optimizar el control de los FRCV, aunque actualmente no hay evidencia científica específica de pacientes onco-hematológicos.

Ante la aparición de síntomas o signos de ECV, hallazgos patológicos en pruebas complementarias y/o la imposibilidad de un correcto control de los FRCV, el paciente precisará valoración cardiológica, idealmente en una unidad de COH^{1,2,58}.

RECOMENDACIONES PARA EL CONTROL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Estilo de vida

Dieta

Para los pacientes con cáncer o supervivientes, se recomienda una dieta mediterránea, con ingesta de aceite de oliva virgen extra, nueces, frutas, verduras, legumbres, productos integrales, carnes blancas y pescado, evitando carbohidratos refinados, carne roja o procesada y comidas ricas en grasas saturadas, que ayuda al control del RCV^{59,60}.

Actividad física y deporte

Se recomienda realizar al menos 150 min semanales de actividad física moderada de entrenamiento aeróbico o combinado con ejercicios de fuerza, especialmente a los pacientes con alto riesgo de sufrir cardiotoxicidad⁵⁸. La rehabilitación cardíaca y los programas de ejercicio antes, durante y al finalizar el tratamiento son seguros y efectivos en la prevención cardiovascular⁶¹.

Hábitos tóxicos

- Tabaco. Es fundamental insistir en su abandono; se pueden emplear sustitutos de la nicotina, bupropión o vareniclina⁶². Los cigarrillos electrónicos no se recomiendan como una opción segura y efectiva para el cese del tabaquismo⁶³. Además, algunos componentes pueden modificar el metabolismo del TOH y reducir su eficacia⁶⁴.
- Alcohol. Deben limitarlo a 20 g/día los varones y 10 g/día las mujeres⁶⁵, excepto si el consumo está contraindicado por su relación con el propio cáncer o por interacciones con el TOH.

Sobrepeso y obesidad

El sobrepeso y la obesidad son importantes factores de riesgo de varios cánceres. Además, algunos TOH favorecen la obesidad y el riesgo de cardiotoxicidad puede incrementarse⁶⁶.

Diabetes y cáncer

El control de los valores glucémicos de los pacientes con DM y cáncer activo plantea un desafío clínico significativo. No hay

evidencia clara de que un control glucémico estricto mejore los resultados del TOH, por lo que el equipo de COH debe favorecer que el paciente se mantenga asintomático y con bajo riesgo de descompensación aguda. Se debe prever el efecto diabetógeno de algunos fármacos: corticoides, antiandrogénicos, platinos, 5-fluorouracilo, inhibidores de la mTOR o terapias dirigidas como nilotinib⁶⁷ (tabla 1).

En el control de la DM, se priorizará el uso de antidiabéticos con beneficio demostrado en reducción de eventos CV¹³.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una de las comorbilidades más frecuentes durante y después de la fase de cáncer activo. Su incidencia depende de la edad, la presencia previa de hipertensión, el tipo de cáncer y/o el TOH^{2,58,68} (tabla 6 del material adicional). El control estricto de la cifras de presión arterial reduce el riesgo de IC y fibrilación auricular⁶⁹ y evita interrumpir TOH eficaces. La adherencia terapéutica y el control domiciliario son prioritarios para alcanzar cifras estables de presión arterial⁶⁸. Se recomienda un control semanal durante el primer ciclo y después antes de cada ciclo^{1,53}. Asimismo, se debe recomendar un estilo de vida cardiosaludable, restringir la ingesta de sal (< 5 g/día)^{53,68} y evitar los antiinflamatorios no esteroideos⁶⁸. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina II son los fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con DM, cardiopatía preexistente o riesgo de IC^{1,2}; la combinación con antagonistas del calcio dihidropiridínicos es especialmente beneficiosa en pacientes tratados con VEGFi⁶⁸. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo, diltiacem) están desaconsejados por el riesgo de IC e interacciones medicamentosas (vía citocromo P450) con muchos antineoplásicos. En la hipertensión arterial refractaria, se recomienda agregar antialdosterónicos⁵³ y monitorizar las cifras de potasio. El uso de bloqueadores beta debe favorecerse en pacientes con IC conocida o riesgo de disfunción ventricular por cardiotóxicos, así como si hay riesgo de fibrilación auricular. Es recomendable el uso de combinaciones fijas de antihipertensivos para mejorar la adherencia⁷⁰.

En otros casos, el TOH reduce la presión arterial, y se requiere ajuste de dosis o incluso la suspensión del tratamiento antihipertensivo. Para estos pacientes es necesaria una reevaluación precoz que evite la inercia terapéutica y/o los rebotes hipertensivos al finalizar el TOH o si se produce tolerancia a este.

Dislipemias

Las estatinas son la primera elección y tienen un potencial efecto protector en la incidencia de cáncer y mejoran el pronóstico de varios tumores (próstata, mama y colorrectal)^{71,72}, si bien se precisarían estudios aleatorizados para confirmarlo. También se las relaciona con menor incidencia de IC en pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas, aunque no se ha demostrado que la incidencia de cardiotoxicidad disminuya⁷³. La ezetimiba es segura para pacientes oncológicos. Los nuevos inhibidores de la PCSK9 pueden bajar el cLDL a ≤ 15 mg/dl y, aunque no hay evidencias de pacientes en TOH, estas cifras no aumentaron la incidencia ni la progresión del cáncer en el estudio FOURIER⁷⁴.

Diferentes TOH producen hipertrigliceridemia. Los fibratos se han mostrado eficaces y seguros en su tratamiento (tabla 7 del material adicional).

Antes de iniciar fármacos para el tratamiento de la dislipemia u otros FRCV, se recomienda consultar las actualizaciones de las interacciones medicamentosas en las páginas web de RxList⁷⁵,

Electronic Medicines Compendium⁷⁶ y Centro de información online de medicamentos de la AEMPS⁷⁷.

Programas de prevención y promoción de la salud

Los equipos de atención primaria, salud laboral y enfermería son piezas clave en la prevención y la promoción de la salud CV durante todo el proceso onco-hematológico^{78,79}. La presencia de enfermería especializada en la gestión y la atención de los pacientes con enfermedades crónicas mejora los resultados en salud y la continuidad asistencial de estos pacientes. Los equipos de salud laboral optimizan la gestión y la asistencia de personas laboralmente activas con antecedentes de cáncer, con lo que mejoran los resultados en salud, la continuidad y la coordinación asistencial y se facilita su integración y su reincorporación al trabajo⁷⁹.

La **tabla 5** recopila las estrategias para el control de FRCV desde atención primaria, salud laboral y los equipos de educación de enfermería.

Tabla 5

Estrategias para el control de factores de riesgo cardiovascular de los pacientes oncológicos en atención primaria, salud laboral y programas de educación de enfermería

<i>Equipos de atención primaria</i>
• Identificar el riesgo cardiovascular y reevaluarlo periódicamente • Tratar y controlar los factores de riesgo cardiovascular • Aconsejar y ayudar en la planificación estructurada sobre hábitos de vida cardiosaludable (dieta, ejercicio físico, deshabituación de tabaco) • Vigilar síntomas y signos de toxicidad cardiovascular precoz • Participar activamente en los protocolos de monitorización cardiovascular de pacientes con cáncer activo (especialmente si hay alto riesgo de cardiotoxicidad) y supervivientes • Integrar los planes terapéuticos con los planes de prevención cardiovascular para evitar interacciones medicamentosas que puedan potenciar cardiotoxicidad y asegurar su cumplimiento
<i>Equipos de salud laboral</i>
• En prevención primaria, detectar precozmente, reevaluar, tratar y controlar al trabajador con FRCV • Ante la reincorporación laboral tras proceso oncológico, determinar si las capacidades residuales del trabajador son compatibles con el desempeño de sus tareas o si tiene limitaciones para actuar en gestión preventiva • Evaluar si la exposición a los riesgos en el trabajo puede implicar empeoramiento de la afección onco-hematológica, de las secuelas derivadas de esta (incluidas las cardiovasculares) o si aumenta el riesgo de recidiva tumoral • En prevención secundaria, valorar el riesgo y fomentar la creación de programas de control cardiovascular e incluir a los trabajadores que lo deseen para potenciar hábitos de vida saludables • Instaurar programas y protocolos para derivar a cardio-oncología a los trabajadores con posibles toxicidades o complicaciones tardías cardiovasculares
<i>Educación a pacientes por enfermería</i>
• Favorecer la continuidad asistencial de los pacientes onco-hematológicos (enfermería de enlace y gestión de casos) • Realizar consultas para recoger datos antropométricos, historia clínica y familiar, detectar comorbilidades e identificar problemas clínicos o psicosociales con el fin de planificar el cuidado coordinado (hoja de ruta del paciente) y compartido con el paciente • Promocionar el control de los FRCV (dislipemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, sobrepeso, tabaquismo y sedentarismo), identificar signos de alarma e incentivar cambios en el estilo de vida que fomenten el autocuidado y la adherencia farmacológica. Todo ello apoyado en material educativo como guías, folletos o material audiovisual explicativos • Fomentar el seguimiento estructurado telemático (telemonitorización y teleintervención)

FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS SUPERVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL

Los avances terapéuticos han aumentado el número de supervivientes de cáncer infantil y su supervivencia. Sin embargo, el riesgo de muerte de causa cardíaca es 7 veces mayor comparado con el de la población general^{25–29}. Este aumento en el RCV es de etiología multifactorial y depende de:

- El tipo de neoplasia: los tumores renales como el de Wilms, los sarcomas óseos, los linfomas sobre todo de Hodgkin y las leucemias se asocian con mayor riesgo debido a tratamientos más cardiotoxicos y/o su relación con FRCV^{25,80}.
- La toxicidad directa del TOH: las antraciclinas, los alquilantes y la RT son los tratamientos más cardiotoxicos en población pediátrica^{81–83}. Más del 50% de los niños con cáncer reciben antraciclinas, y la dosis total acumulada es el mayor predictor de disfunción cardíaca y, aunque no existe una dosis segura, se recomienda no superar los 450 mg/m² totales de adriamicina o su dosis equivalente de otras antraciclinas. La toxicidad se ve potenciada si es concomitante a RT torácica o abdominal alta (**tabla 8 del material adicional**).
- Una alta prevalencia de FRCV: los TOH aumentan la vulnerabilidad del sistema CV y favorecen el desarrollo de FRCV y de síndrome metabólico⁸². Asimismo, el riesgo de insuficiencia renal es mayor, especialmente en niños muy pequeños, expuestos a corticoides y en el sexo femenino. Múltiples registros han relacionado FRCV y mortalidad tras un cáncer infantil^{80,83–88} (**tabla 9 del material adicional**). Su adecuado control disminuye los eventos cardíacos, por lo que es prioritario concienciar de su prevención desde una temprana edad.

Se han desarrollado escalas específicas, como la calculadora de RCV del *Children's Cancer Survivors Study* (CCSS), que predicen el riesgo de IC, cardiopatía isquémica y/o ictus a la edad de 50 años de los supervivientes de cáncer infantil. Esta escala incluye la edad al diagnóstico, el TOH recibido (antraciclinas —dosis máxima—, alquilantes y platinos), la RT concomitante (campos y dosis) y la presencia de FRCV (DM, hipertensión arterial, dislipemia). La estimación del RCV individual^{29,89–93} en una consulta de transición identifica a quienes requieren un seguimiento más estrecho en unidades de COH.

Es imprescindible conseguir objetivos de control de los FRCV en estos niños, que expresados en percentiles (p) de edad y sexo o en valores absolutos son: índice de masa corporal (IMC) < p95, presión arterial < 130/80 mmHg o < p90, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 130 mg/dl (< 100 mg/dl en alto riesgo como en caso de TPH), colesterol unido a lipoproteínas de no alta densidad (no-cHDL) < 145 mg/dl, triglicéridos < 150 mg/dl, glucosa basal < 100 mg/dl y HbA_{1c} < 5,7%⁸².

CÁNCER Y RCV: CUESTIONES PENDIENTES

Entre los aspectos científicos pendientes de resolver relacionados con el RCV del paciente onco-hematológico, destacan:

- El antecedente de cáncer o de TOH o el cáncer activo no se consideran factores modificadores del RCV en las actuales escalas. No se dispone de escalas específicas para la valoración del RCV del paciente con cáncer.
- Los pacientes oncológicos están infrarrepresentados en los ensayos clínicos de prevención CV. Los objetivos de control de los FRCV se establecen por extrapolación de los de individuos sin cáncer con el mismo nivel de RCV. No existen ensayos

Tabla 6
Recomendaciones finales

<i>Estratificación del RCV del paciente con cáncer. Factores asociados modificadores del RCV</i>
- El paciente con cáncer tiene un riesgo de mortalidad CV al menos 2 veces superior al de la población general que exige una evaluación periódica y un control estricto a lo largo de todo el proceso onco-hematológico - El control del RCV es responsabilidad de todos los profesionales implicados en el cuidado del paciente con cáncer con el apoyo de cardiología siempre que sea preciso - La estratificación del RCV permite establecer los objetivos de control, iniciar estrategias de prevención dirigidas y planificar la monitorización en el seguimiento adaptada al RCV. Debe ser realizada antes del TOH y periódicamente a lo largo de todo el proceso onco-hematológico - En la actualidad no se dispone de una escala específica para la valoración del RCV del paciente con cáncer. Las escalas validadas en la población general, como la escala SCORE, subestiman el RCV de estos pacientes. La evaluación del RCV requiere considerar factores modificadores específicos que incluyen: la edad al diagnóstico, tipo de neoplasia y TOH, presencia de enfermedad metastásica, RT torácica (momento de administración, dosis y técnica) y/o el trasplante de precursores hematopoyéticos. - Los pacientes tratados con radioterapia torácica cuando el campo de irradiación incluye al corazón experimentan un incremento progresivo en el riesgo de ECV ateroesclerótica que precisa un control estricto de los FRCV - Se valorará completar la estratificación del RCV con la evaluación de las comorbilidades, la fragilidad y la esperanza de vida del paciente con cáncer - El incremento de las ECV en supervivientes de cáncer infantil requiere la evaluación del RCV, el seguimiento y el control estricto de los FRCV desde el momento de su diagnóstico
<i>Objetivos de tratamiento de los FRCV del paciente con cáncer. Recomendaciones de seguimiento del paciente con cáncer en función del RCV</i>
- Los objetivos de control de los FRCV deben seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes, en función del RCV estimado: Se recomienda iniciar tratamiento con PA > 140/90 mmHg con el objetivo de alcanzar valores ≤ 130/80 mmHg siempre y cuando el tratamiento sea bien tolerado En el paciente con diabetes, se recomiendan valores de HbA_{1c} < 7,0%; en el caso de edad avanzada, fragilidad, esperanza de vida reducida o comorbilidad el objetivo podrá ser menos estricto Para los pacientes con bajo RCV, se recomiendan valores de cLDL < 116 mg/dl; con RCV moderado, cLDL < 100 mg/dl; con RCV alto, cLDL < 70 mg/dl, y con muy alto riesgo, cLDL < 55 mg/dl En el caso de pacientes frágiles o con una esperanza de vida reducida condicionada por el propio cáncer y/o comorbilidades, los objetivos de control de los FRCV podrán flexibilizarse - El seguimiento de supervivientes sin síntomas cardiovasculares con bajo RCV se realizará con evaluación anual clínica y análisis que incluya perfil lipídico y glucémico - El seguimiento de supervivientes sin síntomas cardiovasculares con RCV intermedio, alto o muy alto precisa evaluación anual clínica, ECG y análisis que incluya perfil lipídico y glucémico - Los pacientes asintomáticos en TOH con alto riesgo de enfermedad arterial periférica precisarán anamnesis dirigida, exploración física y estudio de índice tobillo/brazo
<i>Recomendaciones para reducir el RCV del paciente con cáncer</i>
- Para reducir el RCV del paciente con cáncer, el abordaje de los FRCV debe realizarse como en la población general, con modificaciones del estilo de vida y/o intervenciones farmacológicas - El paciente oncohematológico debe seguir una dieta mediterránea, realizar semanalmente al menos 150 min de actividad física aeróbica combinada con ejercicios de fuerza y abandonar el hábito tabáquico - Se priorizará el uso de IECA y ARA-II como antihipertensivos y, en el caso de tratamiento con VEGFi, su combinación con antagonistas del calcio dihidropiridínicos - El tratamiento de la dislipemia se debe realizar con estatinas como primera elección. En caso de contraindicación o de que se precise intensificación del tratamiento, se recomienda la ezetimiba y los inhibidores de PCSK9 - En pacientes con DM y cáncer, debe priorizarse el uso de fármacos antidiabéticos beneficio demostrado en reducción de eventos cardiovasculares - Los equipos de atención primaria y salud laboral, junto con los programas de educación de enfermería tienen un papel primordial en la evaluación, la monitorización y el control del RCV del paciente con cáncer. Además, es fundamental que el propio enfermo conozca su RCV y los objetivos de control para lograr que se implique en conseguirlos

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial; RCV: riesgo cardiovascular; RT: radioterapia; TOH: tratamiento onco-hematológico; VEGFi: inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular.

aleatorizados de prevención CV en pacientes con antecedentes de cáncer y las recomendaciones se basan en consenso de expertos.

- No hay suficiente evidencia de la utilidad de terapias preventivas antes del inicio del TOH.
- Se precisa generar evidencia sólida sobre el impacto de los programas de COH y rehabilitación CV en el pronóstico de los supervivientes de cáncer.
- No se dispone de estudios que permitan precisar cómo realizar un seguimiento CV coste-efectivo de largas supervivencias.
- Se necesitan actuaciones coordinadas entre todas las especialidades implicadas que faciliten tanto el control y el seguimiento clínico como la reintegración social y una reincorporación laboral exenta de riesgos.

RECOMENDACIONES FINALES

Las conclusiones del presente documento de consenso se recogen como recomendaciones finales en la [tabla 6](#) con el objeto

de sintetizar y favorecer su aplicación práctica. Todas fueron consensuadas, con un alto nivel de exigencia, por los autores firmantes del documento mediante el método Delfos ([figura 1 del material adicional](#)). La metodología utilizada en el proceso de consenso de las recomendaciones se explica detalladamente en el [material adicional](#) (apartado «Proceso de consenso del material adicional»).

CONFLICTO DE INTERESES

A. Martín García ha recibido honorarios por ponencias de Daichi-Sankyo y ha realizado labores de consultoría para Bayer y Pfizer sin relación con el presente trabajo. C. Mitroi ha recibido honorarios personales de Bayer y Janssen junto a apoyo no financiero de Abbott, sin relación con el presente trabajo. P. Mazón Ramos ha recibido honorarios personales de Bayer, Boehringer-Lilly, AstraZeneca, Esteve, Novo-Nordisk, Mylan y Daichi-Sankyo sin relación con el presente trabajo. R. García Sanz ha recibido

ayudas del Hospital Universitario de Salamanca y de la Sociedad Española de Hematología durante la realización del estudio; becas y honorarios personales de Janssen-Cilag, Gilead, Takeda, Roche, BeyondSpring y Novartis, todo ello sin relación con el presente trabajo. F. Ayala de la Peña ha recibido honorarios de AstraZeneca, Celgene, Eisai, Novartis, Roche, Pfizer y Pierre Fabre; apoyo no financiero de Roche, Pfizer, Celgene, Eisai, Pfizer, Pierre Fabre y MSD, y subvenciones de Celgene y Roche, todo ello sin relación con el presente trabajo. J. Cosín-Sales ha recibido honorarios por ponencias de Amgen, Sanofi, Almirall, Mylan, Astra-Zeneca y Mundipharma y ha realizado labores de consultoría para Amgen, Sanofi, Almirall, Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca y Mundipharma, todo ello sin relación con el presente trabajo. T. López Fernández ha recibido honorarios por ponencias de Bayer, Philips, Pfizer/BMS, Daiichi-Sankyo, ROVI, Amgen, Janssen y MSD, sin relación con el presente trabajo. El resto de los autores declaran no tener conflictos de intereses.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.11.014>

BIBLIOGRAFÍA

- Lopez-Fernandez T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:474–486.
- 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: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2768–2801.
- Lancellotti P, Suter TM, Lopez-Fernandez T, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation: A report from the ESC Cardio-Oncology council. *Eur Heart J*. 2019;40:1756–1763.
- de Boer RA, Meijers WC, van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: associations and relations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1515–1525.
- Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e30–e66.
- Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani L, et al. Cardio-oncology: vascular and metabolic perspectives: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e579–e602.
- Hershman DL, Accorino MK, Shen S, et al. Association between nonadherence to cardiovascular risk factor medications after breast cancer diagnosis and incidence of cardiac events. *Cancer*. 2020;126:1541–1549.
- Brunton L, Knollman B, Hilal-Dandan R. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
- Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987–998.
- van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34:235–243.
- Desai MY, Jellis CL, Kotecha R, Johnston DR, Griffin BP. Radiation-associated cardiac disease: a practical approach to diagnosis and management. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1132–1149.
- Lyon AR, Dent S, Stanway S, 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 of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020. <http://doi.org/10.1002/ehf.1920>.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–188.
- Caro-Codón J, López-Fernández T, Álvarez-Ortega C, et al. Cardiovascular risk factors during cancer treatment: prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOTOX registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2020. <http://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa034>.
- Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, 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 Prev Cardiol*. 2019;26:1534–1544.
- Abdel-Qadir H, Fang J, Lee DS, et al. Importance of Considering Competing Risks in Time-to-Event Analyses: Application to Stroke Risk in a Retrospective Cohort Study of Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11:e004580.
- Feldman DR, Ardeshtir-Rouhani-Fard S, Monahan P, et al. Predicting cardiovascular disease among testicular cancer survivors after modern cisplatin-based chemotherapy: application of the Framingham Risk Score. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16:e761–e769.
- Law W, Johnson C, Rushton M, Dent S. The Framingham risk score underestimates the risk of cardiovascular events in the HER2-positive breast cancer population. *Curr Oncol*. 2017;24:e348–e353.
- Strongman H, Gadd S, Matthews A, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet*. 2019;394:1041–1054.
- Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, et al. Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2018;7:4801–4813.
- Stoltzfus KC, Zhang Y, Sturgeon K, et al. Fatal heart disease among cancer patients. *Nat Commun*. 2020;11:2011.
- Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J*. 2019;40:3889–3897.
- Herrmann J. From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J*. 2019;40:3898–3900.
- Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1368–1379.
- Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2010;304:172–179.
- Zheng HC, Onderko L, Francis SA. Cardiovascular risk in survivors of cancer. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:64.
- Rose-Felker K, Border WL, Hong BJ, Chow EJ. Cardio-oncology related to heart failure: pediatric considerations for cardiac dysfunction. *Heart Fail Clin*. 2017;13:311–325.
- Nathan PC, Amir E, Abdel-Qadir H. Cardiac outcomes in survivors of pediatric and adult cancers. *Can J Cardiol*. 2016;32:871–880.
- Kong J, Diao X, Diao F, et al. Causes of death in long-term bladder cancer survivors: A population-based study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019;15:e167–e174.
- Ward KK, Shah NR, Saenz CC, McHale MT, Alvarez EA, Plaxe SC. Cardiovascular disease is the leading cause of death among endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2012;126:176–179.
- Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2016;34:1122–1130.
- Yoon DW, Shin DW, Cho JH, et al. Increased risk of coronary heart disease and stroke in lung cancer survivors: A Korean nationwide study of 20,458 patients. *Lung Cancer*. 2019;136:115–121.
- Schoormans D, Vissers PAJ, van Herk-Sukel MPP, et al. Incidence of cardiovascular disease up to 13 year after cancer diagnosis: A matched cohort study among 32 757 cancer survivors. *Cancer Med*. 2018;7:4952–4963.
- Faruque LI, Lin M, Battistella M, et al. Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer. *PLoS one*. 2014;9:e101145.
- Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular complications of cancer chemotherapy. *Can J Cardiol*. 2016;32:852–862.
- Plummer C, Driessen C, Szabo Z, Mateos MV. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019;9:26.
- Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:1725–1732.
- Fung C, Fossa SD, Milano MT, Sahasrabudhe DM, Peterson DR, Travis LB. Cardiovascular disease mortality after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2015;33:3105–3115.
- Haugnes HS, Wethal T, Aass N, 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.
- Lauritsen J, Hansen MK, Bandak M, et al. Cardiovascular risk factors and disease after male germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:584–592.
- Lee Chuy K, Nahhas O, Dominic P, et al. Cardiovascular complications associated with mediastinal radiation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21:31.
- Narayan V, Ky B. Common cardiovascular complications of cancer therapy: epidemiology, risk prediction, and prevention. *Annu Rev Med*. 2018;69:97–111.
- Hu JR, Duncan MS, Morgans AK, et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer: contemporary meta-analyses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40:e55–e64.
- Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer*. 2007;110:1493–1500.

46. Matthews A, Stanway S, Farmer RE, et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. *BMJ*. 2018;363:k3845.
47. Armenian SH, Horak D, Scott JM, et al. Cardiovascular function in long-term hematopoietic cell transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:700–705.
48. Chow EJ, Mueller BA, Baker KS, et al. Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Intern Med*. 2011;155:21–32.
49. Scott JM, Armenian S, Giralt S, Moslehi J, Wang T, Jones LW. Cardiovascular disease following hematopoietic stem cell transplantation: Pathogenesis, detection, and the cardioprotective role of aerobic training. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98:222–234.
50. Díez-Villanueva P, Ariza-Sole A, Vidan MT, et al. Recommendations of the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology for the assessment of frailty in elderly patients with heart disease. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:63–71.
51. Reddy P, Shenoy C, Blaes AH. Cardio-oncology in the older adult. *J Geriatr Oncol*. 2017;8:308–314.
52. O'Hanlon S, O'Donovan A, Cree A. Geriatric oncology: assessing the needs of older people with cancer. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80:252–257.
53. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104.
54. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur Heart J*. 2019;40:3215–3217.
55. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36:2326–2347.
56. Cruz-Jentoft AJ, Gonzalez B, de la Rubia J, et al. Further psychometric validation of the GAH scale: Responsiveness and effect size. *J Geriatr Oncol*. 2017;8:211–215.
57. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992;41:237–248.
58. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31:171–190.
59. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–1290.
60. Pekmezci DW, Demark-Wahnefried W. Updated evidence in support of diet and exercise interventions in cancer survivors. *Acta Oncol*. 2011;50:167–178.
61. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, 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.
62. Marvel FA, Whelton SP, Blumenthal RS. A cardio-oncology cardiovascular prevention framework. *JACC CardioOncol*. 2019;1:252–255.
63. American Cancer Society. American Cancer Society Position Statement on Electronic Cigarettes. Disponible en: <https://www.cancer.org/healthy/stay-away-from-tobacco/e-cigarette-position-statement.html>. Consultado 14 Sep 2020.
64. O'Malley M, King AN, Conte M, Ellingrod VL, Ramnath N. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9:917–926.
65. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36:83–93.
66. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121–135.
67. Jacob P, Chowdhury TA. Management of diabetes in patients with cancer. *QJM*. 2015;108:443–448.
68. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in cancer patients and survivors: epidemiology, diagnosis, and management. *JACC CardioOncol*. 2019;1:238–251.
69. Lopez-Fernandez T, Martín-García A, Roldán Rabadan I, et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:749–759.
70. Kishore SP, Salam A, Rodgers A, Jaffe MG, Frieden T. Fixed-dose combinations for hypertension. *Lancet*. 2018;392:819–820.
71. Murai T. Cholesterol lowering: role in cancer prevention and treatment. *Biol Chem*. 2015;396:1–11.
72. Zaleska M, Mozenska O, Bil J. Statins use and cancer: an update. *Future Oncol*. 2018;14:1497–1509.
73. 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.
74. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962–1971.
75. RxList. Disponible en: <https://www.rxlist.com/script/main/hp.asp>. Consultado 16 Sep 2020.
76. Electronic Medicines Compendium. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc>. Consultado 20 Oct 2020.
77. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Consultado 21 Oct 2020.
78. Sociedad Española de Cardiología. SEC-Primaria. Proceso cardio-onco-hematología (COH); 2019. Disponible en: https://secardiologia.es/images/institucional/sec-calidad/sec-primaria/SEC_PRIMARIA_COH_2019_DEF.pdf. Consultado 16 Sept 2020.
79. Vicente Herrero MT, Reinoso Barbero L, Lopez-Fernández T, et al. Cardio-onco-hematología laboral Protocolización coordinada. Documento de Consenso. *Rev Asoc Esp Espec Med Trab*. 2019;28:328–336.
80. Fidler MM, Reulen RC, Henson K, 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.
81. Lipshultz SE, Adams MJ. Cardiotoxicity after childhood cancer: beginning with the end in mind. *J Clin Oncol*. 2010;28:1276–1281.
82. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e603–e634.
83. Lapirow D, La Gerche A, Toro C, et al. The Australia and New Zealand Cardio-Oncology Registry (ACOR): evaluation of chemotherapy-related cardiotoxicity in a national cohort of paediatric cancer patients. *Intern Med J*. 2019. <http://doi.org/10.1111/imj.14719>.
84. Khanna A, Pequeno P, Gupta S, et al. Increased risk of all cardiovascular disease subtypes among childhood cancer survivors: population-based matched cohort study. *Circulation*. 2019;140:1041–1043.
85. Hau EM, Caccia JN, Kasteler R, et al. Cardiovascular disease after childhood acute lymphoblastic leukaemia: a cohort study. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20012.
86. Bagnasco F, Caruso S, Andreano A, et al. Late mortality and causes of death among 5-year survivors of childhood cancer diagnosed in the period 1960–1999 and registered in the Italian Off-Therapy Registry. *Eur J Cancer*. 2019;110:86–97.
87. Feijen EA, Font-Gonzalez A, van Dalen EC, et al. Late cardiac events after childhood cancer: methodological aspects of the Pan-European Study PanCareSurFup. *PLoS one*. 2016;11:e0162778.
88. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3673–3680.
89. Chow EJ, Chen Y, Hudson MM, et al. Prediction of ischemic heart disease and stroke in survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:44–52.
90. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2015;33:394–402.
91. Chen Y, Chow EJ, Oeffinger KC, et al. Traditional cardiovascular risk factors and individual prediction of cardiovascular events in childhood cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112:256–265.
92. Chow EJ, Leger KJ, Bhatt NS, et al. Paediatric cardio-oncology: epidemiology, screening, prevention, and treatment. *Cardiovascular Res*. 2019;115:922–934.
93. Turcotte LM, Neglia JP, Reulen RC, et al. Risk, risk factors, and surveillance of subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: a review. *J Clin Oncol*. 2018;36:2145–2152.