

MATERIAL ADICIONAL

Métodos

Organización del comité redactor del documento y proceso de revisión del documento:

El desarrollo del documento de consenso sobre el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular de pacientes con cáncer es un proyecto conjunto de:

- Grupo de Trabajo de Cardio-Oncología de la Sociedad Española de Cardiología. De la Sociedad Española de Cardiología (SEC) participaron también representantes de los grupos de trabajo de Diabetes y Obesidad y de Mujeres en Cardiología, así como de diferentes asociaciones científicas (Cardiología Clínica, Imagen Cardíaca, Insuficiencia Cardíaca, Cardiología Geriátrica, Riesgo Cardiovascular y Rehabilitación, Cardiología Pediátrica).
- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
- Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR)
- Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)
- Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo (AEEMT)
- Asociación Española de Enfermería Cardiovascular (AEEC)

- Fundación Española del Corazón (FEC)
- Asociación Española Contra el Cáncer (AECC)

En reunión presencial celebrada en la Casa del Corazón, sede de la SEC, con representantes de las asociaciones mencionadas, se acordaron los objetivos del documento, la estructura por desarrollar, el calendario de elaboración y la participación de los expertos en los comités de redacción y revisión. Todos los expertos participantes en la elaboración del documento recibieron el acta de la reunión y se les brindó la posibilidad de aportar comentarios y sugerencias.

Los expertos encargados de redactar el contenido realizaron una revisión exhaustiva de la literatura científica publicada en PubMed desde 1980 hasta la actualidad. Se emplearon palabras clave y encabezados de temas médicos (*Medical Subject Headings* [MESH]) como: "Cardio-Oncology, Cardiotoxicity, Antineoplastic Agents, Chemotherapy, Vascular toxicity, Radiotherapy, Cardiovascular Diseases, Cardiovascular Risk Factors, Cardiovascular System, Atherosclerosis, Pediatrics, Neoplasms". Se consideraron por orden de preferencia, de mayor a menor, trabajos derivados de metanálisis, estudios clínicos aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos, retrospectivos y de casos y controles, así como recomendaciones de práctica clínica, revisiones y opiniones de expertos. Asimismo, se revisó la bibliografía de los trabajos valorados con el objetivo de encontrar artículos relevantes.

Tras la redacción de cada apartado, los autores mantuvieron reuniones telemáticas con el objetivo de unificar y acordar una versión definitiva. Tras la armonización de todos los apartados desarrollados, se elaboró una versión completa del documento que se remitió para revisión a todos los autores del documento y se solicitaron comentarios y correcciones del contenido, que finalmente se incluyeron en la versión final del documento.

Proceso de consenso

Proceso Delfos

Comité científico de expertos: Manuel Anguita, Meritxell Arenas, Vicente Arrarte, Antonio Castro, Raúl Córdoba, Isabel Egonechea, Carlos Escobar, Teresa López Fernández, Pilar Mazón, Ana Martín García, Cristina Mitroi, Juan Virizuela y Eduardo Zatarain.

Todos los autores del Documento configuraron el panel de expertos que participó en las dos rondas del proceso Delfos para llegar a un consenso en las recomendaciones finales.

Selección de las cuestiones que analizar con el método Delfos

El comité científico de expertos llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica para desarrollar la primera lista de cuestiones para el cuestionario Delfos.

Ronda 1. Los miembros del panel de expertos evaluaron la inclusión de las recomendaciones propuestas mediante un cuestionario *online* en plataforma *web*. Se solicitó a los miembros del panel que ponderaran su nivel de acuerdo con cada recomendación del cuestionario con una escala Likert entre 1 punto (completamente en desacuerdo) y 9 puntos (completamente de acuerdo).

También se solicitó a los panelistas a que reflejaran sus comentarios después de calificar cada recomendación.

Tras el análisis de los datos, se presentaron y debatieron los resultados. La selección de las recomendaciones se basó en la aceptación de los ítems del cuestionario por más del 90% del panel de expertos y en el acuerdo del comité científico. Las

recomendaciones que no lograron el 90% de acuerdo fueron eliminadas o modificadas según la información proporcionada por el panel de expertos. Después de completar la primera ronda, las recomendaciones redundantes se agruparon y redujeron y las cuestiones relativas a la comprensión de algunas recomendaciones se modificaron con base en las observaciones de los expertos. El cuestionario actualizado se redistribuyó a los panelistas en la segunda ronda.

Ronda 2. En la segunda ronda, se pidió a los mismos miembros del panel de expertos que, utilizando el mismo método de votación, evaluaran la lista de recomendaciones que, tras no haber sido objeto de consenso en la primera ronda, habían sido modificadas. Tras analizar las respuestas del mismo modo que el descrito para la primera ronda, todas las recomendaciones cumplieron el acuerdo de los expertos (> 90%) con un promedio de aceptación del 98%, por lo que no fue preciso realizar una tercera ronda. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos obtenidos de la evaluación de las recomendaciones del cuestionario Delphi por el panel de expertos en las rondas 1 y 2. Se calculó la distribución de frecuencias de las respuestas del panel en la escala de 9 puntos para establecer el nivel de consenso para cada ítem del cuestionario. Cada recomendación se clasificó según las puntuaciones como rechazada (1-3 puntos), indeterminada (4-6 puntos) o aceptada (7-9 puntos). Tras las dos rondas del método Delfos, el promedio de aceptación alcanzado fue del 98%, y ninguna recomendación estuvo por debajo del 92% (figura 1 del material adicional).

Figura 1 del material adicional. Resultados del proceso de consenso de las recomendaciones finales mediante el método Delfos. En la figura se recoge el grado de acuerdo de cada una de las recomendaciones finales tras las dos rondas del método Delfos. Para ser aceptada, se exigió que cada recomendación alcanzara un grado de acuerdo de al menos el 90%. El grado de acuerdo medio de las recomendaciones ascendió al 98%. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial; RCV: riesgo cardiovascular; TOH: tratamiento onco-hematológico.



Tabla 1 del material adicional

Sociedades científicas y representantes que han participado y certifican el documento de consenso

Sociedad Española de Cardiología (SEC)	Teresa López Fernández, Ana Martín García, Cristina Mitroi, Pilar Mazón Ramos, Dimpna Albert, Manuel Anguita Sánchez, Vicente Ignacio Arrarte Esteban, Clara Bonanand Lozano, Almudena Castro, Antonio Castro Fernández, Juan Cosín-Sales, Marinela Chaparro-Muñoz, Regina Dalmau, Lucía Deiros Bronte, Pablo Díez-Villanueva, Carlos Escobar Cervantes, Teresa Lozano, Amparo Martínez Monzonis, Dolores Mesa, Gerard Oristrell, Milagros Pedreira, José María Serrano Antolín, Belén Toral, Sonia Velasco del Castillo, Eduardo Zatarain-Nicolás, Juan Tamargo
Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH)	Ramón García Sanz, Raúl Córdoba, Pascual Marco Vera
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)	Juan Antonio Virizuela, Francisco Ayala de la Peña
Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR)	Meritxell Arenas, Isabel Rodríguez, Laura Torres Royo

Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)	Isabel Egocheaga Cabello, Yasmin Drak Hernández
Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo (AEEMT)	Teófila Vicente-Herrero, Luis Reinoso Barbero
Asociación Española de Enfermería Cardiovascular (AEEC)	Concepción Fernández Redondo
Fundación Española del Corazón (FEC)	José Luis Palma Gámiz
Asociación Española contra el Cáncer (AECC)	Estíbaliz García Rodríguez

Tabla 2 del material adicional

Fármacos antitumorales relacionados con la aparición de FRCV o enfermedad vascular precoz clasificados en función de su uso en diferentes tipos de neoplasias

Toxicidad cardiovascular	Neoplasia	Fármacos
Enfermedad coronaria y aterosclerosis acelerada	Cabeza y cuello	Antimetabolito (5-FU, capecitabina, tegafur); antibióticos (bleomicina); alquilantes (cisplatino, ifosfamida); antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab)
	Mama	Antimetabolito (5-FU, capecitabina, gemcitabina, tegafur); antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab), inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol); alquilantes (ciclofosfamida)
	Pulmón	Antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab), erlotinib, nintedanib, antimetabolito (capecitabina, gemcitabina), alquilante (ifosfamida)
	Digestivo (gastrointestinal, pancreático, hepático)	Antimetabolito (5-FU, capecitabina, gemcitabina, tegafur), antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab, aflibercept), antimicrotúbulos (taxanos), erlotinib, alquilantes (cisplatino), inhibidor de la tirosinasa (regorafenib)
	Ginecológico	Antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab); antimetabolito (gemcitabina), alquilante (ifosfamida)

Próstata	Antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab), privación androgénica (agonistas de la LHRH, abiraterona), estramustina
Sarcoma	Antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab), alquilante (ifosfamida)
Genitourinario (riñón, vejiga, testículos, etc.)	Inhibidores de la tirosincinasa (pazopanib); antimicrotúbulos (taxanos y alcaloides de la vinca); antibióticos (bleomicina); aldesleukina; alquilantes (cisplatino, ifosfamida); antimetabolito (gemcitabina)
Melanoma	Aldesleukina, inhibidor de la tirosincinasa (sorafenib)
Neuroendocrinos	Antimetabolito (capecitabina)
Leucemia aguda	Inhibidor de la tirosincinasa BCR-ABL (nilotinib, ponatinib, dasatinib), alcaloides de la vinca (vincristina), tretinoína, aldesleukina, análogo pirimidina (citarabina), idarubicina
Linfomas	Alquilante (bendamustina), antimetabolitos (gemcitabina), alquilantes (ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida, bendamustina); alcaloides de la vinca (vincristina)
LMC	Inhibidor de la tirosincinasa BCR-ABL (dasatinib, nilotinib, ponatinib)
LLC	Alquilante (bendamustina), anticuerpo monoclonal (obinutuzumab, ofatumumab)

	Mieloma	Inhibidores del proteasoma (carfilzomib, bortezomib), alquilante (bendamustina, cisplatino, ciclofosfamida), inmunomoduladores (lenalidomida), inhibidor de histona deacetilasa (panobinostat)
	TPH	Acondicionamiento: inhibidor de la topoisomerasa I (etopósido). Mantenimiento: inhibidor de la tirosincinasa anti-BCR-ABL (nilotinib, ponatinib, dasatinib). EICH: alquilantes (ciclofosfamida)
HTA	Cabeza y cuello	Inhibidores de la tirosincinasa (sorafenib, vandetanib, lenvatinib, cabozantinib, pazopanib); antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab), alquilantes (cisplatino); ICI (pembrolizumab [PD-1]), taxanos
	Mama	Antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab), inhibidor de aromatasa, alquilantes (ciclofosfamida), taxanos
	Pulmón	Antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab), nintedanib, taxanos
	Digestivo (gástrico, intestinal, pancreático, hepático, etc.)	Inhibidores de la tirosincinasa (sorafenib, regorafenib, axitinib, vandetanib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib); antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab, aflibercept); alquilantes (cisplatino); panitumumab, taxanos
	Ginecológico	Antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab)
	Próstata	Antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab), hormonoterapia (abiraterona; enzalutamida); taxanos

Sarcoma	Antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab); inhibidores de la tirosincinasa (pazopanib, sorafenib, sunitinib, lenvatinib, vandetanib, cabozantinib, pazopanib), taxanos
Genitourinario (riñón, vejiga, testículos, etc.)	Inhibidores de la tirosincinasa (sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib, lenvatenib); inhibidores de mTOR (everolimus, temsirolimus); alquilantes (cisplatino), antimicrotúbulos (vinblastina); ICI (pembrolizumab [PD-1]), taxanos
Melanoma	Inhibidores de la tirosincinasa (dabrafenib, encorafenib, trametinib, cobimetinib, binimetinib); ICI (nivolumab); ICI (pembrolizumab [PD-1]); taxanos
Neuroendocrinos GIST	Inhibidores de la tirosincinasa (sunitinib, regorafenib); antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab)
Leucemia aguda	Inhibidor de la tirosincinasa anti-BCR-ABL (ponatinib, dasatinib); blinatumomab; tretinoína
Linfoma, LLC, LMC	Inhibidores de la tirosincinasa (ibrutinib, nilotinib, dasatinib, ponatinib, bosutinib, copanlisib); busulfano; alquilantes (cisplatino); 90Y-ibritumomab; anticuerpo monoclonal (obinutuzumab, ofatumumab, rituximab); ICI (pembrolizumab [PD-1])

	MM	Inmunomoduladores (lenalidomida; pomalidomida); inhibidores del proteosoma (bortezomib, carfilzomib); anticuerpo monoclonal (daratumumab, elotuzumab); antiangiogénicos VEGFI (bevacizumab); alquilante (cisplatino, bendamustina); inhibidor de la histona deacetilasa (panobinostat)
	TPH	Acondicionamiento: tiotepa, inmunosupresores: inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), inhibidor de mTOR (sirolimus, temsirolimus, everolimus). Mantenimiento: inhibidores de la tirosincinasa anti-BCR-ABL (nilotinib, ponatinib, dasatinib). EICH: inhibidor de la tirosincinasa (ibrutinib)
	Mielofibrosis/policitemia	Ruxolitinib
	Tratamientos adyuvantes	Corticoides; estimuladores de la eritropoyesis
Hiperglucemia, DM	Cabeza y cuello	Inhibidor de mTOR (everolimus)
	Mama	Inhibidor de mTOR (everolimus)
	Pulmón	Inhibidor de la tirosincinasa (brigatinib)
	Digestivo (gástrico, intestinal, pancreático, hepático, etc.)	Inhibidor de mTOR (temsirolimus)

Ginecológico	
Próstata	Hormonoterapia (agonistas de la LHRH: leuprolida, goserelina, triptorelina, histrelina)
Sarcoma	Inhibidor de mTOR (temsirolimus)
Urológico (riñón, vejiga, testículos, etc.)	Inhibidor de mTOR (everolimus, temsirolimus)
Melanoma	Inhibidores de la tirosinasa (dabrafenib)
Neuroendocrinos GIST	Inhibidor de mTOR (temsirolimus, everolimus); inhibidores de la tirosinasa (imatinib)
Leucemia aguda	Inhibidor de la tirosinasa (imatinib); asparraginasas; trióxido de arsénico
Linfoma	Copanlisib; idealisib; vorinostat
LMC	Inhibidores de la tirosinasa (nilotinib, imatinib); busulfán
LLC	Idealisib
MM	Inhibidor del proteosoma (carfilzomib); inmunomoduladores (pomalidomida); anticuerpo monoclonal (daratumumab); inhibidores de la histona deacetilasa (panobinostat)
TPH	Inmunosupresores: Inhibidor de mTOR (sirolimus, temsirolimus, everolimus)

	Tratamientos adyuvantes	Corticoides
Dislipemia	Cabeza y cuello	Inhibidor de mTOR (everolimus)
	Mama	Inhibidores de la aromatasasa (anastrozol, letrozol).
	Pulmón	Lorlatinib
	Digestivo (gástrico, intestinal, pancreático, hepático)	Inhibidor de mTOR (temsirolimus, everolimus)
	Ginecológico	
	Próstata	Hormonoterapia
	Sarcoma	
	Genitourinario (riñón, vejiga, testículos, etc.)	Inhibidor de mTOR (everolimus, temsirolimus); mitotane
	Melanoma	
	Neuroendocrinos GIST	Inhibidor de mTOR (temsirolimus, everolimus)
	Leucemia aguda	Asparraginasas; pegaspargasa; tretinoína
	Linfoma	Copanlisib; idealisib; dubelisib; bexaroteno
	LMC	Inhibidor de la tirosinasa anti-BCR-ABL (nilotinib)
LLC	Idealisib, duvelisib	

	MM	
	Mielofibrosis/Policitemia	Ruxolitinib
	TPH	Inmunosupresores: inhibidores de la calcineurina (ciclosporina); inhibidor de mTOR (sirolimus, temsirolimus, everolimus); EICH: ruxolitinib
	Tratamientos adyuvantes	Corticoides; estimuladores de la eritropoyesis
Eventos trombóticos arteriales	Cabeza y cuello	Inhibidores de la tirosincinasa (sorafenib, lenvatinib, cabozantinib), alquilantes (cisplatino)
Microangiopatía trombótica	Mama	Antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab); antimicrotúbulos (paclitaxel)
	Pulmón	Antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab); alquilantes (cisplatino)
	Digestivo	Inhibidores de la tirosincinasa (imatinib, sorafenib, lenvatinib, cabozantinib); antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab, aflibercept); alquilante (cisplatino)
	Ginecológico	Inhibidores de la tirosincinasa antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab)
	Próstata	
	Sarcoma	Inhibidores de la tirosincinasa (sunitinib, pazopanib, lenvatinib, cabozantinib); antiangiogénicos VEGFi (bevacizumab)
	Genitourinario (riñón, vejiga, testículos, etc.)	Inhibidores de la tirosincinasa (sunitinib, sorafenib, axitinib, pazopanib); Alquilantes (cisplatino)

	Melanoma	
	Leucemia aguda	Inhibidor de la tirosincinasa BCR-ABL (dasatinib, ponatinib); L-asparaginasa; Pegaspargasa; busulfán; tretinoína
	Linfoma	Pegaspargasa
	LMC	Inhibidor de la tirosincinasa anti-BCR-ABL (dasatinib, ponatinib)
	MM	Inmunomoduladores (lenalidomida; pomalidomida; talidomida); inhibidor del proteosoma (bortezomib)
	TPH	Mantenimiento: inhibidores de la tirosincinasa anti-BCR-ABL (dasatinib, ponatinib)
	Tratamientos adyuvantes	Corticoides
Vasculitis	Cabeza y cuello	ICI pembrolizumab (PD-1); bleomicina; alquilante (cisplatino); antimetabolito (hidroxiurea)
	Mama	Gemcitabina, alquilantes (ciclofosfamida)
	Pulmón	ICI ipilimumab (CTLA-4); nivolumab (PD-1), pembrolizumab (PD-1), atezolizumab (PD-L1), avelumab (PD-L1), durvalumab (PD-L1); gemcitabina
	Digestivo	Gemcitabina; alquilante (cisplatino)
	Ginecológico	Gemcitabina; melfalán; antimetabolito (hidroxiurea, metotrexato)

Próstata	
Sarcoma	
Genitourinario (riñón, vejiga, testículos, etc.)	ICIs(ipilimumab (CTLA-4), nivolumab (PD-1), pembrolizumab (PD-1), atezolizumab (PD-L1), avelumab (PD-L1), durvalumab [PD-L1]); gemcitabina; bleomicina; alquilante (cisplatino)
Melanoma	Inhibidores de la tirosinasa BRAF (vemurafenib); ICI ipilimumab (CTLA-4), nivolumab (PD-1), pembrolizumab (PD-1); melfalán, antimetabolito (hidroxiurea)
Neuroendocrino (GIST)	
Leucemia aguda	Trióxido de arsénico; pentostatina; antimetabolito (metotrexato); tretinoína
Linfoma	Alquilante (ciclofosfamida, cisplatino), anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab), antimetabolito (metotrexato)
LMC	
MM	Inhibidor del proteosoma (bortezomib); alquilante (ciclofosfamida, cisplatino); melfalan
TPH	EICH: alquilante (ciclofosfamida)

EICH: enfermedad de injerto contra huésped; GIST: tumores del estroma gastrointestinal; ICI: inhibidores del punto de control inmunitario; LLC: leucemia linfática crónica; LMC: leucemia mieloide crónica; MM: mieloma múltiple; TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos.

Tabla 3 del material adicional

Principales artículos publicados sobre los factores predictores de mortalidad o eventos cardiovasculares en el paciente con cáncer

Categoría	Autor, año	Tipo de estudio	Pacientes	Seguimiento (años)	Mortalidad CV	Evento CV no fatal	Enfermedad coronaria	ACV	EVP
Mixto	Stoltzfus et al. 2020 ¹	Cohortes	7.529.481	NR	RR = 2,24. Si < 40 años (RR = 43,8), la mayoría en cáncer de mama y linfomas; si ≥ 40, por cáncer de próstata, colorrectal, mama y pulmón				
	Sturgeon et al. 2019 ²	Cohortes, 28 neoplasias	3.234.256 (1973-2012). Base SEER	Hasta 2012/2015	11,3% (el 76,3% de causa cardiaca). RR, 2-6; RR 1.º año, 3,93; RR menores de 55 años, 10				
	Armenian et al. 2016 ³	Cohortes	36.232 con supervivencia ≥ 2 años	Mediana, 4,4		RR (CI, ictus, miocardiopatía/IC), 1,7-1,13. Por neoplasias: mieloma múltiple (RR = 1,70), cáncer			

						de pulmón (RR = 1,58), LNH (RR = 1,41), cáncer de ovario (RR = 1,41), cáncer renal (RR = 1,24) y cáncer de mama (RR = 1,13)			
Strongman et al. 2019 ⁴	Cohortes, 20 neoplasias	108.215 con supervivencia > 1 año	Mediana, 4,5			RR de IC/miocardopatía: LNH (RR = 1,94), leucemia (RR = 1,77), MM (RR = 3,29), esofágico (RR = 1,96), de pulmón (RR = 1,82), de riñón (RR = 1,73) y de ovario (RR = 1,59)	Cáncer de esófago (RR = 1,7), pulmón (RR = 1,42), vejiga (RR = 1,25), LNH (RR = 1,3) y MM (RR = 1,9)	Páncreas (RR = 1,84), SNC (RR = 4,42), LNH (RR = 1,48)	

								delgado (RR = 2,88), leucemia (RR = 2,84), riñón (RR = 2,65), pulmón (RR = 2,56) e hígado (RR = 2,28). Si metástas is, RR = 1,46. A los 10 años, RR		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

							= 1,7. LH (RR = 2,79)		
	Keegan et al. 2018 ⁷	Cohortes, 14 neoplasias	79.176 de 15-39 años, con supervivencia > 2 años. Diagnóstico en 1996-2012	Mediana, 9		2,8%. Incidencia de ECV a 10 años: SNC, 7,3%; LLA, 6,9%; LAM, 6,8%; LNH, 4,1%. Mayor incidencia con quimioterapia o TPH			
	Zaosky et al. 2017 ⁸	Cohortes	1973-2012, Base SEER	NR	Cáncer de próstata, mama, testículo, endometrio, laringe y LH con las mayores tasas de mortalidad CV (13-21%)				
Linforma	Linschoten et al. 2020 ⁹	Cohortes	21.211 pacientes (1984-2019)	10 años		ECV grave, 2,35%; IC, 11,72%			
	Stone et al. 2019 ¹⁰	Metanálisis	32.438 (LH/LNH) con supervivencia > 5 años	Mediana, 10		RR, 2-3 (enfermedad pericárdica, RR = 3,95; pericárdica, RR = 10,7; valvulopatía, RR = 13)	NS		

	Boyne et al. 2018 ¹¹	Metanálisis	46.829 LH/14.765 LNH con supervivencia > 5 años	NR	LH, RR = 7,31; LNH, R = 5,35; mayor con tratamiento antes de los 21 años				
Mama	Ahmed M. Afifi et al. 2019 ¹²	Cohortes	754.270 mujeres, Estados Unidos (2000-2015). Base SEER	> 10 años	1.º año, 2.972 (10%) mortalidad cardiaca. 1-5 años, 9.499 (11,2%); 5-10 años, 7.905 (15,7%); > 10 años, 3.517 (19,3%); RR = 1,23 (IC95%, 1,09-1,38)				
	Buddeke et al. 2019 ¹³	Cohortes	163.881	NR	Menor riesgo absoluto que en la población general	Las hospitalizaciones por ECV han aumentado en los últimos años			
	Bradshaw et al. 2016 ¹⁴	Cohortes Supervivencia > 7 años	1.413 (1996-1997)	13,5	7 años de seguimiento (RR = 1,8) ajustado por edad y FRCV; mortalidad elevada solo si quimioterapia y hormonoterapia				
	Colzani et al. 2011 ¹⁵	Cohortes	12.850 mujeres menore de 75 años (1990-2006)	NR	El 24% de las mayores de 65 años a los 10 años. En estadios				

					precoces, mayor riesgo de muerte CV				
	Guo et al. 2020 ¹⁶	Cohortes	1.934 mujeres	10 años					
Pulmón	Yoon et al. 2019 ¹⁷	Cohortes	20.458 entre 2007-2013 con seguimiento hasta 2016	NR		RR = 1,27; estadios III/IV (RR = 2,01)	RR = 1,26	RR = 1,22 para ictus isquémico	
Testículo	Lauritsen et al 2020 ¹⁸	Cohortes	5.185 pacientes (1984-2007) del registro nacional danés. BEP: 1.819 pacientes	15,8 años	< 1 año, RR = 7,4; > 10 años, RR = 1,6. Tratamiento con BEP, RR = 1,44. Curva de mortalidad en U (< 1 año y > 10 años)		IAM en tratados con BEP: < 1 año, RR = 6,3; > 10 años, RR =	Durante tratamiento y hasta 1 año,	

							= 1,4. CI o ictus = tras BEP, 6,0 RR = 1,3		
	Fung et al. 2015 ¹⁹	Cohortes	15.006 pacientes. Base SEER	NR	RR = 1,6. RR en 1 año = 4,9				
Vesical	Kong et al. 2019 ²⁰	Cohortes	147.781 con supervivencia > 5 años. Base SEER	NR	Supervivencia 5-10 años, 11% causa CV frente a 6,9% causa tumoral. Con supervivencia > 10 años, 8,6% causa CV frente a 3,1% causa tumoral				
Endometrio	Ward et al. 2012 ²¹	Cohortes	44.145 mujeres. Base SEER (1973-1988)	NR	35,9% muerte CV; RR = 2 comparado con muerte por cáncer. Más riesgo si bajo grado/localizado				
Colo-rectal	Gaitanidis et al. 2019 ²²	Cohortes	164.719 pacientes. Base SEER	18 meses	2,9% de la cohorte. RR = 11,7				

TPH	Armenian et al. 2011 ²³	Cohortes	1.244 TPH (1988-2002)	NR		RR de IC = 4,5; si antraciclina > 250 mg/m ² , RR = 9,9			
	Chow et al. 2011 ²⁴	Cohortes, con supervivencia > 2 años	1.491 pacientes (1985-2006)	NR	RR = 3,6 (IC95%, 1,7-5,5)	IC o miocardiopatía, RR = 8,8 (5,7-11,8); arritmias, RR = 10,8 (7,4-14,2)	RR = 3,3	RR = 2,1	RR = 5,0
	Tichelli et al. 2008 ²⁵	Cohortes, con supervivencia > 1 año	548 TPH (1990-1995)	9 años		6% (IC95%, 3-10%)			20 (3,6%)
Próstatata	Moreira et al. 2017 ²⁶	Metanálisis	1.343 tratados con abiraterona	NR		Cualquier ECV, RR = 1,28; eventos grado ≥ 3 CTCAE, RR = 1,76			
	Iacovelli et al. 2018 ²⁷	Metanálisis	2.878 tratados con abiraterona	NR			Cualquier ECV, RR = 1,36; eventos grado ≥ 3 CTCAE,		

							RR =		
							1,84		

ACV: accidente cerebrovascular; BEP: bleoblastina-etopósido-cisplatino; CI: cardiopatía isquémica, CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; EVP: enfermedad vascular periférica; GIST: tumor del estroma gastrointestinal; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; LLA: leucemia linfática aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crónica; LNH: linfoma no hodgkiniano; LH: linfoma de Hodgkin; MM: mieloma múltiple; NR: no reportado; RR: riesgo relativo; SNC: sistema nervioso central; SEER: *Surveillance, Epidemiology, and End Results*; TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos.

Tabla 4 del material adicional

Estudios que relacionan mortalidad cardiaca y eventos cardiovasculares con radioterapia

Categoría	Referencia, año	Tipo	N, tipo cáncer	Super vivencia (años)	Dosis RT (Gy)	% con RT	Tipo/periodo de administración	RR (solo reflejado si p < 0,05)	Observaciones
Cáncer infantil	Hancock et al., 1993 ²⁸	CR	635, LH	10	0-45	89	RT campo del manto (82%), 1961-1991	RR Mtc, 29,4 RR IM fatal, 41,5	Todos los fallecidos eran varones con más de 42 Gy
	Hudson et al., 1998 ²⁹	CR	387, LH	15	20-44	96	RT campo del manto (68%), 1968-1990	RR Mtc, 22	Todos los fallecidos tratados con más de 35 Gy
	Mulrooney et al., 2009 ³⁰	CR	14.358, varios	20	5-35 DMC	82	NR, 1970-1986	RR IC, 5,9 RR IM, 5 RR IM, 2,4 si 15-35 Gy RR IM, 3,6 > 35 Gy	Dosis de AC > 250 mg/m ² se asocia con RR = 5,2 para IC, mujeres y RT > 15 Gy. DMC aumentan riesgo

Armstrong et al., 2009 ³¹	CR	20.483 varios	> 20	NR	NR	NR, 1970-1986	RR Mtc, 7 RR Mtc, 3,3, con RT frente a sin RT	RR Mtc, AC sí o no, 3,1 Mujeres ↑Mtc
Tukenova, 2010 ³²	CR	4.122, varios	27	13% recibier on > 15 Gy DMC	69	2D-RT, 1942-1986	RR Mtc, 5 RR Mtc, 12,5 si RT 5-14,9 Gy DMC RR Mtc, 25,1 si RT > 15 Gy DMC	AC > 360 mg/m ² , RR Mtc, 4,4 ↑RR un 60% por cada Gy DMC
Reulen et al., 2010 ³³	CR	17.981, varios	24	NR	NR	NR, 1941-1991	RR Mtc, 10,7 los primeros 10 años RR Mtc, 2,3 después RR Mtc, 1,9 con RT frente a sin RT	Mtc se mantiene 2 veces superior a la de población general hasta 45 años tras dx
Haddy et al., 2016 ³⁴	CR	3.162	26	7,5 DMC	NR	NR, 1985-1995	RR EC grado > 3: 19-59 con RT 15-30 Gy 75-110 con RT > 30 Gy	Incidencia de EC grado > 3, 7,4% a los 40 años Exposición a AC y alquilantes a altas dosis aumenta significativamente el riesgo

	Chow et al., 2018 ³⁵	CR	13.060	19	NR	62	NR, 1970-1986	Grupo de alto riesgo, RR = 17 de eventos coronarios y 37 de ictus a los 50 años Incidencia acumulada, 19,9 para ambas a los 50 años de edad	Incidencia de CI e ictus del 5% en el grupo de bajo riesgo y el 20% en el grupo de alto riesgo a los 50 años edad
Linfomas	Reinders et al., 1999 ³⁶	CR	258, LH	14,2	37,2	100	RT campo del manto, 4% con cobalto, 1965-1980	RR Mt por CI, 5,3 RR de evento coronario, 2,7	Más eventos en varones, con FRCV previos y edad más avanzada Riesgo ↑ Mt se mantiene hasta los 25 años del tratamiento
	Heidenreich et al., 2007 ³⁷	CR	972, LH	10	> 35	100	NR, 1960-1995	RR Mtc, 4,7 RR Mt por IM, 7,5	42% de los eventos ocurren en los primeros 10 años tras dx
	Swerdlow et al., 2010 ³⁸	CR	7.033, LH	9,9	NR	68	RT campo del manto o nodular total, 34%, 1967-2000	RR Mt por IM, 2,5 RR Mt por IM, 3,2-8,9 con RT supradiaphragmática	Riesgo ↑ de IM se mantiene hasta los 25 años del tratamiento

Maraldo et al., 2015 ³⁹	EA <i>post-hoc</i>	LH	6.039,9	23,3 (DMC)	90	NR, 1964-1994	Incidencia CI, 6% a los 25 años RR = 1,015/Gy en DMC	RR = 1,077/cada 50 mg/m ² dosis de AC Incidencia CI aumenta progresivamente
van Nimwegen et al., 2015 ⁴⁰	CR	LH	2.524,20	37	81	Solo 2D-RT, varias técnicas, 1965-1995	RR CI, 2,4 RT sí o no RR CI e IC, 4-6 a los 35 años del tratamiento	Efectos aditivos de AC, RT y tabaquismo 50% tiene algún tipo de ECV a los 40 años del tratamiento Edad tratamiento < 25 años aumenta RR 4,6-7,5
van Nimwegen et al., 2016 ⁴¹	CC	LH	91 frente a 278,	23,2 (DMC)	66	RT campo del manto mayoría, 1965-1995	RR IC, 2,5 con DMC 25-30 Gy y 3,6 si DMC > 31 Gy Incidencia IC tras 25 años en grupo > 31 Gy, 13,3% sin AC y 32,9% con AC	RR IC aumenta 2,83 si se administran AC

	van Nimwegen et al., 2017 ⁴²	CC	325 frente a 1.208, LH	19	20,9 (DMC)	91	RT campo del manto mayoría, 1965-1995	RR CI, 2,5 en RT > 20 Gy (DMC) frente a sin RT Aumento RR del 7,4% por cada Gy en DMC	Cualquier FRCV aumenta RR CI 1,5 Ejercicio disminuye CI RR 0,5
	Boyne et al., 2018 ¹¹	MT	61.593, LH y LNH	13,8	NR	NR	RT campo del manto 19-100%, 1961-2006	RR Mtc, 7,3 LH RR Mtc, 5,3 LNH	En LH dx antes de 21 años, RR Mtc, 13,43
Mama	Cuzick et al., 1994 ⁴³	MT	7.941, mama	> 10	18-54	~50	Mayoría cobalto y campos tangenciales, 1949-1979	RR Mtc, 1,62 en RT frente a sin RT	p NS entre cáncer mama derecha e izquierda
	Clarke et al., 2005 ⁴⁴	MT	42.000, mama	15	NR	~50	NR, 1985-1995	RR Mt circulatoria, 1,25 RT frente a sin RT RR Mtc, 1,27 RT frente a sin RT	El efecto se mantenía a los 15 años del tratamiento

Darby et al., 2013 ⁴⁵	CC	963 frete a 1.208, mama	NA	4,9 (DMC)	100	NR, 1958-2006	Aumento de tasa de eventos coronarios de 7,4% por Gy/DMC	Relación lineal dosis-incidencia No hay umbral 'seguro' Mujeres con FRCV, riesgo↑; riesgo mama izquierda > derecha Eventos empiezan en los primeros 5 años de la RT
Boekel et al., 2015 ⁴⁶	CR	70.23 0, mama	9	NR	66	Campos tangenciales fotones o electrones, 1989-2005	RR Mtc, 0,87-0,97 cáncer mama frente a población general RR eventos CV, 1,23 en RT mama izquierda fente a sin RT y 1,19 frente a RT mama derecha	RR de IC congestiva, 1,35 en regimenes QT antes de 1997 frente a sin QT
Sardar et al., 2016 ⁴⁷	MT	289.1 09, mama	8-28	NR	100	Variables, 1954- 2002	RR Mtc, 1,12 para RT mama izquierda frente a RR Mtc 1,23 tras 15 años seguimiento	RR máximo si cáncer de mama diagnosticado antes de 1982 (RR = 1,38)

	van den Bogaard et al., 2017 ⁴⁸	CP	910, mama	7,6	2,37 (DMC)	100	3D-RT, 2005-2008	Incidencia de eventos coronarios ↑ 16,5% por cada Gy DMC	Score de riesgo para predecir eventos coronarios incluye edad, FRCV, volumen ventricular izquierdo que recibe ≥ 5 Gy
	Taylor 2017 ⁴⁹	MT	40.781, mama	10	4,4 (DMC)	50	2D-RT, 1972-1989	RR Mtc, 1,3 RT frente a sin RT ↑RR/Gy DMC 0,041 (4%)	Se estima incremento de Mt cardiaca por RT de 1% en mujeres fumadoras y 0,3% en no fumadoras
	Cheng et al., 2017 ⁵⁰	MT	1.191.371, mama	1-28 años	NR	NR	Variables, 1948-2008	RR Mtc, 1,22 RT izquierda frente a derecha RR Mtc, 1,38 RT frente a sin RT	RR CI, 1,29 RT izquierda frente a derecha RR CI, 1,3 RT frente a sin RT CI aumenta desde la primera década y Mtc desde la segunda
Pulmón*	Hardy et al., 2010 ⁵¹	CR	34.209, pulmón, individuo	3-14 años	NR	59	Varios tipos, 1991-2002	QT+RT (RR = 2,36) y RT sola (RR = 1,54) aumentan riesgo de disfunción cardiaca	Los eventos de CI aparecen precozmente (mediana, 106 días), y la disfunción cardiaca a los 78 años

			uos mayor es de 65 años					RT pulmón izquierdo (RR = 1,18), QT+RT izquierda (RR = 1,29) y QT+RT ambos pulmones (RR = 1,76) aumentan CI	
Bradley et al., 2015 ⁵²	EA	544, pulmón	~2 años	60 frente a 74	100	3D-RT e IMRT, 2007-2011		Porcentaje cardiaco que recibe > 5 Gy fue predictor independiente de supervivencia global	Tratamiento con 74 Gy peor Mt global que 60 Gy No se analizan objetivos cardiacos
Dess et al., 2017 ⁵³	EA Post-hoc	125	51 meses	71 DMC 11		3D-RT (95%), 2004-2013		Predictores independientes de eventos cardiacos grado > 3 fueron EC preexistente (RR = 2,96) y DMC (RR = 1,07/Gy)	En grupo sin EC previa, RR de eventos cardiacos grado > 3, 1,1/Gy

	McWilliam et al., 2017 ⁵⁴	CR	1.101, pulmón	~3 años	55	100	3D-RT e IMRT, 2010-2013	DMC > 6,5 Gy se asocia con peor supervivencia global (RR = 2,1)	Irradiación en la base del corazón se asocia con peor supervivencia global
	Atkins, 2019 ⁵⁵	CR	748, pulmón	20 meses	66 DMC 12,3	100	3D-RT e IMRT, 1998-2014	RR de eventos cardiacos mayores, 3,01 con DMC > 10 Gy en pacientes sin CI previa RR eventos cardiacos ↑ 1,05/Gy en ausencia de CI previa	RR de Mt global 1,35 con DMC > 10 Gy en pacientes sin CI previa RR de Mt global ↑ 1,02/Gy en ausencia de CI previa
Varios	Dorresteijn et al., 2002 ⁵⁶	CR	367, laringe, parótida	7,7 años	50-66	100	Cobalto y acelerador lineal, 1977-1998	RR de sufrir ictus isquémico, 5,6 Hipertensos y diabéticos tendencia a más eventos	RR = 10,1 a más de 10 años tras RT, aumenta a lo largo del tiempo RR = 9,8 si RT administradas antes de los 50 años
	Bowers et al., 2006 ⁵⁷	CR	6.699, niños con	17 años	RT craneal, dosis	74	NR, 1970-1986	RR ictus, 6,4 en niños con RT cerebral para leucemia	Riesgo ictus es significativo con > 30 Gy en radiación craneal

			leuce mia y tumor es cerebr ales		media NR			RR ictus, 29 en niños con RT para tumores cerebrales	
Mueller et al., 2013 ⁵⁸	CR	14.35 8, cáncer infanti l	23 años	RT craneal	67	NR, 1970-1986	RR ictus, 5,9 en niños con RT craneal 30-49 Gy y 11 si dosis > 50 Gy	HTA aumenta riesgo 4 veces	
Sun et al., 2013 ⁵⁹	CR	324, traspl ante proge nitore s hemat	14,5	RT corpora l total	76	NR, 1974-1998	RR de eventos graves (IM e ictus sobre todo) 5,7	Con RT corporal total, 3 veces más riesgo de diabetes, cirrosis, insuficiencia renal	

			opoyé ticos						
Chu et al., 2011 ⁶⁰	CR	13.390, cuello y cabez a	5-7 años	NR	NR	NR, 2000-2002	RR ictus, 1,44 en la cohorte global RR ictus, 1,46 con RT+QT	RR ictus 5,45 en grupo con menos de 40 años	
Lin et al., 2012 ⁶¹	CR	676, esófago o	40-82 meses	50	100	3D-RT frente a IMRT, 1998- 2008	Mtc significativamente peor en grupo 3D-RT	RT con técnica 3D-RT mayor dosis cardiaca que IMRT	
Swisher- McClure et al., 2014 ⁶²	CR	8.721, laring e	5,3 años	NR	82	EBRT, 1983- 2008	RR ictus, 1,75 en grupo con RT frente a cirugía	A edad más avanzada, mayor riesgo (RR =1,07)	
Liao et al., 2018 ⁶³	CR	130, timom a	70 meses	50-66	67	3D-RT e IMRT 2003-2013	DMC fue predictor independiente de Mtc	Mtc principal causa de Mt no maligna; incidencia de EC, 15,4%	

AC: antraciclinas; CC: casos y controles; CI: cardiopatía isquémica; CP: cohorte prospectiva; CR: cohorte retrospectiva; CV: cardiovascular; DMC: dosis media cardiaca; EA: ensayo aleatorizado; EA *post-hoc*: análisis *post-hoc* de 1 o varios ensayos aleatorizados; EBRT: *External Beam Radiation Therapy*; ECV: enfermedad cardiovascular; EC: enfermedad cardiaca; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardiaca; IM: infarto miocardio; IMRT: *intensity modulated radiotherapy*; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no hodgkiniano; MT: metanálisis; Mt: mortalidad; Mtc: mortalidad cardiaca; NR: no reportado; NS: no significativo; QT: quimioterapia; RR: riesgo relativo; RT: radioterapia; S: seguimiento; VI: ventrículo izquierdo.

*Cáncer de pulmón de célula no pequeña.

Tabla 5 del material adicional

Dosis límite de tolerancia de diferentes órganos sanos en función del campo de irradiación

Órgano sano	Localización del tumor	Dosis límite de tolerancia*	Efectos secundarios cardiovasculares
Corazón ⁶⁴	Tumor de mama, pulmón, linfomas mediastínicos, timomas, esófago, estómago, hepático	Dosis media, 5 Gy	Pericarditis, derrame pericárdico, isquemia coronaria, miocardiopatía, miocarditis, lesiones valvulares, arritmias, muerte súbita
Carótidas/subclavia ⁶⁵	Cabeza y cuello	38-44 Gy	Estenosis carotídea, accidente isquémico transitorio e ictus
Riñones/arterias renales ⁶⁶	Aparato digestivo, linfomas abdominales	20 Gy	Hipertensión renal, nefritis, estenosis bilateral de arterias renales con nefropatía isquémica
Extremidades inferiores (aorta, arterias iliofemorales) ⁶⁷	Tumores ginecológicos, sarcomas retroperitoneales	40-65 Gy	Estenosis, trombosis o dilatación aneurismática Claudicación intermitente, isquemia periférica

Ojos/arteria ocular ^{68,69}	Tumores oculares y orbitarios, cabeza y cuello (nasofaríngeo, de senos paranasales)	45-50 Gy	Vasculopatía oclusiva, neovascularización disfuncional y ceguera
--------------------------------------	---	----------	--

*Dosis límite de tolerancia: dosis a partir de las cuales aumenta el riesgo de toxicidad a la radioterapia.

Tabla 6 del material adicional

Tratamientos onco-hematológicos asociados con el desarrollo y la exacerbación de la hipertensión arterial⁷⁰⁻⁷⁵

Agentes quimioterápicos	Mecanismos de elevación de la presión arterial	Incidencia de HTA (%)
<p>Antiangiogénicos</p> <p><i>Anticuerpo monoclonal humanizado tipo anti-VEGF</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab <p><i>Inhibidores de la tirosincinasa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib • Sunitinib • Axitinib • Vandetanib • Regorafenib • Ibrutinib 	<p>Aumento de la resistencia vascular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la producción de óxido nítrico • Reducción de angiogénesis <p>Afección de natriuresis</p> <p>Vasoconstricción mediada por endotelina 1</p> <p>Microangiopatía trombótica</p>	<p>20,5-27,1</p> <p>19,3-26,9</p> <p>18,7-24,8</p> <p>30,9-50,2</p> <p>18,1-30,2</p> <p>30,8-59,0</p> <p>78</p>
<p>Inhibidores del proteosoma</p>	<p>Microangiopatía trombótica (raro)</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib • Carfilzomib 	Reducción de la respuesta vasodilatadora de la acetilcolina	8 15-42
Agentes alquilantes <ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida + busulfano • Ifosfamida • Cisplatino 	Daño vascular endotelial Nefrotoxicidad Nefrotoxicidad	25-36 ≤ 1 ≤ 1
Antimicrotúbulos <ul style="list-style-type: none"> • Vinblastina 	Daño vascular endotelial (<i>in vitro</i>)	ND
Antimetabolitos <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabina 	Microangiopatía trombótica Daño vascular endotelial (<i>in vitro</i>)	10-29
Radiación <ul style="list-style-type: none"> • Radiación abdominal • Radiación en cabeza y cuello 	Estenosis de arterias renales Fallo en funcionamiento de barorreflejos	ND
Tratamientos adyuvantes	Aumento de masa eritrocitaria	20-30

<ul style="list-style-type: none"> • Agentes estimuladores de la eritropoyesis • Antiinflamatorios no esteroideos • Corticoides 	<p>Alteración de la respuesta a vasodilatadores y vasoconstrictores endógenos</p> <p>Afección de natriuresis por reducción de la síntesis de prostaglandinas</p> <p>Retención de sodio por estimulación del receptor de mineralocorticoides</p>	<p>10,3-23,2</p> <p>20</p>
<p>Inmunosupresores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina • Tacrolimus • MMF 	<p>Aumento de la actividad simpática</p> <p>Aumento de reabsorción en túbulo proximal</p> <p>Alteración de síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras</p> <p>Cambios en el SRAA y daño vascular directo</p> <p>Cambios en ritmo circadiano, ausencia de caída de PA nocturna</p>	<p>11-80</p> <p>30-80</p> <p>20-80</p>

MMF: micofenolato mofetilo; ND: no disponible; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

Tabla 7 del material adicional

Fármacos hipolipemiantes: interacciones con tratamientos onco-hematológicos y datos específicos en el paciente oncológico

Hipolipemiante	Mecanismo de interacción	Fármacos que evitar	Efecto secundario, vigilancia y actitud ante el paciente con combinación de estos fármacos	Ventajas
<i>Estatinas</i>				
Simvastatina Atorvastatina Lovastatina	Inhibición del citocromo P4503A4 o CYP3A4	Fármacos inhibidores del citocromo P5403A4 o CYP3A4: bexaroteno, busulfano, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, erlotinib, etopósido, exemestano, flutamida, fulvestrant, gefitinib, genoxal, ifosmamida, imatinib, irinotecam, letrozol, medroxiprogesterona, mitoxantrona, placitaxel, sorafenib,	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del riesgo de miopatía, rabdomiolisis y toxicidad hepática por estatinas • Vigilar cifras de CK y enzimas hepáticas y clínica del paciente 	Simvastatina: baja biodisponibilidad, potencia media Atorvastatina: alta potencia, biodisponibilidad baja Lovastatina: baja potencia, baja biodisponibilidad

		sunitinib, tamoxifeno, targretina, tenipósido, topotecán, toremifeno, tetrinoína, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina • No se afectan por fármacos inhibidores de CYP3A4 • Estatinas ideales para pacientes en tratamiento quimioterápico	• Individualizar riesgo/beneficio	
Pitavastatina Rosuvastatina Pravastatina	No se metabolizan por CYP3A4			Pitavastatina: potencia media, alta biodisponibilidad
				Rosuvastatina: alta potencia, biodisponibilidad intermedia (estatina de elección para pacientes con quimioterapia)
				Pravastatina: baja potencia,

				biodisponibilidad intermedia
Fluvastatina	Inhibición de CYP2C9	Fármacos inhibidores de CYP29C: toremifeno y tretinoína	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del riesgo de miopatía, rabdomiolisis y toxicidad hepática por estatinas • Vigilar cifras de CK y enzimas hepáticas y clínica del paciente • Deben valorarse otras estatinas 	Fluvastatina: baja potencia, biodisponibilidad intermedia
<i>Fibratos</i>				
Fenofibrato				Fenofibrato: de elección para pacientes oncológicos

Genfibrocilo	Sustrato de isoenzimas UGT1A1	Irinotecam y etopósido	Aumento plasmático de irinotecam y etopósido	Genfibrucilo: utilizar otro fibrato en caso de interacción
<i>Inhibidores de la absorción de colesterol</i>				
Ezetimiba	No se han descrito		No se han descrito	Ezetimiba: fármaco seguro

Tabla 8 del material adicional

Tabla de causas de mortalidad a 5 años en supervivientes de cáncer infantil (modificada de *The Childhood Cancer Survivor Study*⁷⁶)

Factor de riesgo independiente	Riesgo relativo mortalidad atribuible a causas cardiacas		Observaciones
	RR (IC95%)	p	
<i>Radiación</i>			Efecto dependiente de la dosis y acumulativo. Con dosis > 35-40 Gy, riesgo importante Relacionada con FR clásicos: HTA, dislipemia, DM2 Neoplasias susceptibles de irradiación torácica o abdominal alta: <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma de Hodgkin • Nefroblastoma • Neuroblastoma • Sarcoma de Ewing con afección costal u otros sarcomas de partes blandas
Sí	3,3 (2,0-5,5)	< 0,001	
No	1		

			<ul style="list-style-type: none"> • Tumores del sistema nervioso central que reciben irradiación cráneo-espinal • Metástasis pulmonares
<i>Antraciclínas</i>			Factores de riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclínas ⁷⁷ : <ul style="list-style-type: none"> • Dosis total acumulada • Edad < 5 años • Mayor tiempo transcurrido desde la terapia • Sexo femenino • Tratamiento concomitante con radioterapia • Exposición concomitante a ciclofosfamida, bleomicina, vincristina, trastuzumab
Sin exposición	1		
1-100 mg/m ²	2,5 (0,7-9,2)	0,155	
101-250 mg/m ²	2,3 (0,9-6)	0,093	
251-400 mg/m ²	2,2 (1,3-4)	0,006	
> 401 mg/m ²	3,1 (1,6-5,8)	< 0,001	
<i>Agentes alquilantes, score</i>			
Sin exposición	1		
1-2	0,6 (0,3-1,2)	0,170	
3-4	0,6 (0,3-1,4)	0,278	
≥ 5	1,7 (1-3)	0,053	
Nuevas terapias en pediatría (p. ej.,		Morbilidad/mortalidad cardiaca SCI desconocida	

inhibidores de la tirosincinasa)			
Causa específica-neoplasia primaria	Tasa de mortalidad estandarizada por causas cardiacas (IC95%)		Observaciones
Leucemia aguda linfoblática	4,2 (2,3-6,9)		Neoplasias más frecuentes en pediatría en las que es común el uso de antracicinas: leucemias agudas, linfoblásticas o mieloblásticas; linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos; sarcoma óseo y sarcomas de la familia de Ewing; sarcomas de partes blandas; nefroblastoma (tumor de Wilms); hepatoblastoma; neuroblastoma, y excepcionalmente algunos tumores del sistema nervioso central
Leucemia aguda mieloblástica	5,0 (0,6-18,1)		
Otras leucemias	5,4 (0,6-19,4)		
Astrocitomas	6,2 (3-11,4)		
Meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos	0 (0-10,8)		
Otros tumores del SNC	0 (0,0-8,6)		
Linfoma de Hodgkin	11,9 (9,1-15,3)		
Linfoma no hodgkiniano	6,5 (3,5-11,1)		
Tumores renales	12,7 (6,3-22,8)		

Neuroblastoma	5 (1,1-14,6)		
Sarcoma tejidos blandos	4 (1,8-7,6)		
Sarcoma de Ewin	12 (5,2-23,6)		
Osteosarcoma	3,9 (1,6-8,1)		
Otros tumores óseos	0 (0-16,8)		

Tabla 9 del material adicional

Principales registros sobre factores de riesgo cardiovascular y/o mortalidad tardía (más de 5 años) en supervivientes de cáncer infantil

Referencia	Año	Registro	Estudio	Resultados - Conclusiones
Lapirow et al. ⁷⁸	2019	Australian Cardio-Oncology Registry (ACOR) (12 hospitales)	Definición del registro y creación de un biobanco. Multicéntrico, prospectivo. Inclusión de pacientes entre 0-35 años con cáncer y exposición a fármacos cardiotoxicos	Pendiente la publicación de resultados
Khanna et al. ⁷⁹	2019	Pediatric Oncology Group of Ontario Networked Information	7.289 supervivientes de cáncer infantil, diagnosticados antes de los 18 años y tratados en centros de cáncer pediátrico entre 1987 y 2010. Mediana de seguimiento, 10 años. Cada paciente fue emparejado con 5 sujetos sin cáncer	Aumento significativo en el riesgo CVS, 3,2 eventos cardiacos/1.000, en comparación con los sujetos sin cáncer (0,9/1.000), a los 10 y 15 años. Los factores de riesgo fueron antraciclina > 250 mg/m ² , diabetes e hipertensión

		System (POGONIS)		
Hau et al. ⁸⁰	2019	Swiss Childhood Cancer Survivor Study	Cuestionario a los 511 pacientes sobrevivientes de LLA diagnosticados entre 1976 y 2005 comparando con 709 hermanos	Todos los sobrevivientes tuvieron un mayor riesgo CVS: el 14% de los 511 sobrevivientes en comparación con el 8% de los hermanos. La IC fue más frecuente en el tratamiento combinado cardiotoxico (antraciclina y radioterapia)
Bagnasco et al. ⁸¹	2019	Italian childhood cancer survivors (CCSs)	12.214 pacientes supervivientes más de 5 años por diferentes tumores	En 1.113 (9,1%) pacientes, la recurrencia del cáncer original representó la mayoría de las muertes (56%); la enfermedad cardiovascular es la tercera causa de muerte relacionada con fármacos cardiotoxicos
Fidler et al. ⁸²	2017	British Childhood	34.489 pacientes tras cáncer infantil diagnosticados entre 1940- 2006 y con seguimiento hasta febrero de 2014	Muertes por eventos cardiacos, 181 (3,2 veces más de lo esperable), sobre todo de tratados en 1980-1989 (28,9

		Cancer Survivor Study		<p>veces más riesgo, introducción de la antraciclina)</p> <p>En mayores de 60 años la mortalidad es superior a de la población general (37%) (un 60% relacionada con causas cardiacas) frente al 31%. Necesidad de estrategias preventivas</p>
Feijen et al. ⁸³	2016	PanCareSurFup (PCSF) (registros de 8 países europeos, actualmente 1.228)	59.915 casos de supervivientes más de 5 años tras cáncer infantil diagnosticados en 1940-2009	Detección de 750 eventos cardiacos en el seguimiento (54% IC, 12% isquemia, 4% pericarditis, 12% enfermedad valvular y 18% arritmias); pendiente la identificación de los factores de riesgo
Armstrong et al. ⁸⁴	2013	Childhood Cancer Survivor Study (26	Inclusión de 10.724 pacientes; seguimiento cardiaco completo de 7.247 (media de edad,	Incidencias acumuladas de enfermedad coronaria, IC, enfermedad valvular y arritmia a los 45 años del 5,3, el 4,8, el

		centros USA y Canada)	33,7 años) y un grupo de control de 3.159 hermanos	1,5 y el 1,3% respectivamente. La hipertensión potencia el riesgo asociado con el tratamiento del cáncer y los eventos cardiacos
--	--	--------------------------	---	---

BIBLIOGRAFÍA DEL MATERIAL ADICIONAL

1. Stoltzfus KC, Zhang Y, Sturgeon K, et al. Fatal heart disease among cancer patients. *Nat Comm.* 2020;11:2011.
2. 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.
3. 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.
4. 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;394:1041-54.
5. 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.
6. Zoller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of coronary heart disease in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer.* 2012;48:121-128.
7. Keegan THM, Kushi LH, Li Q, et al. Cardiovascular disease incidence in adolescent and young adult cancer survivors: a retrospective cohort study. *J Cancer.* 2018;12:388-397.
8. Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, et al. Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol.* 2017;28:400-407.
9. Linschoten M, Kamphuis JAM, van Rhenen A, et al. Cardiovascular adverse events in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with first-line cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) or CHOP with rituximab (R-CHOP): a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematology.* 2020;7:e295-e308.

10. Stone CR, Mickle AT, Boyne DJ, et al. Treatment for lymphoma and late cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep.* 2019;2:e135.
11. 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.
12. Afifi AM, Saad AM, Al-Husseini MJ, Elmehrath AO, Northfelt DW, Sonbol MB. Causes of death after breast cancer diagnosis: A US population-based analysis. *Cancer.* 2020;126:1559-1567.
13. Buddeke J, Gernaat SAM, Bots ML, et al. Trends in the risk of cardiovascular disease in women with breast cancer in a Dutch nationwide cohort study. *BMJ open.* 2019;9:e022664.
14. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology.* 2016;27:6-13.
15. Colzani E, Liljegren A, Johansson AL, et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol.* 2011;29:4014-4021.
16. Guo A, Zhang KW, Reynolds K, Foraker RE. Coronary heart disease and mortality following a breast cancer diagnosis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020;20:88.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. Kong J, Diao X, Diao F, et al. Causes of death in long-term bladder cancer survivors: A population-based study. *Asia-Pacific J Clin Oncol*. 2019;15:e167-e174.
21. 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.
22. Gaitanidis A, Spathakis M, Tsalikidis C, Alevizakos M, Tsaroucha A, Pitiakoudis M. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with colorectal cancer: a population-based study. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:501-507.
23. Armenian SH, Sun CL, Shannon T, et al. Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011;118:6023-6029.
24. 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.
25. Tichelli A, Passweg J, Wojcik D, et al. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2008;93:1203-1210.
26. Moreira RB, Debiasi M, Francini E, et al. Differential side effects profile in patients with mCRPC treated with abiraterone or enzalutamide: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017;8:84572-84578.
27. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, et al. The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16:e645-e653.
28. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol*. 1993;11:1208-1215.
29. Hudson MM, Poquette CA, Lee J, et al. Increased mortality after successful treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1998;16:3592-3600.
30. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*. 2009;339:b4606.

31. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009;27:2328-2338.
32. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:1308-1315.
33. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA.* 2010;304:172-179.
34. Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, et al. Cardiac diseases following childhood cancer treatment: cohort study. *Circulation* 2016;133:31-38.
35. 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.
36. Reinders JG, Heijmen BJ, Olofsen-van Acht MJ, van Putten WL, Levendag PC. Ischemic heart disease after mantlefield irradiation for Hodgkin's disease in long-term follow-up. *Radiother Oncol.* 1999;51:35-42.
37. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2007;25:43-49.
38. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Nat Cancer Inst.* 2007;99:206-14.
39. Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematology.* 2015;2:e492-502.
40. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1007-1017.
41. 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.

42. van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood*. 2017;129:2257-2265.
43. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1994;12:447-453.
44. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087-2106.
45. 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.
46. Boekel NB, Schaapveld M, Gietema JA, et al. Cardiovascular disease risk in a large, population-based cohort of breast cancer survivors. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2016;94:1061-1072.
47. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2017;40:73-81.
48. van den Bogaard VA, Ta BD, van der Schaaf A, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol*. 2017;35:1171-1178.
49. Taylor C, Correa C, Duane FK, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol*. 2017;35:1641-1649.
50. Cheng YJ, Nie XY, Ji CC, et al. Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
51. Hardy D, Liu CC, Cormier JN, Xia R, Du XL. Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2010;21:1825-1833.

52. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:187-199.
53. Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, et al. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35:1395-1402.
54. McWilliam A, Kennedy J, Hodgson C, Vasquez Osorio E, Faivre-Finn C, van Herk M. Radiation dose to heart base linked with poorer survival in lung cancer patients. *Eur J Cancer.* 2017;85:106-113.
55. Atkins KM, Rawal B, Chaunzwa TL, et al. Cardiac radiation dose, cardiac disease, and mortality in patients with lung cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2976-2987.
56. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol.* 2002;20:282-288.
57. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2006;24:5277-5282.
58. Mueller S, Sear K, Hills NK, et al. Risk of first and recurrent stroke in childhood cancer survivors treated with cranial and cervical radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2013;86:643-648.
59. Sun CL, Kersey JH, Francisco L, et al. Burden of morbidity in 10+ year survivors of hematopoietic cell transplantation: report from the bone marrow transplantation survivor study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1073-80.
60. Chu CN, Chen SW, Bai LY, Mou CH, Hsu CY, Sung FC. Increase in stroke risk in patients with head and neck cancer: a retrospective cohort study. *Br J Cancer.* 2011;105:1419-1423.

61. Lin SH, Wang L, Myles B, et al. Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs intensity-modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2012;84:1078-1085.
62. Swisher-McClure S, Mitra N, Lin A, et al. Risk of fatal cerebrovascular accidents after external beam radiation therapy for early-stage glottic laryngeal cancer. *Head Neck*. 2014;36:611-616.
63. Liao J, Liu T, Zhang H, Cai F, Chen J, Dang J. The role of postoperative radiation therapy for completely resected stage III thymoma and effect of higher heart radiation dose on risk of cardiovascular disease: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2018;53:345-349.
64. DeZorzi C. Radiation-induced coronary artery disease and its treatment: a quick review of current evidence. *Cardiol Res Practice*. 2018;2018:8367268.
65. Murphy ES, Xie H, Merchant TE, Yu JS, Chao ST, Suh JH. Review of cranial radiotherapy-induced vasculopathy. *J Neuro-Oncol*. 2015;122:421-429.
66. Krochak RJ, Baker DG. Radiation nephritis. Clinical manifestations and pathophysiologic mechanisms. *Urology*. 1986;27:389-393.
67. Jurado JA, Bashir R, Burket MW. Radiation-induced peripheral artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72:563-568.
68. Seregard S, Pelayes DE, Singh AD. Radiation therapy: posterior segment complications. *Develop Ophthalmol*. 2013;52:114-123.
69. Lumbroso L, Dendale R, Fourquet A, Desjardins L. Radiation-induced retinopathy. *Cancer Radiother*. 2002;6:289-295.
70. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz 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.
71. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in cancer patients and survivors: epidemiology, diagnosis, and management. *JACC CardioOncol*. 2019;1:238-251.

72. 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.
73. 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.
74. Lopez-Fernandez T, Martin Garcia A, Santaballa Beltran A, et al. Cardio-onco-hematology in clinical practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:474-486.
75. Dickerson T, Wiczor T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*. 2019;134:1919-1928.
76. 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 Nat Cancer Inst*. 2008;100:1368-1379.
77. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:1927-1995.
78. 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*. 2019.
79. 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.
80. Hau EM, Caccia JN, Kasteler R, et al. Cardiovascular disease after childhood acute lymphoblastic leukaemia: a cohort study. *Swiss Med*. 2019;149:w20012.
81. 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.

82. 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.
83. 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.
84. 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.