Universidad Internacional para el Desarrollo Sostenible

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina General

Informe final de trabajo monográfico para optar al título de Doctor en Medicina General

Incidencia de cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia con antraciclinas en mujeres con cáncer de mama en américa latina: una revisión sistemática.

Autores:

Christopher José Solís González

Victoria Olivares Rosales

Tutor Científico:

Dr. José Antonio Medrano Martínez

Especialista en Ginecología y Obstetricia

Managua, Nicaragua, mayo 2026

Resumen

Introducción: La cardiotoxicidad asociada a antraciclinas constituye una complicación relevante en mujeres con cáncer de mama, especialmente por su posible presentación subclínica, temprana o tardía. En América Latina, la evidencia disponible sobre su frecuencia es limitada y dispersa.

Objetivo: Determinar la incidencia acumulada combinada de cardiotoxicidad asociada a quimioterapia con antraciclinas en mujeres con cáncer de mama en América Latina.

Método: Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis siguiendo el enfoque PRISMA 2020. La búsqueda se efectuó en PubMed, EMBASE, SciELO y LILACS. Se incluyeron estudios observacionales realizados en América Latina que reportaran datos suficientes para estimar la incidencia acumulada de cardiotoxicidad en mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas. La calidad metodológica fue evaluada mediante la escala Newcastle-Ottawa y la síntesis cuantitativa se realizó con un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: Se identificaron 278 registros, de los cuales 7 estudios cumplieron los criterios de inclusión. Los estudios procedieron de Cuba, Ecuador, Uruguay, México, Colombia y Brasil, con un total de 652 pacientes y 192 casos de cardiotoxicidad. La incidencia acumulada combinada fue de 25.4% (IC 95%: 15.1–35.6%). Se observó heterogeneidad elevada entre los estudios ($I^2 = 89.9\%$). La calidad metodológica fue moderada o alta, sin estudios clasificados como de baja calidad.

Conclusión: La cardiotoxicidad asociada a antraciclinas en mujeres con cáncer de mama en América Latina mostró una incidencia acumulada elevada, aunque con importante variabilidad entre estudios. Se requiere fortalecer la vigilancia cardiovascular y generar evidencia regional más estandarizada.

Palabras clave: cardiotoxicidad; antraciclinas; cáncer de mama; América Latina; metaanálisis.

Índice

I. Introducción 1

II. Antecedentes 3

III. Justificación 7

IV. Planteamiento del problema 10

4.1. Caracterización del problema 10

4.2. Delimitación del problema 10

4.3. Formulación de la pregunta de investigación 10

V. Objetivos 11

5.1. Objetivo general 11

5.2. Objetivos específicos 11

VI. Marco teórico 12

6.1. Generalidades 12

6.2. Clasificación de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas 13

6.3. Incidencia 14

6.4. Factores de Riesgo 14

6.5. Mecanismos de la Cardiotoxicidad Inducida por Antraciclinas 15

6.6. Monitoreo de la Cardiotoxicidad 17

6.7. Prevención de la Cardiotoxicidad 18

VII. Material y método 20

7.1. Formato de reporte 20

7.2. Criterios de elegibilidad 21

7.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda 22

7.4. Proceso de selección de estudios 23

7.5. Extracción de datos 24
7.6. Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios 26
7.7. Métodos de síntesis 27
7.8. Evaluación del sesgo de publicación 28
7.9. Limitaciones previstas del estudio 29
VIII. Resultados 31
8.1. Identificación y selección de los estudios 31
8.2. Características generales de los estudios incluidos en la revisión sistemática 34
8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos 40
8.4. Estimación de la incidencia acumulada combinada de cardiotoxicidad 43
IX. Discusión (análisis) 52
9.1. Resumen de hallazgos relevantes 52
9.2. Comparación con estudios previos 53
9.3. Fortalezas y limitaciones de la revisión sistemática y metaanálisis 57
9.4. Implicaciones para la práctica clínica 58
9.5. Implicaciones para futuras investigaciones 60
X. Conclusiones 62
XI. Recomendaciones 63
11.1. Recomendaciones dirigidas a profesionales y especialistas relacionados con el tema 63
11.2. Recomendaciones dirigidas al sistema de salud 63
11.3. Recomendaciones dirigidas a la comunidad académica e investigadora 64

XII. Referencias 66

XIII. Anexos 75

Anexo 1. Matriz de extracción de datos de estudios seleccionados 75

Anexo 2. Matriz de evaluación de la calidad y riesgo de sesgo de estudios seleccionados 75

Anexo 3. Matriz de extracción de datos para el metanálisis o estimación de la incidencia acumulada combinada a partir de estudios seleccionados 75

Anexo 4. Estadísticos para la evaluación del sesgo de publicación 76

I. Introducción

El cáncer de mama constituye el tipo de cáncer más frecuente en mujeres a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad femenina por neoplasias. Según estimaciones globales recientes, más de 2.3 millones de nuevos casos fueron diagnosticados en 2020, representando aproximadamente el 24% de todos los cánceres en mujeres (Sung et al., 2021). En América Latina, la incidencia de esta enfermedad ha aumentado progresivamente debido al envejecimiento poblacional, cambios en los estilos de vida y mejoras en el diagnóstico temprano.

Las antraciclinas, especialmente la doxorrubicina y la epirrubicina, constituyen uno de los pilares fundamentales en los esquemas de quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama debido a su demostrada eficacia para mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (Gradishar et al., 2020). Sin embargo, su uso está limitado por uno de sus efectos adversos más importantes: la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. Este fenómeno se caracteriza por daño estructural y funcional del miocardio que puede manifestarse como disfunción ventricular izquierda, arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva (Henriksen, 2018).

La cardiotoxicidad asociada a antraciclinas puede presentarse en diferentes momentos del tratamiento: de forma aguda durante la administración del fármaco, de inicio temprano dentro del primer año posterior al tratamiento o de inicio tardío incluso años después de la exposición (Herrmann, 2020). La incidencia de esta complicación varía entre estudios, reportándose tasas aproximadas entre 5% y 10% en pacientes tratadas con dosis acumulativas convencionales, aunque el riesgo aumenta significativamente con dosis mayores o con la presencia de factores de riesgo cardiovasculares preexistentes (Swain et al., 2003).

Diversos factores han sido asociados con mayor probabilidad de desarrollar cardiotoxicidad, entre ellos la edad avanzada, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la enfermedad coronaria, la dosis acumulada de antraciclinas y la terapia combinada con otros agentes cardiotóxicos como trastuzumab (Zamorano et al.,

2016). A pesar de la relevancia clínica de esta complicación, existe una limitada síntesis de evidencia específicamente enfocada en la población latinoamericana.

En este contexto, el propósito de la presente tesis monográfica es realizar una revisión sistemática de la evidencia publicada procedente de la región latino americana relacionada con la incidencia de cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia con antraciclinas en mujeres con cáncer de mama de la región.

II. Antecedentes

Hao et al (2023) publicaron un metanálisis que evaluó el valor predictivo de la puntuación de riesgo de Framingham (FRS) para la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes con cáncer de mama. El metanálisis incluyó 33 estudios y 55,708 pacientes con cáncer de mama tratados con antraciclinas. Los resultados mostraron que la hipertensión aumentó el riesgo cardíaco en un 40% (RR 1.40, IC 95%: 1.22–1.60), la hiperlipidemia en un 35% (RR 1.35, IC 95%: 1.12–1.62), la diabetes en un 29% (RR 1.29, IC 95%: 1.05–1.57) y la obesidad en un 32% (RR 1.32, IC 95%: 1.05–1.67). El tabaquismo también se asoció con una reducción significativa en la fracción de eyección ventricular izquierda (OR 1.91, IC 95%: 1.24–2.95). Los hallazgos resaltan la necesidad de gestionar el riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento con antraciclinas.

Zhang et al (2022) publicaron una revisión sistemática y metanálisis estudios caso controles y cohortes para determinar los factores de riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (ACT) en pacientes con cáncer de mama, para identificar a los pacientes de alto riesgo. Los autores analizaron 13 estudios. El meta-análisis indicó que los factores de riesgo para la ACT fueron el uso de trastuzumab (razón de momios [OR]: 2.84, intervalo de confianza [IC] del 95%: 2.49-3.22, $p < 0.00001$), dosis acumulada de antraciclinas (OR: 1.45, IC del 95%: 1.28-1.65, $p < 0.00001$), hipertensión (OR: 2.95, IC del 95%: 1.75-4.97, $p < 0.0001$), diabetes mellitus (DM) (OR: 1.39, IC del 95%: 1.20-1.61, $p < 0.0001$), metástasis tumoral (OR: 1.91, IC del 95%: 1.17-3.11, $p = 0.009$) y enfermedad coronaria (CAD) (OR: 2.17, IC del 95%: 1.50-3.15, $p < 0.0001$). Además, nuestro análisis reveló que el índice de masa corporal (IMC) no tuvo efecto sobre la ACT (OR: 1.18, IC del 95%: 0.98-1.43, $p = 0.08$).

Ferdinand et al (2022, Filipinas) llevaron a cabo un estudio retrospectivo de cohortes que evaluó a 341 pacientes adultos con cáncer de mama tratados con quimioterapia de antraciclinas entre 2015 y 2020 en 10 centros de Filipinas. Con el propósito de identificar la incidencia y los factores de riesgo y características de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (AIC). La AIC se definió por una reducción de la fracción

de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) superior al 10%, o el desarrollo de disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca. Se encontró una incidencia de AIC del 9.68%, siendo más común en pacientes de mayor edad, menor índice de masa corporal (IMC) y con comorbilidades, particularmente hipertensión y fibrilación auricular. Las comorbilidades aumentaron el riesgo de AIC en 12 veces, mientras que la quimioterapia concurrente no basada en antraciclinas mostró una relación inversa con la AIC.

Jukapun et al. (2021, Tailandia) realizó un estudio retrospectivo en 475 pacientes con cáncer de mama, investigando el riesgo de ACT asociado con el uso de antraciclinas y trastuzumab. Identificaron que el trastuzumab es un factor de riesgo significativo, con pacientes que experimentaron una disminución del >10% en la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) a <50%. El estudio también destacó que dosis acumuladas más altas de antraciclinas y una LVEF inicial baja aumentaban el riesgo de ACT, subrayando la importancia de monitorear cuidadosamente a los pacientes que reciben terapias combinadas de antraciclinas y trastuzumab, especialmente aquellos con función cardíaca comprometida desde el principio.

Boram et al. (2020, Corea) analizaron a 257 pacientes con cáncer de mama temprano en un estudio de centro único, enfocándose en los efectos cardiotóxicos combinados de doxorrubicina y trastuzumab. Los resultados mostraron que el uso de trastuzumab estaba relacionado con un aumento significativo del riesgo de ACT (OR 2.84), especialmente en pacientes con hipertensión y diabetes. Definida por una disminución de LVEF >10%, la ACT fue más prevalente en pacientes con comorbilidades cardiovasculares, apoyando la necesidad de un monitoreo más cercano en aquellos con condiciones preexistentes.

Domas et al. (2020, Lituania) realizaron un estudio prospectivo en 73 pacientes con cáncer de mama en etapas I-III, examinando específicamente la hipertensión como factor de riesgo en pacientes sometidos a quimioterapia con doxorrubicina. La hipertensión surgió como un importante predictor de ACT, con pacientes afectados que experimentaron caídas notables en LVEF. Los hallazgos sugieren que el manejo

de la presión arterial podría ser esencial para prevenir complicaciones cardíacas en pacientes hipertensos que reciben regímenes basados en doxorrubicina.

Hyunsoon et al. (2020, Corea) realizaron un análisis retrospectivo de 613 pacientes con cáncer de mama para evaluar los riesgos cardiotóxicos de la doxorrubicina. Encontraron que los pacientes con hipertensión, diabetes o enfermedad coronaria preexistentes tenían un riesgo significativamente mayor de ACT, medido por caídas de LVEF >10%. Este estudio resalta la necesidad de evaluación y monitoreo cardíaco en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes sometidos a tratamiento con antraciclinas.

Elise et al. (2019, Francia), en un estudio multicéntrico con 929 pacientes con cáncer de mama invasivo no metastásico, exploraron el impacto del índice de masa corporal (IMC) y la hipertensión en la incidencia de ACT. Tanto el IMC alto como la hipertensión se identificaron como factores de riesgo clave cuando los pacientes fueron tratados con antraciclinas o trastuzumab. Los hallazgos destacan la importancia de las evaluaciones cardíacas previas al tratamiento en pacientes con IMC alto o hipertensión para minimizar los riesgos de ACT.

György et al. (2019, Hungría) realizaron un gran estudio retrospectivo multicéntrico en 8,068 pacientes, evaluando los riesgos a largo plazo de ACT asociados con la epirrubicina. Encontraron que la dosis acumulativa de epirrubicina, la hipertensión y la enfermedad coronaria aumentaron notablemente la probabilidad de ACT, especialmente a medida que se superaban los umbrales de dosis acumulada. Este estudio refuerza la importancia de manejar las dosis en pacientes con condiciones cardiovasculares preexistentes.

Young et al. (2018, Corea) revisaron 43,586 casos de cáncer de mama para identificar predictores de ACT usando codificación ICD-10. Su análisis reveló que el trastuzumab, la diabetes, la enfermedad coronaria y la enfermedad metastásica aumentaron significativamente el riesgo de eventos cardíacos, siendo los pacientes metastásicos particularmente vulnerables. El estudio enfatiza la importancia de un monitoreo cardíaco en pacientes con estas comorbilidades para manejar mejor el riesgo de ACT.

Edward et al. (2017, EE.UU.) se enfocaron en 411 pacientes con cáncer de mama, examinando los efectos cardiotóxicos en aquellos con mutaciones BRCA1/2 sometidos a quimioterapia basada en antraciclinas. Encontraron que los portadores de mutaciones tenían una mayor incidencia de miocardiopatía, marcada por disminuciones de LVEF >10%, destacando una posible predisposición genética a la ACT. Estos hallazgos sugieren que las pruebas genéticas podrían informar la evaluación de riesgos de cardiotoxicidad para estrategias de tratamiento personalizadas.

Paul et al. (2016, Inglaterra) estudiaron a 165 pacientes en un estudio retrospectivo multicéntrico, identificando la presión arterial inicial y el área de superficie corporal como marcadores predictivos de ACT tras terapia con antraciclinas o trastuzumab. Los hallazgos, basados en disminuciones subclínicas observadas en LVEF, apoyan la noción de que los pacientes con presión arterial inicial elevada son más vulnerables a la cardiotoxicidad y podrían beneficiarse de un monitoreo cardiovascular preventivo.

III. Justificación

El cáncer de mama representa uno de los principales problemas de salud pública en América Latina, donde la incidencia y la mortalidad continúan en aumento en el contexto de los cambios demográficos, la urbanización y la transición epidemiológica. En esta región, muchas mujeres son diagnosticadas en estadios localmente avanzados o avanzados, lo que incrementa la necesidad de tratamientos sistémicos intensivos, incluidos esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas (Sung et al., 2021).

Las antraciclinas han demostrado ser altamente eficaces en el tratamiento del cáncer de mama y forman parte de esquemas quimioterapéuticos ampliamente utilizados, como doxorrubicina-ciclofosfamida, fluorouracilo-doxorrubicina-ciclofosfamida, fluorouracilo-epirrubicina-ciclofosfamida y epirrubicina-ciclofosfamida. No obstante, su beneficio terapéutico se encuentra limitado por el riesgo de cardiotoxicidad, que puede manifestarse como disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, hospitalizaciones recurrentes e incluso mortalidad prematura. Además, la cardiotoxicidad puede obligar a suspender, retrasar o modificar tratamientos oncológicos potencialmente curativos, afectando negativamente los resultados clínicos del cáncer (Henriksen, 2018).

En América Latina y el Caribe, las antraciclinas, especialmente la doxorrubicina, se utilizan como parte del tratamiento oncológico en múltiples países y tienen particular importancia en cáncer de mama. La evidencia regional documenta el uso o disponibilidad de doxorrubicina en Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, Jamaica, México, Nicaragua, Perú, Surinam y Venezuela, sin que este listado descarte su utilización en otros países de la región (Cherny et al., 2025). Esta presencia regional sostiene la pertinencia de estudiar la cardiotoxicidad asociada a antraciclinas en mujeres con cáncer de mama en América Latina y el Caribe.

La relevancia de este problema puede ser mayor en contextos latinoamericanos caracterizados por una elevada carga de enfermedades cardiometabólicas, como ocurre en Nicaragua. De acuerdo con el Mapa Nacional de la Salud del MINSA 2024, la hipertensión arterial es la enfermedad crónica más frecuente en el país, con 260,624 personas registradas y una tasa de 379.1 por 10,000 habitantes, seguida por la diabetes mellitus, con 139,354 personas y una tasa de 202.7 por 10,000 habitantes (Ministerio de Salud de Nicaragua [MINSA], 2024). En mujeres con cáncer de mama, estas condiciones pueden coexistir antes del inicio de la quimioterapia, pasar inadvertidas o encontrarse insuficientemente controladas, aumentando la susceptibilidad a eventos cardiovasculares durante el tratamiento con antraciclinas.

Este contexto es clínicamente importante porque las antraciclinas pueden estar contraindicadas o requerir especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular significativa, disfunción ventricular o riesgo cardiovascular basal elevado. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus no constituyen necesariamente contraindicaciones absolutas por sí mismas, pero son factores que incrementan el riesgo de cardiotoxicidad y deben considerarse en la evaluación cardiovascular basal y el seguimiento durante el tratamiento oncológico (European Society of Cardiology [ESC], 2022). Por ello, en poblaciones latinoamericanas donde estas comorbilidades son frecuentes, es posible que la prevalencia de cardiotoxicidad asociada a antraciclinas sea considerable y varíe según el perfil clínico de las pacientes y las condiciones de atención.

Aunque existen numerosos estudios internacionales sobre cardiotoxicidad asociada a antraciclinas, gran parte de la evidencia proviene de Europa, Norteamérica o Asia, mientras que la información disponible en América Latina es más limitada y dispersa. Además, las características epidemiológicas, los perfiles de riesgo cardiovascular, el acceso a evaluación cardiológica basal y las estrategias de monitoreo pueden diferir entre países de la región. Una revisión sistemática permitirá integrar la evidencia disponible, estimar la prevalencia reportada de

cardiotoxicidad en mujeres latinoamericanas con cáncer de mama tratadas con antraciclinas e identificar factores clínicos asociados.

Desde el punto de vista científico y sanitario, esta investigación contribuirá a sintetizar la evidencia regional existente y a identificar vacíos de conocimiento en la literatura latinoamericana. Sus resultados podrán orientar futuras investigaciones y apoyar estrategias de vigilancia cardiovascular durante el tratamiento oncológico, promoviendo un enfoque de cardio-oncología que permita optimizar los beneficios terapéuticos de las antraciclinas y reducir el impacto de sus efectos adversos en mujeres con cáncer de mama.

IV. Planteamiento del problema

4.1. Caracterización del problema

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres y representa una causa importante de morbimortalidad a nivel mundial. En el manejo terapéutico de esta enfermedad, las antraciclinas continúan siendo una de las clases de quimioterapia más utilizadas debido a su alta eficacia antitumoral. No obstante, su uso se asocia con cardiotoxicidad, una complicación potencialmente grave que puede manifestarse como disfunción ventricular izquierda, arritmias o insuficiencia cardíaca (Herrmann, 2020).

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas puede aparecer durante el tratamiento o incluso años después de finalizada la terapia. La evidencia científica sugiere que entre el 5% y el 10% de las pacientes desarrollan algún grado de disfunción cardíaca clínica o subclínica, aunque estas cifras pueden variar según la dosis acumulativa del fármaco, la presencia de comorbilidades cardiovasculares y el uso concomitante de otros agentes cardiotóxicos (Swain et al., 2003).

4.2. Delimitación del problema

A pesar de la relevancia clínica de esta complicación, la información disponible sobre la frecuencia de cardiotoxicidad asociada a antraciclinas en mujeres con cáncer de mama en América Latina es limitada y dispersa. Los estudios existentes se encuentran distribuidos en distintos países y presentan variabilidad en sus definiciones de cardiotoxicidad, métodos diagnósticos y características de las poblaciones estudiadas.

4.3. Formulación de la pregunta de investigación

Ante lo planteado anteriormente nos formulamos la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la incidencia acumulada de cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclinas en mujeres con cáncer de mama reportada en estudios realizados en América Latina?

V. Objetivos

5.1. Objetivo general

Determinar la incidencia de cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia con antraciclinas en mujeres con cáncer de mama en América Latina.

5.2. Objetivos específicos

1) Describir las características de los estudios incluidos en la revisión sistemática sobre cardiotoxicidad asociada a antraciclinas en mujeres con cáncer de mama en América Latina.
2) Calcular la incidencia acumulada combinada de cardiotoxicidad asociada a antraciclinas en mujeres con cáncer de mama en América Latina.
3) Evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión.

VI. Marco teórico

6.1. Generalidades

Las antraciclinas, descubiertas en los años cincuenta, son una de las clases de quimioterapéuticos más utilizadas y efectivas, especialmente en el tratamiento del cáncer de mama y linfoma (Qiu et al., 2023). Desde su introducción, estas drogas han demostrado ser un pilar en la quimioterapia, ya que prolongan la supervivencia a largo plazo en muchos tipos de cáncer. Sin embargo, la toxicidad cardíaca asociada a estos medicamentos, que depende directamente de la dosis administrada, representa un desafío significativo en su uso clínico (Tan et al., 1967).

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas puede manifestarse de manera aguda, presentando síntomas poco después de la administración, o bien de manera tardía, manifestándose incluso años después de la finalización del tratamiento (Bernstein et al., 1971). Los efectos cardíacos adversos abarcan desde manifestaciones asintomáticas hasta arritmias graves, disfunción sistólica y miocarditis, limitando potencialmente las opciones de tratamiento y, en algunos casos, provocando la suspensión de la terapia (Cardinale et al., 2004; Qiu et al., 2023). Además, las tasas de incidencia de estos eventos son variadas, debido a la falta de una definición estandarizada de cardiotoxicidad en este contexto. Estudios longitudinales han mostrado que la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) afecta a entre el 2% y 4% de los pacientes, mientras que alteraciones estructurales subclínicas ocurren en aproximadamente el 10% de los casos, y arritmias en más del 12% (Qiu et al., 2023).

Un estudio de seguimiento a 5.2 años, que incluyó a 2,625 pacientes, evidenció que la cardiotoxicidad mediada por antraciclinas afectó al 9% de los participantes. En este caso, la cardiotoxicidad se definió como una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) menor al 50% y una reducción de más del 10% en comparación con los valores iniciales. De manera similar, investigaciones en sobrevivientes de cáncer infantil mostraron un riesgo 15 veces mayor de desarrollar ICC y un riesgo siete veces superior de muerte prematura (Bernstein et al., 1971).

Estos hallazgos subrayan la necesidad urgente de comprender en profundidad los mecanismos subyacentes de la cardiotoxicidad por antraciclinas para desarrollar métodos de detección temprana y estrategias de prevención efectivas (Qiu et al., 2023).

6.2. Clasificación de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

La cardiotoxicidad de las antraciclinas fue identificada en 1967, a partir de las observaciones de Tan y colaboradores, quienes relacionaron este efecto secundario con el desarrollo de insuficiencia cardíaca (Tan et al., 1967). Actualmente, esta toxicidad se clasifica en tres categorías: cardiotoxicidad aguda, crónica de inicio temprano y crónica de inicio tardío (Tan et al., 1967). La cardiotoxicidad aguda, que se presenta en menos del 1% de los pacientes, ocurre típicamente dentro de los primeros días tras la administración de antraciclinas. Sus manifestaciones incluyen arritmias supraventriculares, disfunción ventricular transitoria y alteraciones electrocardiográficas, y aunque usualmente son reversibles, en algunos casos pueden evolucionar a formas crónicas (Cardinale et al., 2004; Qiu et al., 2023).

Por su parte, la cardiotoxicidad crónica de inicio temprano es la forma más común de esta toxicidad, y suele presentarse durante el primer año después de finalizar el tratamiento con antraciclinas. Se caracteriza por disfunción ventricular izquierda y síntomas de insuficiencia cardíaca en alrededor del 5% de los pacientes. Este tipo de cardiotoxicidad es frecuentemente irreversible, y cuando progresa a etapas avanzadas, se asocia con alteraciones estructurales severas en los cardiomiocitos, incluyendo vacuolización citoplasmática, hinchazón mitocondrial y muerte celular (Tan et al., 1967). Finalmente, la cardiotoxicidad crónica de inicio tardío puede aparecer años o incluso décadas después de la terapia, y generalmente resulta en una disminución irreversible de la FEVI en aproximadamente el 26% de los pacientes, así como en síntomas de insuficiencia cardíaca en más del 7% (Bernstein et al., 1971; Qiu et al., 2023).

6.3. Incidencia

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas es variable, con efectos que pueden aparecer en cualquier momento, incluso después de la primera dosis. Esta toxicidad se ha definido en múltiples estudios de maneras distintas, lo que ha llevado a una amplia variabilidad en las tasas de incidencia reportadas. Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) se ha reportado en un rango de 2% a 4%, los cambios estructurales subclínicos en aproximadamente el 10%, las arritmias en más del 12% y el aumento de biomarcadores cardíacos en un 30% a 35% de los pacientes.

En un estudio prospectivo de 2625 pacientes con un seguimiento promedio de 5.2 años, se halló una incidencia general de cardiotoxicidad del 9%, definida por una fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) inferior al 50% con una disminución de más de 10 puntos absolutos. En otro estudio retrospectivo de 640 pacientes tratados con doxorrubicina, 5% desarrollaron CHF, siendo 38% de los casos CHF leve (NYHA Clase I o II), 34% moderado (Clase III) y 28% grave (Clase IV) . En el caso de los niños, la toxicidad cardíaca subclínica detectada mediante biomarcadores o ecocardiografía puede afectar hasta al 59% de los pacientes, lo que sugiere que los corazones jóvenes pueden ser más vulnerables que los de adultos/

Además, la cardiotoxicidad por antraciclinas depende de la dosis. Un estudio demostró que la disfunción ventricular izquierda (definida como una reducción en la fracción de eyección >10% respecto al valor normal) ocurría en el 10%, 16%, 32% y 65% de los pacientes con dosis acumulativas de doxorrubicina de 250, 300, 400 y 550 mg/m², respectivamente. Esto indica que incluso a dosis más bajas, las antraciclinas pueden ocasionar disfunción ventricular izquierda significativa.

6.4. Factores de Riesgo

La fisiopatología detrás de la cardiotoxicidad de las antraciclinas no se comprende completamente, pero se han identificado varios factores de riesgo. Entre los factores de riesgo conocidos se incluyen la edad (mayor de 65 años o menor de 18 años), el

sexo femenino, la dosis acumulativa de antraciclinas, las enfermedades valvulares cardíacas, la disfunción ventricular izquierda preexistente, la hipertensión arterial, la ascendencia afroamericana, la insuficiencia renal, la exposición concomitante a radiación y/o trastuzumab, la sobrecarga de hierro y ciertos factores genéticos.

Además, un modelo predictivo desarrollado por Dranitsaris et al. estima el riesgo absoluto de toxicidad cardíaca en pacientes con cáncer de mama metastásico en función de la edad, el peso, el estado funcional según la OMS, el número de ciclos de tratamiento y la dosis y tipo de antraciclina utilizada, con el fin de prever la cardiotoxicidad y ajustar la administración de antraciclinas según el riesgo del paciente.

6.5. Mecanismos de la Cardiotoxicidad Inducida por Antraciclinas

A pesar de que los mecanismos exactos detrás de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas no están completamente comprendidos, se han propuesto varias teorías que involucran el estrés oxidativo, la alteración en las vías de muerte celular y modificaciones epigenéticas (Neilan et al., 2011; Qiu et al., 2023).

Estrés Oxidativo

El estrés oxidativo representa uno de los principales mecanismos propuestos para la cardiotoxicidad por antraciclinas. La exposición a estas drogas causa un desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno (ROS) y los antioxidantes en el tejido cardíaco, lo que lleva a daños en las células cardíacas. Las antraciclinas inducen la producción de óxido nítrico (NO) mediante la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), lo que contribuye a la generación de ROS, causando daño oxidativo.

Estudios en modelos animales demostraron que los ratones con niveles elevados de eNOS desarrollaron niveles más altos de ROS y un mayor deterioro de la función cardíaca tras el tratamiento con antraciclinas (Neilan et al., 2011). A nivel mitocondrial, las antraciclinas se unen a la cardiolipina, un fosfolípido clave de la membrana mitocondrial, lo que afecta la función mitocondrial y favorece la

acumulación de radicales libres superóxido (Dlugosz-Danecka et al., 2014). Este estrés oxidativo daña las proteínas mitocondriales, disminuye los niveles de energía celular y desencadena la apoptosis de los cardiomiocitos, contribuyendo significativamente a la disfunción cardíaca progresiva en los pacientes tratados con antraciclinas (Neilan et al., 2011; Qiu et al., 2023).

Alteración en las Vías de Muerte Celular

Las antraciclinas inducen apoptosis mediante la activación de las proteínas proapoptóticas Bax y Bak, que alteran la permeabilidad de la membrana mitocondrial y liberan factores proapoptóticos como el citocromo c. Este proceso activa la cascada apoptótica y lleva a la muerte de los cardiomiocitos (Cardinale et al., 2004). Además, se ha observado que las antraciclinas inducen piroptosis, un tipo de muerte celular inflamatoria que implica la activación del inflamasoma NLRP3 y la posterior liberación de citoquinas inflamatorias como la interleucina-1β y la interleucina-18 (Sun et al., 2020).

La desregulación de la autofagia también juega un papel importante en la cardiotoxicidad por antraciclinas, pues la acumulación de autolisosomas no degradados debido a la interrupción del flujo autofágico exacerba la acumulación de ROS y potencia la muerte celular (Qiu et al., 2023).

Modificaciones Epigenéticas

Las antraciclinas también afectan la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos. Por ejemplo, se ha documentado una reducción en la actividad de la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1), lo que lleva a hipometilación y disfunción mitocondrial en las células cardíacas. Este proceso afecta la expresión de genes clave para el funcionamiento mitocondrial, como el coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PGC-1α) y el factor de transcripción mitocondrial A (TFAM) (Ferreira et al., 2020).

Otros estudios sugieren que las antraciclinas regulan negativamente la expresión de miARNs, como el miR-34a, que inhibe la expresión de SIRT1 y afecta la acetilación de histonas, promoviendo un ambiente celular desfavorable para la supervivencia y contractilidad de los cardiomiocitos (Qiu et al., 2023). Estas

alteraciones epigenéticas contribuyen a la disfunción celular y representan un mecanismo importante en la cardiotoxicidad por antraciclinas.

6.6. Monitoreo de la Cardiotoxicidad

Para reducir el riesgo de efectos secundarios cardíacos en los pacientes tratados con antraciclinas, se han implementado diversas técnicas de monitoreo enfocadas en la detección temprana de la disfunción cardíaca. En 2014, la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) y la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares (EACVI) definieron la disfunción cardíaca relacionada con terapias de cáncer (CTRCD) como una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en un 10% por debajo del 53%, medida a través de ecocardiografía. Esta condición puede clasificarse en cuatro categorías: reversible, parcialmente reversible, irreversible e indeterminada, dependiendo de si la FEVI retorna a valores cercanos a los del inicio del tratamiento (Qiu et al., 2023)

Medios de seguimiento

Ecocardiografía: Este es el método de monitoreo más utilizado en pacientes en tratamiento con antraciclinas. La ecocardiografía permite medir no solo la FEVI, sino también la tensión de la pared ventricular y el grosor de la masa ventricular izquierda. La técnica de strain longitudinal global (GLS) ha demostrado ser efectiva para detectar disfunciones subclínicas antes de que se manifiesten síntomas evidentes de disfunción cardíaca. Investigaciones recientes han sugerido que una disminución del 15% en el valor de GLS puede predecir la disfunción sistólica ventricular izquierda en estadios tempranos (Thavendiranathan et al., 2017)

Electrocardiograma (ECG): El ECG es un método de bajo costo y ampliamente disponible que permite observar la actividad electrofisiológica del corazón. Los cambios en el ECG en pacientes tratados con antraciclinas incluyen taquicardia sinusal, prolongación del intervalo QT y bloqueos cardíacos. Estas alteraciones son relevantes para el diagnóstico temprano de arritmias en estos pacientes (Andreu et al., 2019)

Resonancia Magnética Cardiaca (CMR): La CMR es el método de referencia para evaluar la fracción de eyección ventricular izquierda y el volumen ventricular

izquierdo. Esta técnica permite detectar edemas intracelulares y evaluar el daño cardíaco en etapas subclínicas, proporcionando un análisis exhaustivo de la función cardíaca y las alteraciones estructurales que ocurren durante el tratamiento con antraciclinas (Jordan et al., 2020; Galán-Arriola et al., 2020)

Biomarcadores: Los biomarcadores cardíacos, especialmente la troponina cardíaca (cTn) y los péptidos natriuréticos (NPs), como el BNP y el NTroBNP, son esenciales para la detección precoz de alteraciones subclínicas de los cardiomiocitos. Por ejemplo, un aumento en los niveles de troponina después del inicio del tratamiento con antraciclinas se ha correlacionado con un mayor riesgo de reducción de la FEVI. Estos biomarcadores no solo sirven para detectar la cardiotoxicidad, sino también para guiar el inicio de la cardioprotección durante la administración de antraciclinas (Cardinale et al., 2004)

6.7. Prevención de la Cardiotoxicidad

Las estrategias preventivas para mitigar la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas se centran en modificar el régimen de administración de antraciclinas y en el uso de agentes cardioprotectores.

Administración de Antraciclinas: El riesgo de cardiotoxicidad está directamente relacionado con la dosis acumulativa de antraciclinas. La administración en infusión continua en lugar de en bolo ha demostrado ser más tolerable y reducir el riesgo de efectos cardíacos adversos. Modificar la dosificación y el método de administración ayuda a minimizar el daño cardíaco al reducir la concentración máxima de la droga en el organismo (van Dalen et al., 2006)

Dexrazoxano: Este agente es el único aprobado por la FDA para la cardioprotección en pacientes tratados con altas dosis de antraciclinas. El dexrazoxano ha demostrado reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca y eventos cardíacos en pacientes con cáncer de mama avanzado sin comprometer la eficacia antitumoral de las antraciclinas (Asselin et al., 2016). Sin embargo, algunos estudios sugieren que podría aumentar el riesgo de tumores secundarios, aunque este riesgo no ha sido confirmado consistentemente en ensayos clínicos recientes (Chow et al., 2021)

Estatinas: Las estatinas, conocidas por sus efectos cardioprotectores, se han estudiado como agentes preventivos en la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Estudios en modelos animales y ensayos clínicos sugieren que las estatinas pueden reducir el daño cardíaco y prevenir la disminución de la FEVI en pacientes tratados con antraciclinas. Sin embargo, los estudios clínicos en esta área son limitados y aún no se ha recomendado formalmente su uso como profilaxis estándar (Abdel-Qadir et al., 2021)

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ACEIs) y Bloqueadores de los Receptores de Angiotensina (ARBs): Los inhibidores de ACE y ARBs han mostrado efectos prometedores en la prevención de la disfunción cardíaca en pacientes tratados con antraciclinas.

El ensayo PRADA, que evaluó la combinación de candesartán y metoprolol en pacientes con cáncer de mama, reveló que el tratamiento con candesartán evitaba la reducción de la FEVI sin afectar significativamente la fracción de eyección del ventrículo derecho ni el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo. Sin embargo, los efectos preventivos de los ARBs y ACEIs aún requieren confirmación en estudios de mayor escala y más específicos (Gulati et al., 2016)

Betabloqueadores: Diversos estudios han evaluado el efecto de los betabloqueadores, como carvedilol, en la prevención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. En algunos ensayos, los betabloqueadores han demostrado reducir la elevación de troponina y mitigar la disminución de la FEVI en pacientes con cáncer. Sin embargo, los resultados han sido inconsistentes, y es necesario realizar más investigaciones para establecer su eficacia de manera concluyente en la prevención de la cardiotoxicidad en el contexto de las antraciclinas (Nabati et al., 2017)

VII. Material y método

7.1. Formato de reporte

El presente estudio se llevará a cabo mediante una revisión sistemática de la literatura enfocada en identificar y analizar la evidencia disponible sobre la frecuencia de cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclinas en mujeres con cáncer de mama en América Latina. Para asegurar un desarrollo metodológico transparente y ordenado, el proceso de revisión se guiará por los lineamientos propuestos en la declaración PRISMA 2020, los cuales establecen criterios para la adecuada comunicación de revisiones sistemáticas.

El desarrollo de la revisión contemplará una secuencia organizada de etapas que abarcarán la identificación de estudios, la depuración de registros duplicados, la evaluación inicial de títulos y resúmenes, el análisis de textos completos y la selección final de los artículos incluidos. Este proceso será documentado mediante un diagrama de flujo acorde a PRISMA, en el cual se reflejará el número de estudios en cada fase y las razones de exclusión correspondientes, lo que facilitará la comprensión del proceso seguido y su eventual reproducibilidad.

La presentación de los resultados se realizará inicialmente a través de una síntesis descriptiva que integrará la información relevante de los estudios seleccionados, incluyendo características metodológicas, población analizada, esquemas de tratamiento y criterios utilizados para definir cardiotoxicidad. Esta información será organizada en tablas que permitan comparar los hallazgos entre estudios. En una etapa posterior, y siempre que exista suficiente consistencia clínica y metodológica entre los estudios, se evaluará la posibilidad de realizar un análisis cuantitativo mediante metaanálisis de proporciones con el objetivo de obtener una estimación global de la prevalencia.

Para el desarrollo de los procedimientos analíticos y la interpretación crítica de la evidencia, se considerarán como referencia las recomendaciones metodológicas del Cochrane Handbook for Systematic Reviews. No obstante, la aplicación de

dichas recomendaciones se ajustará a las características propias de los estudios observacionales incluidos.

7.2. Criterios de elegibilidad

7.2.1. Criterios de inclusión

- Estudios primarios realizados en países de América Latina y el Caribe.
- Población constituida por mujeres con diagnóstico confirmado de cáncer de mama.
- Pacientes tratadas con quimioterapia basada en antraciclinas, como doxorrubicina, epirrubicina u otros fármacos del mismo grupo.
- Estudios con mujeres de cualquier edad, estadio clínico, intención terapéutica y perfil de comorbilidades.
- Diseños observacionales, incluyendo cohortes prospectivas, cohortes retrospectivas y estudios transversales.
- Evaluación de cardiotoxicidad mediante criterios clínicos, funcionales, imagenológicos o de laboratorio.
- Reporte de prevalencia, incidencia acumulada, proporción o frecuencia de cardiotoxicidad en la población expuesta.
- Artículos científicos y literatura gris que correspondan a estudios primarios.
- Publicaciones en cualquier idioma.

7.2.2. Criterios de exclusión

- Publicaciones duplicadas o derivadas de una misma cohorte que reporten los mismos datos de cardiotoxicidad.
- Texto completo no disponible después de agotar fuentes razonables de acceso.
- Cardiotoxicidad reportada únicamente dentro de un desenlace compuesto, sin datos específicos del evento.
- Reporte exclusivo de cambios promedio en parámetros cardíacos, sin número o proporción de pacientes con cardiotoxicidad.
- Eventos cardiovasculares presentes antes del inicio de la quimioterapia, sin evaluación posterior al tratamiento con antraciclinas.

- Seguimiento no descrito o insuficiente para valorar cardiotoxicidad posterior a la exposición.
- Inconsistencias graves entre métodos y resultados que impidan extraer datos confiables.
- Resúmenes de congresos, tesis u otros documentos de literatura gris con información insuficiente para verificar métodos, desenlace o resultados.

7.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La identificación de la evidencia se realizará mediante una búsqueda sistemática y estructurada en múltiples bases de datos electrónicas, con el propósito de recuperar estudios relevantes sobre la prevalencia de cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclinas en mujeres con cáncer de mama en América Latina. Las fuentes de información incluirán MEDLINE a través de PubMed, Embase (Ovid), Scopus, Web of Science, SciELO y LILACS, seleccionadas por su amplia cobertura en literatura biomédica internacional y regional.

La estrategia de búsqueda será diseñada combinando términos controlados —como encabezados MeSH en PubMed y términos Emtree en Embase— junto con palabras clave libres relacionadas con los principales conceptos de interés: cáncer de mama, antraciclinas (por ejemplo, doxorrubicina, epirrubicina), cardiotoxicidad y medidas de frecuencia como prevalencia o incidencia. Estos términos serán integrados mediante operadores booleanos (AND, OR), con el fin de optimizar la recuperación de estudios pertinentes sin comprometer la especificidad de la búsqueda.

Cada estrategia será adaptada a las particularidades de cada base de datos, considerando sus sistemas de indexación, sintaxis y herramientas disponibles, manteniendo en todo momento consistencia conceptual entre los términos utilizados. Cuando sea posible, se emplearán filtros metodológicos orientados a estudios observacionales; sin embargo, no se aplicarán restricciones innecesarias que puedan limitar la identificación de evidencia relevante. Tampoco se establecerán restricciones por idioma, con el objetivo de incluir la mayor cantidad de información disponible, especialmente en el contexto latinoamericano.

El período de búsqueda abarcará desde el inicio de indexación de cada base de datos hasta la fecha de cierre definida para el estudio. Se registrarán de forma precisa las fechas de ejecución de cada búsqueda, así como el número de resultados obtenidos en cada fuente, lo que permitirá documentar de manera transparente el proceso seguido.

Adicionalmente, se realizará una revisión manual de las referencias bibliográficas de los estudios incluidos y de artículos de revisión relacionados con el tema, con el fin de identificar publicaciones adicionales no captadas en la búsqueda electrónica. Asimismo, se considerará la exploración de repositorios académicos y literatura gris cuando resulte pertinente y aporte información relevante.

Todas las búsquedas serán llevadas a cabo por los investigadores responsables, quienes documentarán detalladamente las estrategias utilizadas, los términos de búsqueda aplicados y los resultados obtenidos en cada base de datos, garantizando así la reproducibilidad del proceso.

7.4. Proceso de selección de estudios

Todos los registros identificados a partir de las diferentes fuentes de información serán importados a un gestor de referencias bibliográficas (EndNote™ 20), lo que permitirá organizar la base de datos y realizar la detección y eliminación de duplicados de manera sistemática antes de iniciar el proceso de evaluación.

Una vez depurada la base de datos, se llevará a cabo una primera etapa de selección basada en la revisión de títulos y resúmenes. Esta fase será realizada de forma independiente por dos revisores, quienes aplicarán los criterios de elegibilidad previamente establecidos con el objetivo de identificar aquellos estudios potencialmente relevantes para la revisión. En caso de incertidumbre sobre la pertinencia de un estudio, este será conservado para su evaluación en la siguiente fase.

Los artículos considerados elegibles o dudosos tras la revisión inicial serán sometidos a una evaluación a texto completo. Durante esta etapa se verificará el cumplimiento de todos los criterios de inclusión y exclusión definidos en el protocolo,

confirmando así la selección final de los estudios. Para cada artículo excluido en esta fase, se registrará de manera explícita la razón específica de su exclusión, con el fin de asegurar la transparencia del proceso.

La evaluación en ambas etapas será realizada de manera independiente por los dos revisores. Las discrepancias que puedan surgir serán resueltas mediante discusión directa entre los evaluadores. Si no se alcanza consenso, se recurrirá a la participación de un tercer revisor, quien actuará como árbitro para la toma de decisión final.

El proceso completo de selección de estudios será documentado mediante un diagrama de flujo conforme a las recomendaciones de PRISMA 2020, en el cual se detallará el número de registros identificados, evaluados, excluidos y finalmente incluidos en la revisión, así como las razones de exclusión en cada etapa. Este procedimiento permitirá garantizar la trazabilidad, claridad y reproducibilidad del proceso de selección.

7.5. Extracción de datos

Para la presente revisión sistemática se diseñará una matriz estructurada de extracción de datos, elaborada específicamente en función de la pregunta de investigación planteada, orientada a recopilar información relevante sobre la prevalencia de cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclinas en mujeres con cáncer de mama en América Latina. Este instrumento incluirá variables metodológicas, clínicas y epidemiológicas necesarias para la adecuada síntesis de la evidencia.

Previo a su utilización definitiva, la matriz será sometida a una fase piloto mediante su aplicación en un conjunto preliminar de estudios que cumplan con los criterios de inclusión. Este procedimiento permitirá evaluar la claridad de las variables, la consistencia en su interpretación y la factibilidad de obtener la información requerida a partir de los artículos seleccionados. En función de los resultados de esta prueba, se realizarán los ajustes necesarios para optimizar la estructura del instrumento, particularmente en lo referente a la definición operativa de cardiotoxicidad y a la estandarización de las medidas de frecuencia reportadas.

Una vez validada la matriz, la extracción de datos será realizada de manera sistemática por un primer revisor, quien registrará la información correspondiente a cada estudio incluido. Posteriormente, un segundo revisor llevará a cabo una verificación independiente de los datos extraídos, evaluando su exactitud, coherencia y completitud. Las discrepancias identificadas entre ambos revisores serán resueltas mediante discusión y consenso; en caso de desacuerdo persistente, se recurrirá a un tercer evaluador para la resolución final.

La información recopilada incluirá datos generales de cada estudio, tales como autor o autores, año de publicación y país de realización. Asimismo, se registrarán las características metodológicas, incluyendo el diseño del estudio (cohorte, transversal u otro), el tamaño de la muestra, el período de seguimiento cuando corresponda y los criterios de inclusión y exclusión definidos por los autores.

En relación con la población de estudio, se documentarán variables como edad promedio o mediana, rango etario cuando esté disponible, características clínicas relevantes y presencia de comorbilidades cardiovasculares. También se registrarán aspectos relacionados con el tratamiento, incluyendo el tipo de antraciclina utilizada, dosis acumulada cuando sea reportada, esquemas terapéuticos asociados y duración del tratamiento.

Respecto al desenlace principal, se extraerá la información relacionada con la cardiotoxicidad, incluyendo su definición operativa según cada estudio, los criterios diagnósticos empleados (por ejemplo, reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca clínica, biomarcadores o hallazgos imagenológicos) y el número de casos reportados. Cuando sea posible, se registrará el denominador poblacional correspondiente con el fin de calcular o verificar la prevalencia del evento.

Adicionalmente, se recopilarán medidas de frecuencia reportadas por los estudios, tales como prevalencia o incidencia acumulada, junto con sus intervalos de confianza cuando estén disponibles. En aquellos casos en que los estudios no proporcionen estimaciones directas, pero sí datos crudos suficientes, se procederá al cálculo de dichas medidas a partir de la información disponible.

Los datos extraídos serán organizados en tablas descriptivas que permitirán resumir y comparar las características metodológicas y clínicas de los estudios incluidos. Estas tablas constituirán la base para la síntesis narrativa de los resultados y facilitarán la identificación de variaciones entre estudios, así como la evaluación de la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa mediante metaanálisis de proporciones.

7.6. Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios

La valoración de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se realizará utilizando herramientas específicas para estudios observacionales, considerando que la presente revisión no incluye ensayos clínicos aleatorizados. En este sentido, se empleará la escala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) en su versión actualizada al 2026 para estudios de cohortes y casos y controles (Gualdi-Russo et al, 2026), así como listas de verificación adaptadas para estudios de cohorte (Barker et al, 2025) y transversales (Barker et al, 2026), propuestas por el Joanna Briggs Institute.

Estas herramientas permiten evaluar de manera estructurada aspectos clave que pueden influir en la validez interna de los estudios, incluyendo la selección de la población, la representatividad de la muestra, la adecuada medición de la exposición (uso de antraciclinas), la definición y medición del desenlace (cardiotoxicidad), el control de factores de confusión y la integridad de los datos reportados.

Cada estudio será evaluado de forma independiente por dos revisores capacitados en el uso de estas herramientas. Para cada dominio evaluado, se asignarán puntuaciones o categorías de calidad según los criterios establecidos en cada instrumento, permitiendo clasificar los estudios en niveles de calidad metodológica (alta, moderada o baja) o en grados de riesgo de sesgo.

Las discrepancias entre los evaluadores serán abordadas mediante discusión y consenso. En caso de no lograrse acuerdo, se consultará a un tercer revisor que actuará como árbitro metodológico. Además de la evaluación por dominios, se realizará una valoración global de cada estudio, considerando de manera integrada los diferentes componentes evaluados.

Los resultados de la evaluación serán presentados en tablas resumen que permitan comparar la calidad metodológica entre los estudios incluidos. Esta información será considerada en la interpretación de los resultados, particularmente al analizar la consistencia de los hallazgos y al valorar la solidez de las conclusiones.

Asimismo, la calidad de los estudios será tomada en cuenta para la realización de análisis de sensibilidad, en caso de efectuarse síntesis cuantitativa, con el objetivo de explorar el impacto de los estudios con mayor riesgo de sesgo en los resultados globales.

7.7. Métodos de síntesis

En una primera fase, los datos extraídos de los estudios incluidos serán organizados y presentados mediante una síntesis descriptiva, apoyada en tablas que resumirán las características metodológicas, clínicas y epidemiológicas de cada investigación. Esta etapa permitirá identificar similitudes y diferencias entre los estudios en términos de diseño, tamaño de muestra, características de la población, exposición a antraciclinas y definición de cardiotoxicidad.

Dado que la definición de cardiotoxicidad puede variar entre estudios, se realizará una descripción detallada de los criterios diagnósticos utilizados, con el fin de contextualizar los resultados y facilitar su interpretación. Asimismo, se analizarán las posibles fuentes de heterogeneidad relacionadas con factores como dosis acumulada de antraciclinas, uso concomitante de otros tratamientos cardiotóxicos y características clínicas de las pacientes.

Cuando la cantidad y comparabilidad de los estudios lo permitan, se considerará la realización de un metaanálisis de proporciones para estimar la prevalencia combinada de cardiotoxicidad. Para ello, se utilizará un modelo de efectos

aleatorios, dado que se espera heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios incluidos.

La heterogeneidad estadística será evaluada mediante el estadístico I^2 y la prueba Q de Cochran. Se considerará que existe heterogeneidad relevante cuando el valor de I^2 sea igual o superior al 50% o cuando la prueba Q resulte estadísticamente significativa. En presencia de heterogeneidad elevada, se explorarán posibles fuentes mediante análisis por subgrupos, siempre que la información disponible lo permita.

Los resultados del metaanálisis, en caso de realizarse, serán presentados mediante diagramas de bosque, en los cuales se mostrarán las estimaciones individuales de cada estudio y la estimación global combinada. Adicionalmente, se podrán realizar análisis de sensibilidad excluyendo estudios con bajo nivel de calidad metodológica, con el objetivo de evaluar la estabilidad de los resultados obtenidos.

7.8. Evaluación del sesgo de publicación

La presencia de sesgo de publicación será evaluada en aquellos casos en que el número de estudios incluidos en el metaanálisis sea suficiente para su análisis. Para ello, se realizará una inspección visual de gráficos de embudo, en los cuales se representarán las estimaciones de prevalencia en función de su precisión.

La asimetría en estos gráficos podrá sugerir la existencia de sesgo de publicación o de otros factores relacionados con el tamaño del estudio. De manera complementaria, se aplicará la prueba estadística de Egger cuando el número de estudios lo permita, considerando valores de significancia estadística como indicativos de posible sesgo.

La interpretación de estos resultados se realizará con cautela, reconociendo que la asimetría puede estar influenciada no solo por la no publicación de estudios con resultados negativos, sino también por la heterogeneidad clínica o metodológica entre los estudios incluidos.

7.9. Limitaciones previstas del estudio

Se reconocen diversas limitaciones potenciales inherentes a la realización de una revisión sistemática basada principalmente en estudios observacionales. Una de las principales dificultades previstas es la heterogeneidad entre los estudios incluidos, especialmente en relación con las definiciones operativas de cardiotoxicidad, los métodos diagnósticos empleados, las características clínicas de las poblaciones estudiadas y los esquemas de tratamiento con antraciclinas. Estas variaciones pueden dificultar la comparación directa de los resultados y limitar la posibilidad de realizar una síntesis cuantitativa homogénea.

Otra limitación relevante está relacionada con la variabilidad en la calidad metodológica de los estudios disponibles. Dado que los estudios observacionales pueden estar sujetos a sesgos de selección, información y confusión, la validez de las estimaciones reportadas podría verse afectada. Para mitigar este aspecto, los resultados serán interpretados considerando la evaluación del riesgo de sesgo realizada para cada estudio, y cuando sea posible, se explorará el impacto de la calidad metodológica mediante análisis de sensibilidad.

Asimismo, se anticipa que algunos estudios podrían contar con tamaños de muestra limitados o con periodos de seguimiento insuficientes, lo que podría influir en la precisión de las estimaciones de prevalencia y en la detección de eventos de cardiotoxicidad, especialmente aquellos de aparición tardía. Esta situación será considerada al momento de interpretar la consistencia y robustez de los hallazgos.

Otra posible limitación es la disponibilidad incompleta o inconsistente de datos en los estudios primarios, particularmente en lo referente a la dosis acumulada de antraciclinas, el uso concomitante de otros tratamientos cardiotóxicos y la presencia de factores de riesgo cardiovasculares. Estas limitaciones en la información pueden restringir la capacidad de explorar adecuadamente fuentes de heterogeneidad o realizar análisis por subgrupos.

También se reconoce el riesgo de sesgo de publicación, dado que los estudios con resultados no significativos o con menor impacto clínico podrían tener menor probabilidad de ser publicados. Para reducir este riesgo, se realizará una búsqueda

amplia en múltiples bases de datos, incluyendo fuentes regionales, y se considerará la inclusión de literatura gris cuando cumpla con los criterios metodológicos establecidos.

Finalmente, la generalización de los resultados podría verse limitada por la distribución geográfica de los estudios incluidos. En particular, si la evidencia disponible proviene predominantemente de ciertos países o contextos específicos dentro de América Latina, la aplicabilidad de los hallazgos a otras poblaciones de la región podría ser restringida. Esta situación será analizada en la discusión, considerando las diferencias epidemiológicas y de los sistemas de salud entre los distintos países.

VIII. Resultados

8.1. Identificación y selección de los estudios

La Figura 1 muestra el proceso de identificación, selección, elegibilidad e inclusión de los estudios considerados para la revisión sistemática y metaanálisis. En la fase de identificación se recuperaron 278 registros procedentes de cuatro bases de datos bibliográficas: PubMed, con 134 resultados; EMBASE, con 41 resultados; SciELO, con 61 resultados; y LILACS, con 32 resultados. Esta búsqueda integró bases internacionales y regionales, permitiendo recuperar literatura relacionada con cardiotoxicidad asociada a antraciclinas en mujeres con cáncer de mama.

Después de la identificación inicial, se eliminaron 51 registros duplicados, quedando 227 registros únicos para la fase de cribado. Estos registros fueron evaluados mediante la revisión de títulos y resúmenes. Como resultado de esta etapa, 187 registros fueron excluidos por no cumplir los criterios iniciales de selección o por no corresponder directamente con el objetivo de la revisión. Los 40 registros restantes fueron seleccionados para revisión en texto completo.

En la fase de elegibilidad, se intentó recuperar el texto completo de los 40 informes seleccionados. Sin embargo, 1 informe no pudo ser accesado, por lo que 39 informes fueron evaluados en texto completo. Esta revisión permitió verificar si los estudios incluían pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas, si evaluaban cardiotoxicidad y si reportaban datos suficientes para calcular prevalencia o incidencia acumulada.

De los 39 informes revisados, 32 fueron excluidos por razones específicas. La causa más frecuente fue que 20 estudios no permitían determinar prevalencia ni incidencia. Además, 9 estudios estimaban eventos asociados a quimioterapia, pero no presentaban datos específicos para antraciclinas, y 3 estudios no desagregaban la información correspondiente a cáncer de mama. Finalmente, 7 estudios

cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis.

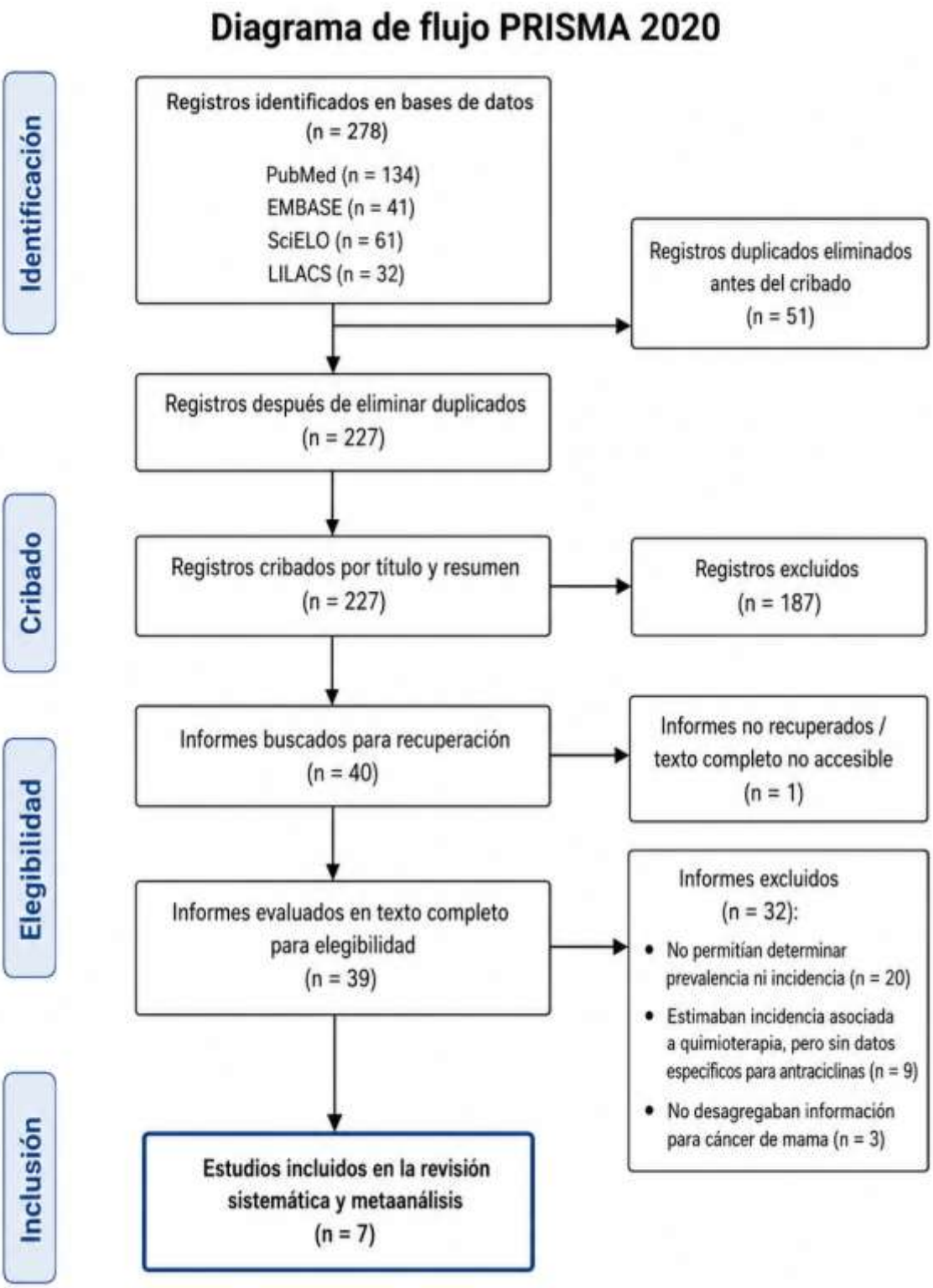


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de identificación, cribado, elegibilidad y selección de estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis.

8.2. Características generales de los estudios incluidos en la revisión sistemática

La Tabla 1 muestra las características generales de los siete estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis, publicados entre 2020 y 2026. La evidencia identificada procede de seis países de América Latina: Cuba, Ecuador, Uruguay, México, Colombia y Brasil. Cuba fue el único país con más de un estudio incluido, con dos investigaciones; los demás países aportaron un estudio cada uno.

Según el año de publicación, los estudios se distribuyeron de la siguiente manera: dos estudios fueron publicados en 2020, tres en 2024, uno en 2025 y uno en 2026. No se identificaron estudios incluidos publicados entre 2021 y 2023. Los dos estudios más antiguos correspondieron a Pedraza-Rodríguez et al. en Cuba y Santacruz Maridueña y García Matamoros en Ecuador, ambos publicados en 2020. Los estudios más recientes fueron los de Pérez-Guerrero et al. en Cuba, publicado en 2025, y Neumann et al. en Brasil, publicado en 2026.

Todos los estudios incluidos fueron de tipo observacional. De los siete estudios, dos fueron prospectivos, correspondientes a Luna-Alcala et al. y Pérez-Guerrero et al.; uno fue retrospectivo, realizado por Camejo-Martínez et al.; uno fue longitudinal, realizado por Santacruz Maridueña y García Matamoros; uno fue de casos y controles, realizado por Pedraza-Rodríguez et al.; uno fue de cohorte ambispectiva, realizado por Medina Pabón et al.; y uno fue transversal, correspondiente a Neumann et al. No se incluyeron ensayos clínicos ni estudios experimentales.

En total, los siete estudios reunieron 652 participantes. El tamaño de muestra varió entre 50 y 205 pacientes. Dos estudios incluyeron 50 pacientes cada uno: Santacruz Maridueña y García Matamoros, en Ecuador, y Luna-Alcala et al., en México. Pedraza-Rodríguez et al., en Cuba, incluyeron 52 mujeres; Camejo-Martínez et al., en Uruguay, 81 mujeres; Neumann et al., en Brasil, 84 pacientes adultos; Pérez-Guerrero et al., en Cuba, 130 pacientes; y Medina Pabón et al., en Colombia, incluyeron la muestra más grande, con 205 mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo en estadios I–III.

La población de estudio estuvo constituida principalmente por mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas. En seis estudios la población se describió específicamente como pacientes con cáncer de mama. El estudio de Neumann et al. incluyó pacientes adultos con cáncer en estadios I–III, con predominio de mujeres y cáncer de mama, evaluados antes de iniciar quimioterapia potencialmente cardiotóxica.

El tiempo de seguimiento fue variable. Un estudio realizó evaluación única antes del inicio de la quimioterapia, correspondiente a Neumann et al. En los demás estudios se reportaron periodos de observación o seguimiento posterior a la exposición. Luna-Alcala et al. realizaron evaluación basal y seguimiento a los 3 meses; Pérez-Guerrero et al. evaluaron a las pacientes al inicio, a los 6 meses y a los 2 años; Camejo-Martínez et al. analizaron un periodo institucional de 6 años; Medina Pabón et al. incluyeron eventos ocurridos entre enero de 2017 y diciembre de 2022; y Santacruz Maridueña y García Matamoros reportaron el seguimiento más prolongado, con 12 años de observación.

En relación con los esquemas terapéuticos, los estudios incluyeron principalmente tratamientos basados en doxorrubicina o epirrubicina. Pedraza-Rodríguez et al. evaluaron quimioterapia con antraciclinas, principalmente esquemas con doxorrubicina. Santacruz Maridueña y García Matamoros incluyeron esquemas basados en doxorrubicina o epirrubicina. Luna-Alcala et al. también evaluaron pacientes tratadas con doxorrubicina o epirrubicina, con o sin trastuzumab. Pérez-Guerrero et al. describieron esquemas institucionales con antraciclinas, principalmente doxorrubicina.

Tres estudios incluyeron de forma explícita terapias anti-HER-2 junto con esquemas basados en antraciclinas. Camejo-Martínez et al. evaluaron mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo tratadas con antraciclinas y terapias como trastuzumab, trastuzumab/pertuzumab o T-DM1. Medina Pabón et al. incluyeron pacientes tratadas con doxorrubicina más ciclofosfamida, seguida de trastuzumab adyuvante. Luna-Alcala et al. incluyeron antraciclinas con o sin trastuzumab según el estado HER-2.

Los criterios diagnósticos de cardiotoxicidad también fueron descritos de forma diferente entre los estudios. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue el criterio más frecuente, utilizado como parte de la definición de cardiotoxicidad en Pedraza-Rodríguez et al., Camejo-Martínez et al., Luna-Alcala et al., Medina Pabón et al. y Pérez-Guerrero et al. Camejo-Martínez et al. definieron cardiotoxicidad como disminución mayor del 10% de la FEVI o FEVI menor del 50%, además de insuficiencia cardíaca sintomática. Medina Pabón et al. utilizaron criterios ESC 2022, incluyendo reducción de FEVI igual o mayor al 10% y/o reducción del strain longitudinal global igual o mayor al 15%.

Algunos estudios incorporaron criterios electrocardiográficos o clínicos. Pedraza-Rodríguez et al. incluyeron alteración del QT corregido, disfunción diastólica e hipertrofia ventricular izquierda, además de disminución de FEVI. Santacruz Maridueña y García Matamoros definieron cardiotoxicidad aguda por alteraciones electrocardiográficas a las 6 y 24 horas posteriores a la exposición, y clasificaron la cardiomiopatía inducida por antraciclinas como subaguda o crónica durante el seguimiento. Pérez-Guerrero et al. consideraron complicaciones cardiovasculares como insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y disminución de FEVI compatible con disfunción ventricular.

El estudio de Neumann et al. se diferenció de los demás porque no evaluó cardiotoxicidad establecida durante el seguimiento. Este estudio describió signos basales de riesgo cardiovascular antes de la primera infusión de quimioterapia, incluyendo proteína C reactiva elevada, alteraciones de onda T y prolongación del QT corregido.

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos, ordenados cronológicamente

Autor y año	País	Diseño del estudio	Muestra	Tiempo de seguimiento	Esquema de tratamiento con antraciclina	Criterio diagnóstico de cardiotoxicidad
Pedraza-Rodríguez et al., 2020	Cuba	Observacional, analítico, de casos y controles	52 mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas, seleccionadas de una población de 89 pacientes	Enero de 2018 a febrero de 2019	Quimioterapia con antraciclinas, principalmente esquemas basados en doxorrubicina para cáncer de mama	Cardiotoxicidad definida por alteración de la función cardíaca durante el tratamiento, principalmente disminución de FEVI, alteración del QT corregido, disfunción diastólica e hipertrofia ventricular izquierda
Santacruz Maridueña & García Matamoros, 2020	Ecuador	Estudio longitudinal	50 mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas, clasificadas según riesgo cardiovascular de Framingham	Seguimiento de 12 años; exposición en 2008 y observación hasta junio de 2020	Quimioterapia con antraciclinas para cáncer de mama, con esquemas basados en doxorrubicina o epirrubicina de acuerdo con protocolos institucionales	Cardiotoxicidad aguda definida por alteraciones electrocardiográficas a las 6 y 24 horas posteriores a la exposición; cardiomiopatía inducida por antraciclinas clasificada como subaguda o crónica durante el seguimiento
Camejo-Martínez et al., 2024	Uruguay	Observacional, descriptivo, retrospectivo	81 mujeres con cáncer de mama HER-2	Seguimiento clínico durante un periodo	Esquemas para cáncer de mama HER-2 positivo con quimioterapia basada	Disminución >10% de la fracción de eyección del

			positivo tratadas con terapias anti-HER-2	institucional de 6 años	en antraciclinas, seguida o combinada con trastuzumab, trastuzumab/pertuzumab o T-DM1, según indicación clínica	ventrículo izquierdo o FEVI <50% durante el tratamiento; se consideró además insuficiencia cardíaca sintomática
Luna-Alcala et al., 2024	México	Estudio observacional prospectivo con evaluación basal y seguimiento temprano	50 pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas con o sin trastuzumab	Evaluación basal y seguimiento a los 3 meses posteriores al inicio de la quimioterapia	Quimioterapia basada en antraciclinas para cáncer de mama, principalmente doxorrubicina o epirrubicina en esquemas estándar, con o sin trastuzumab según estado HER-2	Cardiotoxicidad temprana identificada mediante ecocardiografía transtorácica, considerando deterioro de parámetros de función cardíaca, especialmente alteraciones de FEVI y deformación miocárdica
Medina Pabón et al., 2024	Colombia	Cohorte ambispectiva	205 mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo estadios I–III	Seguimiento entre enero de 2017 y diciembre de 2022; eventos identificados durante el tratamiento con trastuzumab	Doxorrubicina más ciclofosfamida como esquema basado en antraciclinas, seguido de trastuzumab adyuvante	Evento cardíaco definido según criterios ESC 2022: reducción de FEVI ≥10% y/o reducción del strain longitudinal global ≥15% durante el tratamiento
Pérez-Guerrero et al., 2025	Cuba	Observacional, descriptivo, prospectivo	130 pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas	Evaluación cardiovascular basal, a los 6 meses y a los 2 años	Quimioterapia con antraciclinas para cáncer de mama, principalmente doxorrubicina en esquemas estándar institucionales	Cardiotoxicidad definida por aparición de complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento, especialmente

						insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y disminución de la FEVI hasta valores compatibles con disfunción ventricular
Neumann et al., 2026	Brasil	Observacional, transversal	84 pacientes adultos con cáncer estadios I–III; predominio de mujeres y cáncer de mama	Evaluación única en fase prequimioterapia, antes de la primera infusión	Pacientes candidatos a quimioterapia sistémica potencialmente cardiotóxica, incluyendo esquemas con antraciclinas en cáncer de mama y otros tumores sólidos	No evaluó cardiotoxicidad establecida; se identificaron signos basales de riesgo cardiovascular mediante perfil inflamatorio y electrocardiográfico, incluyendo PCR elevada, alteraciones de onda T y prolongación del QT corregido

8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La Tabla 2 y la Figura 3 presentan la evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo de los siete estudios incluidos, utilizando la escala Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios observacionales. Los puntajes totales oscilaron entre 5/9 y 9/9, con estudios clasificados entre calidad metodológica moderada y alta.

Cuatro estudios fueron clasificados con calidad metodológica alta: Santacruz Maridueña y García Matamoros, Luna-Alcala et al., Medina Pabón et al. y Pérez-Guerrero et al. Estos estudios obtuvieron entre 7/9 y 9/9 puntos. El estudio con mayor puntuación fue el de Medina Pabón et al., 2024, realizado en Colombia, con 9/9 puntos. Este estudio alcanzó la puntuación máxima en selección de participantes (4/4), comparabilidad (2/2) y evaluación del desenlace/exposición (3/3), por lo que fue clasificado como de alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgo.

Tres estudios fueron clasificados con calidad metodológica moderada: Pedraza-Rodríguez et al., Camejo-Martínez et al. y Neumann et al. Los dos primeros obtuvieron 6/9 puntos y fueron clasificados con riesgo de sesgo moderado. Neumann et al., realizado en Brasil, obtuvo el puntaje más bajo, con 5/9 puntos, correspondiente a 2/4 en selección, 1/2 en comparabilidad y 2/3 en evaluación del desenlace/exposición; este estudio fue clasificado con riesgo de sesgo moderado-alto.

Por dominios, la selección de participantes varió entre 2/4 y 4/4. En comparabilidad, cinco estudios obtuvieron 1/2, mientras que solo Medina Pabón et al. alcanzó 2/2. En la evaluación del desenlace/exposición, cuatro estudios obtuvieron 3/3 y tres estudios 2/3. En conjunto, un estudio presentó bajo riesgo de sesgo, tres riesgo bajo-moderado, dos riesgo moderado y uno riesgo moderado-alto.

Tabla 2. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo según la escala Newcastle-Ottawa para estudios observacionales

Autor y año	País	Diseño del estudio	Selección de los participantes	Comparabilidad	Evaluación del desenlace / exposición	Puntaje NOS total	Calidad metodológica	Riesgo de sesgo
Pedraza-Rodríguez et al., 2020	Cuba	Casos y controles	3/4	1/2	2/3	**6/9**	Moderada	Moderado
Santacruz Maridueña & García Matamoros, 2020	Ecuador	Longitudinal	3/4	1/2	3/3	**7/9**	Alta	Bajo-moderado
Camejo-Martínez et al., 2024	Uruguay	Retrospectivo descriptivo	3/4	1/2	2/3	**6/9**	Moderada	Moderado
Luna-Alcala et al., 2024	México	Prospectivo observacional	3/4	1/2	3/3	**7/9**	Alta	Bajo-moderado
Medina Pabón et al., 2024	Colombia	Cohorte ambispectiva	4/4	2/2	3/3	**9/9**	Alta	Bajo
Pérez-Guerrero et al., 2025	Cuba	Prospectivo descriptivo	3/4	1/2	3/3	**7/9**	Alta	Bajo-moderado
Neumann et al., 2026	Brasil	Transversal observacional	2/4	1/2	2/3	**5/9**	Moderada	Moderado-alto

Fuentes: Estudios primarios

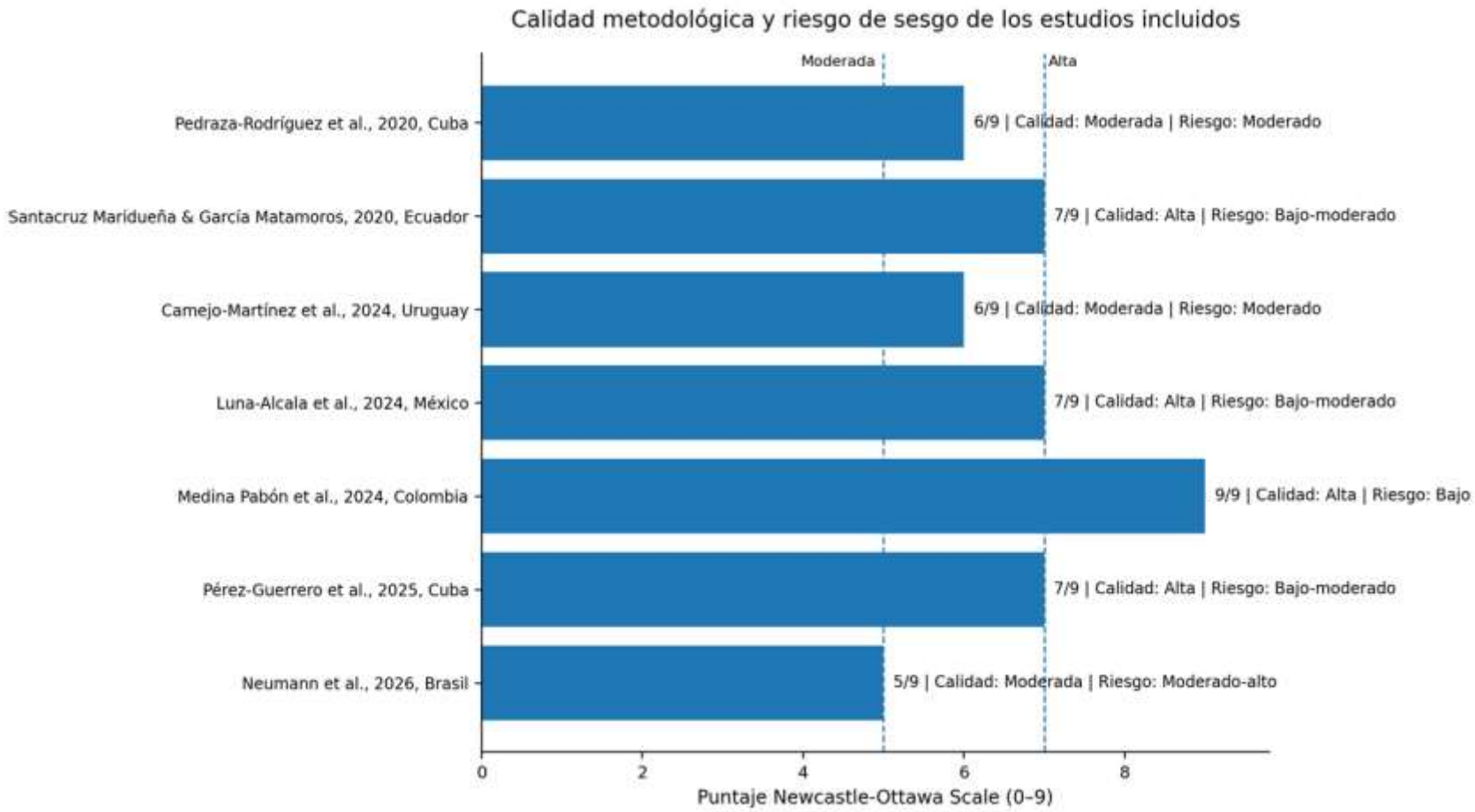


Figura 3. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos según la escala Newcastle-Ottawa. La gráfica muestra el puntaje total de cada estudio en la escala Newcastle-Ottawa, junto con su clasificación de calidad metodológica y nivel de riesgo de sesgo. Los puntajes de 7 a 9 se consideraron de alta calidad, mientras que los puntajes de 5 a 6 se clasificaron como calidad moderada.

8.4. Estimación de la incidencia acumulada combinada de cardiotoxicidad

En la Tabla 3 se presentan los datos primarios utilizados para calcular la incidencia acumulada de cardiotoxicidad en los estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis. Esta tabla organiza la información por autor, país, tipo de estudio, número total de pacientes, número de casos con cardiotoxicidad, incidencia acumulada porcentual e intervalo de confianza del 95%. En conjunto, los siete estudios aportaron una población total de 652 pacientes, de los cuales 192 presentaron cardiotoxicidad. El número de participantes incluidos en cada estudio fue variable, con un rango que fue desde 50 hasta 205 pacientes. Los estudios con menor tamaño muestral fueron los de Santacruz Maridueña & García Matamoros, en Ecuador, y Luna-Alcala et al., en México, ambos con 50 pacientes. En el extremo superior se ubicó el estudio de Medina Pabón et al., realizado en Colombia, con 205 pacientes, seguido por Pérez-Guerrero et al., en Cuba, con 130 pacientes.

La Tabla 3 también muestra diferencias en el número absoluto de casos de cardiotoxicidad reportados por cada estudio. El menor número de casos se observó en el estudio de Santacruz Maridueña & García Matamoros, con 5 casos entre 50 pacientes. Le siguieron Neumann et al., en Brasil, con 9 casos entre 84 pacientes, y Luna-Alcala et al., en México, con 12 casos entre 50 pacientes. Los estudios con mayor número absoluto de casos fueron Medina Pabón et al., con 84 casos entre 205 pacientes, y Pérez-Guerrero et al., con 45 casos entre 130 pacientes. Los estudios cubanos mostraron frecuencias absolutas diferentes: Pedraza-Rodríguez et al. reportaron 18 casos en 52 pacientes, mientras que Pérez-Guerrero et al. reportaron 45 casos en 130 pacientes.

En términos porcentuales, la incidencia acumulada de cardiotoxicidad reportada en la Tabla 3 osciló entre 10.0% y 41.0%. Las incidencias más bajas correspondieron a Santacruz Maridueña & García Matamoros, en Ecuador, con 10.0% y un intervalo de confianza del 95% de 4.3% a 21.4%, y a Neumann et al., en Brasil, con 10.7% y un intervalo de confianza del 95% de 5.7% a 19.1%. En un nivel intermedio se ubicaron Camejo-Martínez et al., en Uruguay, con una incidencia de 23.5% e

intervalo de confianza de 15.6% a 33.8%, y Luna-Alcala et al., en México, con 24.0% e intervalo de confianza de 14.3% a 37.4%. Las estimaciones más elevadas fueron observadas en Pedraza-Rodríguez et al., en Cuba, con 34.6%; Pérez-Guerrero et al., también en Cuba, con 34.6%; y Medina Pabón et al., en Colombia, con 41.0%. Los intervalos de confianza de estos estudios fueron de 23.2% a 48.2%, 27.0% a 43.1% y 34.5% a 47.8%, respectivamente.

La Tabla 4 muestra la contribución de cada estudio a la estimación combinada. En esta tabla se observa nuevamente que el total acumulado fue de 192 casos de cardiotoxicidad en 652 pacientes, con una incidencia acumulada combinada de 25.4% (IC95% 15.1% a 35.6%) mediante modelo de efectos aleatorios.

Las ponderaciones asignadas en la Tabla 4 fueron relativamente cercanas entre sí. El peso de los estudios varió entre 12.9% y 15.1%. Los estudios con mayor ponderación fueron Medina Pabón et al., de Colombia, y Neumann et al., de Brasil, ambos con 15.1%. En orden descendente, les siguieron Pérez-Guerrero et al., de Cuba, con 14.7%; Santacruz Maridueña & García Matamoros, de Ecuador, con 14.6%; Camejo-Martínez et al., de Uruguay, con 14.3%; y Luna-Alcala et al., de México, con 13.3%. El menor peso relativo correspondió a Pedraza-Rodríguez et al., de Cuba, con 12.9%. Esta distribución indica que ningún estudio concentró de manera dominante la ponderación del metaanálisis, aunque las estimaciones individuales sí mostraron diferencias amplias en su magnitud.

La misma Tabla 4 incluye los estadísticos de heterogeneidad. La varianza entre estudios fue $\tau^2 = 0.0169$. La prueba Q de Cochran fue de 59.61, con 6 grados de libertad y un valor de $p < 0.001$. El valor de I^2 fue 89.9%, mientras que H^2 fue 9.94. Estos valores muestran una heterogeneidad estadística elevada entre las estimaciones individuales. Además, el intervalo de predicción fue amplio, aproximadamente entre 0.0% y 52.8%, lo que indica que la incidencia acumulada esperada podría variar notablemente en otros estudios o contextos clínicos similares.

La Figura 4 presenta estos resultados mediante un forest plot. En la figura se observan las estimaciones individuales de cada estudio junto con sus intervalos de

confianza del 95%, así como la estimación combinada del metaanálisis ubicada en la parte inferior. Los estudios con incidencias más bajas, Santacruz Maridueña & García Matamoros y Neumann et al., aparecen en el extremo inferior del rango de estimaciones, con valores cercanos al 10%. En contraste, Medina Pabón et al. se ubica en el extremo superior, con una incidencia de 41.0%. Los dos estudios cubanos, Pedraza-Rodríguez et al. y Pérez-Guerrero et al., muestran la misma incidencia acumulada de 34.6%, aunque con diferentes tamaños muestrales y distintos intervalos de confianza. Por su parte, Camejo-Martínez et al. y Luna-Alcala et al. se sitúan en una posición intermedia, con incidencias de 23.5% y 24.0%, respectivamente.

En la parte inferior de la Figura 4, la estimación combinada se representa con una incidencia acumulada de 25.4% y un intervalo de confianza de 15.1% a 35.6%. La figura permite observar visualmente la dispersión entre los estudios incluidos, desde estimaciones cercanas al 10% hasta valores superiores al 40%. También permite apreciar que los intervalos de confianza individuales no se superponen de manera uniforme entre todos los estudios, en correspondencia con la heterogeneidad elevada reportada en la Tabla 4.

Tabla 3. Base para el cálculo de la incidencia acumulada combinada de cardiotoxicidad

Autor y año	País	Tipo de estudio	Número de pacientes en estudio	Número de casos con cardiotoxicidad	Incidencia acumulada %	IC 95%
Pedraza-Rodríguez et al., 2020	Cuba	Observacional analítico, casos y controles	52	18	34.6	23.2–48.2
Santacruz Maridueña & García Matamoros, 2020	Ecuador	Longitudinal	50	5	10.0	4.3–21.4
Camejo-Martínez et al., 2024	Uruguay	Observacional, descriptivo, retrospectivo	81	19	23.5	15.6–33.8
Luna-Alcala et al., 2024	México	Observacional prospectivo	50	12	24.0	14.3–37.4
Medina Pabón et al., 2024	Colombia	Cohorte ambispectiva	205	84	41.0	34.5–47.8
Pérez-Guerrero et al., 2025	Cuba	Observacional, descriptivo, prospectivo	130	45	34.6	27.0–43.1
Neumann et al., 2026	Brasil	Observacional transversal	84	9	10.7	5.7–19.1

Fuentes: Estudios primarios

Tabla 4. Estimación de la incidencia acumulada de cardiotoxicidad y ponderación en el metaanálisis

Autor, año y país	Casos con cardiotoxicidad / total	Incidencia acumulada, %	IC 95%	Weight, %
Pedraza-Rodríguez et al., 2020, Cuba	18 / 52	34.6	23.2–48.2	12.9
Santacruz Maridueña & García Matamoros, 2020, Ecuador	5 / 50	10.0	4.3–21.4	14.6
Camejo-Martínez et al., 2024, Uruguay	19 / 81	23.5	15.6–33.8	14.3
Luna-Alcala et al., 2024, México	12 / 50	24.0	14.3–37.4	13.3
Medina Pabón et al., 2024, Colombia	84 / 205	41.0	34.5–47.8	15.1
Pérez-Guerrero et al., 2025, Cuba	45 / 130	34.6	27.0–43.1	14.7
Neumann et al., 2026, Brasil	9 / 84	10.7	5.7–19.1	15.1
Estimación combinada	**192 / 652**	**25.4**	**15.1–35.6**	**100.0**

Nota. La incidencia acumulada combinada de cardiotoxicidad fue de 25.4% mediante modelo de efectos aleatorios. La varianza entre estudios fue $\tau^2 = 0.0169$. Se observó heterogeneidad elevada entre los estudios: $Q = 59.61$, $gl = 6$, $p < 0.001$, $I^2 = 89.9\%$ y $H^2 = 9.94$. El intervalo de predicción estimado fue amplio, aproximadamente 0.0% a 52.8%, lo que sugiere variabilidad importante en la incidencia esperada entre poblaciones o contextos clínicos. Los intervalos de confianza individuales fueron calculados para proporciones binomiales y las ponderaciones corresponden al modelo de efectos aleatorios.

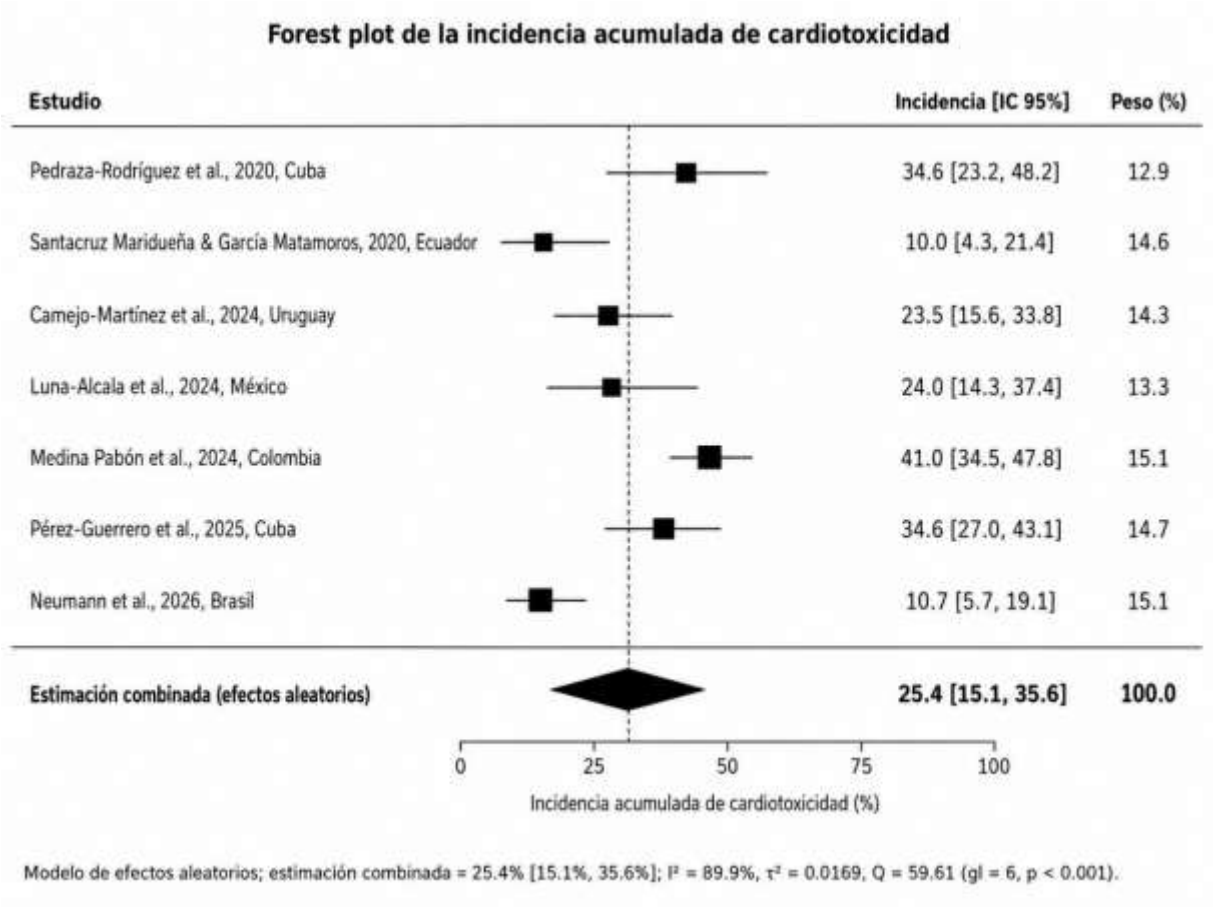


Figura 4. Forest plot de la incidencia acumulada de cardiotoxicidad en los estudios incluidos y estimación combinada del metaanálisis con modelo de efectos aleatorios.

En la Tabla 5 se presenta la evaluación del sesgo de publicación para el metaanálisis de incidencia acumulada de cardiotoxicidad. El análisis incluyó siete estudios, utilizando como tamaño del efecto la incidencia acumulada, definida como la proporción de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad. La evaluación se realizó bajo el mismo modelo usado en el análisis principal, es decir, un modelo de efectos aleatorios, con una estimación combinada inicial de 25.4% y un intervalo de confianza del 95% de 15.1% a 35.6%.

Los estadísticos de heterogeneidad incluidos en la tabla muestran una variabilidad importante entre los estudios. La prueba Q de Cochran fue Q = 59.61, con 6 grados

de libertad y $p < 0.001$. El valor de I^2 fue 89.9%, mientras que Tau^2 fue 0.0169, lo que indica que una parte importante de la variación observada entre las estimaciones no se debe únicamente al error aleatorio, sino a diferencias entre los estudios incluidos.

En relación con el sesgo de publicación, la Tabla 5 muestra que el funnel plot presentó una asimetría leve. Sin embargo, esta asimetría visual no fue confirmada por las pruebas estadísticas. La prueba de Egger mostró un intercepto de 1.84, con un valor de $p = 0.112$, por lo que no se identificó asimetría estadísticamente significativa. De forma similar, la prueba de Begg reportó un Kendall $\tau = 0.33$ y $p = 0.293$, sin evidencia de asociación significativa entre el tamaño del estudio y la magnitud del efecto estimado.

El método trim-and-fill imputó un estudio adicional para equilibrar la distribución del gráfico de embudo. Después de este ajuste, la incidencia acumulada combinada fue de 23.8%, con un intervalo de confianza del 95% de 13.9% a 34.5%. En comparación con la estimación original de 25.4%, la diferencia fue de −1.6 puntos porcentuales, lo que indica que el ajuste produjo un cambio pequeño en la estimación global. Además, el fail-safe N de Rosenthal fue de 34 estudios, correspondiente al número estimado de estudios adicionales que serían necesarios para modificar la conclusión estadística del análisis.

En la Figura 4 se muestra el funnel plot de la incidencia acumulada de cardiotoxicidad. Cada punto representa un estudio incluido en el metaanálisis, la línea vertical corresponde a la estimación combinada y las líneas diagonales delimitan el área esperada de distribución de los estudios según su precisión. Visualmente, los puntos no se distribuyen de manera completamente simétrica alrededor de la estimación global, lo que coincide con la asimetría leve reportada en la Tabla 5. No obstante, los resultados de Egger y Begg indican que esta asimetría no alcanzó significancia estadística.

La evaluación global reportada en la Tabla 5 clasifica el sesgo de publicación como bajo a moderado. Esta clasificación se apoya en tres hallazgos principales: la

asimetría visual fue leve, las pruebas estadísticas no fueron significativas y la estimación ajustada por trim-and-fill cambió poco respecto a la estimación original.

Tabla 5. Estadísticos para la evaluación del sesgo de publicación

Estadístico / prueba	Resultado	Interpretación
Número de estudios incluidos	7	Se incluyeron siete estudios en el análisis
Tamaño del efecto evaluado	Incidencia acumulada	Proporción de pacientes con cardiotoxicidad
Modelo del metaanálisis	Efectos aleatorios	Se utilizó el mismo modelo del análisis principal
Incidencia acumulada combinada	25.4%	Estimación global de cardiotoxicidad
IC 95% de la estimación combinada	15.1–35.6%	Rango de precisión de la estimación combinada
Prueba Q de Cochran	Q = 59.61; gl = 6; p < 0.001	Existe variabilidad entre los estudios
I^2	89.9%	Heterogeneidad alta
Tau^2	0.0169	Varianza estimada entre estudios
Funnel plot	Asimetría leve	Distribución visual con ligera asimetría
Prueba de Egger	Intercepto = 1.84; p = 0.112	No se observa asimetría estadísticamente significativa
Prueba de Begg	Kendall τ = 0.33; p = 0.293	No se observa asociación significativa entre tamaño del estudio y efecto
Método trim-and-fill	1 estudio imputado	El modelo agregó un estudio para equilibrar el gráfico
Estimación ajustada por trim-and-fill	23.8%	Estimación combinada después del ajuste
IC 95% ajustado	13.9–34.5%	Rango de precisión después del ajuste
Diferencia entre estimación original y ajustada	−1.6 puntos porcentuales	El ajuste modificó poco la estimación global
Fail-safe N de Rosenthal	34 estudios	Número estimado de estudios necesarios para cambiar la conclusión estadística
Evaluación global	Bajo a moderado	El sesgo de publicación estimado fue bajo a moderado

Nota. La evaluación se realizó mediante inspección del funnel plot, prueba de Egger, prueba de Begg, método trim-and-fill y fail-safe N. La estimación original fue de 25.4% y la estimación ajustada fue de 23.8%, con una diferencia de −1.6 puntos porcentuales.

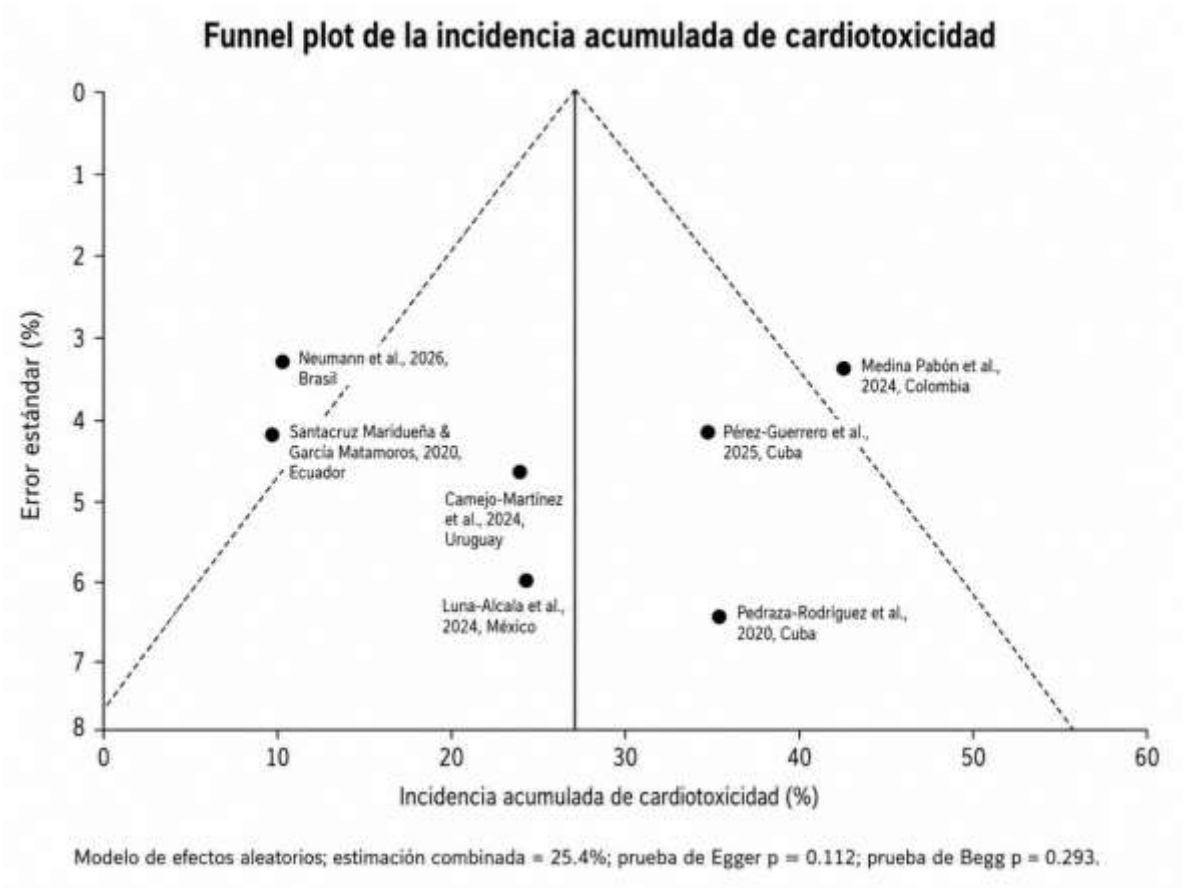


Figura 4. Funnel plot de la incidencia acumulada de cardiotoxicidad en los estudios incluidos.

Nota. El propósito de esta figura es evaluar visualmente la posible presencia de sesgo de publicación o efecto de estudios pequeños en la estimación combinada de la incidencia acumulada de cardiotoxicidad. Cada punto representa un estudio incluido en el metaanálisis; la línea vertical indica la estimación combinada y las líneas diagonales delimitan el área esperada de distribución de los estudios. La distribución mostró una asimetría leve, aunque las pruebas de Egger y Begg no evidenciaron asimetría estadísticamente significativa.

IX. Discusión (análisis)

9.1. Resumen de hallazgos relevantes

Los resultados de esta revisión sistemática y metaanálisis muestran que la cardiotoxicidad asociada a antraciclinas en mujeres con cáncer de mama en América Latina es un desenlace clínicamente relevante, pero aún poco documentado de manera sistemática en la región. Solo siete estudios cumplieron los criterios de inclusión, procedentes de Cuba, Ecuador, Uruguay, México, Colombia y Brasil, lo que evidencia una producción científica limitada y geográficamente concentrada. La ausencia de estudios de la mayoría de países latinoamericanos impide asumir que la estimación obtenida represente de forma uniforme a toda la región.

La incidencia acumulada combinada fue de 25.4%; sin embargo, la heterogeneidad elevada indica que este valor debe interpretarse como una estimación global aproximada y no como una frecuencia única aplicable a todos los contextos. Las diferencias entre estudios probablemente se relacionan con la duración del seguimiento, la inclusión de terapias concomitantes como trastuzumab, la variación en los métodos de monitoreo y los distintos criterios usados para definir cardiotoxicidad. Esta situación es consistente con el problema metodológico ya descrito en la literatura, donde la cardiotoxicidad puede incluir desde alteraciones subclínicas de la fracción de eyección ventricular izquierda hasta insuficiencia cardíaca sintomática, arritmias o cambios electrocardiográficos (Henriksen, 2018; Herrmann, 2020).

Los hallazgos también sugieren que, en América Latina, la cardiotoxicidad debe analizarse dentro de un perfil de riesgo cardiovascular amplio. La hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, edad avanzada y uso combinado de tratamientos cardiotóxicos han sido descritos como factores que incrementan el riesgo de daño cardíaco durante el tratamiento oncológico (Zamorano et al., 2016). Por tanto, la magnitud observada en esta revisión no debe interpretarse únicamente como efecto farmacológico directo de las antraciclinas, sino como resultado de la interacción entre exposición terapéutica, vulnerabilidad cardiovascular basal y

capacidad de los servicios de salud para detectar tempranamente la disfunción cardíaca.

9.2. Comparación con estudios previos

La incidencia acumulada combinada observada en esta revisión fue de 25.4%, una cifra superior a la reportada clásicamente en estudios históricos de cardiotoxicidad clínica por antraciclinas, donde la insuficiencia cardíaca congestiva se ha descrito alrededor del 5% en pacientes tratadas con doxorrubicina, especialmente cuando se utilizan definiciones clínicas más estrictas del evento (Swain et al., 2003). Esta diferencia puede explicarse, en primer lugar, por la amplitud de los criterios diagnósticos utilizados en los estudios incluidos en la presente revisión. Mientras algunos estudios históricos se centraron en insuficiencia cardíaca manifiesta, esta revisión incluyó estudios que consideraron disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, alteraciones electrocardiográficas, cambios en el strain longitudinal global, disfunción diastólica, arritmias y otros hallazgos cardiovasculares. Por tanto, la estimación obtenida no refleja únicamente cardiotoxicidad clínica avanzada, sino también formas subclínicas o tempranas de daño cardíaco.

Esta diferencia también coincide con lo señalado por Henriksen (2018) y Herrmann (2020), quienes describen que la cardiotoxicidad por antraciclinas puede manifestarse en un espectro amplio, desde daño miocárdico subclínico hasta insuficiencia cardíaca sintomática. En ese sentido, los resultados de esta revisión son más comparables con estudios que incluyen desenlaces funcionales o imagenológicos que con investigaciones centradas únicamente en insuficiencia cardíaca. Esto ayuda a explicar por qué la incidencia combinada fue mayor que la descrita en reportes tradicionales. Cuando se amplía la definición del evento, aumenta la probabilidad de detectar pacientes con alteraciones tempranas de la función cardíaca, aun sin síntomas clínicos evidentes.

Los resultados también se relacionan con lo descrito por Qiu et al. (2023), quienes señalaron que las tasas de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas varían de acuerdo con el tipo de desenlace evaluado. Según estos autores, la insuficiencia

cardíaca congestiva puede presentarse en menor proporción, mientras que las alteraciones estructurales subclínicas, arritmias y elevación de biomarcadores pueden ser más frecuentes. La incidencia acumulada observada en esta revisión se sitúa dentro de este contexto de variabilidad, especialmente porque varios de los estudios latinoamericanos incluidos no restringieron la cardiotoxicidad a insuficiencia cardíaca, sino que incorporaron parámetros ecocardiográficos y electrocardiográficos.

En comparación con el metaanálisis de Hao et al. (2023), los hallazgos de esta revisión son consistentes en cuanto a la importancia del riesgo cardiovascular basal. Aunque el metaanálisis de Hao et al. no tuvo como objetivo principal estimar una incidencia regional, sí demostró que factores como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, obesidad y tabaquismo incrementan el riesgo de cardiotoxicidad o de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda. Esta coincidencia es relevante porque en América Latina existe una carga importante de enfermedades cardiometabólicas, lo que podría contribuir a una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares durante o después de la quimioterapia. La similitud entre ambos trabajos radica en que la cardiotoxicidad no aparece como un fenómeno aislado dependiente solo del fármaco, sino como el resultado de la interacción entre antraciclinas y vulnerabilidad cardiovascular previa.

De manera similar, Zhang et al. (2022) identificaron como factores de riesgo para cardiotoxicidad el uso de trastuzumab, la dosis acumulada de antraciclinas, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad coronaria y metástasis tumoral. Estos hallazgos ayudan a interpretar la heterogeneidad observada en la presente revisión. Algunos estudios incluidos evaluaron pacientes tratadas con antraciclinas solas, mientras que otros incluyeron terapias anti-HER-2, particularmente trastuzumab. Esta diferencia terapéutica puede modificar la incidencia reportada, ya que el tratamiento combinado se ha asociado con mayor riesgo de disfunción ventricular. Por ello, parte de la variabilidad entre los estudios latinoamericanos puede deberse a que no todos evaluaron poblaciones con el mismo perfil oncológico ni con la misma exposición acumulada a terapias cardiotóxicas.

Al comparar con estudios individuales realizados fuera de América Latina, la estimación combinada de esta revisión también muestra diferencias importantes. Ferdinand et al. (2022), en Filipinas, reportaron una incidencia de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas de 9.68%, menor que la estimación combinada latinoamericana. Una posible explicación es que dicho estudio definió la cardiotoxicidad principalmente por reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda superior al 10%, desarrollo de disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca. Además, aunque incluyó 341 pacientes de 10 centros, las características clínicas, los protocolos de tratamiento, la intensidad del monitoreo y los criterios de detección pudieron diferir de los estudios latinoamericanos. También es posible que un seguimiento, una vigilancia o una definición más orientada a eventos clínicamente relevantes produzca estimaciones menores que estudios donde se incluyen alteraciones electrocardiográficas o subclínicas.

Los estudios asiáticos descritos en los antecedentes también muestran puntos de coincidencia con esta revisión. Jukapun et al. (2021), en Tailandia, identificaron mayor riesgo de cardiotoxicidad en pacientes tratadas con antraciclinas y trastuzumab, especialmente cuando existían dosis acumuladas más altas o fracción de eyección basal más baja. Boram et al. (2020), en Corea, también observaron mayor riesgo asociado al uso de trastuzumab, particularmente en pacientes con hipertensión y diabetes. Estas observaciones se asemejan a la evidencia latinoamericana en cuanto a que varios estudios incluidos evaluaron pacientes con esquemas combinados o con factores cardiovasculares que podían aumentar el riesgo. La diferencia principal es que esta revisión integró estudios de varios países latinoamericanos, con diseños y criterios diagnósticos diversos, mientras que esos estudios individuales se desarrollaron en contextos clínicos más específicos.

La comparación con estudios europeos también es útil para interpretar los hallazgos. Domas et al. (2020), en Lituania, identificaron la hipertensión como predictor importante de daño cardíaco subclínico en pacientes tratadas con doxorrubicina. Elise et al. (2019), en Francia, describieron el impacto del índice de masa corporal y la hipertensión en pacientes tratadas con antraciclinas o

trastuzumab. György et al. (2019), en Hungría, reportaron que la dosis acumulada de epirrubicina, la hipertensión y la enfermedad coronaria aumentaban el riesgo de cardiotoxicidad. Estos estudios coinciden con la presente revisión en la relevancia del perfil cardiovascular de las pacientes. Sin embargo, difieren en que varios estudios europeos contaron con muestras más grandes, diseños multicéntricos o bases institucionales más amplias, lo que puede generar estimaciones más estables y permitir mejor control de factores de confusión.

En contraste, los estudios incluidos en esta revisión latinoamericana fueron pocos y, en varios casos, con muestras pequeñas o diseños unicéntricos. Esta diferencia metodológica puede explicar parte de la mayor incertidumbre observada en la estimación combinada y la heterogeneidad elevada. Cuando los estudios tienen tamaños muestrales reducidos, diferentes formas de seguimiento y criterios diagnósticos no uniformes, las estimaciones individuales pueden fluctuar más. Por ello, aunque la incidencia combinada fue elevada, debe interpretarse considerando que la evidencia regional todavía es menos robusta que la disponible en Europa, Asia o Norteamérica.

Los estudios basados en grandes bases de datos, como el de Young et al. (2018) en Corea, que revisó más de 43,000 casos de cáncer de mama, permiten identificar predictores de eventos cardíacos con mayor poder estadístico. En comparación, la presente revisión reunió 652 pacientes en total, lo que refleja una diferencia considerable en escala. Esta diferencia no invalida los hallazgos latinoamericanos, pero sí muestra que la región necesita estudios de mayor tamaño y sistemas de registro más consolidados. Además, los estudios con bases administrativas pueden captar eventos clínicos más graves codificados en sistemas de salud, mientras que estudios clínicos pequeños pueden detectar alteraciones subclínicas mediante ecocardiografía o electrocardiograma. Por tanto, las diferencias en la fuente de datos también influyen en la incidencia reportada.

Los hallazgos de esta revisión también se relacionan con los mecanismos fisiopatológicos descritos en la literatura. El daño oxidativo, la disfunción mitocondrial, la apoptosis, la piroptosis, la alteración de la autofagia y las

modificaciones epigenéticas han sido propuestos como mecanismos relevantes de cardiotoxicidad por antraciclinas (Neilan et al., 2013; Qiu et al., 2023; Sawyer et al., 2010). Estos mecanismos explican por qué el daño cardíaco puede aparecer de forma temprana, progresiva o tardía, y por qué puede manifestarse inicialmente como alteración subclínica antes de evolucionar a disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca. La variabilidad de desenlaces observada en los estudios latinoamericanos es coherente con esta base fisiopatológica.

Finalmente, la comparación con estudios previos confirma que la cardiotoxicidad por antraciclinas es un problema multifactorial. La incidencia estimada en esta revisión fue mayor que la reportada en algunos estudios clásicos y en ciertos estudios individuales internacionales, pero se explica por la inclusión de desenlaces más amplios, poblaciones con perfiles de riesgo variables, uso concomitante de terapias cardiotóxicas y diferencias en seguimiento y métodos diagnósticos. A la vez, los hallazgos coinciden con metaanálisis y estudios previos en que la hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular basal, dosis acumulada y trastuzumab son elementos centrales para comprender el riesgo. En conjunto, esta revisión aporta una estimación regional relevante, pero también muestra que la evidencia latinoamericana necesita mayor estandarización para compararse con más precisión con la literatura internacional..

9.3. Fortalezas y limitaciones de la revisión sistemática y metaanálisis

Una fortaleza importante de esta revisión es que se enfocó específicamente en población latinoamericana, un grupo poco representado en la literatura internacional sobre cardiotoxicidad por antraciclinas. La búsqueda incluyó bases de datos internacionales y regionales, como PubMed, EMBASE, SciELO y LILACS, lo que permitió recuperar estudios publicados en revistas biomédicas globales y latinoamericanas. Además, el proceso de selección fue documentado mediante un diagrama de flujo PRISMA, lo que mejora la transparencia del procedimiento de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de los estudios (Moher et al., 2009).

Otra fortaleza fue la realización de una síntesis cuantitativa mediante modelo de efectos aleatorios, apropiado cuando se espera variabilidad entre estudios. También

se evaluó la calidad metodológica mediante la escala Newcastle-Ottawa, lo que permitió valorar de forma estructurada aspectos relacionados con selección de participantes, comparabilidad y evaluación del desenlace o exposición (Wells et al., n.d.). La revisión no se limitó a reportar una estimación combinada, sino que también consideró heterogeneidad, sesgo de publicación y estabilidad de la estimación ajustada.

Entre las limitaciones, la principal fue el bajo número de estudios incluidos. Solo siete estudios cumplieron los criterios de elegibilidad, lo que limita la precisión de los análisis y la posibilidad de explorar subgrupos con mayor detalle. Además, varios estudios tuvieron muestras pequeñas y diseños observacionales, algunos unicéntricos o con periodos de seguimiento distintos. La definición de cardiotoxicidad tampoco fue uniforme: algunos estudios se basaron en FEVI, otros en electrocardiograma, strain longitudinal global, insuficiencia cardíaca o criterios combinados. Esta diversidad dificulta la comparación directa entre estudios y contribuye a la heterogeneidad observada.

También debe considerarse que algunos estudios incluyeron terapias concomitantes, especialmente anti-HER-2, lo que puede dificultar la atribución exclusiva del evento a las antraciclinas. Finalmente, la evaluación del sesgo de publicación tiene limitaciones por el número reducido de estudios, ya que las pruebas como Egger, Begg y el funnel plot tienen menor capacidad para detectar asimetría cuando el metaanálisis incluye pocos estudios.

9.4. Implicaciones para la práctica clínica

Los resultados refuerzan la necesidad de incorporar la evaluación cardiovascular como parte del manejo integral de mujeres con cáncer de mama que recibirán antraciclinas. Dado que la cardiotoxicidad puede presentarse de forma temprana, subclínica o tardía, la valoración no debería limitarse a la aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca. La ecocardiografía con medición de FEVI continúa siendo una herramienta central, pero el uso de strain longitudinal global puede ayudar a detectar disfunción subclínica antes de que se produzca una caída evidente de la fracción de eyección (Thavendiranathan et al., 2017).

En contextos latinoamericanos, donde el acceso a tecnologías avanzadas puede ser desigual, resulta importante adaptar el monitoreo al nivel de recursos disponible. El electrocardiograma, por su bajo costo y amplia disponibilidad, puede ser útil para identificar alteraciones como prolongación del QT corregido o arritmias, aunque no sustituye la evaluación funcional cardíaca (Andreu et al., 2019). Cuando sea posible, los biomarcadores como troponina y péptidos natriuréticos pueden complementar la vigilancia, especialmente en pacientes con riesgo cardiovascular basal elevado (Cardinale et al., 2006; Ky et al., 2014).

La práctica clínica también debería priorizar la estratificación de riesgo antes del inicio de la quimioterapia. Pacientes con hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria, edad avanzada o exposición prevista a trastuzumab requieren seguimiento más estrecho, debido a su mayor susceptibilidad a cardiotoxicidad (Hao et al., 2023; Zamorano et al., 2016). En este sentido, la cardio-oncología no debe concebirse como una intervención tardía ante complicaciones establecidas, sino como un componente preventivo del tratamiento oncológico. La identificación temprana del riesgo puede permitir ajustes terapéuticos, optimización de comorbilidades y uso selectivo de estrategias cardioprotectoras cuando estén indicadas.

9.5. Implicaciones de los hallazgos de la revisión sistemática para Nicaragua

Aunque la presente revisión sistemática no identificó estudios realizados en Nicaragua, los hallazgos adquieren especial relevancia para el contexto nacional. En el país, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus constituyen dos de las enfermedades crónicas más frecuentes, según los registros del Ministerio de Salud (MINSA), y ambas han sido reconocidas de manera consistente en la literatura científica como factores asociados con un mayor riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. En consecuencia, es razonable considerar que las mujeres nicaragüenses con cáncer de mama tratadas con estos fármacos podrían representar una población particularmente vulnerable al desarrollo de complicaciones cardiovasculares, especialmente cuando estas comorbilidades no

son identificadas o controladas de manera adecuada antes del inicio del tratamiento oncológico.

La ausencia de evidencia nacional no debe interpretarse como ausencia del problema, sino como un importante vacío de conocimiento. Considerando el perfil epidemiológico de Nicaragua y la elevada carga de factores de riesgo cardiovascular en la población, es posible que la frecuencia de cardiotoxicidad asociada a antraciclinas difiera de la estimada para América Latina. Por ello, resulta prioritario desarrollar estudios prospectivos en el país que permitan cuantificar la incidencia de esta complicación, identificar los factores de riesgo presentes en la población nicaragüense y generar evidencia que contribuya a fortalecer las estrategias de vigilancia cardiovascular y la atención integral de las pacientes con cáncer de mama.

9.6. Implicaciones para futuras investigaciones

Los resultados muestran la necesidad de ampliar la investigación latinoamericana sobre cardiotoxicidad asociada a antraciclinas en cáncer de mama. Futuras investigaciones deberían incluir poblaciones más grandes, preferiblemente multicéntricas, que representen distintos sistemas de salud, niveles de acceso a monitoreo cardiovascular y perfiles epidemiológicos de la región. Actualmente, la evidencia procede de pocos países, por lo que es necesario generar datos en Centroamérica, el Caribe y otros países sudamericanos que no estuvieron representados.

Una prioridad metodológica es estandarizar la definición de cardiotoxicidad. El uso de criterios comparables permitiría integrar mejor los resultados entre estudios y reducir la heterogeneidad en futuras revisiones. Las guías actuales de cardio-oncología proponen incorporar FEVI, strain longitudinal global, síntomas clínicos y biomarcadores para clasificar la disfunción cardíaca relacionada con terapias oncológicas (European Society of Cardiology, 2022). Aplicar estos criterios de manera uniforme facilitaría la comparación entre poblaciones y tratamientos.

También se requieren estudios con seguimiento suficiente para detectar eventos tardíos, ya que la cardiotoxicidad por antraciclinas puede aparecer años después

de finalizada la exposición (Herrmann, 2020). Los estudios de corto plazo son útiles para evaluar cambios tempranos, pero pueden subestimar la carga real de enfermedad cardiovascular posterior al tratamiento.

Además, futuras investigaciones deberían reportar de forma detallada dosis acumulada de antraciclinas, tipo de antraciclina, uso de trastuzumab u otros tratamientos cardiotóxicos, comorbilidades cardiovasculares, edad, estado menopáusico y métodos de vigilancia utilizados. Esta información permitiría identificar subgrupos de mayor riesgo y desarrollar estrategias de prevención adaptadas a los recursos de América Latina. También sería útil evaluar intervenciones cardioprotectoras factibles, como control intensivo de presión arterial, seguimiento ecocardiográfico escalonado y uso selectivo de fármacos cardioprotectores, considerando la evidencia existente sobre dexrazoxano, estatinas, inhibidores del sistema renina-angiotensina y betabloqueadores (Gulati et al., 2016; Menna & Salvatorelli, 2019).

X. Conclusiones

1. La evidencia disponible sobre cardiotoxicidad asociada a antraciclinas en mujeres con cáncer de mama en América Latina fue limitada, ya que solo siete estudios cumplieron los criterios de inclusión. La información procedió de seis países: Cuba, Ecuador, Uruguay, México, Colombia y Brasil, con ausencia de datos de la mayoría de los países de la región. Además, predominaron estudios observacionales, con muestras relativamente pequeñas en varios casos, diseños no uniformes y diferencias en el tiempo de seguimiento y en los criterios utilizados para definir cardiotoxicidad. Esto indica que la evidencia regional existente permite documentar el problema, pero todavía es insuficiente para describirlo de manera amplia y homogénea en América Latina.
2. La incidencia acumulada combinada de cardiotoxicidad asociada a antraciclinas fue de 25.4% con un IC 95% de 15.1% a 35.6%, lo que indica que aproximadamente una de cada cuatro pacientes incluidas presentó algún grado de cardiotoxicidad. Sin embargo, la heterogeneidad elevada observada en el metaanálisis sugiere que esta estimación debe interpretarse con cautela, ya que la frecuencia del evento varía ampliamente entre estudios. Esta variabilidad probablemente refleja diferencias en las poblaciones evaluadas, duración del seguimiento, uso de terapias concomitantes y definición de cardiotoxicidad, más que una única incidencia uniforme aplicable a toda la región.
3. La calidad metodológica de los estudios incluidos fue aceptable, con predominio de estudios de calidad moderada o alta y sin estudios clasificados como de baja calidad. No obstante, las limitaciones observadas en algunos dominios, especialmente en la comparabilidad y control de factores de confusión, indican que la solidez de la evidencia aún puede mejorar. Por ello, futuras investigaciones deberían emplear diseños más consistentes, definiciones diagnósticas estandarizadas y estrategias analíticas que permitan estimaciones más precisas y comparables de la cardiotoxicidad en la población latinoamericana.

XI. Recomendaciones

11.1. Recomendaciones dirigidas a profesionales y especialistas relacionados con el tema

Dado que la incidencia acumulada combinada de cardiotoxicidad fue elevada, se recomienda que los médicos que atienden mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas realicen una búsqueda activa y sistemática de cardiotoxicidad, incluso en pacientes sin síntomas cardiovasculares. Esta vigilancia no debe limitarse al periodo inmediato de administración de la quimioterapia, ya que los estudios incluidos reportaron evaluaciones y eventos en periodos variables, incluyendo seguimientos prolongados de hasta 12 años. Por tanto, deben considerarse tanto las manifestaciones tempranas como las complicaciones tardías.

Debido a que los estudios incluidos utilizaron diferentes criterios diagnósticos —disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, alteraciones del strain longitudinal global, cambios electrocardiográficos, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y otros eventos cardiovasculares—, se recomienda que los especialistas documenten de manera explícita qué criterio se utilizó para diagnosticar cardiotoxicidad en cada paciente. Esta recomendación surge directamente de la heterogeneidad observada en los estudios incluidos y de la dificultad para comparar resultados cuando el desenlace se define de forma distinta.

11.2. Recomendaciones dirigidas al sistema de salud

Dado que la incidencia acumulada combinada fue alta y que algunos estudios reportaron cardiotoxicidad durante seguimientos prolongados, se recomienda que el sistema de salud establezca un sistema formal de vigilancia y monitoreo cardiovascular para mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas. Este sistema debería incluir evaluación basal, seguimiento durante el tratamiento y vigilancia posterior, con criterios definidos para detectar cardiotoxicidad temprana y tardía. La vigilancia no debería depender únicamente de síntomas clínicos, porque varios estudios identificaron cardiotoxicidad mediante criterios funcionales, ecocardiográficos o electrocardiográficos.

Considerando que la evidencia regional fue limitada, procedente solo de seis países, y que muchos estudios excluidos no permitían estimar adecuadamente la incidencia por falta de datos específicos, se recomienda que los sistemas de salud fortalezcan las capacidades diagnósticas, el registro clínico estandarizado y la cooperación regional en cardio-oncología. Esto implica capacitar al personal de oncología, cardiología, medicina interna y atención primaria en la evaluación de cardiotoxicidad; garantizar disponibilidad progresiva de electrocardiograma, ecocardiografía, medición de FEVI y, cuando sea posible, strain longitudinal global y biomarcadores; así como promover bases de datos institucionales, nacionales o regionales que permitan compartir información comparable sobre exposición a antraciclinas, seguimiento cardiovascular y eventos de cardiotoxicidad.

11.3. Recomendaciones dirigidas a la comunidad académica e investigadora

Se recomienda desarrollar estudios prospectivos, multicéntricos y con mayor tamaño muestral en países latinoamericanos no representados en esta revisión. Esta recomendación se basa en que solo siete estudios cumplieron los criterios de inclusión, varios tuvieron muestras pequeñas y la evidencia disponible procedió únicamente de Cuba, Ecuador, Uruguay, México, Colombia y Brasil. La ampliación geográfica permitiría conocer mejor la magnitud del problema en Centroamérica, el Caribe y otros países sudamericanos sin datos publicados elegibles.

Se recomienda que futuras investigaciones reporten los resultados de cardiotoxicidad de forma separada y suficientemente desagregada según exposición a antraciclinas, tipo de antraciclina, dosis acumulada, uso concomitante de terapias anti-HER-2, tipo de cáncer, duración del seguimiento y criterio diagnóstico utilizado. Esta recomendación surge de las principales causas de exclusión identificadas en la revisión: estudios que evaluaban quimioterapia en general sin datos específicos para antraciclinas, estudios que no separaban la información correspondiente a cáncer de mama y estudios que no permitían calcular prevalencia o incidencia acumulada.

11.4. Recomendaciones para Nicaragua

Se recomienda que las instituciones responsables de la atención oncológica y de la vigilancia epidemiológica en Nicaragua prioricen la generación y el análisis sistemático de información sobre cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclinas en mujeres con cáncer de mama. La disponibilidad de datos nacionales permitirá conocer la magnitud del problema en el contexto del país, evaluar el comportamiento de esta complicación en una población con alta frecuencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus, y respaldar futuras decisiones relacionadas con la planificación, evaluación y actualización de las estrategias nacionales de atención oncológica.

XII. Referencias

Altena, R., Perik, P. J., van Veldhuisen, D. J., de Vries, E. G. E., & Gietema, J. A. (2009). Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: Strategies for early detection. *The Lancet Oncology*, *10*(4), 391–399. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70042-7

Baozhen, W., Yang, Y., Yue, Z., Xiaoyi, H., Shan, Y., Hong, Z., et al. (2021). Right ventricular dysfunction in patients with diffuse large B-cell lymphoma undergoing anthracycline-based chemotherapy: A 2D strain and 3D echocardiography study. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, *37*(4). https://doi.org/10.1007/s10554-020-02120-z

Barker, T. H., Hasanoff, S., Aromataris, E., Stone, J. C., Leonardi-Bee, J., Sears, K., Habibi, N., Klugar, M., Tufanaru, C., Moola, S., Liu, X. L., & Munn, Z. (2025). The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for cohort studies. JBI evidence synthesis, 23(3), 441–453. https://doi.org/10.11124/JBIES-24-00103

Barker, T. H., Hasanoff, S., Aromataris, E., Stone, J. C., Leonardi-Bee, J., Sears, K., Klugar, M., Tufanaru, C., Moola, S., Liu, X. L., & Munn, Z. (2026). The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for analytical cross-sectional studies. JBI evidence synthesis, 24(3), 401–408. https://doi.org/10.11124/JBIES-24-00523

Baron, F., Efficace, F., Cannella, L., Muus, P., Trisolini, S., Halkes, C. J. M., et al. (2020). Impact of the type of anthracycline and of stem cell transplantation in younger patients with acute myeloid leukaemia: Long-term follow-up of a phase III study. *American Journal of Hematology*, *95*(7). https://doi.org/10.1002/ajh.25795

Borges, C., Simões, J., Lemos, C., Costa, A., Águas, L., Damasceno, M., et al. (2019). Induction chemotherapy with taxane versus anthracycline-based triplet for locally unresectable nonmetastatic gastric cancer. *Annals of Oncology*, *30*(Suppl. 4). https://doi.org/10.1093/annonc/mdz155.234

Camejo-Martínez, N., Castillo-Leska, C., Rodríguez-Saenz, V., Herrera-Álvarez, G., Amarillo-Hernández, D., Dörner-Cabrera, M. C., & Krygier-Waltier, G. (2024). Cardiotoxicidad por terapias anti-HER-2 en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo [Cardiotoxicity from anti-HER-2 therapies in patients with HER-2 positive breast cancer]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, *62*(1), 1–7. https://doi.org/10.5281/zenodo.10278147

Cardinale, D., Colombo, A., Lamantia, G., Colombo, N., Civelli, M., De Giacomi, G., et al. (2006). Anthracycline-induced cardiomyopathy: Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, *48*(11), 223–226. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.068

Carver, J. R., Shapiro, C. L., Ng, A., Jacobs, L., Schwartz, C., Virgo, K. S., et al. (2007). American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: Cardiac and pulmonary late effects. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(25), 3991–4008. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.9777

Cherny, N. I., Trapani, D., Galotti, M., Sarr, M., Bricalli, G., Roitberg, F., Gyawali, B., Curigliano, G., Blay, J.-Y., Meier, K., Latino, N. J., & de Vries, E. G. E. (2025). ESMO Global Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs, and accessibility of cancer medicines: 2023 update. Annals of Oncology, 36(3), 247–262. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.12.005

Cowgill, J. A., Francis, S. A., & Sawyer, D. B. (2019). Anthracycline and peripartum cardiomyopathies. *Circulation Research*, *124*(11), 1633–1646. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313577

Díaz Aguilar, R. I. (2016). Cardiotoxicidad crónica de pacientes con cáncer de mama etapa temprana HER2 positivo tratadas con trastuzumab adyuvante. https://ru.dgb.unam.mx/server/api/core/bitstreams/1130bb8c-a1a0-45b9-9054-b5ccf09c59c3/content

Dinh, P., & Bradbury, P. A. (2015). Cardiovascular toxicities associated with systemic cancer therapies. *Current Cardiology Reports*, *17*(8), 54. https://doi.org/10.1007/s11886-015-0604-y

Domenica, L., Ilaria, S., Giuseppa, M., Stefano, L., Elisa, T., Giorgio, B., et al. (2019). Treatment of recurrent ovarian cancer with pegylated liposomal doxorubicin: A reappraisal and critical analysis. *Tumori Journal*, *105*(4). https://doi.org/10.1177/0300891619839308

European Society of Cardiology. (2022). 2022 ESC guidelines on cardio-oncology. https://www.escardio.org/guidelines/clinical-practice-guidelines/all-esc-practice-guidelines/cardio-oncology-guidelines/

Ewer, M. S., & Lippman, S. M. (2005). Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: Time to recognize a new entity. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(13), 2900–2902. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.827

Gaibor Santos, I. J. (2022). Cardiotoxicidad por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama en el Centro de Cáncer y Enfermedades Hematológicas-Virgilio Galvis Ramírez Durante 2021. https://repository.unab.edu.co/handle/20.500.12749/17600

Gualdi-Russo, E.; Zaccagni, L. The Newcastle–Ottawa Scale for Assessing the Quality of Studies in Systematic Reviews. Publications 2026, 14, 4. https://doi.org/10.3390/publications14010004

Guglin, M., Krischer, J., Tamura, R., George, T., & Schwartz, R. G. (2019). Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *37*(13), 1029–1037. https://doi.org/10.1200/JCO.18.01755

Henriksen, P. A. (2018). Anthracycline cardiotoxicity: An update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*, *104*(12), 971–977. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312103

Herrmann, J. (2020). Adverse cardiac effects of cancer therapies: Cardiotoxicity and arrhythmia. *Nature Reviews Cardiology*, *17*(8), 474–502. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0348-1

Ky, B., Putt, M., Sawaya, H., French, B., Januzzi, J. L., Sebag, I. A., et al. (2014). Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Journal of the American College of Cardiology*, *63*(8), 809–816. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.061

Lefrak, E. A., Pitha, J., Rosenheim, S., & Gottlieb, J. A. (1973). A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*, *32*(2), 302–314. https://doi.org/10.1002/1097-0142(197308)32:2<302::AID-CNCR2820320217>3.0.CO;2-M

Liu, J. E., Barac, A., Thavendiranathan, P., Scherrer-Crosbie, M., & Patel, A. R. (2018). American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; and Council on Peripheral Vascular Disease. *Journal of the American Heart Association*, *7*(8), e009617. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009617

López-Sendón, J., Álvarez-Ortega, C., & Zamorano, J. (2018). Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in cancer patients receiving chemotherapy. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, *20*(6), 49. https://doi.org/10.1007/s11936-018-0650-7

Luna-Alcala, S., Espejel-Guzmán, A., Lerma, C., Leon, P., Guerra, E. C., Fernández, J. R. E., Martinez-Dominguez, P., Serrano-Roman, J., Cabello-Ganem, A., Aparicio-Ortiz, A. D., Keirns, C., Lerma, A., Ana-Bayona, M. J. S., & Espinola-Zavaleta, N. (2024). Heart rate variability-based prediction of early cardiotoxicity in breast-cancer patients treated with anthracyclines and trastuzumab. Cardio-oncology (London, England), 10(1), 32. https://doi.org/10.1186/s40959-024-00236-y

Lyon, A. R., Dent, S., Stanway, S., Earl, H., & Brezden-Masley, C. (2018). Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: A position statement and new risk assessment tool proposed by the cardio-oncology study group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, *20*(1), 124–137. https://doi.org/10.1002/ejhf.980

Maridueña, M. P. S., & Matamoros, K. G. (2020). Cardiotoxicidad en una Cohorte de pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama que Recibieron Quimioterapia con Antraciclinas. Seguimiento a 12 años: Estudio Longitudinal. Oncología (Ecuador), 30(2), 149-158. https://doi.org/10.33821/484

Márquez Albuja, C. P. (2024). Cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama HER II positivo en tratamiento con Doxorrubicina y Trastuzumab, en el servicio de oncología del Hospital de especialidades Eugenio Espejo Quito, periodo 2020-2021. https://www.dspace.uce.edu.ec/server/api/core/bitstreams/6e56f197-16ef-4712-86d7-e87fc37dfc9f/content

Medina Pabón M Ángel, Tatis Mendez JF, Gómez Wolff LR, Lopera Arrázola N, Llamas Jiménez A del C, Jaramillo Gómez NI. Predicción de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama expuestas a antraciclinas durante el tratamiento con trastuzumab. Rev. colomb. hematol. oncol. [Internet]. 2024 Dec. 5 [cited 2026 May 19];11(2):22-34. https://doi.org/10.51643/22562915.703

Menna, P., & Salvatorelli, E. (2019). Primary prevention strategies for anthracycline cardiotoxicity: A concise overview. *Current Cardiology Reports*, *21*(7), 62. https://doi.org/10.1007/s11886-019-1150-2

Ministerio de Salud de Nicaragua. (2024). Mapa Nacional de la Salud en Nicaragua: Enfermedades crónicas 2024. https://mapasalud.minsa.gob.ni/mapa-de-padecimientos-de-salud-de-nicaragua/

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, *6*(7), e1000097.

Neilan, T. G., Coelho-Filho, O. R., Pena-Herrera, D., Shah, R. V., Heydari, B., Francis, S. A., et al. (2013). Left ventricular mass in patients with a cardiomyopathy after treatment with anthracyclines. *American Journal of Cardiology*, *111*(9), 1460–1464. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.284

Neumann, K., Nunes, K. Z., Grippa, W. R., D'Agostini, N. S., Schuab, S. I. P. D. C., & Lopes-Júnior, L. C. (2026). Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer: estudio observacional en un hospital de referencia oncológica en el sudeste de Brasil. Revista Latino-Americana de Enfermagem, 34, e4774.

Park, B., Sim, S. H., Lee, K. S., Kim, H. J., & Park, I. H. (2020). Genome-wide association study of genetic variants related to anthracycline-induced cardiotoxicity in early breast cancer. *Cancer Science*, *111*(7), 2579–2587. https://doi.org/10.1111/cas.14446

Patnaik, J. L., Byers, T., DiGuiseppi, C., Dabelea, D., & Denberg, T. D. (2011). Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: A retrospective cohort study. *Breast Cancer Research*, *13*(3), R64. https://doi.org/10.1186/bcr2901

Pedraza-Rodríguez EM, González-Velázquez VE, Rodríguez-Rodríguez LL. Factores asociados a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes con cáncer de mama. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2020 [citado: fecha de acceso]; 16(1): e383. Disponible en: http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/383

Pérez-Guerrero, J. L., Arias-Salazar, W., Escalona-Fernández, L. A., & González-González, Y. (2025). Complicaciones cardiovasculares asociadas al tratamiento con antraciclinas en pacientes con cáncer de mama. *Archivo*

Médico Camagüey, *29*, e10944-e10944. https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/10944/5161

Pinder, M. C., Duan, Z., Goodwin, J. S., Hortobagyi, G. N., & Giordano, S. H. (2007). Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(25), 3808–3815. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4976

Santacruz Maridueña, M. P., & García Matamoros, K. (2020). Cardiotoxicidad en una Cohorte de pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama que Recibieron Quimioterapia con Antraciclinas. Seguimiento a 12 años: Estudio Longitudinal. Oncología (Ecuador), 30(2), 149–158. https://doi.org/10.33821/484

Sawaya, H., Sebag, I. A., Plana, J. C., Januzzi, J. L., Ky, B., Tan, T. C., et al. (2012). Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *American Journal of Cardiology*, *109*(10), 1375–1380. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.023

Sawyer, D. B., Peng, X., Chen, B., & Pentassuglia, L. (2010). Mechanisms of anthracycline cardiac injury: Can we identify strategies for cardioprotection? *Progress in Cardiovascular Diseases*, *53*(2), 105–113. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2010.06.007

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3), 209–249. https://doi.org/10.3322/caac.21660

Swain, S. M., Whaley, F. S., & Ewer, M. S. (2003). Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer*, *97*(11), 2869–2879. https://doi.org/10.1002/cncr.11407

Upshaw, J. N., Ruthazer, R., Miller, K. D., Parsons, S. K., Erban, J. K., O'Neill, A. M., et al. (2019). Personalized decision making in early stage breast cancer:

Applying clinical prediction models for anthracycline cardiotoxicity and breast cancer mortality demonstrates substantial heterogeneity of benefit-harm trade-off. *Clinical Breast Cancer*, *19*(4), 259–267.e1. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.04.012

Vaitiekus, D., Muckiene, G., Vaitiekiene, A., Maciuliene, D., Vaiciuliene, D., & Ambrazeviciute, G., et al. (2020). Impact of arterial hypertension on doxorubicin-based chemotherapy-induced subclinical cardiac damage in breast cancer patients. *Cardiovascular Toxicology*, *20*(3), 321–327. https://doi.org/10.1007/s12012-019-09556-3

Vulsteke, C., Pfeil, A. M., Maggen, C., Schwenkglenks, M., Pettengell, R., Szucs, T. D., et al. (2015). Clinical and genetic risk factors for epirubicin-induced cardiac toxicity in early breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, *152*(1), 67–76. https://doi.org/10.1007/s10549-015-3437-9

Wells, G. A., Shea, B., & Connell, D. (n.d.). The Newcastle−Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.

Yoodee, J., Sookprasert, A., Sanguanboonyaphong, P., Chanthawong, S., Seateaw, M., & Subongkot, S. (2021). An exploration of heart failure risk in breast cancer patients receiving anthracyclines with or without trastuzumab in Thailand: A retrospective study. *Clinical Practice*, *11*(3), 484–493. https://doi.org/10.3390/clinpract11030064

Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodriguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., et al. (2016). 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). *European Heart Journal*, *37*(36), 2768–2801. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211

XIII. Anexos

Anexo 1. Matriz de extracción de datos de estudios seleccionados

Autor y año	País	Diseño del estudio	Muestra	Tiempo de seguimiento	Esquema de tratamiento con antraciclina	Criterio diagnóstico de cardiotoxicidad

Anexo 2. Matriz de evaluación de la calidad y riesgo de sesgo de estudios seleccionados

Autor y año	País	Diseño del estudio	Selección de los participantes	Comparabi-lidad	Evaluación del desenlace / exposición	Puntaje NOS total	Calidad metodológica	Riesgo de sesgo

Anexo 3. Matriz de extracción de datos para el metanálisis o estimación de la incidencia acumulada combinada a partir de estudios seleccionados

Autor y año	País	Tipo de estudio	Total de pacientes	Casos con cardiotoxicidad	Incidencia acumulada %	IC 95%

Anexo 4. Estadísticos para la evaluación del sesgo de publicación

Estadístico / prueba	Resultado	Interpretación
Número de estudios incluidos		
Tamaño del efecto evaluado		
Modelo del metaanálisis		
Incidencia acumulada combinada		
IC 95% de la estimación combinada		
Prueba Q de Cochran		
I^2		
Tau^2		
Funnel plot		
Prueba de Egger		
Prueba de Begg		
Método trim-and-fill		
Estimación ajustada por trim-and-fill		
IC 95% ajustado		
Diferencia entre estimación original y ajustada		
Fail-safe N de Rosenthal		
Evaluación global		