

Reacciones adversas hematológicas y cardíacas ante el primer esquema de quimioterapia en mujeres con cáncer de mama no metastásico

Hematologic and Cardiac Adverse Reactions to the First Chemotherapy Regimen in Women with Non-Metastatic Breast Cancer

»Andrés David Díaz Portilla¹



¹ Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS, Bogotá, Colombia

Recibido el 01 de septiembre de 2024; aceptado el 12 de marzo de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.720>

Resumen

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia maligna más prevalente y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial.¹ La efectividad del tratamiento depende del curso completo, pero las reacciones adversas a la quimioterapia pueden limitar el tratamiento, deteriorar la calidad de vida y disminuir la supervivencia. La evaluación de la incidencia y gravedad de estas reacciones es crucial para determinar el pronóstico. **Objetivo:** establecer la incidencia de reacciones adversas hematológicas y cardíacas de grado 1 a 5 en mujeres de 18 a 80 años con cáncer de mama no metastásico, ante el primer esquema de quimioterapia. **Método:** estudio cuantitativo, descriptivo, de cohorte única retrospectiva, de pacientes recién diagnosticadas con cáncer de mama en 2021 y 2022, y manejadas con su primer esquema de quimioterapia en una institución en Bogotá D.C. **Resultados:** se revisaron 295 historias clínicas de pacientes encontrando una incidencia global de reacciones adversas hematológicas del 94.24 % (IC95 % 90.97 %-96.37 %), y para el grado 3 y 4 de severidad, la incidencia fue de 31.20 % (IC95 % 26.20 %-36.70 %). La incidencia de cardiotoxicidad fue de 8.80 % (IC95 %: 5.50 %-12.10 %). **Discusión:** las reacciones adversas a la quimioterapia son frecuentes y requieren monitoreo cercano para evitar complicaciones. Identificar pacientes de alto riesgo antes de la quimioterapia puede tener un impacto significativo en los resultados clínicos y en los costos de atención.

* **Autor para correspondencia:** Andrés Díaz. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

Correo electrónico: andresddiazp@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.720>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Palabras clave: neoplasias de la mama; quimioterapia; antineoplásicos; efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; cardiotoxicidad; farmacovigilancia.

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most prevalent malignant neoplasm and the leading cause of cancer-related death among women worldwide. The effectiveness of treatment depends on completing the full course; however, adverse reactions to chemotherapy can limit treatment, deteriorate quality of life, and decrease survival rates. Assessing the incidence and severity of these reactions is crucial for prognosis. **Objective:** To determine the incidence of grade 1 to 5 hematological and cardiac adverse reactions in women aged 18 to 80 years with non-metastatic breast cancer undergoing their first chemotherapy regimen. **Methods:** A quantitative, descriptive, single-cohort retrospective study was conducted on patients newly diagnosed with breast cancer in 2021 and 2022, who were managed with their first chemotherapy regimen at an institution in Bogotá D.C. **Results:** A total of 295 patient medical records were reviewed, revealing an overall incidence of hematological adverse reactions of 94,24% (95% CI: 90,97% - 96,37%), with an incidence of 31,20% (95% CI: 26,20% - 36,70%) for grade 3 and 4 severity. The incidence of cardiotoxicity was 8,80% (95% CI: 5,50% - 12,10%). **Discussion:** Adverse reactions to chemotherapy are frequent and necessitate close monitoring to prevent complications. Identifying high-risk patients before initiating chemotherapy can significantly improve clinical outcomes and reduce healthcare costs.

Keywords: breast neoplasms; antineoplastic combined chemotherapy protocols; antineoplastic agents; drug-related side effects and adverse reactions; cardiotoxicity; pharmacovigilance.

Introducción

El cáncer de mama es el tipo de neoplasia maligna más prevalente y la causa más común de defunción por cáncer en mujeres a nivel global y en Latinoamérica.¹ El tratamiento de esta enfermedad generalmente se basa en una combinación de intervenciones quirúrgicas, radioterapia y medicamentos tales como terapia hormonal, quimioterapia y/o terapia biológica dirigida.²

La quimioterapia desempeña un papel fundamental en la obtención de una supervivencia libre de enfermedad.³ Los medicamentos quimioterapéuticos ejercen su acción en una o múltiples etapas del ciclo celular, o en los mecanismos

que controlan la proliferación celular, con el objetivo de inducir la muerte de las células cancerosas. Sin embargo, estos tratamientos también afectan a las células no cancerosas, lo que puede llevar a efectos secundarios significativos.⁴

Los medicamentos usados en quimioterapia forman parte de los medicamentos mayormente asociados a reacciones adversas a medicamentos (RAM)⁵ y representan un problema significativo para los pacientes oncológicos, debido al deterioro en la calidad de vida,⁶ un mayor riesgo de hospitalización y un alto costo para las instituciones de salud.⁷ La aparición de RAM puede conllevar a la suspensión de la terapia o a una reducción de la intensidad de la dosis acumulada, lo cual se ha relacionado

con una mayor morbilidad, mayores tasas de hospitalizaciones y una menor supervivencia.⁸ Se ha estimado que aproximadamente el 23 % de las pacientes con cáncer de mama que son sometidas a quimioterapia, deben reducir la intensidad de la dosis o suspender su tratamiento debido a la aparición de RAM; las principales causas que se han relacionado corresponden a las toxicidades a nivel hematológico y cardíaco.⁸⁻¹¹

Con relación a los principales medicamentos usados en el manejo quimioterapéutico del cáncer de mama, las principales RAM documentadas incluyen mielosupresión, cardiotoxicidad, toxicidad gastrointestinal, toxicidad mucocutánea, neuropatía, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad.¹² La toxicidad hematológica se ha documentado con una frecuencia variable para grado ≥ 3 en pacientes con cáncer de mama, que se encuentra cercana al 25 % de las pacientes.¹³ Los factores de riesgo identificados incluyen los estadios II y III de la enfermedad, una duración planificada del tratamiento mayor a tres meses, niveles bajos de hemoglobina previo al tratamiento, una o más caídas en los últimos seis meses y la limitación para caminar.¹³ Así mismo, otros autores han encontrado que la neutropenia grado ≥ 3 es un predictor independiente de supervivencia libre de recaídas.¹⁴ En cuanto a la cardiotoxicidad en mujeres con cáncer de mama, se ha encontrado una frecuencia de eventos del 15 %, con un mayor riesgo en pacientes de edad avanzada, aquellas con estadios metastásicos y en manejo con trastuzumab concomitante con doxorrubicina.¹⁵ Otros estudios han encontrado factores de riesgo adicionales tales como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) basal < 55 %, un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m², diabetes mellitus, y alta exposición acumulada de antracilinas.¹⁶

El objetivo principal de este estudio fue establecer la incidencia de reacciones adversas

hematológicas y cardíacas de grado 1 a 5 en mujeres de 18 a 80 años con cáncer de mama en estadios no metastásicos, durante el primer esquema de quimioterapia.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio cuantitativo, observacional, longitudinal y descriptivo de una cohorte de pacientes con cáncer de mama, con recolección retrospectiva de los datos. Se incluyeron mujeres con cáncer de mama diagnosticadas entre el 1.º de enero de 2021 y el 31 de diciembre de 2022, con edades entre los 18 a 80 años, en estadios no metastásicos al momento del diagnóstico y que recibieron quimioterapia neoadyuvante o adyuvante por primera vez en una clínica de cuarto nivel de complejidad en Bogotá D.C., Colombia. Se excluyeron pacientes con antecedentes de quimioterapia previa, diagnóstico de más de un cáncer (segundo primario), historia clínica incompleta o inconsistente y patrones histológicos que sugieran un origen diferente a las células de la glándula mamaria. Se realizó un cálculo de muestra basado en proporciones mediante el uso de la herramienta EPIDAT en su versión 3.1 de código abierto. Teniendo en cuenta el estudio de Magnuson et al.,¹³ el cual reporta una incidencia de reacciones hematológicas grado ≥ 3 en pacientes con cáncer de mama manejadas con quimioterapia del 25.8%, considerando una precisión absoluta del 5 % y un nivel de confianza del 95 %, se estimó una muestra de 295 participantes. Se utilizó un muestreo por conveniencia de las historias clínicas que cumplieron con los criterios de selección. Se realizó la búsqueda y lectura de la historia clínica electrónica de las pacientes identificadas en la institución. El seguimiento de las historias clínicas comenzó desde el momento del diagnóstico y finalizó tras la conclusión del primer esquema de quimioterapia. Antes de cada ciclo y al finalizar el esquema de quimioterapia, se

evaluaron los resultados de ecocardiogramas y hemogramas de IV generación tomados en la institución.

Se consideró como reacción adversa el momento en que se presentó el menor conteo celular, el nivel más bajo de hemoglobina o la menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), medida por ecocardiograma durante el seguimiento. Durante el período de seguimiento se evaluaron las reacciones adversas mediante el algoritmo de causalidad de las reacciones adversas de la OMS¹⁷ y los grados de severidad según lo propone la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Versión 5.0, publicada en el año 2017.¹⁸

Para las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas, previa prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, se midieron las medidas de tendencia central (media, mediana) y sus respectivas medidas de dispersión (desviaciones estándar [DS], rango intercuartílico [RIC]), según correspondiera. Se realizó un análisis bivariado para explorar posibles relaciones no causales para las variables dependientes (reacciones adversas a quimioterapia) e independientes de interés. Para las variables cualitativas independientes, se realizó la prueba de X^2 y solo en circunstancias necesarias se realizó la prueba de Fisher. Se desarrolló el cálculo de riesgo relativo (RR), asociado a inter-

valos de confianza al 95 %, así mismo se calcularon Hazard Ratio (HR). Cuando el valor p fue inferior al error alfa (5 %), se consideró una significancia estadística. Finalmente, se llevó a cabo el desarrollo de un análisis multivariado por medio de una regresión logística binaria expresada en Odds Ratios (OR), con el fin de controlar los efectos de otras variables explicativas, confusoras o de interacción en las posibles relaciones exploradas. Los datos fueron recolectados en un formato de Excel y posteriormente los resultados se analizaron en software Jamovi Versión 2.2 de código abierto.

Resultados

Tras revisar 562 historias clínicas, se incluyeron 295 historias clínicas de pacientes en el estudio. El promedio de edad fue de 50.5 años (DS 10.9 años). El 84.10 % de las pacientes procedía del área urbana y el 35.59 % eran casadas. En cuanto al grado de escolaridad, el 29.49 % solo tenía estudios de primaria. Con referencia a los datos clínicos, la mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 26.70 kg/m² (RIC 23.90 kg/m² -29.40 kg/m²), siendo la principal clasificación nutricional “sobrepeso”, con el 45.76 % de los casos. Los antecedentes médicos más frecuentemente reportados fueron hipertensión arterial, seguida por dislipidemia e hipotiroidismo (ver Tabla 1).

Tabla 1.

Descripción de variables clínicas y sociodemográficas de las pacientes

Variables/Categorías	Número de pacientes	Porcentaje	IC95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Edad años*	M= 50.5	DE= 10.9		
Procedencia				
Rural	47	15.90 %	12.20 %	20.50 %
Urbana	248	84.10 %	79.50 %	87.80 %
Régimen de aseguramiento				
Subsidiado	40	13.60 %	10.10 %	17.90 %
Contributivo	255	86.40 %	82.10 %	89.90 %
Estado civil				
Soltera	69	23.39 %	18.92 %	28.54 %
Casada	105	35.59 %	30.35 %	41.21 %
Unión libre	82	27.80 %	22.99 %	33.17 %
Separada	25	8.47 %	5.81 %	12.21 %
Viuda	7	2.37 %	1.15 %	4.82 %
Sin dato	7	2.37 %		
Escolaridad				
Primaria	87	29.49 %	24.58 %	34.93 %
Secundaria	80	27.12 %	22.36 %	32.46 %
Técnico o tecnólogo	37	12.54 %	9.24 %	16.81 %
Universitario	38	12.88 %	9.53 %	17.19 %
Posgrado o superior	8	2.71 %	1.38 %	5.26 %
Sin dato	45	15.25 %		
Condición laboral				
Empleada	114	38.64 %	33.27 %	44.31 %
Desempleada	52	17.63 %	13.70 %	22.38 %
Independiente	56	18.98 %	14.92 %	23.85 %
Pensionada	10	3.39 %	1.85 %	6.13 %
Jubilada sin pensión	51	17.29 %	13.40 %	22.02 %
Sin dato	12	4.07 %		
Índice de masa corporal (IMC)*	Me= 26.70 kg/m ²	RIC= 23.90 kg/m ² - 29.40 kg/m ²		
Estado nutricional				
Bajo peso	2	0.68 %	0.19 %	2.44 %
Normal	92	31.19 %	26.17 %	36.69 %
Sobrepeso	135	45.76 %	40.17 %	51.47 %
Obesidad	66	22.37 %	17.99 %	27.47 %
Antecedentes				
Hipertensión arterial	61	20.70 %	16.40 %	25.70 %

Variables/Categorías	Número de pacientes	Porcentaje	IC95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Dislipidemia	34	11.50 %	8.37 %	15.70 %
Hipotiroidismo	33	11.20 %	8.08 %	15.30 %
Diabetes mellitus	24	8.14 %	5.53 %	11.80 %
Tabaquismo activo	10	3.39 %	1.85 %	6.13 %
Enfermedad autoinmune	8	2.71 %	1.38 %	5.26 %
Enfermedad pulmonar crónica	4	1.36 %	0.53 %	3.43 %
Enfermedad coronaria	3	1.02 %	0.35 %	2.95 %
Infección por VIH	2	0.68 %	0.19 %	2.44 %
Trastorno hemorrágico	2	0.68 %	0.19 %	2.44 %
Arritmias cardíacas	2	0.68 %	0.19 %	2.44 %
Epilepsia	1	0.34 %	0.06 %	1.89 %
Enfermedad renal crónica	1	0.34 %	0.06 %	1.89 %
Eventos trombóticos venosos o arteriales	1	0.34 %	0.06 %	1.89 %
Trastorno hematológico no oncológico	1	0.34 %	0.06 %	1.89 %
Cardiopatía estructural no isquémica	1	0.34 %	0.06 %	1.89 %

Nota: M= Media; DE= Desviación Estándar; Me= Mediana; RIC= Rango Intercuartílico.

* Test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

En cuanto a los resultados relacionados con las características histopatológicas, el principal fue el patrón ductal, presente en el 88.81 % de los casos. Según la clasificación molecular, la mayor proporción de pacientes se encontró en

el Luminal B. Con relación al estadio clínico, el más frecuente este correspondió al estadio IIB con el 28.81 % (n= 85; IC95 % 23.94 %-34.23 %) (Ver Tabla 2).

Tabla 2.

Características histopatológicas y de estadificación de las pacientes con cáncer de mama

Variables/ Categorías	Número absoluto	Porcentaje	IC95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Patrón histológico				
Ductal	262	88.81 %	84.71 %	91.92 %
Lobulillar	15	5.08 %	3.11 %	8.22 %
Papilar	5	1.69 %	0.73 %	3.91 %
Apocrino	5	1.69 %	0.73 %	3.91 %
Mixto	3	1.02 %	0.35 %	2.95 %
Medular	2	0.68 %	0.19 %	2.44 %
Mucinoso	2	0.68 %	0.19 %	2.44 %
Metaplásico	1	0.34 %	0.06 %	1.89 %
Grado de diferenciación celular				
Grado 1	19	6.44 %	4.16 %	9.84 %
Grado 2	150	50.85 %	45.17 %	56.50 %
Grado 3	126	42.71 %	37.20 %	48.41 %
Receptor HER 2				
Positivo	95	32.20 %	27.10 %	37.70 %
Negativo	200	67.80 %	62.30 %	72.90 %
Receptor de estrógeno				
Positivo	210	71.20 %	65.80 %	76.10 %
Negativo	85	28.80 %	23.90 %	34.20 %
Receptor de progesterona				
Positivo	171	58.00 %	52.30 %	63.50 %
Negativo	124	42.00 %	36.50 %	47.70 %
KI-67*	Me=30.00 %	RIC= 20.00 %-60.00%		
0 % A 20 %	97	32.90 %	27.80 %	38.40 %
21 % A 100 %	198	67.10 %	61.60 %	72.20 %
Clasificación molecular				
Luminal A	35	11.86 %	8.66 %	16.10 %
Luminal B y HER 2 negativo	119	40.34 %	34.90 %	46.00 %
Luminal B y HER 2 positivo	60	20.34 %	16.10 %	25.30 %
Sobreexpresión de HER-2	35	11.86 %	8.66 %	16.10 %
Triple negativo	46	15.59 %	11.90 %	20.20 %

Variables/ Categorías	Número absoluto	Porcentaje	IC95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Estadio clínico				
IA	13	4.41 %	2.59 %	7.39 %
IB	4	1.36 %	0.53 %	3.43 %
IIA	71	24.07 %	19.54 %	29.26 %
IIB	85	28.81 %	23.94 %	34.23 %
IIIA	66	22.37 %	17.99 %	27.47 %
IIIB	47	15.93 %	12.20 %	20.54 %
IIIC	9	3.05 %	1.61 %	5.70 %

Nota: Me= Mediana; RIC= Rango Inter cuartílico.

* Test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

Con relación al tratamiento, la mayoría de los casos recibió manejo en el contexto de neoadyuvancia (n= 236; 80.00 %; IC 95 %: 75.10%-84.20%). En cuanto a los esquemas de quimioterapia administrados, el principal esquema correspondió a AC-T (ciclofosfamida y doxorubicina, seguido de paclitaxel), utilizado en el 51.19 % de los casos (n= 151; IC 95 %: 45.50 %-58.84%). Este fue seguido por el esquema AC-TH (ciclofosfamida y doxorubicina, seguido de paclitaxel y trastuzumab), aplicado en el 22.03% de los casos (n= 65; IC 95 %: 17.68 %-27.11 %). En general, el 86.80 % de los esquemas iniciaron con AC (doxorubicina y ciclofosfamida). Al realizar el análisis

por grupo farmacológico, los taxanos fueron los más administrados, con una proporción del 94.58 % (n= 279; IC 95 %: 91.37%-96.63%) de las pacientes, siendo paclitaxel el más frecuentemente utilizado. En cuanto al uso de pegfilgrastim, este fue empleado en el 78.60 % de las pacientes (n= 232; IC 95 %: 73.60 %-82.90%), y en el 72.20 % (n= 213; IC 95 %: 68.80 %-77.00 %) se utilizó desde el primer ciclo de quimioterapia. Con relación a pembrolizumab, se encontró este medicamento asociado a un esquema de quimioterapia en una paciente con enfermedad localmente avanzada triple negativo (ver Tabla 3).

Tabla 3.

Descripción de tratamiento de las pacientes

Variables / Categorías	Número absoluto	Porcentaje	IC95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Tipo de tratamiento				
Neoadyuvante	236	80.00 %	75.10 %	84.20 %
Adyuvante	59	20.00 %	15.80 %	24.90 %
Nombre de esquema de quimioterapia				
AC → T (ciclofosfamida + doxorubicina → paclitaxel)	151	51.19 %	45.50 %	56.84 %
AC → TH (ciclofosfamida + doxorubicina → paclitaxel + trastuzumab)	65	22.03 %	17.68 %	27.11 %
AC → TC (ciclofosfamida + doxorubicina → carboplatino + paclitaxel)	18	6.10 %	3.89 %	9.44 %
AC (ciclofosfamida + doxorubicina)	12	4.07 %	2.34 %	6.97 %
TC → AC (carboplatino + paclitaxel → ciclofosfamida doxorubicina)	8	2.71 %	1.38 %	5.26 %
Otros esquemas de quimioterapia	41	13.90 %	10.40 %	18.30 %
Taxano	279	94.58 %	91.37 %	96.63 %
Tipo de taxano				
Docetaxel	12	4.30 %	2.48 %	7.37 %
Paclitaxel	267	95.70 %	92.60 %	97.50 %
Antraciclina (doxorubicina)	271	91.86 %	88.18 %	94.50 %
Dosis acumulada de doxorubicina*	Me= 400 mg	RIC= 376 mg - 412 mg		
Ciclofosfamida	274	92.88 %	89.36 %	95.30 %
Platinos (carboplatino)	37	12.50 %	9.24 %	16.80 %
Medicamento Anti HER 2	91	30.80 %	25.90 %	36.30 %
Tipo de medicamento Anti HER 2				
Trastuzumab	77	84.60 %	75.80 %	90.60 %
Trastuzumab + pertuzumab	13	14.30 %	8.54 %	22.90 %
Pertuzumab	1	1.10 %	0.19 %	5.96 %
Pembrolizumab	1	0.34 %	0.06 %	1.89 %
Pegfilgrastrim	232	78.60 %	73.60 %	82.90 %
Pegfilgrastrim desde el primer ciclo de quimioterapia	213	72.20 %	66.80 %	77.00 %

Nota: Me= Mediana; RIC= Rango Intercuartílico.

* Test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

La incidencia de reacciones adversas hematológicas de cualquier grado de severidad fue del 94.24 % (n= 278; IC 95 %: 90.97 %-96.37 %). Con respecto a estas reacciones adversas hematológicas evaluadas, al menos una de grado 3 o

4 se presentó en el 31.20 % de los casos (n= 92; IC 95 %: 26.20 %-36.70 %). La descripción detallada de las reacciones adversas se encuentra en la Tabla 4.

Tabla 4.

Descripción de reacciones adversas evaluadas

Variables/Categorías	Número absoluto	Porcentaje	IC95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Reacción adversa hematológica	278	94.24%	90.97 %	96.37 %
Neutropenia febril	2	0.68%	0.19 %	2.44 %
Grado neutropenia febril				
Grado 3	2	100 %		
Casos de leucopenia	204	69.20 %	63.70 %	74.10 %
Valor leucopenia*	M= 2864/mm ³		DE= 983/mm ³	
Grado leucopenia				
Grado 1	101	49.50 %	42.70 %	56.30 %
Grado 2	62	30.40 %	24.50 %	37.00 %
Grado 3	32	15.70 %	11.30 %	21.30 %
Grado 4	9	4.40 %	2.34 %	8.17 %
Casos de neutropenia	218	73.90 %	68.60 %	78.60 %
Valor neutropenia*	M= 1312/mm ³		DE= 745/mm ³	
Grado neutropenia				
Grado 1	101	46.30 %	39.80 %	53.00 %
Grado 2	34	15.60 %	11.40 %	21.00 %
Grado 3	42	19.30 %	14.60 %	25.00 %
Grado 4	41	18.80 %	14.20 %	24.50 %
Casos de linfopenia	239	81.00 %	76.20 %	85.10 %
Valor linfopenia*	M= 940/mm ³		DE= 289/mm ³	
Grado linfopenia				
Grado 1	167	69.90 %	63.80 %	75.30 %
Grado 2	54	22.60 %	17.80 %	28.30 %
Grado 3	17	7.10 %	4.49 %	11.10 %
Grado 4	1	0.40 %	0.07 %	2.33 %
Casos de anemia	125	42.40 %	36.90 %	48.10 %
Valor de anemia*	M= 10.90 g/dl		DE= 0.84 g/dl	
Grado anemia				
Grado 1	113	90.40 %	84.00 %	94.40 %

Variables/Categorías	Número absoluto	Porcentaje	IC95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Grado 2	11	8.80 %	4.98 %	15.10 %
Grado 3	1	0.80 %	0.14 %	4.39 %
Casos de trombocitopenia	45	15.30 %	11.60 %	19.80 %
Valor de trombocitopenia*	M= 120.686/mm³	DE= 27.199/mm³		
Grado trombocitopenia				
Grado 1	42	93.33 %	82.10 %	97.70 %
Grado 2	2	4.44 %	1.23 %	14.80 %
Grado 3	1	2.22 %	0.39 %	11.60 %
Casos de cardiotoxicidad	26	8.81 %	6.09 %	12.60 %
Valor FEVI de cardiotoxicidad*	M= 59.00 %	RIC= (54.00 %-62.00 %)		
Grado cardiotoxicidad				
Grado 2	20	76.90 %	57.90 %	89.00 %
Grado 3	6	23.10 %	11.00 %	42.10 %

Nota: M= media; DE= Desviación Estándar.

* Test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

Neutropenia febril

La neutropenia febril se evidenció únicamente en dos casos (0.68 %; IC 95 %: 0.19 %-2.44 %), ambos clasificados como de grado 3 (ver Tabla 4). Al realizar la evaluación de causalidad mediante el algoritmo de la OMS, estas reacciones

se catalogaron como “probables” (ver Tabla 5). La mediana de tiempo hasta la aparición de la neutropenia febril fue de 60 días (RIC: 55 días-65 días) a partir del inicio de la quimioterapia. Aunque los casos ocurrieron durante esquemas terapéuticos distintos, en ambos se presentó la reacción adversa durante la administración de paclitaxel.

Tabla 5.

Evaluación de reacciones adversas según algoritmo de causalidad de la OMS

Evaluación de causalidad	Neutropenia febril	Leucopenia	Neutropenia	Linfopenia	Anemia	Trombocitopenia	Cardiotoxicidad
Probable	2 100 %	138 67.65 %	147 67.44 %	152 63.60 %	83 66.40 %	27 60.00 %	11 42.30 %
Posible	0	66 32.35 %	71 32.56 %	87 36.40 %	42 33.60 %	18 40.00 %	15 57.70 %

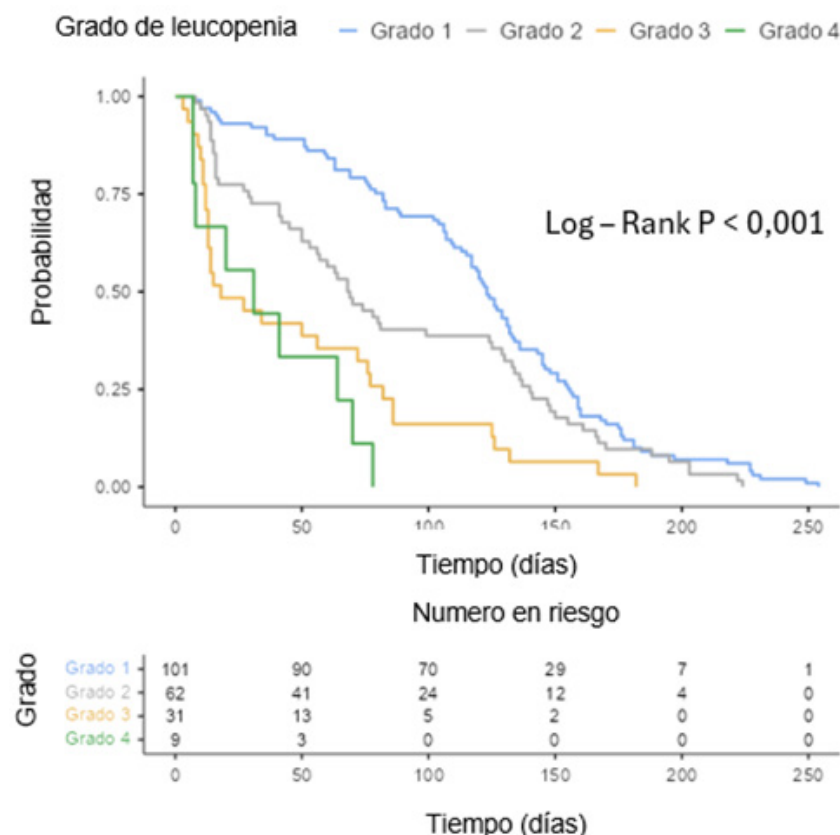
Leucopenia

La leucopenia se manifestó en el 69.20 % de las pacientes, siendo el grado 1 el más frecuente (ver Tabla 4). La media del conteo de leucocitos previa a la quimioterapia fue de $7.053/\text{mm}^3$ (DS: $1.792/\text{mm}^3$) y, en los casos de toxicidad, la media descendió a $2.864/\text{mm}^3$ (DS: $983/\text{mm}^3$). Según la clasificación de causalidad de la OMS, la mayoría de los casos se catalogaron como “probables” (ver Tabla 5). La mediana de tiempo hasta el evento fue de 88 días (RIC: 40 días-142 días). Al realizar la evaluación del tiempo hasta la aparición del evento según su clasificación de severidad, la Figura 1 evidencia que la mediana

de tiempo de grado 4 y grado 3 es significativamente menor que para grado 1, con un aumento en el riesgo (grado 3: HR 3.05 [IC 95 %: 2.02-4.62; $p < 0.001$] y grado 4: HR 5.48 [IC 95 %: 2.69-11.17; $p < 0.001$]). Tras realizar un análisis multivariado sobre la leucopenia de grado ≥ 3 , se demostró que las pacientes con función hepática alterada, evidenciada por ALT elevada (OR 5.04 [IC 95 %: 1.05-24.15]) y bilirrubina total elevada (OR 5.53 [IC 95 %: 1.31-23.35]) previo al inicio de la quimioterapia, se relacionaron con un mayor riesgo de estas reacciones. Por el contrario, las pacientes con estado nutricional clasificado como obesidad se relacionaron con un menor riesgo ante dicha reacción adversa (OR 0.44 [IC 95 %: 0.24-0.81]).

Figura 1.

Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta la aparición de leucopenia según el grado de severidad.



Nota: la mediana de tiempo hasta el evento fue de 123 días para el grado 1, 68 días para el grado 2, 18 días para el grado 3 y 31 días para el grado 4. Estos resultados se relacionaron con un aumento en el riesgo, medido por el Hazard Ratio (HR).

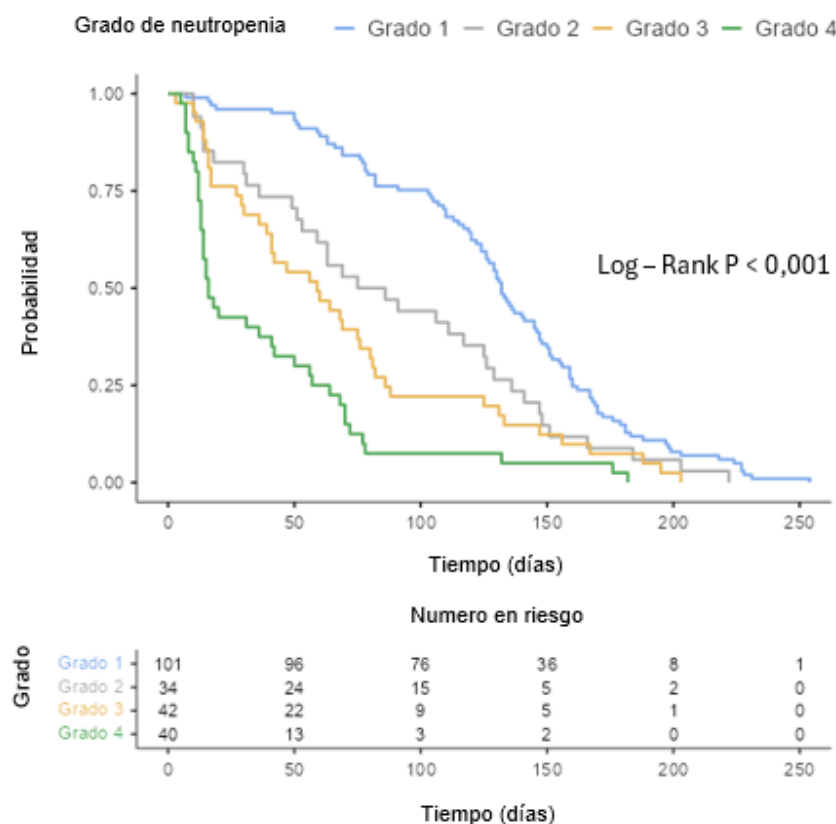
Neutropenia

La neutropenia se encontró en el 73.60 % de las pacientes, siendo el grado 1 de severidad el más frecuente (ver Tabla 4). Según la clasificación de causalidad de la OMS, la mayoría de los casos se catalogaron como “probables” (ver Tabla 5). La media del conteo de neutrófilos antes de la quimioterapia fue de 4.138/mm³ (DS 1.398/mm³), mientras que en los casos con neutropenia por toxicidad fue de 1.312/mm³ (DS 745/mm³). La mediana de tiempo hasta la aparición de neutropenia fue de 82 días (RIC 41 días-146 días). Al comparar el tiempo hasta la aparición

de neutropenia según el grado de severidad, se evidencia en la Figura 2 que la mediana de tiempo para la aparición de neutropenia de grado 4 y grado 3 es menor que para grado 1, con un aumento en el riesgo (grado 3: HR 2.26 [IC95 % 1.56-3.28; p <0.001] y grado 4: HR 4.62 [IC95 % 3.14-6.79; p <0.001]). Tras realizar un análisis multivariado de las neutropenias de grado ≥3, se logró establecer que el uso de pegfilgrastim se relacionó con un menor riesgo (OR 0.323 [IC95 % 0.151-0.690]), siendo este efecto aún mayor cuando el uso de pegfilgrastim se inició desde el primer ciclo del esquema de quimioterapia (OR 0.285 [IC95 % 0.155-0.524]).

Figura 2.

Curvas Kaplan-Meier del tiempo hasta la aparición de neutropenia según el grado de severidad.



Nota: la mediana de tiempo hasta el evento fue de 132 días para el grado 1, 80 días para el grado 2, 57 días para el grado 3 y 16 días para el grado 4. Estos resultados indican un aumento en el riesgo de neutropenia severa, reflejado en los valores de Hazard Ratio (HR) para los grados 3 y 4.

Linfopenia

La linfopenia se observó en el 80.70 % de los pacientes, siendo el grado 1 el más frecuente (ver Tabla 4). Según la clasificación de causalidad de la OMS, la mayoría de las reacciones adversas se catalogaron como “probable” (ver Tabla 5). La media del conteo de linfocitos en las pacientes al inicio de la quimioterapia fue de $2.171/\text{mm}^3$ (DS $680/\text{mm}^3$), mientras que la media del conteo en los casos de linfopenia por toxicidad fue de $940/\text{mm}^3$ (DS $289/\text{mm}^3$). La mediana de tiempo hasta la aparición de linfopenia fue de 95 días (RIC 63 días-129 días). Al evaluar el tiempo hasta la aparición de la linfopenia según su severidad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El análisis multivariado mostró que la linfopenia previa al inicio de la quimioterapia se relacionó con un mayor riesgo de esta reacción adversa (OR 4.39; IC95 % 1.01-19.27). Al realizar un análisis específico para linfopenia de grado ≥ 3 , se encontró que el antecedente de dislipidemia (OR 8.40; IC95 % 2.14-32.88), la linfopenia previa al inicio de la quimioterapia (OR 10.63; IC95 % 3.26-34.57) y la bilirrubina total elevada (OR 7.4; IC95 % 1.4-39.9) se relacionaron con un mayor riesgo de linfopenia de mayor severidad.

Anemia

La anemia se presentó en el 42.4 % de las pacientes, siendo la mayoría de los casos clasificados como grado 1 (ver Tabla 4). Según la clasificación de causalidad de la OMS, la mayoría de los casos se catalogaron como “probables” (ver Tabla 5). Antes del tratamiento, la media de hemoglobina fue de 14.40 g/dl (DS 1.19 g/dl), mientras que en los casos de anemia por toxicidad, el nivel promedio fue de 10.9 g/dl (DS 8.4 g/dl). La mediana de tiempo hasta la aparición de anemia fue de 93 días (RIC 63 días-137 días). Al evaluar el tiempo de aparición de la anemia según el grado de severidad, se evidenció que no hay diferencias estadísticamente significativas. El análisis multivariado demostró que

tener anemia antes del inicio de la quimioterapia (OR 5.48; IC95 % 1.08-27.79) se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar anemia tras la quimioterapia.

Trombocitopenia

La trombocitopenia se presentó en el 15.30 % de los casos, siendo la mayoría de ellos clasificados como grado 1 de severidad (ver Tabla 4). Según la clasificación de causalidad de la OMS, la mayoría de las reacciones de trombocitopenia se catalogaron como “probables” (ver Tabla 5). El conteo plaquetario promedio antes del tratamiento fue de $277.575/\text{mm}^3$ (DS $65.406/\text{mm}^3$), mientras que el promedio de plaquetas en los casos de toxicidad fue de $120.686/\text{mm}^3$ (DS $27.199/\text{mm}^3$). La mediana de tiempo hasta la aparición de trombocitopenia fue de 70 días (RIC 31 días-154 días). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta el evento según el grado de severidad. El análisis multivariado evidenció una relación de mayor riesgo con el antecedente de dislipidemia (OR 3.26; IC95 % 1.11-9.56) y niveles alterados de bilirrubina total antes del inicio del tratamiento (OR 12.16; IC95 % 2.60-56.79).

Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad se encontró en un 8.80 % de los casos ($n=26$; IC95 % 6.00 %-12.60 %), siendo la mayoría de ellos clasificados como grado 2 (ver Tabla 4). Según la evaluación de causalidad utilizando la escala de la OMS, la mayoría de los casos se catalogaron como “posibles” (ver Tabla 5). La mediana de la FEVI antes del tratamiento fue de 64.00 % (RIC 60.00 %-68.00 %), mientras que en los casos que presentaron cardiotoxicidad, la mediana de la FEVI fue de 59 % (RIC 54.00 %-62.00 %). El análisis multivariado reveló que el antecedente de enfermedad coronaria (OR 142.85; IC95 % 1.48-13746.7) y el uso de un medicamento contra el receptor HER 2 (OR 14.78; IC95 % 4.67-46.78) se relacionaron con un aumento en el riesgo de cardiotoxicidad.

Durante el seguimiento, dos pacientes (0.67 %) suspendieron de forma prematura la quimioterapia debido a la cardiotoxicidad.

Discusión

Las reacciones adversas a la quimioterapia son comunes en pacientes con cáncer de mama debido a sus efectos en células no neoplásicas. Por ello, estas pacientes requieren una monitorización constante por parte del equipo de salud antes de cada ciclo de quimioterapia. Es esencial que el equipo tratante tenga un conocimiento integral de cada paciente, ya que una evaluación de los riesgos particulares puede reducir las hospitalizaciones, retrasos en los ciclos de quimioterapia o suspensiones prematuras, factores que pueden afectar el pronóstico y la calidad de vida de las pacientes.⁶

En este estudio se observó que más del 90 % de las pacientes presentó reacciones adversas hematológicas, con un 31 % de casos de severidad grado 3 y 4, comparable a estudios previos como los de Magnuson *et al.*¹³ y Nguyen *et al.*¹⁹ En cuanto a la cardiotoxicidad, se reportó una incidencia del 8.80 %, menor al 15 % mencionado por Cho *et al.*,¹⁵ lo cual podría deberse a diferencias en los periodos de seguimiento y a los esquemas de quimioterapia evaluados.

El uso de pegfilgrastrim no fue universal en los esquemas de agentes citotóxicos administrados, y aproximadamente una quinta parte de las pacientes no recibió este medicamento. Su uso disminuyó el riesgo de neutropenia \geq grado 3, este resultado se relaciona a lo mencionado en otros estudios en donde pegfilgrastrim se relacionó a una menor proporción de retrasos en el tratamiento a causa de neutropenia.²⁰ Por ello, los resultados del presente estudio resaltan la importancia del uso de pegfilgrastrim profiláctico, basado en el cumplimiento de las recomendaciones dadas por la Sociedad

Europea de Oncología Médica (*European Society for Medical Oncology ESMO*).²¹

Las reacciones adversas hematológicas \geq grado 3 fueron más frecuentes en leucopenias y neutropenias y menos comunes en anemia y trombocitopenia. La mediana de tiempo hasta la aparición de estas reacciones fue cercana a los tres meses desde el inicio de la quimioterapia, siendo más tempranas para leucopenia y neutropenia de mayor gravedad. Lo anterior puede deberse a un mayor compromiso a nivel de la médula ósea de los precursores celulares,²² lo cual implica una mayor supervisión y control por parte del equipo de salud durante los primeros meses de tratamiento. Por otro lado, la neutropenia febril se presentó en menos del 1 % de los casos, generalmente durante la administración de taxanos. Esta información es concordante con la literatura que reporta una frecuencia menor al 2 %, y el mayor riesgo se encuentra en los esquemas de tratamiento que incluyen taxano tipo docetaxel.²³

Es crucial establecer el estado de la paciente antes de iniciar la quimioterapia mediante listas de chequeo, considerando parámetros como los conteos celulares, nivel de hemoglobina y porcentaje de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). Estos hallazgos han sido demostrados en otros estudios, donde valores más bajos de hemoglobina se relacionan con una mayor incidencia de anemia por toxicidad de la quimioterapia.^{13,20} Asimismo, las pruebas de función hepática previas a la quimioterapia deben ser evaluadas debido a su relación con un mayor riesgo de aparición de reacciones adversas, lo cual puede estar relacionado con el compromiso en la farmacocinética de los medicamentos quimioterapéuticos y los cambios en el metabolismo.

En el estudio se observó que el 68.13 % de las pacientes presentaba sobrepeso u obesidad, asimismo, se encontró que la obesidad se relacionaba con un menor riesgo de leucopenia,

posiblemente debido a la reducción empírica de la dosis en pacientes obesas (también conocida como “limitación de dosis”).²⁴ Además, la obesidad puede afectar la farmacocinética de la quimioterapia, alterando la exposición al fármaco por el aumento en la cantidad de grasa y cambios en el flujo sanguíneo, volumen de distribución y aclaramiento.¹⁴ Esto subraya la necesidad de investigar con mayor profundidad sobre los perfiles farmacocinéticos en pacientes obesas. También se observó que la dislipidemia se relacionó con mayor riesgo de trombocitopenia y linfopenia ≥ 3 , probablemente debido a interacciones farmacológicas entre estatinas y taxanos, que aumentan la concentración plasmática de paclitaxel, dado que este último se cataliza mediante isoenzimas CYP3A4.²⁵

En cuanto a la cardiotoxicidad, se halló que la enfermedad coronaria y el uso de medicamentos contra el receptor HER2 estuvieron relacionados con su aparición, lo cual ya ha sido documentado en otros estudios.¹⁵ Esta toxicidad obligó a que dos pacientes suspendieran prematuramente la quimioterapia, afectando negativamente su pronóstico. Esto refuerza la recomendación de la guía europea de cardiología de realizar una estratificación de riesgo previo al inicio del tratamiento quimioterapéutico, a través de estudios como ecocardiograma, electrocardiograma y biomarcadores según el riesgo. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología recomienda un ecocardiograma basal antes de iniciar quimioterapia con antraciclinas y otro en los doce meses posteriores. En pacientes de alto riesgo, se sugiere un ecocardiograma cada dos ciclos y a los tres meses de finalizar el tratamiento, junto con biomarcadores. Para terapias dirigidas al HER-2, como trastuzumab, se recomienda un ecocardiograma basal, seguido de controles cada tres meses y durante el primer año tras finalizar el tratamiento.²⁶

Este estudio ofrece una comprensión detallada del comportamiento de las reacciones adversas en mujeres con cáncer de mama en Colombia. Proporciona información sobre las características y tiempos de aparición de las reacciones adversas, y destaca situaciones clínicas que deben ser consideradas por el equipo de salud para gestionar riesgos e intervenir oportunamente.

Las limitaciones del presente estudio se deben a su realización en una única institución, lo que podría introducir sesgos al no incluir población de otras áreas geográficas o instituciones. Además, hubo información sociodemográfica incompleta para algunas pacientes. Por otro lado, ya que una parte importante de la población se encontraba en sobrepeso u obesidad, esto podía generar limitaciones técnicas en la obtención e interpretación de imágenes ecocardiográficas.²⁷ La falta de ecocardiogramas posteriores a la quimioterapia en algunas pacientes y la no utilización de otros métodos para evaluar cardiotoxicidad, pueden haber llevado a un subdiagnóstico de esta reacción adversa.

Conclusiones

En conclusión, una evaluación integral y un seguimiento continuo de las pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia, son indispensables en la gestión del riesgo relacionado con las reacciones adversas secundarias al tratamiento. Esto es fundamental para evitar retrasos en la aplicación de los ciclos de quimioterapia, suspensiones prematuras u hospitalizaciones para controlar estos efectos, las cuales podrían comprometer el pronóstico de las pacientes.

Identificar a las pacientes con mayor riesgo antes de la quimioterapia, utilizando sus características clínicas y sociodemográficas, puede tener un impacto clínico significativo y reducir los costos asociados a la atención en salud. Es crucial proporcionar información clara y detallada a las pacientes sobre las reacciones adversas de cada esquema quimioterapéutico y asegurar una adecuada intervención ante los riesgos evidentes en la evaluación individual de cada paciente.

Aspectos éticos

Protección de personas y animales: el autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos: el autor declara que ha seguido los protocolos de protección de datos personales de las pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: el autor ha obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos. El consentimiento informado de las pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Agradecimientos

A la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) por el apoyo brindado en el desarrollo del trabajo.

Fuente de financiación

Esta investigación no recibió ninguna financiación específica de agencias del sector público, comercial o con fines de lucro.

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés.

Biografía del autor

Andrés David Díaz Portilla, Médico Especialista en Epidemiología, MSc en Farmacología Clínica.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021;71(3):209-49. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2024;35(2):159-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>
3. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2020;50(3):225-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>
4. Paci A, Veal G, Bardin C, Levêque D, Widmer N, Beijnen J, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1 - Cytotoxics. *Eur J Cancer* [Internet]. 2014;50(12):2010-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.04.014>
5. Chopra D, Rehan HS, Sharma V, Mishra R. Chemotherapy-induced adverse drug reactions in oncology patients: A prospective observational survey. *Indian J Med Paediatr Oncol* [Internet]. 2016;37(1):42-6. Disponible

- en: <https://doi.org/10.4103/0971-5851.177015>
6. Prieto-Callejero B, Rivera F, Fagundo-Rivera J, Romero A, Romero-Martín M, Gómez-Salgado J, et al. Relationship between chemotherapy-induced adverse reactions and health-related quality of life in patients with breast cancer. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020;99(33):e21695. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021695>
 7. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and Cost of Chemotherapy-Related Serious Adverse Effects in a Population Sample of Women With Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2006;98(16):1108-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJJ305>
 8. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, Defelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. *Cancer* [Internet]. 2012;118(13):3377-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.26646>
 9. Zanuso V, Fregoni V, Gervaso L. Side effects of adjuvant chemotherapy and their impact on outcome in elderly breast cancer patients: a cohort study. *Futur Sci OA* [Internet]. 2020;6(9). Disponible en: <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0076>
 10. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in nodepositive breast cancer. *NEJM* [Internet]. 1995;332(14):1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199504063321401>
 11. Veitch Z, Khan OF, Tilley D, Tang PA, Ribnikar D, Stewart DA, et al. Impact of cumulative chemotherapy dose on survival with adjuvant FEC-D chemotherapy for breast cancer. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2019;17(8):957-67. Disponible en: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.7286>
 12. Anjum F, Razvi N, Saeed U. Effects of Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Natl J Heal Sci* [Internet]. 2017;2(2):67-74. Disponible en: <https://doi.org/10.21089/njhs.22.0067>
 13. Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, et al. Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(6):608-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02063>
 14. Abraham JE, Hiller L, Dorling L, Vallier AL, Dunn J, Bowden S, et al. A nested cohort study of 6,248 early breast cancer patients treated in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy trials investigating the prognostic value of chemotherapy-related toxicities. *BMC Med* [Internet]. 2015;13(1):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0547-5>
 15. Cho H, Lee S, Sim SH, Park IH, Lee KS, Kwak MH, et al. Cumulative incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity during a 2-year follow-up period in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020;182(2):333-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05703-5>
 16. Eiger D, Pondé NF, Agbor-Tarh D, Moreno-Aspitia A, Piccart M, Hilbers FS, et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. *Br J Cancer* [Internet]. 2020;122(10):1453-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0786-x>
 17. Hire RC, Kinage PJ, Gaikwad NN. Review Article Causality Assessment in Pharmacovigilance: A Step Towards Quality Care. *Sch J Appl Med Sci* [Internet]. 2013;1(5):386-

92. Disponible en: <https://doi.org/10.36347/sjams.2013.v01i05.008>
18. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2017. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
19. Nguyen SM, Pham AT, Nguyen LM, Cai H, Tran T V., Shu XO, et al. Chemotherapy-Induced Toxicities and Their Associations with Clinical and Non-Clinical Factors among Breast Cancer Patients in Vietnam. *Curr Oncol* [Internet]. 2022;29(11):8269-84. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/curroncol29110653>
20. Gadisa DA, Assefa M, Tefera GM, Yimer G. Patterns of Anthracycline-Based Chemotherapy-Induced Adverse Drug Reactions and Their Impact on Relative Dose Intensity among Women with Breast Cancer in Ethiopia: A Prospective Observational Study. *J Oncol* [Internet]. 2020;2020:1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/2636514>
21. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* [Internet]. 2010;21(SUPPL. 5):v248-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq195>
22. Gao A, Zhang L, Zhong D. Chemotherapy-induced thrombocytopenia: literature review. *Discov Oncol* [Internet]. 2023;14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12672-023-00616-3>
23. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33(28):3199-212. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488>
24. Carroll J, Protani M, Walpole E, Martin JH. Effect of obesity on toxicity in women treated with adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: A systematic review. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2012;136(2):323-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/S10549-012-2213-3>
25. Drug Interactions results - Paclitaxel [Internet]. Micromedex. Disponible en: <https://www-micromedexsolutions-com.fucsalud.basesdedatosezproxy.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>
26. Pudil R, Danzig V, Veselý J, Málek F, Táborský M, Elbl L, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Cor Vasa* [Internet]. 2023;65(2):350-434. Disponible en: <https://doi.org/10.33678/cor.2023.032>
27. Singh M, Sethi A, Mishra AK, Subrayappa NK, Stapleton DD, Pellikka PA. Echocardiographic Imaging Challenges in Obesity: Guideline Recommendations and Limitations of Adjusting to Body Size. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020;9(2):1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014609>