
Multimed 2022; 26(3): e2429

Mayo - Junio

Artículo original

Factores de riesgo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama

Risk factors for early cardiotoxicity due to chemotherapy in patients with breast
cancer

Fatores de risco para cardiotoxicidade precoce por quimioterapia em pacientes
com câncer de mama

Julio Alberto Pérez Domínguez^{1*}  <https://orcid.org/0000-0002-6626-0484>

Marian Maité Rodríguez Peña¹  <https://orcid.org/0000-0003-0819-0657>

Maidelín Rodríguez Reyes¹  <https://orcid.org/0000-0002-7888-1704>

Lisett Leblanch Pérez¹  <https://orcid.org/0000-0002-8749-5688>

Alberto Pérez Oliva¹  <https://orcid.org/0000-0002-4686-0474>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital General Provincial “Carlos Manuel de Céspedes.” Bayamo. Granma, Cuba.

* Autor para la correspondencia. E-mail: jualped.grm@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la quimioterapia triplica el riesgo de toxicidad miocárdica. Junto con las segundas neoplasias, es la causa más frecuente de mortalidad en pacientes con cáncer de mama con larga supervivencia.

Objetivo: identificar los factores de riesgo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama



Métodos: se realizó un estudio longitudinal prospectivo de cohorte única, con 224 pacientes portadoras de cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia seguidas en consulta de cardio-oncología de la policlínica de especialidades del Hospital Provincial General "Carlos Manuel de Céspedes", Bayamo, Granma, Cuba, en el periodo comprendido entre 15 de enero de 2019 a 23 marzo de 2021. Los predictores independientes de cardiotoxicidad se obtuvieron usando regresión logística multivariable.

Resultados: la prevalencia de cardiotoxicidad fue de 19,2 % con edad media de 60,4 años, desviación estándar 12,7; hipertensión arterial, dislipidemia y otros marcadores de riesgo para enfermedades cardiovasculares como diabetes mellitus (riesgo relativo 2,8), cardiopatía hipertensiva (riesgo relativo 7,8), hipertrofia ventricular izquierda (riesgo relativo 3,3) y grasa epicárdica mayor de 6 mm, fueron variables relacionadas significativamente al riesgo de cardiotoxicidad.

Conclusiones: cardiopatía hipertensiva, hipertrofia ventricular izquierda, diabetes mellitus, edad igual o mayor de 65 años y dislipidemia, incrementaron el riesgo de aparición de cardiotoxicidad y se relacionaron significativamente con ella, por tanto, resultaron ser factores de riesgo con influencia independiente sobre la cardiotoxicidad. Los resultados obtenidos nos permiten proyectar estudios de predicción de desarrollo y reversibilidad de cardiotoxicidad en pacientes de alto riesgo que reciban tratamientos cardioprotectores.

Palabras claves: Cardio-oncología; Cardiotoxicidad; Quimioterapia; Insuficiencia cardiaca.

ABSTRACT

Introduction: chemotherapy triples the risk of myocardial toxicity. Along with second neoplasms, it is the most frequent cause of mortality in long-surviving breast cancer patients.

Objective: to identify the risk factors for early cardiotoxicity due to chemotherapy in patients with breast cancer.

Methods: a prospective longitudinal study of a single cohort was carried out, with 224 patients with breast cancer undergoing chemotherapy treatment followed up in the cardio-oncology consultation of the specialties polyclinic at the General Provincial Hospital "Carlos Manuel de



Céspedes." Bayamo. Granma, Cuba in the period from January 15, 2019 to March 23, 2021. Independent predictors of cardiotoxicity were obtained using multivariate logistic regression.

Results: the prevalence of cardiotoxicity was 19.2% with a mean age of 60.4 years, standard deviation 12.7; arterial hypertension, dyslipidemia and other risk markers for cardiovascular diseases such as diabetes mellitus (relative risk 2.8), hypertensive heart disease (relative risk 7.8), left ventricular hypertrophy (relative risk 3.3) and epicardial fat greater than 6 mm, were variables significantly related to the risk of cardiotoxicity.

Conclusions: hypertensive heart disease left ventricular hypertrophy, Diabetes Mellitus, age ≥ 65 years and dyslipidemia increased the risk of cardiotoxicity and were significantly related to it, therefore, they turned out to be risk factors with independent influence on cardiotoxicity. The results obtained allow us to plan studies to predict the development and reversibility of cardiotoxicity in high-risk patients receiving cardioprotective treatments.

Keywords: Cardio-oncology; Cardiotoxicity; Chemotherapy; Heart failure.

RESUMO

Introdução: a quimioterapia triplica o risco de toxicidade miocárdica. Juntamente com as segundas neoplasias, é a causa mais frequente de mortalidade em pacientes com câncer de mama de longa sobrevivida.

Objetivo: identificar os fatores de risco para cardiotoxicidade precoce por quimioterapia em pacientes com câncer de mama.

Métodos: foi realizado um estudo longitudinal prospectivo de coorte única, com 224 pacientes com câncer de mama em tratamento com quimioterapia acompanhadas na consulta de cardio-oncologia da policlínica de especialidades do Hospital Geral Provincial "Carlos Manuel de Céspedes", Bayamo, Granma, Cuba, no período de 15 de janeiro de 2019 a 23 de março de 2021. Os preditores independentes de cardiotoxicidade foram obtidos por meio de regressão logística multivariada.

Resultados: a prevalência de cardiotoxicidade foi de 19,2% com média de idade de 60,4 anos, desvio padrão de 12,7; hipertensão arterial, dislipidemia e outros marcadores de risco para



doenças cardiovasculares como diabetes mellitus (risco relativo 2,8), cardiopatia hipertensiva (risco relativo 7,8), hipertrofia ventricular esquerda (risco relativo 3,3) e gordura epicárdica maior que 6 mm, foram variáveis significativamente relacionadas ao risco de cardiotoxicidade.

Conclusões: cardiopatia hipertensiva, hipertrofia ventricular esquerda, diabetes mellitus, idade ≥ 65 anos e dislipidemia aumentaram o risco de cardiotoxicidade e estiveram significativamente relacionados a ela, portanto, revelaram-se fatores de risco com influencia independente na cardiotoxicidade. Os resultados obtidos permitem planejar estudos para prever o desenvolvimento e a reversibilidade da cardiotoxicidade em pacientes de alto risco recebendo tratamentos cardioprotetores.

Palavras-chave: Cardio-oncologia; Cardiotoxicidade; Quimioterapia; Insuficiência cardíaca.

Recibido: 31/5/2021

Aprobado: 18/5/2022

Introducción

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares son las dos principales causas de mortalidad a nivel mundial, lo que representa el 46,1 % de las muertes en todo el mundo. ⁽¹⁾ Para 2026 se espera que haya más de 20 millones de sobrevivientes de cáncer solo en EE. UU ^(2,3) y en Europa, ^(4,5) aproximadamente 3 millones de pacientes con cáncer sobreviven cada año, lo que significa que hay un gran número de pacientes en riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento. ⁽⁶⁾

En Cuba durante el año 2019 se reportaron 25035 defunciones por cáncer con una tasa de fallecimiento de 223 x 100000 habitantes, segunda causa de mortalidad, solamente superada por las enfermedades del corazón con una tasa de muerte justada a la edad de 110,7; en ese sentido, la mortalidad del cáncer de mama representó la segunda causa de muerte por



neoplasias malignas en este periodo, solo superado por el pulmón aportando 1718 fallecimientos y una tasa de muerte ajustada a la edad de 39, 5. ⁽⁷⁾

La cardiotoxicidad (CTx) por quimioterapia (QTP) es un problema clínico creciente y constituye junto con la aparición de una segunda neoplasia, la causa más frecuente de mortalidad en pacientes con cáncer de mama con larga supervivencia. ⁽⁷⁻¹⁰⁾

La cardiotoxicidad se define como la miocardiopatía provocada por la exposición a drogas quimioterápicas o radioterapia mediastinal generando falla cardíaca con disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, enfermedad tromboembólica y pericárdica, hipertensión arterial, isquemia miocárdica, arritmias cardíacas y vasoespasmo coronario.

Es un término general que define la toxicidad que afecta de forma directa las estructuras cardíacas o indirectamente a través de los estados trombogénicos y las alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo. Si bien es una complicación reconocida, su frecuencia es sumamente variable y depende de varios aspectos: tipo de fármaco, dosis inicial y acumulada, asociación con irradiación mediastinal y factores de riesgo propios del paciente a la cardiotoxicidad (edad, sexo, enfermedad cardiovascular previa). ^(3-5,7-9) La CTx precoz se refiere a la afección cardíaca que aparece en el primer año después de cumplir el tratamiento anti neoplásico.

Se estima que más del 20 % de los pacientes suspenden o posponen su tratamiento a causa de la cardiotoxicidad con el consiguiente aumento en el riesgo de mortalidad oncológica. ^(3,8) En ese contexto, la quimioterapia triplica el riesgo de toxicidad miocárdica. Uno de cada tres pacientes desarrolla alteraciones sub-clínicas que, manejadas de forma adecuada, evitan la progresión a disfunción ventricular severa o a insuficiencia cardíaca clínica; se trata de las dos principales condiciones que hay que evitar, porque aumentan de forma importante la mortalidad de estos pacientes. ^(1, 2,4)

Existen insuficiencias en la predicción de la cardiotoxicidad por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama en las que inciden factores de riesgo asociados, por lo que se requiere profundizar en las investigaciones dirigidas a lograr una mejor comprensión del efecto agudo de la QTP sobre la función cardiovascular y las formas de mitigar estos efectos pues cuando el

diagnóstico es tardío, las posibilidades de reversibilidad se reducen drásticamente. ⁽¹¹⁾ Por tanto, la presente investigación se realizó con el objetivo de identificar los factores de riesgo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.

Métodos

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo de cohorte única, con 224 pacientes portadoras de cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia seguidas en consulta de cardiología de la policlínica de especialidades del Hospital Provincial General “Carlos Manuel de Céspedes”, Bayamo, Granma, Cuba, en el periodo comprendido entre 15 de enero de 2019 a 23 marzo de 2021.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes mujeres de 18 años o más de edad, con cáncer de mama sometidos a tratamiento con citostáticos cardiotóxicos Antraciclinas (Doxorribicina) + Taxanos (Paclitaxel o Docetaxel) después de intervenidos quirúrgicamente y que dieron su consentimiento para la participación en el estudio.

Criterios de exclusión

Se excluyeron de la investigación los pacientes con antecedentes de cardiopatía congénita, valvular, isquémica o hipertensiva grado III o IV. Asimismo, se desestimaron las pacientes con enfermedades sistémicas que por su evolución natural o por el empleo de diversos fármacos en su tratamiento pudieran ocasionar cardiopatía estructural tales como: enfermedades tiroideas, enfermedades inflamatorias crónicas intestinales, del colágeno o cualquier otra enfermedad que por sus características probablemente ocasionarían cardiopatía.

Trayectoria típica



A cada paciente se le realizó en la entrevista inicial, interrogatorio y examen físico detallados para buscar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca; así como hemoquímica (glicemia, creatinina, colesterol total, HDL-c, triglicéridos) y electrocardiograma registrando cualquier variación de la normalidad electrocardiográfica haciendo especial énfasis en la elevación o descenso del segmento ST y en la relación del intervalo QT/QTc (*Bazett QTc=Q-T/VR-R*). Se realizó ecocardiograma antes y durante el tratamiento, a los 3, 6 y a los 12 meses posterior a la quimioterapia para detectar cualquier alteración de la función sistodiastólica con respecto al estudio basal.

Variable dependiente

Falla cardiaca por Cardiotoxicidad (*Cardiac Review and Evaluation Committee*)⁽¹²⁾ diagnosticada por:

- ✓ Disminución de al menos el 5 % de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con valores menores al 55 % con signos o síntomas de la falla cardiaca.
- ✓ Disminución de al menos el 10 % en la FEVI con valores menores del 55 % sin la presencia de signos o síntomas.

Cada evaluación individual concluyó cuando el paciente desarrolló cardiotoxicidad o al concluir un año de estudio en pacientes que no desarrollen.

Variables independientes

Edad (< de 65 años / ≥ 65 años (expuestos), hipertensión arterial HTA (no/si expuestos), diabetes mellitus DM (no/si expuestos), obesidad (IMC > 29,9 kg/m²) (no/si expuestos), dislipidemia (no/si expuestos), tabaquismo (fumadores/no fumadores expuestos), fibrilación auricular (no/si expuestos) y comorbilidad (no/si expuestos considerando así al asma bronquial, EPOC, enfermedad renal crónica, epilepsia e hipotiroidismo).



Se consideró dislipidemia según los valores de referencias de hemoquímica, la elevación de: colesterol total: > 5.2 mmol/L, hipercolesterolemia o Triglicéridos > 1.88 mmol/L, hipertrigliceridemia.

Variables electrocardiográficas

Prolongación del intervalo Q-Tc. ≥ 460 mseg

Variables ecocardiográficas

- ✓ Función sistólica del VI: fracción de eyección ventricular (FEVI) mediante el método de Simpson modificado, Volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (VDFVI) VR: (67-155 ml) y volumen sistólico (VS). VR: (>50 ml)
- ✓ Función diastólica del VI: la disfunción diastólica del VI generalmente antecede la disfunción sistólica y permite evaluar el patrón de llenado ventricular izquierdo mediante flujograma mitral a través de la ecografía Doppler del flujo transmitral (cociente relación E/A (función diastólica del VI / Capacidad de relajación del VI).
- ✓ Diámetro de la aurícula izquierda: (importante predictor de disfunción sistodiastólica y de mortalidad, su efecto es independiente de que haya insuficiencia mitral o fibrilación auricular)
- ✓ Hipertrofia ventricular izquierda (HVI): se empleó la determinación del grosor parietal relativo del VI de la *Asociación Americana de Ecocardiografía* (ASE) modificada por Devereux en 1986, $GPR = 2xPP_{VI} / DtdVI$ VR: 0,42 mm. Luego la HVI fue confirmada mediante el cálculo del índice de masa ventricular izquierda, donde:

Masa VI: $M_{VI} = 0,8 \times \{1.04 [(DtdVI + SIV + PP_{VI})^3 - (DtdVI)^3]\} + 0,6$ (gr)

Luego se realizó el cálculo del índice de masa VI= M_{VI}/m^2SC (gr/m² SC)

VR: Hombres: < 115 gr/m² Mujeres: < 95 gr/m²

Cardiopatía hipertensiva: grado I o II (HVI + disfunción diastólica tipo I o tipo II), considerando cardiotoxicidad si progresa a grado III o IV respecto al ecocardiograma basal): no/si expuestos.

Se controlaron las cifras de tensión arterial como variable confusora que pudiera explicar la progresión de algunos casos de cardiopatía hipertensiva grado I, II a cardiopatía hipertensiva grado III-IV, teniendo en cuenta, además, que para que se produzca una progresión generalmente se requiere de larga data de evolución de la HTA, descontrol de las cifras tensionales o abandono del tratamiento.

Análisis estadístico

Primeramente, se realizó una descripción de todas las variables, calculando frecuencias absolutas y relativas, media, mediana y desviación estándar cuando se trate de variables cuantitativas.

Para las variables cualitativas se emplearán porcentajes y razones. Para el análisis de los factores pronóstico se utilizó una estrategia bivariada y una multivariada.

- ✓ Análisis bivariado: para determinar la asociación entre las variables pronósticas cualitativas y cuantitativas, hipotéticamente influyentes en el riesgo de aparición de falla cardiaca como complicación del tratamiento quimioterápico, se empleó el test de Ji-Cuadrado de Mantel-Hansell. La magnitud de las asociaciones se estimó mediante el cálculo de los riesgos relativos (RR), expuestos/no expuestos) de aparición de falla cardiaca. Se obtuvieron estimaciones puntuales y por intervalo de confianza (del 95%) de los riesgos relativos.
- ✓ Análisis multivariado: la estrategia multivariada se basó en el ajuste de un modelo de regresión logística binaria mediante el método "paso a paso hacia adelante" (*forward stepwise*) con todas las variables independientes que resultarán significativamente asociadas a la variable dependiente en el análisis bivariado. El procesamiento estadístico se realizó con el algoritmo incluido en el paquete SPSS (*Statistical Packed For Social Science*), versión 24.0 para Windows.

Control de sesgos



Con el objetivo de aumentar la precisión y exactitud de los datos necesarios para la investigación, se tuvieron en cuenta el control de los siguientes sesgos.

- ✓ Sesgos de selección: se utilizó la historia clínica ambulatoria de los pacientes (minimizando el uso de la memoria). Dos autores por separado realizaron las entrevistas y luego se confrontaban. Se aplicaron cuestionarios estructurados, con el fin de hacer más homogénea la entrevista.
- ✓ Sesgos de información: se controló mediante el uso de instrumentos de medición validados y de criterios estandarizados en la recogida de la muestra. Se garantizó un adecuado procesamiento de los datos con control de calidad.
- ✓ Sesgos por precisión: el procesamiento de los resultados se realizó por los autores y un especialista ajeno al estudio (en bioestadística). Los resultados fueron coincidentes.

Consideraciones éticas

En la presente investigación se cumplieron los preceptos éticos básicos de los procesos investigativos clínico-epidemiológicos de estudios observacionales. La dirección del hospital y el comité de ética del centro, dieron su aprobación. Se informó a los pacientes potencialmente elegibles sobre el estudio y se les preguntó sobre su acuerdo en participar. Igualmente, se les aseguró que sus datos de identidad personal no serían revelados. Ningún paciente declinó participar. En esta investigación se aplicaron los códigos de ética para estudios biomédicos postulados en la declaración de Helsinki y Nuremberg.

Resultados

La prevalencia de cardiotoxicidad en el contexto del tratamiento oncológico fue de 19,2 %. Las características fundamentales de los pacientes estudiados son: predominio del grupo de edades ≤ 65 años (60, 3 %), la prevalencia de HTA fue 58,9 %, DM 16,5 %; el 24,1 % de las pacientes practican el hábito de fumar, el 23,7 % dislipidemia, el 32,6 % obesidad, 27,2 % SM, el 54,0 % de



las pacientes presentaban un grosor de la grasa epicárdica superior a 6 mm, el 51,3 % presentaban HVI y en 13,8 % se recogió el antecedente de comorbilidad asociada. (Tabla 1)

Tabla 1. Características basales de la cohorte de estudio.

Variables	Resultados	
	Nº	n=224 %
Edad media (años)	60,4 ±12,7	
Mediana	61,0	
≥ de 65 años	89	39,7
Tabaquismo	54	24,1
Diabetes Mellitus	87	16,5
APPHTA	132	58,9
Dislipidemia	53	23,7
Obesidad	73	32,6
Comorbilidad	31	13,8
Fibrilación Auricular	12	5,4
Síndrome Metabólico	61	27,2
Grasa Epicárdica (valor medio)	6,7 ±3,1 mm	
Grasa Epicárdica (>6 mm)	122	54,0
Hipertrofia Ventricular Izquierda	115	51,3
Cardiopatía hipertensiva	84	37,5
Disfunción diastólica	113	50,4
Q-Tc (valor medio)	372,9 ±47,6 mseg	
Q-Tc (≥460 mseg)	42	18,8

Fuente: expedientes clínicos, libro de registro y control de datos de pacientes

Las pacientes investigadas presentaron una edad media de 60,4 años (DE ±12,7); sin embargo, las diagnosticadas con falla cardíaca predominaron en el grupo ≥ 66 años y presentaron una edad media de 63,6 años (DE ±14,6) lo que fue estadísticamente significativo.

En la tabla 2 se muestran las medias de co-variables hemodinámicas analizadas donde se comprueba las modificaciones de los diferentes diámetros y volúmenes cardíacos que confirman cardiotoxicidad por drogas anti neoplásicas aplicadas, de forma tal que el tamaño de la aurícula izquierda en pacientes con cardiotoxicidad fue $32,8 \pm 5,2$ mm, el diámetro

telediastólico del VI $53,9 \pm 8,2$ mm, volumen diastólico final del VI $131,0 \pm 32,2$ ml y FEVI $48,6 \% \pm 10,6 \%$.

Tabla 2. Media y desviación estándar de variables ecocardiográficas y Q-Tc en pacientes con cáncer de mama en tratamiento quimioterápico.

VARIABLES	Total n=224 100 %	DE	No CTX n=181 80,8 %	DE	Si CTX n=43 19,2 %	DE
AI (mm)	28,7	$\pm 5,0$	27,4	$\pm 5,0$	32,8	$\pm 5,2$
DTDVI (mm)	45,3	$\pm 6,7$	43,6	$\pm 5,0$	53,9	$\pm 8,2$
VDFVI (ml)	104,3	$\pm 26,5$	97,6	$\pm 20,0$	131,0	$\pm 32,2$
VS (ml)	65,6	$\pm 14,2$	68,1	$\pm 13,4$	55,0	$\pm 13,0$
FEVI (%)	65,7	$\pm 11,5$	68,0	$\pm 12,4$	48,6	$\pm 10,6$
Q-Tc máximo (mseg)	365,5	$\pm 48,2$	355,9	$\pm 43,0$	429,1	$\pm 35,4$

Leyenda: AI aurícula izquierda, DTDVI diámetro tele diastólico del ventrículo izquierdo, VDFVI volumen diastólico final del ventrículo izquierdo, VS volumen sistólico, FEVI fracción de eyección ventricular izquierda
Fuente: expedientes clínicos, libro de registro y control de pacientes

En la tabla 3 se expone el análisis bivariado de los factores de riesgo propios del paciente para desarrollar cardiotoxicidad por tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer de mama, entre todos ellos tuvieron asociación con ella, HTA [14,7 % RR 2,7 IC 95 % (1,2-5,8) p, 006] y dislipidemia [8,9 % RR 3,9 IC 95 % (1,9-7,9) p, 000].

Así mismo, DM 4,9 % RR 2,0 p, 064 y cardiopatía hipertensiva 9,4 % RR 1,7 p, 064 incrementaron el riesgo de cardiotoxicidad, pero de forma no significativa.

Tabla 3. Análisis bivariado para determinar la magnitud de la asociación entre las variables de estudio y la cardiotoxicidad por quimioterapia para cáncer de mama.

Variables	No CTX		Si CTX		RR	IC 95%	Valor p
	n=181	80,8 %	n= 43	19,2%			
		%		%			
Edad media (años)	59,0 ±12,6		63,6±14,6				
Edad ≥ de 65 años	27,7		12,1		3,2	1,6 - 6,4	p,001
Tabaquismo	16,5		7,6		2,5	1,2 - 5,1	p,009
DM	11,6		4,9		2,0	0,9 - 4,5	p,064
HTA	44,2		14,7		2,7	1,2 - 5,8	p,006
Dislipidemia	14,7		8,9		3,9	1,9 - 7,9	p,000
Obesidad	23,7		8,9		2,1	1,1 - 4,1	p,025
Otras comorbilidades	9,8		4,0		1,9	0,8 - 4,5	p,108
Fibrilación auricular	1,8		3,5		10,1	2,8-35,4	p,000
Grasa epicárdica >6 mm	39,2		15,2		3,6	1,6-7,7	p,000
HVI	37,1		14,2		3,1	1,5-6,4	p,001
CardptHTA	28,1		9,3		1,7	0,9-3,5	p,064
Disfunción diastólica	36,5		14,2		3,1	1,5-6,6	p,001
Q-Tc ≥460 mseg	8,9		9,8		8,0	3,7-16,9	p,000

Leyenda: CTX cardiotoxicidad, DM diabetes mellitus, HTA, HVI hipertrofia ventricular izquierda, QTc Intervalo Q-T corregido máximo

Fuentes: expedientes clínicos, libro de registro y control de datos de pacientes

La fibrilación auricular fue diagnosticada en el 5,4 % de las pacientes, pero fue significativa el incremento del riesgo a desarrollaron falla cardiaca por cardiotoxicidad a quimioterápicos [3,6 % RR10, 1 IC 95 % (2,8-35,4) p, 000]. Marcadores de riesgo para enfermedades cardiovasculares como el grosor de la grasa epicárdica > 6mm [15,2 % RR 3,6 IC 95 % (1,6-7,7) p, 000] e HVI [14,3 % RR 3,1 IC 95 % (1,5-6,4) p, 001] se relacionaron significativamente al riesgo de cardiotoxicidad. Llama poderosamente la atención que el 50,9 % de las pacientes presentaban disfunción diastólica ligera o moderada al comenzar el estudio, relacionándose de forma significativa a la cardiotoxicidad e incrementado el riesgo [14,4 % RR 3,1 IC 95 % (1,5-6,6) p, 001].

El intervalo Q-Tc prolongado >460 mseg se relacionó de forma significativa al desarrollo de falla cardiaca p, 000]. (Tabla 3)

En la tabla 4 se muestran los probables predictores clínicos asociados al desarrollo de cardiotoxicidad por anti neoplásicos mediante el análisis multivariado donde se comprueba que



DM [p, 040 RR 2,8 IC 95 % (1,0-7,0)], cardiopatía hipertensiva [p, 009 RR 7,8 IC 95 % (1,6-36,5)], e HVI [p,046 RR 3,3 IC 95 % (1,0-11,1)] los cuales mostraron una asociación significativa con la cardiotoxicidad por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.

Tabla 4. Predictores clínicos asociados a cardiotoxicidad por QTP. Análisis multivariado.

Estadístico de Wald.

Variables	Sig.	Exp(β)	I.C. 95 para Exp(β)	
			Inferior	Superior
Cardiopt HTA	0,09	7,8	1,67	36,5
Hipertrofia ventricular izquierda	0,04	3,3	1,12	11,1
Diabetes Mellitus	0,04	2,8	1,24	7,68
Edad \geq 65 años	0,05	2,4	1,19	3,28
Dislipidemia	0,05	1,2	1,44	3,70

Fuentes: expedientes clínicos y libro de control y registro de pacientes.

Discusión

Una década después que comenzara su uso en 1967, se observó el primer informe de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en niños que recibieron doxorubicina. El primer análisis exhaustivo de casos de cardiotoxicidad asociada a las antraciclinas fue descrito en 1973, desde entonces se han publicado múltiples informes de miocardiopatía inducida por quimioterápicos.

La edad >65 años unidos a estos factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y la exposición progresiva a tratamientos quimioterápicos específicos también se ha asociado con una mayor tasa de eventos cardíacos del orden del 8,9 % a los 5 años.⁽¹³⁾

En pacientes adultos, diabéticos e hipertensos, con dislipidemia y obesidad, en dependencia del agente, la incidencia puede ser tan alta como 50 %. Existe consenso generalizado que es una causa evitable de insuficiencia cardíaca y en un 80 % el tratamiento precoz de la disfunción

ventricular reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares graves de un 29 % a un 5 %. La mortalidad es 3,5 veces mayor en comparación con miocardiopatía primaria.⁽¹⁴⁾

Los resultados de nuestra investigación coinciden con Cairo Sáez y col⁽⁸⁾ en su estudio prospectivo con 31 pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas encontró una edad media de 57 ± 11 años, HTA 41,9 %, obesidad 29 %; diabetes mellitus 12,9 %, dislipidemia 6,5 %, HVI 19,4 %, disfunción diastólica 51,6 % y un valor medio de la FEVI de 58,2 % a los 3 meses post tratamiento fueron los principales resultados.

Pedraza Rodríguez et al, en estudio analítico de casos y testigos de factores asociados a cardiotoxicidad con una muestra de 52 pacientes con edad media superior en el grupo caso ($56,6$ años $\pm 11,5$), concluye que las variables HTA OR 1.9, obesidad OR 2.0, HVI OR 4.0, QT corregido máximo $p=0,073$, disfunción diastólica ($p=0,025$; OR: 3,5 y FEVI ($p=0,012$), incrementaron el riesgo y se asociaron significativamente a la aparición de cardiotoxicidad.⁽⁹⁾ El estudio de Cardinale et al, encontró una incidencia falla cardíaca de 43 % en el grupo control lo cual es realmente alarmante.⁽¹³⁾

La toxicidad afecta al corazón mediante un daño de forma directa a la estructura del corazón e indirectamente a través de los estados trombogénicos y las alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo.⁽¹⁴⁾ Su frecuencia está influida por el tipo de fármaco, dosis inicial y acumulada, asociación con irradiación mediastinal y factores de riesgos propios del paciente (edad, sexo, enfermedad cardiovascular previa); se han identificado los pacientes que tienen predisposición o riesgo de cardiotoxicidad, especialmente los que tienen factores de riesgo cardiovascular moderado o alto, es decir (antecedentes de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, valvulopatías, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, tabaquismo) o pacientes que ya han recibido otros tratamientos previos con cáncer.^(5, 8, 11, 14)

La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) estableció en su guía 2017 las recomendaciones dirigidas a la prevención, mitigación y supervisión de la función cardíaca durante y post-tratamiento.⁽¹⁵⁾ Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) 2016 divide las complicaciones de la terapia del cáncer en categorías principales pertenecientes al sistema cardíaco o vascular y comprenden la disfunción miocárdica e ICC, enfermedad de las arterias

coronarias, valvulopatías, arritmias y enfermedades del pericardio. ⁽²⁾ Las complicaciones vasculares incluyen hipertensión arterial de debut, eventos tromboembólicos, enfermedad vascular periférica, accidentes cerebrovasculares e hipertensión pulmonar.

La asociación de estos factores nos permite estratificar y jerarquizar los de alto riesgo para desarrollar falla cardíaca y muerte y se tratarán con cardio protección, que incluye tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina 2 (ARA-2), junto con betabloqueantes (carvedilol, de preferencia) y estatinas. A estos pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad se les pospondrá el tratamiento con citostáticos hasta lograr una adecuada adherencia a dosis máxima tolerada del tratamiento anterior. ⁽¹⁶⁾

Prohías Martínez et al, describe los resultados del programa de cardio- oncología en un hospital del tercer nivel de atención que incluyó prevención, vigilancia, monitorización y estratificación del riesgo cardiovascular de forma precoz durante 5 años mostrando una incidencia de cardiotoxicidad de 11,1 % con reducción significativa de 2,89 % en los últimos 3 años. ⁽¹⁷⁾

La dilatación y aumento de la presión de la aurícula izquierda, HVI y disfunción diastólica temprana, constituyen el preludeo de cardiotoxicidad y su valor predictivo de insuficiencia cardíaca sisto-diastólica está ampliamente difundido como valor pronóstico en estos pacientes y representa el detonante para el desarrollo de fibrilación auricular. ⁽¹⁸⁾ La prolongación del intervalo Q-Tc es uno de los parámetros a evaluar desde el electrocardiograma basal y evolutivamente, es un marcador sustituto para anomalías de la repolarización cardíaca, asociado de forma significativa al desarrollo de arritmias ventriculares potencialmente mortales como Torsade de Pointes. ⁽¹⁹⁾ Si bien la prolongación del intervalo Q-Tc es común en pacientes cáncer, estos trastornos del ritmo son raros pero pueden ser letales.

La guía de la Sociedad Europea de Medicina Oncológica (*European Society for Medical Oncology*) ESMO reporta una incidencia de miocardiopatía por antraciclinas de 26 % y 28 % en tratados con trastuzumab con prolongación del intervalo Q-Tc de un 14 %. ⁽²⁰⁾

Conclusiones

Factores tradicionales para el desarrollo de enfermedad cardiovascular tales como, cardiopatía hipertensiva, hipertrofia ventricular izquierda, Diabetes Mellitus, edad superior a 65 años y dislipidemia, incrementaron el riesgo de aparición de cardiotoxicidad y se relacionaron significativamente con ella, por tanto, resultaron ser factores de riesgo con influencia independiente sobre la cardiotoxicidad. A partir de los resultados obtenidos se permite proyectar estudios de predicción y reversibilidad de cardiotoxicidad en pacientes de alto riesgo que reciban tratamientos cardioprotectores, pues los esfuerzos futuros para estudiar y aclarar los beneficios potenciales de la cardioprotección para los pacientes con cáncer de mama requerirán de una cuidadosa planificación.

Referencias bibliográficas

1. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(4):280-99.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801.
3. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ET. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(20):2552-65.
4. Dent SF. *Practical Cardio-Oncology.* Estados Unidos: CCR Press; 2020.
5. Tilemann LM, Heckmann MB, Katus HA, Lehmann LH, Müller OJ. Cardio-oncology: conflicting priorities of anticancer treatment and cardiovascular outcome. *Clin Res Cardiol.* 2018; 107(4):271-80.



6. Armenian S, Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018; 38:3-12.
7. Cuba. Anuario Estadístico de Cuba. [Internet]. La Habana: ONEI; 2019. [citado 1/06/2022]. Disponible en: http://www.onei.gob.cu/sites/default/files/anuario_2019.pdf
8. Cairo Sáez G, Batista Hernández N, Peñate Tamayo F, de la Torre Santos A. Evaluación cardiaca de pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas. Rev Cuban Cardiol Cir Cardiovas. [Internet]. 2017 [citado 8/11/2020]; 23(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7162519.pdf>
9. Pedraza Rodríguez EM, González Velázquez VE, Rodríguez Rodríguez LL. Factores asociados a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes con cáncer de mama. UnivMéd Pinareña. 2020; 16(1): e383-e94.
10. Banke A, Fosbol EL, Ewertz M, Videbæk L, Dahl JS, Poulsen MK, et al. Long-Term Risk of Heart Failure in Breast Cancer Patients After Adjuvant Chemotherapy With or Without Trastuzumab. JACC Heart Fail. 2019; 7(3):217-24.
11. Xinqiang H, Yun Z, Wendi L. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. npj Precision Oncology. 2017;(1): 31-52.
12. Morales Yera RA, Sierra Pérez L, Triana Díaz A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. Cor Salud. 2018; 10(1):68-77.
13. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al. Anthracycline induced cardiotoxicity: A multi-center randomized trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The international cardio-oncology society one trial. Eur J Cancer. May 2018; 94:126-37.
14. Menna P, Salvatorelli E. Primary prevention strategies for anthracycline cardiotoxicity: A brief overview. Chemotherapy. 2017; 62(3): 159-68.
15. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2017; 35(8):893-911.

16. Serrano C, Cortés J, De Mattos Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol.* 2012;23(4):897-902.
17. Prohías Martínez J, Luperon Loforte D, Gutiérrez López A, Claro Valdés R. Servicio de Cardiooncología en un Hospital Terciario: Experiencia del Hospital Hermanos Ameijeiras. *Rev Cuban Cardiol Cir Cardiovas.* 2020; 26(3):1-5.
18. Guha A, Fradley MG, Dent SF, Weintraub NL, Lustberg MB, Alonso A, et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur Heart J.* 2022; 43(4):300-12.
19. Dorantes Sánchez M, Bazán Milián M. Repolarización ventricular en la terapia oncológica. *Cor Salud.* 2019; 11(2):146-52.
20. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations: *Annals of Oncology.* *Ann. Oncol.* 2020; 31(2):171-90.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Contribución de los autores

Julio Alberto Pérez Domínguez, como autor principal originó la idea del tema del artículo; participó en la conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, diseño de la investigación, desarrollo de software, visualización, validación, redacción-borrador original y redacción – revisión y edición.

Marian Maité Rodríguez Peña: contribuyó en el diseño de la investigación, curación de datos, análisis formal y redacción del borrador original.

Maidelín Rodríguez Reyes: participó en la curación de datos, análisis formal y metodología.



Lisett Leblanch Pérez: colaboró en la metodología, diseño de la investigación, supervisión y redacción –borrador original.

Alberto Pérez Oliva: contribuyó en la curación de datos y análisis forma del estudio.

Yo, Julio Alberto Pérez Domínguez, en nombre de los coautores, declaro la veracidad del contenido del artículo: Factores de riesgo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.

