



Artículo original

# Variación de la despolarización y la repolarización ventricular en pacientes oncológicos en terapia con docetaxel

## Variation of Ventricular Depolarization and Repolarization in Oncological Patients on Docetaxel Therapy

Daniela Martínez Riveron<sup>1</sup>, Joanna de Zayas Galguera<sup>1</sup>, Susana Portela Collazo<sup>2</sup>, Yadira Elvira Peña Guerra<sup>2</sup>, Víctor Alfonso Pulido<sup>1</sup>, Margarita Dorantes Sánchez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, Departamento de Cardiología. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, Servicio de Oncología. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

### Resumen

**Introducción:** Dado el número cada vez mayor de sobrevivientes al cáncer, a menudo con enfermedades cardiovasculares, factores de riesgo preexistentes o nuevos, los cardioncólogos tienen un papel fundamental en la creación de un plan integral para abordar las comorbilidades y proporcionar orientación en función de la elección del tratamiento óptimo.

**Objetivo:** Determinar la variación de la despolarización y la repolarización ventricular en pacientes sometidos a quimioterapia con docetaxel.

**Métodos:** Investigación analítica y prospectiva en pacientes sometidos a quimioterapia con taxoles en el Departamento de Cardiología del Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas de Cuba desde diciembre 2019 a junio 2021. La muestra se conformó por todos los pacientes seleccionados sometidos a los antineoplásicos. Se les realizó electrocardiograma de 12 derivaciones y revisión de las historias clínicas.

**Resultados:** La media de edad de los pacientes fue de 60,4 años. El factor de riesgo cardiovascular que predominó fue la hipertensión arterial con un 39,2 % del total de los pacientes estudiados. El cáncer de pulmón prevaleció en la población general, mientras que la neoplasia de mama fue la más frecuente para el sexo femenino. Las variables electrocardiográficas analizadas tuvieron una variación demostrada, que según los ciclos de quimioterapia fueron: el QTc, la dispersión del QTc, el RTp-Tf/QT y la duración del QRS.

**Conclusiones:** Estos resultados resaltan la importancia de una adecuada evaluación clínica para la correcta identificación de los pacientes con riesgo de cardiotoxicidad. La vigilancia y seguimiento electrocardiográfico muestran predictores de arritmias malignas y muerte súbita que ayudan a una mejor calidad de vida de estos pacientes.

**Palabras clave:** repolarización ventricular; despolarización ventricular; cardiotoxicidad; Intervalo QT largo; docetaxel.

### Abstract

**Introduction:** Given the increasing number of cancer survivors, often with cardiovascular disease, pre-existing or new risk factors, cardio-oncologists have a critical role in creating a comprehensive plan to address comorbidities and provide guidance based on optimal treatment choice.

**Purpose:** To determine the variation in ventricular depolarization and repolarization in patients undergoing docetaxel chemotherapy.

**Methods:** An analytical and prospective investigation was carried out in patients undergoing chemotherapy with taxols in the Cardiology Department of the Medical-Surgical Research Center of Cuba from December 2019 to June 2021. The sample consisted of all selected patients undergoing antineoplastic drugs. A 12-lead electrocardiogram was performed and medical records were reviewed.

**Results:** The average age of the patients was 60.4 years. The predominant cardiovascular risk factor was arterial hypertension (39.2 % of the total number of patients studied). Lung cancer prevailed in the general population, while breast cancer was the most frequent neoplasm in the female sex. The electrocardiographic variables analyzed had a demonstrated variation, which according to chemotherapy cycles were: the QTc, QTc dispersion, RTp-Tf/QT and QRS duration.

**Conclusions:** These results highlight the importance of an adequate clinical evaluation for the correct identification of patients at risk of cardiotoxicity. Electrocardiographic surveillance and follow-up show predictors of malignant arrhythmias and sudden death that help to improve the quality of life of these patients.

**Keywords:** ventricular repolarization; ventricular depolarization; cardiotoxicity; long QT interval; docetaxel.

## 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. En Cuba durante el año 2019 se reportaron 25 035 defunciones por

Recibido: Marzo 6, 2023 /Aceptado: Octubre 13, 2023

ISSN 1561-2937.

<http://www.revcardiologia.sld.cu/>

cáncer con una tasa de fallecimiento de 223 x 100 000 habitantes, segunda causa de mortalidad, solamente superada por las enfermedades del corazón con una tasa de muerte ajustada a la edad de 110,7.<sup>(1,2)</sup>

La cardiocología es la rama de la Cardiología que se originó tras la detección de cardiotoxicidad secundaria a la quimioterapia (inicialmente, cuando se utilizaron las primeras antraciclinas para el cáncer). En el año 2009 se creó la "Sociedad Internacional de Cardiocología"<sup>(3)</sup> con el objetivo principal de promover la fusión entre ambas especialidades para protocolizar y unificar criterios en la prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno de pacientes con cáncer, que fueron o serán expuestos a tratamiento con quimioterápicos potencialmente cardiotoxicos.

La cardiotoxicidad (Ctx) se define como la miocardiopatía provocada por la exposición a fármacos quimioterápicos o radioterapia mediastinal, que genera falla cardíaca con disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, enfermedad tromboembólica y pericárdica, hipertensión arterial, isquemia miocárdica, arritmias cardíacas y vasoespasma coronario.<sup>(3)</sup> 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.<sup>(4)</sup>

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 la irradiación mediastinal y factores de riesgo propios del paciente a la cardiotoxicidad (edad, sexo, enfermedad cardiovascular previa). La Ctx precoz se refiere a la afección cardíaca que aparece en el primer año después de cumplir el tratamiento antineoplásico. Las arritmias y dentro de ellas las alteraciones del electrocardiograma constituyen un gran abanico de elementos a tener presentes en la evaluación cotidiana de estos pacientes.<sup>(5)</sup>

La prolongación del intervalo QT ha sido la variable electrocardiográfica más asociada a la quimioterapia. El intervalo QT largo es un marcador relacionado con la aparición de arritmias ventriculares malignas que pudieran desencadenar la muerte. Los agentes antineoplásicos asociados al alargamiento del intervalo QT son el trióxido de arsénico, antraciclinas, inhibidores de la tirosin-quinasa, inhibidores ErbB2, entre los más estudiados.<sup>(6)</sup>

La despolarización y la repolarización comparten procesos y fenómenos, tales como la alternancia, la no uniformidad, la heterogeneidad, la dispersión y la remodelación eléctrica.<sup>(7)</sup> La conducción del impulso eléctrico en las diversas estructuras del sistema cardíaco no es homogénea ni uniforme, aun en condiciones normales y dentro de cierto rango. Todo lo contrario, es heterogénea y no uniforme, desde que se forma el impulso hasta el final del viaje a nivel de las arborizaciones de Purkinje en las paredes ventriculares; esto se observa tanto en la despolarización como en la repolarización. Las características anatómicas, la fisiología y la fisiopatología difieren en las distintas estructuras, nodos sinusal y auriculoventricular, aurículas, ventrículos, haz de His, ramas y fascículos.<sup>(6)</sup>

La quimioterapia que induce arritmias es una nueva entidad

que envuelve múltiples factores en su patogénesis. Se divide en primaria cuando está causada por drogas que distorsionan las vías moleculares críticas para el desarrollo de arritmias específicas, por ejemplo, la inhibición de los canales de potasio (K+) que prolongan el intervalo QT (IQT) y generan torsión de puntas (TP) y secundaria cuando el daño es en una de las tres capas del corazón, lo que provoca isquemia, inflamación y se generan arritmias. La incidencia de los trastornos eléctricos provocados por la quimioterapia no está aún bien establecida en muchas de las investigaciones actuales, debido, entre otras causas, a un inadecuado número de pacientes enrolados en los estudios, además de que ciertos pacientes con cáncer, con enfermedad cardíaca preexistente, son excluidos de estos.<sup>(8)</sup>

"Diversas variables electrocardiográficas reflejan el proceso de heterogeneidad de la repolarización ventricular, tales como: intervalo QT(IQT), intervalo T pico-T final (Tp-f), dispersión de IQT y Tp-f, intervalo JT, alternancia de la onda T y relación IQT/frecuencia cardíaca. En diferentes escenarios clínicos estas variables se han identificado como predictores de arritmias ventriculares malignas".<sup>(7)</sup>

En un esfuerzo por predecir la vulnerabilidad de proarritmia de pacientes en riesgo de arritmias ventriculares malignas (AVM), que se asocian con la muerte súbita (MS), se han desarrollado varios parámetros eléctricos y clínicos derivados del concepto original de triangulación, inestabilidad y dispersión de la repolarización de Hondeghem.<sup>(5,7)</sup> Los signos eléctricos premonitorios de AVM y de MS son variados, numerosos, de difícil interpretación (a menos que haya habido algún evento fatal, en cuyo caso no hay discusión) y no se les puede dar valor absoluto, ni tampoco despreciarlos u olvidarlos, a la hora de estratificar el riesgo de AVM o de MS como debut o como recidiva.<sup>(6,7)</sup>

Los taxoles (docetaxel) inyectable presentan un amplio espectro de acción contra una gran variedad de tipos de cáncer, tales como cáncer de seno, pulmón, ovario, colon, gástrico, cervical, próstata, hígado, enfermedad del riñón poliquístico dominante autosómico e, incluso, se utiliza para tratar la artritis reumatoide y la malaria. El taxol tiene un mecanismo de acción biológico exclusivo que consiste en inhibir la polimerización de las unidades  $\alpha$  y  $\beta$  tubulina de los microtúbulos e impedir la mitosis en las células.<sup>(8)</sup>

En el año 2017 Porta-Sánchez y otros<sup>(9)</sup> realizaron un metaanálisis que incluyó 173 artículos relacionados con la incidencia de alteraciones eléctricas por drogas anticancerígenas. Basados en sus resultados, los autores proponen una clasificación en cuatro grados: alto riesgo (> 10 % de incidencia), moderado riesgo (5-10 %), bajo riesgo (1-5 % paclitaxel y docetaxel) y muy bajo riesgo (menos de 1 %).

Por todo lo anterior es de suma importancia para los cardiólogos y electrofisiólogos conocer la asociación de cada uno de los agentes antineoplásicos con las arritmias específicas para identificar tempranamente las arritmias mediadas por drogas y poder tratarlas de forma efectiva. Continúan emergiendo nuevas combinaciones de tratamientos contra diferentes tipos de neoplasias, lo que hace la evaluación del riesgo de arritmia y tratamiento aún más complejo.

El objetivo de la investigación fue determinar la variabilidad de predictores electrocardiográficos (IQTc, dispersión IQT,

Tp-Tf y su dispersión, Relación Tp-f/QT) de arritmias ventriculares malignas en pacientes con cáncer de mama en terapia anticancerígena.

## Métodos

Se diseñó un estudio analítico, de seguimiento de una cohorte de pacientes oncológicos sometidos a tratamiento antineoplásico con docetaxel en el Servicio de Cardiología del Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ) en el período comprendido entre diciembre del 2019 y junio del 2021.

### Población

Se conformó por 56 pacientes teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión:

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años.
- Pacientes tratados con taxoles en adyuvancia (docetaxel).

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes con fracción de eyección deprimida.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular estructural identificada por ecocardiografía u otros medios diagnósticos.
- Pacientes operados de cirugía cardíaca.
- Artefactos en el electrocardiograma (ECG) que no se pueda leer correctamente o con bloqueo de rama izquierda del haz de His.
- Pacientes con antecedentes de canalopatías (como Síndrome de Brugada, QT Largo congénito).

### Variables

I. Variables relacionadas con características demográficas y factores de riesgo ateroscleróticos:

- Edad: cuantitativa continua, años cumplidos en el momento de la consulta.
- Factores de riesgo cardiovasculares: cualitativa nominal politómica, entidades que se considera aumentan el riesgo de padecer enfermedad aterosclerótica:
  - Hipertensión arterial (HTA): (TA >140/90)
  - Diabetes *mellitus* (DM): (glicemia en ayunas >126mg/dL o porprandial >200 mg/dL).
  - Dislipidemia: (colesterol >5,17mmol/L, TAG >1,7mmol/L).
  - Hiperuricemia: ácido úrico > 415  $\mu$ mol (M), > 339  $\mu$ mol.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): cuantitativa continua. Medida ecocardiográfica que representa el porcentaje del volumen sanguíneo de fin de diástole que es eyectado a la circulación sistémica.

II. Variables electrocardiográficas relacionadas con la repolarización:

- Intervalo QTc: variable cuantitativa continua. Es el QT medido, que corresponde al tiempo en milisegundos (ms) transcurrido desde el inicio del QRS hasta el final de la onda T, definido como el

punto de regreso de la onda T a la línea isoeletrica o el nadir entre la onda T y la onda U cuando esta estuviera presente. Se midió en todas las derivaciones y se halló el promedio.

El cálculo de la corrección del QTc se realizó por la fórmula de Fridericia:  $QTc = QT / RR^{1/2}$ . Se considera QT largo cuando está por encima de 470 ms. Son anormalmente prolongados los intervalos QTc  $\geq 440$  ms en el hombre y  $\geq 460$  ms en la mujer.

- Dispersión del QT: variable cuantitativa continua. La dispersión del QT es definida como la diferencia del QT máximo y mínimo de las 12 derivaciones.
- Intervalo Tp- Tf (mide la dispersión de la repolarización del VI): variable cuantitativa continua. Constituye el tiempo en milisegundo que transcurre desde el pico de la onda T hasta el final de esta. Para su medición se tuvieron en cuenta solamente las derivaciones precordiales.
- Razón Tp-Tf/QT: variable cuantitativa continua. Es el cociente de Tp-Tf con el intervalo QT.

### Técnicas y procedimientos

Se realizaron investigaciones para descartar la patología estructural cardíaca, historia clínica completa (incluido el examen físico), electrocardiograma (ECG), análisis de laboratorio, telecardiograma y ecocardiograma.

Los ECG se obtendrán a una velocidad de barrido de 25 mm/s y una ganancia estándar, con un electrocardiógrafo Cardiocid (ICID, Cuba) que integra un filtro pasa banda que limita el espectro de frecuencias entre 0,05 y 150 Hz, y un filtro peine para zumbido eléctrico (hum) a 60 Hz.

Las mediciones en cada derivación se obtuvieron al promediar tres latidos consecutivos; dos observadores independientes las realizaron y se compararon entre ellos; el valor informado será el mayor obtenido. Mediante un modelo de recogida de datos clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos se compilaron los resultados.

Se utilizó el docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> diluido en 500ml Dextrosa 5 %, IV en una hora, cada tres semanas con un total de ocho ciclos. Los controles electrocardiográficos se realizaron en el ciclo uno, cuatro y ocho, luego de la quimioterapia.

### Análisis estadístico

Se utilizaron estadígrafos propios de la estadística descriptiva e inferencial: las variables cualitativas y cuantitativas discretas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas y las variables cuantitativas continuas con distribución normal en media y desviación estándar, según la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se calcularon los intervalos de confianza para promedios de 95 % para cada predictor electrocardiográfico y se aplicó el *test* de Anova para más de dos grupos de muestras pareadas y su respectivo análisis *post-hoc* que facilitó comparar la diferencia entre promedios para cada uno de los electrocardiogramas realizados.

Los resultados se mostraron en tablas de distribución, histogramas y polígonos de frecuencias. Se computó y categorizó toda la información para crear la base de datos, mediante el Programa Estadístico SPSS versión 23 para

Windows versión 17.0 en español.

### Consideraciones bioéticas

Se tuvieron en cuenta los acuerdos de la Asociación Médica Mundial, Declaración de Helsinki,<sup>(10)</sup> sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en humanos, cumpliendo con los principios básicos de toda investigación médica. A los pacientes objeto de estudio se les explicó los objetivos de la investigación, la importancia de su participación y se le garantizó la confidencialidad de la información, así como la posibilidad de abandonar el estudio si lo deseaban.

## Resultados

Las características clínicas y demográficas de la población estudiada se exponen en la tabla 1. La media edad de los pacientes fue de 60,4 años. El factor de riesgo cardiovascular que predominó fue la hipertensión arterial con un 39,2 % del total de los pacientes estudiados. La media de la FEVI del grupo de fue de 61 % al inicio de tratamiento.

**Tabla 1** - Caracterización de los pacientes según factores de riesgo cardiovasculares y FEVI

Variables	Media ± DS o No (%)
Edad (años)	60,4 ± 9,91
Hipertensión arterial	22 (39,2)
Diabetes mellitus	6 (10,71)
Obesidad	3 (5,35)
Tabaquismo	7 (12,5)
Hipercolesterolemia	9 (16,06)
FEVI	61 ± 4,7

Total de casos n = 56

Leyenda: FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DS = desviación estándar.

Fuente: CIMEQ, mayo, 2022.

Las variables electrocardiográficas analizadas que tuvieron variación, según los ciclos de quimioterapia, fueron: el intervalo QTc (IQTc), la dispersión del intervalo QTc (dIQTc), la relación Tp-Tf/QT (RTp-f/QT) y la duración y dispersión del complejo QRS (DQRS y dQRS, respectivamente) (tabla 2).

**Tabla 2** - Variación de la duración y dispersión del QRS según electrocardiograma

Variables	ECG 1	ECG 2	ECG 3	p*			
IQTc	327,9	73,8	345,7	60,6	368,2	58,3	0,000*
dIQTc	89,37	21,4	91,4	33,8	98,2	16,5	0,050*
DTp-f	94	7,89	98	8,76	102	9,09	0,847
dTp-f	0,045	0,012	0,052	0,013	0,054	0,016	0,097
R Tp-f/IQT	0,37	0,47	0,54	1,1	1,31	1,57	0,001*

Total de casos n = 56

Leyenda: DS = desviación estándar, p = test de ANOVA para más de dos grupos de muestras relacionadas; \*nivel de significación 0,05.

Fuente: CIMEQ, mayo, 2022.

Como se muestra en la tabla 3 existió un mayor incremento del IQTc de 49,55ms entre los dos últimos ciclos de quimioterapia, en comparación con lo ocurrido entre los primeros electrocardiogramas realizados, con un aumento total de 69,35ms en todo el seguimiento.

**Tabla 3** - Comparaciones múltiples de la duración del IQT entre los grupos conformados

Duración IQT (DQRS) milisegundos	Diferencias medias	P	Intervalo de confianza (IC) al 95%		
Media	Media		Inferior	Superior	
EKG 1	EKG 2	-17,8	0,247	-44,0755	8,468
	EKG 3	-67,37	0,000*	-93,6291	-41,0852
EKG 2	EKG 1	17,8	0,247	-8,468	44,0755
	EKG 3	-49,55	0,000*	-75,8255	-23,2816
EKG 3	EKG 1	67,37	0,000*	41,0852	93,6291
	EKG 2	49,55	0,000*	23,2816	75,8255

Leyenda: p\* ≤ 0,005; ANOVA análisis post-hoc; \*la diferencia de medias es significativa.

Fuente: CIMEQ, mayo, 2022.

Como se muestra en la tabla 4 existió un mayor incremento de la relación Tp-Tf/QT de 0,77ms entre los dos últimos ciclos de quimioterapia; fue seis veces más que lo obtenido entre primeros electrocardiogramas realizados.

**Tabla 4** - Comparaciones múltiples de la relación Tp-f/IQT entre los grupos conformados

Relación Tp-f/IQT	Diferencias medias	P	Intervalo de confianza (IC) al 95%		
Media	Media		Inferior	Superior	
EKG 1	EKG 2	-0,16250	0,683	-0,6247	0,2997
	EKG 3	-0,93743	0,001*	-1,5257	-0,3491
EKG 2	EKG 1	0,16250	0,683	0,2997	0,6247
	EKG 3	-0,77493	0,006*	-1,3632	-0,1866
EKG 3	EKG 1	0,93743	0,001*	0,3491	1,5257
	EKG 2	0,77493	0,006*	0,1866	1,363

Leyenda: p\* ≤ 0,005; ANOVA análisis post-hoc; \*la diferencia de medias es significativa.

Fuente: CIMEQ, mayo, 2022.

## Discusión

Con el advenimiento de nuevas terapias para el manejo de las neoplasias se ha logrado un gran impacto en la sobrevida de los pacientes con cáncer, al convertir a esta enfermedad, en muchos casos, en una patología crónica, tal como la diabetes o la hipertensión. A su vez, estos avances han generado otros problemas asociados con los efectos adversos de los fármacos

utilizados.<sup>(11)</sup>

Los eventos cardiovasculares secundarios al tratamiento oncológico pueden ocurrir días o semanas después del manejo o, algunas veces, meses o años, luego de terminada la quimioterapia, por lo cual pueden abarcar un amplio espectro de manifestaciones que incluyen: aumento transitorio de las cifras tensionales, arritmias, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica y pericardiopatía. Muchas veces estas manifestaciones se confunden con las secuelas de los tumores o con los síntomas asociados al cáncer como la fatiga y las comorbilidades previas, lo que ocasiona que en reiteradas ocasiones sean infradiagnosticadas y por lo tanto subtratadas.<sup>(12)</sup>

Los taxanos, medicamentos que actúan directamente sobre los microtúbulos, también se han relacionado con el desarrollo de arritmias hasta en un 30 % de los casos, especialmente, de bradicardia asintomática que raramente requiere la suspensión de la medicación. Se han reportado, además, casos de bloqueos AV, bloqueo de rama y taquicardia sinusal.<sup>(13)</sup>

La valoración del riesgo cardiovascular en los pacientes que van a ser llevados a quimioterapia debe ser realizada previo a su inicio, con el fin de realizar las modificaciones necesarias en el esquema de antineoplásicos que recibirá el paciente. Los factores a tener en cuenta son el inicio de la terapia a edades tempranas, teniendo como punto de referencia a los menores de 65 años, el sexo femenino, el esquema de aplicación rápida, los antecedentes de enfermedad cardiovascular en especial la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la disfunción sistólica previa y las alteraciones electrolíticas como la hipocalcemia e hipomagnesemia.

Las características clínicas generales de los pacientes incluidos en el estudio son similares a lo señalado por otros autores. Entre las comorbilidades que se describen se encuentran la hipertensión arterial, la diabetes *mellitus*, la hiperlipidemia, el tabaquismo y la obesidad, los cuales pueden afectar negativamente la sobrevida de las pacientes.<sup>(11,14)</sup>

A su vez, dentro de estos factores de riesgo algunos se han asociado directamente con el incremento de cardiotoxicidad por taxoles, tales como la edad mayor de 65 años, el sexo femenino, la hipertensión arterial y el antecedente de enfermedad cardiovascular.<sup>(15)</sup>

En el estudio de Cardinale y otros,<sup>(15)</sup> al estudiar los distintos parámetros, de ellos las variables demográficas, así como diversas enfermedades de riesgo cardiovascular, demostraron que los pacientes más sensibles a desarrollar la cardiotoxicidad eran aquellos que tenían la presencia de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión, diabetes *mellitus* y familiar de enfermedad coronaria). Al evaluar la población del presente estudio se corroboró, en relación con los estudios mencionados, que la mediana de edad de los pacientes de 60,4 años, la hipertensión arterial en un 39,2 %, la hipercolesterolemia en un 16,06 %, el tabaquismo crónico activo en un 12,5 % y la diabetes *mellitus* (10,71 %) son los factores que representan un mayor riesgo potencial para el desarrollo de cardiotoxicidad por los taxoles.

De un estudio realizado<sup>(15)</sup> sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer, que iban a recibir manejo con

inhibidores de la tirosin-quinasa, se encontró que el 9,3 % de los pacientes presentaba historia de enfermedad cardiovascular. Además, muchos de los pacientes mostraban factores de riesgo como la hipertensión arterial (48,8%) el más prevalente, semejante a los resultados obtenidos en esta investigación.

Las anomalías de la repolarización ventricular, que se traduce en la prolongación del intervalo QT, es el predictor de arritmias más estudiado, asociado con el uso de las drogas antineoplásicas. El alargamiento progresivo del intervalo QT ha estado relacionado con un elevado riesgo de arritmias malignas y muerte súbita, identificado en múltiples tipos de pacientes, y ahora más recientemente en los pacientes oncológicos.<sup>(16)</sup>

Prohías Martínez y otros<sup>(17)</sup> describen los resultados del programa de cardiooncología en un hospital del tercer nivel de atención que incluyó prevención, vigilancia, monitorización y estratificación del riesgo cardiovascular de forma precoz durante 5 años y mostró cardiotoxicidad. La prolongación del intervalo QTc 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. Si bien la prolongación del intervalo Q-Tc es común en pacientes cáncer, estos trastornos del ritmo son raros, pero pueden ser letales.

Margarita Dorantes y otros<sup>(6)</sup> refiere que en 173 publicaciones relevantes se considera que el aumento del QTc es un riesgo común con el tratamiento convencional (antraciclinas), en el no convencional varía del 0-22 %; se considera grave si es mayor 500ms (0-5 %). Sin embargo, las arritmias (torsada de puntas, fibrilación y taquicardia ventricular y la muerte súbita cardíaca) son extremadamente raras. Si el QTc es mayor de 500ms o mayor 60ms comparado con el basal, debe evaluarse la supresión del medicamento.

Se confirmó en este estudio la ocurrencia de un incremento de las variables electrocardiográficas analizadas que tuvieron una variación demostrada; según los ciclos de quimioterapia fueron: el QTc, la dispersión del QTc, el RTp-Tf/QT y la duración del QRS.

Los agentes antimicrotúbulos como el paclitaxel y doxotaxel se utilizan en un grupo amplio de tumores. Varios estudios han reportado la prolongación IQTc.<sup>(17)</sup> En el 2004 Kamineni y otros<sup>(18)</sup> realizaron una de las importantes investigaciones relacionado con este tipo de medicamento, en un estudio en fase tres que incluyó a 100 afroamericanos que recibieron tratamiento con paclitaxel. La prolongación del intervalo QT se presentó en el 4 % de los pacientes; este y otros disturbios electrocardiográficos se observaron en un período de tiempo de entre 1 y 8 días después de aplicada la dosis del medicamento.

La investigación obtuvo resultados semejantes a los de la literatura internacional, teniendo en cuenta que el promedio de incremento del QT de los pacientes estudiados fue mayor de 60ms, aunque sin llegar a ser mayor de 500ms y no se presentó sintomatología como palpitaciones y síncope cardíaco. Del total de pacientes, 24 presentaron un incremento significativo,

a los cuales se decidió parar temporalmente la terapia antineoplásica y comenzar el tratamiento con carvedilol a bajas dosis.

La mayor heterogeneidad temporal y espacial de la repolarización ventricular crea el sustrato para la reentrada y es signo de inestabilidad eléctrica. La dispersión del intervalo QT se calcula como la diferencia entre el máximo y el mínimo IQT medido simultáneamente en las doce derivaciones del electrocardiograma. La base de esta dispersión espacial son las diferencias regionales en la repolarización de las células M. Esta heterogeneidad secundaria a las diferencias regionales del potencial de acción y los tiempos de activación se demuestran en el eje apical-basal y anteroposterior entre el endocardio y el epicardio. De tal manera que la duración del potencial de acción epicárdico expresa el QT pico, en tanto la del miocardio medio representa la repolarización completa, hasta el final de la onda T. También puede estar presente entre ambos ventrículos (interventricular), en un ventrículo (intraventricular) o en la pared ventricular (transmural).<sup>(19)</sup>

Algunos estudios han demostrado gradientes significativos entre estas zonas, aunque el más importante es el transmural, donde existe heterogeneidad y, por tanto, un mayor sustrato para el desarrollo de arritmias.<sup>(19)</sup> A pesar de que no hay evidencia de investigaciones que utilicen este predictor eléctrico en pacientes con neoplasias en quimioterapia, sí existen estudios en otros grupos de pacientes que muestran la utilidad de la dispersión QT (dIQT) en la predicción de arritmias ventriculares malignas.<sup>(19)</sup>

Un ejemplo lo constituye Damiano Magri<sup>(20)</sup> y otros, quienes identificaron que un IQTd mayor de 93ms se asoció con mayor riesgo de muerte súbita con una sensibilidad de 56 % y una especificidad de 65 % en pacientes con miocardiopatía hipertrófica diagnosticada. En la población estudiada los autores identificaron un incremento significativo de la dispersión del QT, incluso, en el último electrocardiograma realizado como promedio se obtuvo valores por encima de los valores de corte descritos en la literatura que se correlacionan con eventos cardíacos arrítmicos mayores.

La relación Tp-Tf/IQT fue otro de los marcadores eléctricos que presentó variación en el seriado de electrocardiogramas realizados. Este índice es considerado más sensible incluso que el intervalo Tp-Tf para predecir arritmogénesis, debido a que provee un estimado de la dispersión de la repolarización de la relativa a su total duración. Este cociente puede variar según los estudios y las poblaciones entre 0,15 y 0,25 en adultos.

Una prolongada dispersión transmural de la repolarización ventricular está asociada con inducibilidad y espontáneo desarrollo de taquicardia ventricular, lo que eleva el riesgo de muerte súbita en los pacientes. El estudio titulado *Novel Ventricular Repolarization Indices in Patients with Coronary Slow Flow*<sup>(21)</sup> mostró que varios predictores eléctricos cuantificados resultaron ser anormales y estar asociados con arritmias ventriculares, en especial la Tpeak-Tend/QT ratio (0,22±0,05 msn vs. 0,19±0,03 msn respectivamente,  $p = 0,001$ ).

En otros escenarios clínicos también se ha evidenciado la capacidad de este índice eléctrico relacionado con un mayor riesgo de arritmias malignas, como es el caso de la investigación llevada a cabo por Zhao Zhao y otros<sup>(22)</sup> en

pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI). Un estudio<sup>(23)</sup> más reciente de 2020 en pacientes con enfermedad de Fabry e hipertrofia del VI demostró que los índices electrocardiográficos estudiados, entre ellos la relación Tp-Tf/QT, estuvieron prolongados en comparación con la población sana, en especial en aquellos que tenían disfunción diastólica concomitante. El resultado más significativo lo constituyó la correlación positiva entre los parámetros de la repolarización y la disfunción diastólica del VI.

El intervalo QT largo es uno de los signos premonitorios de arritmias ventriculares malignas y de muerte súbita, la medición clásica del intervalo QT no es el mejor índice de la repolarización ventricular y resulta superado por otros (Tpico-Tfinal y dispersiones, por ejemplo). El futuro será establecer las propiedades electrofisiológicas de las distintas drogas.<sup>(24,25)</sup> Es importante para los cardiólogos, electrofisiólogos y oncólogos conocer la asociación de cada agente antineoplásico con arritmias específicas para poder identificarlas tempranamente y tratarlas de manera efectiva. Continúa emergiendo gran cantidad de combinación de tratamientos, lo que hace el riesgo de arritmia aun mayor y más complejo.

Se requieren muchos estudios para identificar los verdaderos mecanismos que subyacen en la utilización de estos medicamentos, en especial los relacionados con la verdadera utilidad de los predictores de arritmias malignas, ampliamente demostrado en otros escenarios clínicos, que asociados con un detallado interrogatorio permita identificar los factores de riesgos y las técnicas de imagen cardíaca, ayuden a proporcionar un seguimiento y prevención de la cardiotoxicidad inducida por quimioterápicos.

## Conclusiones

En el estudio el factor de riesgo cardiovascular que predominó fue la hipertensión arterial, le siguió el tabaquismo, la hiperlipidemia y la diabetes *mellitus*, los cuales representan un mayor riesgo potencial para el desarrollo de cardiotoxicidad aguda en los pacientes tratados con taxoles. Se confirmó un incremento de las variables electrocardiográficas analizadas, que tuvieron una variación demostrada en cada ciclo de quimioterapia. Estos fueron el QTc, la dispersión del QTc, el RTp-Tf/QT.

## Referencias bibliográficas

1. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Estados Unidos: National Cancer Institute. Lyon. 2020 [acceso 05/08/2021]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/tomorrow/en/about#references>
2. Dirección de registros médicos y estadística de salud. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana: MINSAP; 2020 [acceso 05/08/2021]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2020/005/Anuario-Electronico-Español/2019/ed/2020.pdf>.
3. Guglin M, Aljayed M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009 [acceso 25/06/2021];11:1579-86. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19801562/>.
4. Parma G, Lluberas N, Castillo-Carrillo C, Ormaechea G.

- Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. *Arch. Med Int.* 2013 [acceso 14/05/2021];35(2):37-47. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/scielo.php>
5. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, Barbiere A, Arra C, Maurea N. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: Target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treatments Reviews.* 2018 [acceso 20/05/2021];63:135-43. Disponible en: <https://www.cancertreatmentreviews.com/article/pdf>
6. Dorante M, Bazán M. Repolarización ventricular en la terapia oncológica. *Corsalud.* 2019 [acceso 20/05/2021];11(2):146-52. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/462/1085>
7. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10(8):e005443. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005443>
8. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica: Taxoles. 2020. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/org>
9. Porta-Sanchez A, Gilbert C, Spears D, Amir A, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, Diagnosis and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2017 [acceso 30/03/2021];6(12):e007724. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217664/>
10. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM-Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. 64<sup>ta</sup> Asamblea General, Fortaleza, Brasil. 2013 [acceso 10/09/2021]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaración-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>
11. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein R, et al. 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). *European Heart Journal*; 2022;43:4229-361. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
12. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas SP, Mackey RJ. Early breast cancer: therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol.* 2007 [acceso 08/04/2022];50:1435-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17919562/>
13. Yancik R, Wesly MN, Ries LA, Havlik LJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA.* 2001 [acceso 13/07/2022];285:885-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11180731/>
14. Volkova M, Russell R 3rd. Review. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev.* 2011 [acceso 19/08/2011];7(4):214-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22758622/>
15. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015 [acceso 19/08/2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25948538/>
16. Cáceres Lavernia HH, Varona Rodríguez LM, Neninger Vinageras E, Basanta Bergolla D, Castillo-Carrillo C, Ortega Carballosa A, et al. Tratamiento con inhibidores tirosina-cinasa en pacientes con cáncer de pulmón. *Revista Cubana de Oncología.* 2022 [acceso 19/08/2022];20(1):e\_173. Disponible en: [www.revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/173](http://www.revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/173)
17. Prohías Martínez JA, Luperon Loforte D, López Gutiérrez A, Claro Valdés R. Servicio de Cardiooncología en un Hospital Terciario: Experiencia del Hospital Hermanos Ameijeiras. *Rev Cub Card y Cir. Card.* 2020 [acceso 19/08/2022];26(3). Disponible en: <https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/938>
18. Kamineni P, Prakasa K, Hasan SP, Ravi A, Dawkins F. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc.* 2004;96:995
19. Ateyeva NV. Dispersion of ventricular repolarization: Temporal and spatial. *World J Cardiol.* 2020 [acceso 19/08/2022];12(9):437-49. Disponible en: <https://www.f6publishing.com>
20. Magri D, Santolamazza C, Limite L, Mastromarino V, Casenghi M, Orlando P, et al. QT spatial dispersion and sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: Time for reappraisal. *Journal of Cardiology.* 2017 [acceso 19/08/2022];70:310-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28341542>
21. Murat S, Berzal U, Orhan O, Yakup A, Esra P. Novel Ventricular Repolarization Indices in Patients with Coronary Slow Flow. *Journal of Atrial Fibrillation.* 2016 [acceso 19/08/2022];9(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496926>
22. Zhao Zhao Z, Yuan-Yuqiang J, Yue Wu YQ. Left ventricular hypertrophy amplifies the QT, and Tp-e intervals and the Tp-e/QT ratio of left chest ECG. *Journal of Biomedical Research.* 2010;24(1):69-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23554614>
23. Mustafa Y, Uğur A. Tp-e interval and Tp-e/QT ratio and their association with left ventricular diastolic dysfunction in Fabry disease without left ventricular hypertrophy. *J Electrocardiol.* 2020;59:20-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.12.007>
24. Ferdales-Rodríguez R, Rodríguez-Ramos M, Castellanos-Gallo L. Cardio-oncología, una ciencia necesaria. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.* 2020 [acceso 19/01/2022];27(1):e1098. Disponible en: <https://www.revcardiologia.sld>
25. Lyon R, López Fernández T, Sofá L, Asteggiano R, Boriani G, Córdoba R, et al. Couch, 2022 ESC Guidelines on Cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of cardiology (ESC). *Eur*

Heart J.(2022).Disponible en:  
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/41/4229/6673995>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización:* Daniela Martínez Riverón, Joanna de Zayas Galguera, Margarita Dorantes Sánchez.

*Curación de datos:* Daniela Martínez Riverón, Joanna de Zayas Galguera.

*Análisis formal:* Daniela Martínez Riverón, Joanna de Zayas Galguera, Margarita Dorantes Sánchez, Susana Portela Collazo, Yadir Elvira Peña Guerra, Víctor Alfonso Pulido.

*Supervisión:* Joanna de Zayas.

*Recursos:* Daniela Martínez Riverón.

*Investigación:* Daniela Martínez Riverón, Joanna de Zayas Galguera.

*Metodología:* Daniela Martínez Riveron, Joanna de Zayas Galguera.

*Administración del proyecto:* Daniela Martínez Riverón.

*Redacción–borrador original:* Daniela Martínez Riverón, Joanna de Zayas Galguera, Margarita Dorantes Sánchez-

*Redacción–revisión y edición:* Daniela Martínez Riverón, Joanna de Zayas Galguera, Margarita Dorantes Sánchez.

---

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Daniela Martínez Riveron, Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, Departamento de Cardiología. La Habana, Cuba. E-mail: [danielamartinezriveron@gmail.com](mailto:danielamartinezriveron@gmail.com)



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).