



Artículo original

Índice predictivo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama

Predictive Index of Early Cardiotoxicity due to Chemotherapy in Breast Cancer Patients

Julio Alberto Pérez Domínguez¹, Julio César González Aguilera¹, Alexis Álvarez Aliaga¹, Marian Maité Rodríguez Peña¹

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

Resumen

Introducción: Las complicaciones cardiovasculares son las principales causas de mortalidad en supervivientes al cáncer.

Objetivo: Diseñar un índice con capacidad de predecir el desarrollo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia mediante un modelo basado en factores de riesgo.

Métodos: Estudio analítico de cohorte con 327 pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia, atendidos en la consulta de Cardiooncología del Hospital Provincial General Carlos Manuel de Céspedes del municipio Bayamo, Granma desde el 15 enero de 2019 hasta el 25 de mayo de 2022. La construcción del índice incluyó la selección de los factores de riesgo y el cálculo de sus ponderaciones.

Resultados: El modelo identificó 10 factores con influencia independiente, entre ellos, la fibrilación auricular (OR ajustado 22,2), la hemoglobina (OR ajustado 14,9), la dislipidemia (OR ajustado 5,74), el intervalo QT corregido (OR ajustado 5,55), el tabaquismo (OR ajustado 4,83) y el filtrado glomerular (OR ajustado 4,49). Se obtuvo un índice cuantitativo que fue subdividido en cuatro categorías de riesgo y alcanzó un valor promedio en los pacientes con cardiotoxicidad de 9,35 puntos. La mayor morbilidad estuvo representada en los sujetos clasificados con riesgo alto (32,8 %) y muy alto (93,1 %), lo cual indica que el índice propuesto clasifica con exactitud el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. El modelo logró un buen ajuste con todos los datos (prueba de Hosmer y Lemeshow $p = 0,640$) y mostró buena capacidad discriminativa (área bajo la curva 0,927).

Conclusiones: El índice basado en factores de riesgo propuesto predice el desarrollo cardiotoxicidad y se considera listo para su aplicación.

Palabras clave: cáncer de la mama; cardiotoxicidad; quimioterapia; predicción; Cardiooncología.

Abstract

Introduction: Cardiovascular complications are the main causes of mortality in cancer survivors.

Objective: To design an index with the capacity to predict the development of early cardiotoxicity due to chemotherapy using a model based on risk factors.

Methods: Analytical cohort study with 327 patients with breast cancer under chemotherapy treatment, followed in the Cardio-oncology office of the General Carlos Manuel de Céspedes Provincial Hospital of Bayamo municipality, Granma from January 15th, 2019 to May 25th, 2022. The construction of the index included the selection of risk factors and the calculation of their weights.

Results: The model identified 10 factors with independent influence, including atrial fibrillation (adjusted OR 22.2), hemoglobin (adjusted OR 14.9), dyslipidemia (adjusted OR 5.74), corrected QT interval (adjusted OR 5.55), smoking (adjusted OR 4.83) and glomerular filtration rate (adjusted OR 4.49). A quantitative index was obtained that was subdivided into four risk categories and reached an average value in patients with cardiotoxicity of 9.35 points. The highest morbidity was represented in subjects classified as high (32.8 %) and very high (93.1 %) risk, indicating that the proposed index accurately classifies the risk of developing cardiotoxicity. The model achieved a good fit with all data (Hosmer and Lemeshow test $p = 0,640$) and showed good discriminative ability (area under the curve 0.927).

Conclusions: The proposed risk factor-based index predicts cardiotoxicity development and is considered ready for application.

Keywords: breast cancer; cardiotoxicity; chemotherapy; prediction; Cardio-oncology.

Introducción

Las complicaciones cardiovasculares asociadas al tratamiento oncológico representan la principal causa de muerte no relacionada directamente con el tumor. La quimioterapia (QMTP) devino en nuevo factor de riesgo (FR) cardiovascular (CVC) con un espectro amplio de efectos cardiotóxicos a corto y largo plazo; de esta manera, los sobrevivientes de cáncer están en riesgo, no sólo de recidiva del cáncer, sino de las con-

secuencias de su tratamiento, incluida con mucha fuerza, la cardiotoxicidad (CTX).^(1,2)

El término CTX precoz contempla el desarrollo de manifestaciones cardiovasculares relacionadas con la QMTP desde que comienza el tratamiento hasta un año después de concluido este. La forma de expresión de este fenómeno es

Recibido: Julio 16, 2023 /Aceptado: Marzo 28, 2024

ISSN 1561-2937.

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

muy variada y suele manifestarse como: disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca (ICC), hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica aguda, enfermedad tromboembólica o pericárdica y arritmias cardíacas.⁽³⁾

El establecimiento de disfunción ventricular con ICC subclínica o no implica un pronóstico desfavorable y evidencia la importancia de predecir la CTX precoz por QMTP. Existe consenso en que entre los factores de riesgo cardiovasculares más importantes están las edades extremas, la dislipidemia, la obesidad, la comorbilidad y el tabaquismo; sin embargo, otros factores cardiovasculares, como la fibrilación auricular, la cardiopatía hipertensiva, la hipertrofia ventricular izquierda, la dilatación de la aurícula izquierda y prolongación del intervalo QT corregido (IQTc), no han sido bien estudiados como factores predictores de CTX precoz por QMTP.^(4,5)

En la actualidad la mayoría de las herramientas predictivas conocidas se validaron para detectar la CTX tardía, específicamente a los 10 años de completado el tratamiento quimioterápico. Por consiguiente, la predicción de la CTX precoz en las pacientes con cáncer de mama no se ha analizado exhaustivamente.

Al no existir una escala propia para estimar el riesgo de CTX, el documento de consenso y recomendaciones de Cardiooncohematología de la Sociedad Española de Cardiología recomienda evaluar el riesgo cardiovascular de CTX con la escala *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE),⁽⁶⁾ antes de iniciar el tratamiento, utilizando parámetros tales como: edad, tabaquismo, presión arterial, diabetes *mellitus*, filtrado glomerular y cifras de colesterol. Sin embargo, esta escala tiene el inconveniente de estar validada para la población europea y solo estima la probabilidad de morir por una enfermedad cardiovascular (ECV) en los siguientes 10 años de los pacientes sin esta. Recientemente, la *Heart Failure Association/International Cardio-Oncology Society* propuso la herramienta predictiva HFA-ICOS para estratificar el riesgo a largo plazo, pero ha mostrado inconsistencia en diferentes estudios donde fue validada. Si bien posee una adecuada sensibilidad para identificar a los pacientes de riesgo mediano y alto, mostró falta de asociación entre las categorías de riesgo y la aparición de disfunción ventricular izquierda.^(7,8,9)

La problemática explicada pone de manifiesto una dificultad en el abordaje y el diagnóstico de esta complicación, tanto en el plano nacional como internacional, al no contarse con un índice especialmente diseñado para predecir CTX precoz.

Son ampliamente conocidas las limitaciones para el diagnóstico de la disfunción sistólica sutil o asintomática, antes de que se establezcan las manifestaciones clásicas de ICC, por lo se requieren modernos y costosos métodos analíticos seriados o de imágenes no disponibles en países en vías de desarrollo. A pesar de ello, con frecuencia los índices predictivos intentan basarse en factores más accesibles y menos sofisticados para poder aplicarlos en cualquier medio.

Por todo lo anteriormente expuesto, se demuestra la necesidad de evaluar los posibles factores predisponentes de CTX, los que se constituirían entonces, como una herramienta útil para orientar la selección de los pacientes que pueden recibir la QMTP y no suspender temporal ni definitivamente el

tratamiento en aquellos casos en los cuales exista una elevada probabilidad de CTX; no de forma dogmática ni esquemática, sino como un complemento a la evaluación clínica.⁽¹⁰⁾

Se determina, entonces, como problema científico que no se conoce con certeza si un índice basado en factores de riesgo tiene capacidad para predecir el desarrollo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.

En consecuencia, la investigación tuvo como objetivo diseñar un índice con capacidad de predecir el desarrollo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia mediante un modelo basado en factores de riesgo.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico de cohorte única y prospectiva en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia (QMTP), atendidas en la consulta de Cardiooncología de la Policlínica de especialidades del Hospital Provincial General Carlos Manuel de Céspedes del municipio Bayamo, provincia de Granma, desde el 15 de enero de 2019 hasta el 25 de mayo del 2022.

Definición de cardiotoxicidad

En el estudio se definió la cardiotoxicidad como la miocardiopatía aguda provocada por la exposición a drogas quimioterápicas, que originó disfunción ventricular izquierda con signos clínicos o subclínicos de insuficiencia cardíaca, según el documento de consenso y recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiooncohematología de 2017.⁽⁶⁾

El criterio ecocardiográfico considerado fue: el hallazgo de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) mediante la comprobación de una disminución en al menos el 5 % de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con valores menores al 55 %, signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o una reducción de al menos un 10 % en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con valores menores del 55 % en pacientes asintomáticas, con respecto a las cifras basales previas a la quimioterapia, mediante el método de Simpson modificado según el *Cardiac Review and Evaluation Committee*.⁽¹¹⁾

Criterios de inclusión

Se incluyeron a pacientes mujeres mayores de 18 años de edad con diagnóstico histológico de cáncer de mama, a quienes se les aplicó tratamiento quimioterápico con antraciclinas (doxorribicina), combinado con taxanos (paclitaxel o docetaxel), según los protocolos de actuación del Servicio de Oncología, basados en las últimas evidencias científicas sobre la enfermedad⁽¹²⁾ y que se aprobó por el Comité de Ética de la investigación del hospital. Las pacientes se siguieron durante 12 meses.

Criterios de exclusión

Se excluyeron de la investigación a las pacientes con antecedentes de cardiopatía congénita, valvular, isquémica o hipertensiva grado 3 o 4. Estas cardiopatías se caracterizan por alteraciones orgánicas, estructurales y geométricas del corazón.

Se desestimaron las pacientes con enfermedades sistémicas que, por su evolución natural o por el empleo de diversos

fármacos en su tratamiento, pudieran presentar cardiopatía estructural; entre ellas las enfermedades tiroideas, inflamatorias crónicas intestinales y del tejido conectivo. Igualmente, se excluyeron a las pacientes con antecedentes de quimioterapia previa o en estadio final de su proceso oncológico.

El tamaño de la muestra se determinó mediante el programa EPIDAT 4.2. Con el propósito de construir y validar un índice se decidió investigar una muestra de 629 pacientes. Las pacientes se seleccionaron por método aleatorio simple. La muestra de construcción del índice (cohorte de desarrollo) se constituyó por 327 pacientes (el 52,0 %), que sirvió para realizar el análisis estadístico multivariado y crear el índice predictivo. La otra parte la constituyeron 302 pacientes (48,0 % restante de los pacientes del estudio) para validarlo (cohorte de validación). Este último resultado se publicará en otro artículo científico.

Trayectoria típica

Los pacientes que integraron la cohorte procedían de la consulta multidisciplinaria especializada de Oncología del centro hospitalario.

A cada paciente se le realizó en la entrevista inicial, interrogatorio y examen físico detallados para buscar signos y síntomas de ICC; así como la analítica, hemoglobina, hemoquímica, (glucemia, creatinina, colesterol total, triglicéridos y ácido úrico) y un electrocardiograma (ECG) para registrar cualquier variación de la normalidad; se enfatizó en la elevación o descenso del segmento ST, arritmias cardíacas y en la relación del intervalo QT corregido (IQTc).

Se realizó un ecocardiograma por dos cardiólogos con más de 15 años de experiencia, antes y durante el tratamiento, a los 3, 6 y los 12 meses posterior a la QMTP para detectar cualquier alteración de la normalidad en la función sistodiastólica con respecto al estudio basal.

Cada evaluación individual terminó cuando las pacientes desarrollaron CTX o al concluir 12 meses de estudio en pacientes que no la desarrollaron.

Variables analizadas

Como variable dependiente se analizó la cardiotoxicidad: no/sí.

Dentro de las variables independientes se encuentran: edad en años cumplidos < 65/ ≥ de 65 años (expuestos), hemoglobina (Hgb) < de 100 g/L, no/sí (expuestos), hipertensión arterial (HTA), no/sí (expuestos), diabetes *mellitus* (DM) tipo 1 y 2, no/sí (expuestos), área de superficie corporal (SC) ≥ 1,8 m², no/sí (expuestos), obesidad, no/sí (expuestos), IMC > 30,0 kg/m² y circunferencia abdominal > de 88 cm, dislipidemia, no/sí (expuestos), tabaquismo (fumador activo o exfumador de menos de 1 año), no/sí (expuestos), filtrado glomerular (FG), < 70 mL/ml/1,73 m² no/sí (expuestos).

Variables electrocardiográficas

Prolongación del intervalo QT corregido, IQTc ≥ 470 mseg, no/sí (expuestos), según la fórmula de Bazett (IQTc=Q-T/√R-R); fibrilación auricular paroxística, no/sí (expuestos).

Variables ecocardiográficas

Disfunción diastólica del VI, no/sí (expuestos), dilatación de la

aurícula izquierda, ≥ 36 mm, no/sí (expuestos), índice de masa VI, IMvi ≥ 120 gr/m², no/sí (expuestos), cardiopatía hipertensiva grado 2, no/sí (expuestos) y grasa epicárdica: medición ecocardiográfica ≥ 7 mm, no/sí (expuestos).

Los puntos de corte para la dicotomización de cada una de las variables cuantitativas empleadas se establecieron de acuerdo con un método para buscar punto de corte óptimo.

Control de sesgos

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

Regulaciones éticas

Se cumplieron los preceptos éticos básicos de la investigación clínica-epidemiológica observacional. En el estudio se aplicaron los fundamentos estipulados en el código de Núremberg de 1947⁽¹³⁾ y los principios éticos para estudios biomédicos postulados en la declaración de Helsinki de 1989.⁽¹⁴⁾ Las pacientes emitieron su consentimiento. La dirección del hospital, el Comité de Ética y el Consejo Científico del centro dieron su aprobación para realizar el estudio.

Análisis estadístico

Para la identificación de los factores de riesgo con influencia independiente en la aparición de CTX se realizó un análisis multivariado mediante la técnica de regresión logística binaria. De esta manera, se evaluó la influencia independiente de cada variable en la probabilidad de desarrollar CTX, a la vez que se controlaban todas las demás. El ajuste de la función de regresión logística se realizó por el método de máxima verosimilitud.

Se estimaron los coeficientes de regresión (β) y el error estándar de cada coeficiente (ES). Se probó la significación de cada coeficiente (hipótesis nula $\beta = 0$) con el estadígrafo de Wald y la prueba ji al cuadrado correspondiente. Se estimaron, además, los *odd ratio* (OR) como la exponencial de β con intervalo de confianza (IC) del 95 %.

La función de regresión logística binaria permitió modelar el riesgo de la ocurrencia de CTX durante el seguimiento en la cohorte, en función de diferentes covariables. Los riesgos relativos (RR) estiman cuántas veces es mayor el riesgo de aparición de CTX en pacientes tratados con QMTP y pacientes en tratamiento oncológico sin CTX, en expuestos con respecto a no expuestos de cada variable, a la vez que se controlan todas las demás.

Se aplicó también el estadístico de bondad de ajuste ji al cuadrado de Hosmer y Lemeshow. Si la probabilidad asociada al estadígrafo de prueba era mayor de 0,05, se consideró que los modelos se ajustan a los datos.

Construcción del índice

Una vez identificados los factores de riesgo con influencia independiente en el desarrollo de la CTX se procedió a la creación del índice predictivo. Se consideró que este debía estar formado por ítems que se integrarían en un índice global que tomaría la forma de una combinación lineal entre los ítems.

En la construcción del índice se consideraron solamente las variables que resultaron significativas en el análisis multivariado. A cada una de las variables retenidas por el modelo generado mediante la regresión logística binaria (método “paso a paso hacia adelante”) se le asignó un puntaje al redondear el coeficiente β al entero más próximo, los cuales, a su vez, se agruparon en categorías de riesgo de acuerdo con la mayor ponderación.

Posteriormente, se procedió a clasificar el riesgo en una escala con cuatro categorías (escala ordinal); para ello se dividió la distribución del índice en cuatro zonas delimitadas por los percentiles 25, 75 y 90. De esta manera, se llegó a la propuesta de un índice predictivo; se clasificó como una variable ordinal con cuatro categorías de menor a mayor riesgo (categoría I [riesgo bajo]: 0-2 puntos; categoría II [riesgo moderado]: 3-5 puntos; categoría III [riesgo alto]: 6-9 puntos; categoría IV [riesgo muy alto]: 10-18 puntos).

Para determinar la capacidad discriminativa del modelo en ambas muestras (estimación y validación), se estimó la curva característica operativa del receptor (COR) a un intervalo de confianza del 95 %, con la variable probabilidad de desarrollar cardiotoxicidad como criterio de verdad. En ese sentido, se consideró que un área bajo la curva igual o mayor de 0,75 es expresión de un buen nivel de discriminación.

Resultados

La muestra de construcción estuvo constituida por 327 pacientes (52,0 %) con edad media de 60,0 \pm 19,9 años, $p = 0,455$ e incidencia de CTX 60/327 (20,4 %).

En el análisis multivariado el modelo de regresión logística binaria identificó 10 factores con influencia independiente en el desarrollo de la CTX por QMTP (tabla 1); entre ellos destacan: fibrilación auricular (OR ajustado 22,2; IC 95 %:[4,60-107,3]), hemoglobina < 100 g/L (OR ajustado 14,9; IC 95 %:[3,57-62,5]), dislipidemia (OR ajustado 5,74; IC 95 %:[2,49-13,2]), IQTc (OR ajustado 5,55; IC 95 %:[2,44-12,6]), tabaquismo (OR ajustado 4,83; IC 95 %:[2,12-11,0]) y el filtrado glomerular < 70 mL/min/1,73 m² (OR ajustado 4,49; IC 95 %:[1,77-11,3]). El modelo logró un buen ajuste con todos los datos (prueba de Hosmer y Lemeshow, $p = 0,640$).

En la tabla 2 se muestra el índice con cada uno de los ítems y sus ponderaciones; las variables que aportaron mayor puntuación fueron la fibrilación auricular (3), la hemoglobina ≤ 100 g/L (3), la dislipidemia (2), el IQTc ≥ 470 mseg (2) y el tabaquismo (2).

Como parte del proceso de construcción se evaluó la relación entre las puntuaciones del índice propuesto en las cuatro categorías de riesgo con la morbilidad y se observó que la mayor morbilidad estuvo representada en los sujetos clasificados con riesgo alto (32,8 %) y muy alto (93,1 %), lo cual indica que el índice propuesto clasifica con exactitud el riesgo de desarrollar la CTX en pacientes en QMTP.

Durante el proceso de construcción se comprobó que los valores promedios alcanzados por el nuevo índice fueron significativamente mayores en las pacientes con CTX (9,35 \pm 2,82), que en las que no la presentaron (4,23 \pm 2,32), lo que indica que, a mayor puntuación mayor riesgo, $p = 0,000$ (tabla 3).

Al evaluar la capacidad de predicción del índice propuesto para

desarrollar CTX, en el proceso de construcción se constató un área bajo la curva COR de 0,927, que expresa buena capacidad para discriminar a las pacientes que tendrán CTX por QMTP de las que no la padecerán (fig. 1 y tabla 4).

Tabla 1 - Modelo de regresión logística multivariada con los factores de riesgo de cardiotoxicidad

Variables	* β	†ES	Sig.	Exp (β)	95% C.I. para Exp (β)	
					Inferior	Superior
Fibrilación auricular	3,10	0,80	0,000	22,23	4,60	107,38
Hemoglobina (≤ 100 g/L)	2,70	0,73	0,000	14,95	3,57	62,50
Dislipidemia	1,74	0,42	0,000	5,74	2,49	13,23
Intervalo QTc (≥ 470 mseg.)	1,71	0,41	0,000	5,55	2,44	12,62
Tabaquismo	1,57	0,42	0,000	4,83	2,12	11,02
Filtrado glomerular (< 70 mL/min/1,73 m ²)	1,50	0,47	0,002	4,49	1,77	11,39
Cardiopatía hipertensiva grado 2	1,41	0,41	0,001	4,11	1,81	9,31
Índice de masa ventricular izquierda (≥ 120 gr/m ²)	0,91	0,42	0,033	2,49	1,07	5,77
Glucemia ($\geq 5,4$ mmol/L)	0,87	0,41	0,034	2,40	1,07	5,38
Diámetro auricular izquierda (≥ 36 mm)	0,84	0,42	0,048	2,31	1,09	5,32
Constante	-25,54	3,57	0,000	0,000		

Leyenda: Prueba de Hosmer y Lemeshow: $X^2 = 6,06$; grado de libertad: 8; $p = 0,640$; *coeficiente estimado del modelo de regresión que expresa la probabilidad de enfermar; † error estándar de los coeficientes.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Los índices de predicción tienen como objetivo identificar pacientes con mayor riesgo, ofrecer estrategias terapéuticas y de seguimiento. Las escalas tradicionales diseñadas para pronosticar el riesgo cardiovascular global tienen limitaciones importantes, al predecir solamente el riesgo de complicaciones cardiovasculares a los 10 años.

En el estudio multicéntrico *The CARDIOTOX Registry* se enfatizó en la necesidad de la estimación del riesgo de CTX previo al tratamiento, pero aclara que las herramientas tradicionales subestiman el riesgo asociado al tratamiento del cáncer.^(9,15)

El *SCORE2 Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration*⁽¹⁶⁾ es un algoritmo derivado, calibrado y validado para predecir el riesgo de complicaciones cardiovasculares de primera aparición a los 10 años en poblaciones europeas sin enfermedad CVC previa ni diabetes *mellitus* y solamente en edades entre 40 y 69 años, utilizando variables como: tabaquismo, presión arterial sistólica, colesterol total y HDL-c. Esta herramienta mostró una capacidad discriminativa moderada, estadístico c 0,67 (IC 95 %: [0,65-0,68]) y solo evaluó la capacidad predictiva a los 10 años.

Los autores consideran que la limitación a esos rangos de edades, la predicción a largo plazo y no inclusión de variables importantes con fuerte valor patogénico, como son la anemia,

la hipertrofia ventricular izquierda, el filtrado glomerular y la función sistodiastólica ventricular, no ofrece mucha utilidad predictiva en el contexto del cáncer en tratamiento.

Tabla 2 - Capacidad predictiva del índice para la cardiotoxicidad. Proceso de construcción. Índice

Ítems	Ponderación	
	Presente	Ausente
Fibrilación auricular	3	0
Hemoglobina ≤ 100 g/L	3	0
Dislipidemia	2	0
QTc ≥ 470 mseg.	2	0
Tabaquismo	2	0
Filtrado glomerular < 70 mL/min/1,73 m ²	2	0
Cardiopatía hipertensiva grado 2	1	0
Índice de masa ventricular izquierda ≥ 120 gr/m ²	1	0
Diámetro aurícula izquierda ≥ 36 mm	1	0
Glucemia ≥ 5,4 mmol/L	1	0
Total	18	0
Categorías de riesgo	Pacientes	Morbilidad
Categoría I: riesgo bajo (0-2 puntos)	65	0 (0,0 %)
Categoría II: riesgo moderado (3-5 puntos)	118	3 (2,5 %)
Categoría III: riesgo alto (6-9 puntos)	115	37 (32,8 %)
Categoría IV: riesgo muy alto (10-18 puntos)	29	27 (93,1 %)
Total de pacientes	327	20,49 %

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3 - Valores promedios alcanzados por el índice en los pacientes con y sin cardiotoxicidad. Proceso de construcción

Índice de cardiotoxicidad	Media	DE	Desviación		
			error	t de Student	P
Sí	9,35	2,82	0,34	15,38	0,000
No	4,23	2,32	0,14	13,71	

Leyenda: *DE desviación estándar.

Fuente: Elaboración propia.

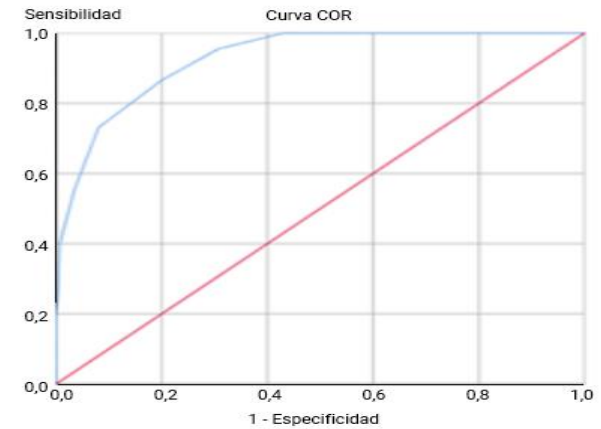
Por otra parte, al desconocer otros factores cardiovasculares no clásicos asociados al del riesgo como la fibrilación auricular, el aumento del diámetro de la aurícula izquierda, la prolongación del QTc y la cardiopatía hipertensiva, hace poco atractiva su utilización, por lo que se asume que el índice propuesto tiene mayor fuerza predictiva y aplicabilidad en pacientes con cáncer de mama (CM).

Se coincide con Álvarez Aliaga al considerar que las herramientas predictivas deberán individualizarse por enfermedades y no considerarse como equivalentes de riesgo para todo el espectro de estas entidades porque, aunque tienen aspectos fisiopatológicos comunes, no tienen igual incidencia ni prevalencia.⁽¹⁷⁾

Se asume que resulta poco útil emplear estos modelos de riesgo globales en función de estimar una complicación tan frecuente, esperada y específica como es la cardiotoxicidad por

quimioterapia.

Fig. 1 – Capacidad discriminativa. Proceso de construcción.



Leyenda: COR: Característica operativa del receptor.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4 – Capacidad discriminativa del índice predictivo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia

Área bajo la curva COR	Error estándar	p	Intervalo de confianza del 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
0,927	0,015	0,000	0,898	0,957

Fuente: Elaboración propia

En el contexto del cáncer los modelos predictivos disponibles no estiman de forma conjunta el riesgo cardiovascular y la CTX por QMTP a corto plazo; la mayoría de ellos son de índole pronóstico y estiman el riesgo de CTX a un plazo tan largo como de cinco a 10 años y, en muchos casos, no han mostrado su utilidad clínica.⁽¹⁸⁾

Huetting y otros realizaron una revisión sistemática que incluyó 922 modelos predictivos publicados entre 2010 y 2020, en los cuales se incluían nueve modelos que hacían referencia a complicaciones cardiovasculares e identificaron a la edad (89 %), al tipo de QMTP (33 %), al IMC (22 %), al tamaño del tumor (11 %) y la cirugía (11 %) como los principales predictores de riesgo; paralelamente, el 95 % de los modelos contenían un riesgo de sesgo alto, al observar una superposición sustancial en las variables predictoras y la mayoría mostró fallas metodológicas durante el desarrollo y/o validación del modelo.⁽¹⁹⁾

Recientemente Kaboré y otros publicaron una revisión sistemática que incluyó 590 artículos que desarrollan o validan un modelo de predicción para la CTX en mujeres con CM. En ella se identificaron siete estudios de modelos pronósticos con adecuada capacidad discriminativa, medida por el área bajo la curva COR o estadístico c, la cual varió de 0,70 (IC 95 %: [0,62-0,77]) a 0,87 (IC 95 %: [0,77-0,96]).⁽²⁰⁾

Los predictores más comunes identificados incluyeron la edad, la FEVI de referencia, la HTA y la diabetes mellitus. Sin embargo, se consideró que el 57 % de los modelos

desarrollados estaban en alto riesgo de sesgo, debido a problemas de análisis, en particular por el tamaño de la muestra, el empleo insuficiente de los datos y no presentar estadísticas de desempeño apropiadas.⁽²⁰⁾

Finalmente, la investigación de Lyon y otros propone un modelo predictivo a largo plazo, *Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society*, HFA-ICOS, fácil de usar y basado en la evidencia clínica para estratificar el riesgo de los pacientes oncológicos antes de recibir QMTP.^(2,5)

La evidencia científica muestra que los resultados tras la validación de la herramienta HFA-ICOS expone resultados inconsistentes. Por una parte, en la investigación de Battisti⁽²¹⁾ (n = 931) la puntuación HFA-ICOS identifica adecuadamente a los pacientes en alto riesgo de CTX, estadístico c, 0,671 (IC 95 %: [0,53- 0,79]); la serie de Cronin (n = 507) determinó que la proforma HFA-ICOS tiene un poder moderado para predecir la CTX, el área bajo la curva COR 0,643 (IC 95 %: [0,51- 0,76]),⁽²²⁾ en ambos casos, mujeres con CM HER2 positivo en tratamiento con trastuzumab.

Con base en los resultados, el índice propuesto tiene excelente capacidad predictiva, es específico y mucho más integrador, al incluir por primera vez otras variables predictivas importantes y fácilmente disponibles, tales como: valores de la hemoglobina, la cardiopatía hipertensiva, la fibrilación auricular, el diámetro de la aurícula izquierda, la prolongación del IQTc y el índice de masa ventricular izquierda con resultados satisfactorios.

Asimismo, los puntos de corte de las variables biológicas utilizados en la construcción son específicos para esta enfermedad.

Además, es aplicable con facilidad, económico y aporta categorías de riesgos con un rendimiento aceptable.

El presente estudio puede generalizarse a todo el país, ya que el índice es original y está adaptado a las características de la población cubana. Asimismo, constituye una valiosa herramienta en las consultas de Cardiooncología, al identificar a las pacientes en riesgo elevado, lo que permitiría adaptar el tratamiento e instaurar terapias cardioprotectoras con la consiguiente repercusión en la supervivencia.

Limitaciones

El presente estudio enfrenta limitaciones dadas por la imposibilidad de acceder a investigaciones de alta tecnología de imágenes con todas las prestaciones y biomarcadores cardíacos que favorezcan la detección de cambios incipientes de la FEVI sugerente de CTX asintomática.

No obstante a estas limitaciones, la gran mayoría de las investigaciones consultadas hacen referencia al hecho que la evaluación clínica, las investigaciones de la analítica hemoquímica, el electrocardiograma y la ecocardiografía transtorácica convencional mantienen su total vigencia y actualidad para predecir el riesgo CVC.

El índice basado en factores de riesgo que se propone es capaz de predecir el desarrollo de CTX precoz por QMTP en mujeres con cáncer de mama.

Referencias bibliográficas

1. Consenso de Cardio-Oncología. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Arg Cardiol. 2019 [acceso 19/05/2021]; 87(5): [aprox 88 pant.] Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2019/12/consenso-87-5.pdf>
2. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020;22(11):1945-60. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1920>
3. Broberg AM, Geisler J, Tuohinen S, Skytta T, Hrafnkelsdóttir ÞJ, Nielsen KM, et al. Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer. Curr Heart Fail Rep. 2020;17(6):397-408. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11897-020-00486-8>
4. Rubens Figueroa J, Cárdenas Cardós R. Importancia de la cardiooncología. Cómo detectar la insuficiencia cardíaca subclínica. Arch Cardiol Mex. 2021;91(2):229-34. DOI: <https://doi.org/10.24875/ACM.19000394>
5. Lyon AR, López Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler Klein J, 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) Eur Heart J. 2022;ehac244. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
6. López Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis A, García Sanz R, Monzón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017;70(6):474-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.021>
7. Tini G, Cuomo A, Battistoni A, Sarocchi m, Mercurio V, Ameri P, et al. Baseline cardio-oncologic risk assessment in breast cancer women and occurrence of cardiovascular events: The HFA/ICOS risk tool in real-world practice. Int J Cardiol. 2022;349:134-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.11.059>
8. Di Lisi D, Madoudo C, Alagna G, Santuro M, Rossetto L, Siragusa S, et al. The new HFA/ICOS risk assessment tool to identify patients with chronic myeloid leukaemia at high risk of cardiotoxicity. ESC Heart Fail. 2022;9(3):1914-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.13897>
9. Rivero Santana B, Juárez Olmos VM, Caro Codón J, Martínez Monzonis A, Zatarain Nicolas E, Moliner P, et al. ¿Podemos predecir el riesgo de toxicidad cardiovascular? Validación de Score HFA-ICOS en el Registro Cardiotox. Rev Esp Cardiol. 2022 [acceso 06/07/2023];75(1):13. Disponible en: <http://www.revcardiol.org/es-congresos-sec-2022-el-congreso-147-sesion-epidemias-emergentes-insuficiencia-cardiaca-cardiotoxicidad-7044-podemos-predecir-el-riesgo-de-84955-pdf>
10. Suntheralingam S, Fan CP, Calvillo Arguelles O, Abdel Qadir H, Amir E, Thavendiranathan. Evaluation of risk prediction model to identify cancer therapeutics related cardiac dysfunction in women with HER2+ breast cancer. J Clin Med. 2022;11(3):847. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11030847>
11. Morales Yera RA, Sierra Pérez L, Triana Díaz A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. CorSalud. 2018 [acceso 22/08/2022];10(1):68-77. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-

[71702018000100009&lng=es](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012873.pub2)

12. Zaheed M, Wilcken N, Willson ML, O'Connell DL, Goodwin A. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019;(2):CD012873. DOI:

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012873.pub2>

13. Código de Núremberg (1946). Observatori de Bioètica i Dret. Parc Científic de Barcelona. 2008. [acceso 06/09/2023]. Disponible en: <http://www.pcb.ub.es/bioeticaidret/archivos/norm/CodigoNuremberg.pdf>

14. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asociación Médica Mundial. WMA. 2017. [acceso 07/09/2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

15. López Sendón J, Álvarez Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. Eur Heart J. 2020; 41(18):1720-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa006>

16. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021;42(25):2439-54. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>

17. Álvarez Aliaga A, González Aguilera JC, Maceo Gómez L, Suárez Quesada A. Modelo predictivo del desarrollo de cardiopatía hipertensiva basado en factores de riesgo. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2019 [acceso 06/06/2023]; 9(3): [aprox. 726 pant.] Disponible en: <https://revistacuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/726>

18. Fogarassy G, Vathy Fogarassy Á, Kenessey I, Kásler M, Forster T. Risk prediction model for long-term heart failure incidence after epirubicin chemotherapy for breast cancer – a real-world data-based, nationwide classification analysis. Int J Cardiol. 2019; 285:47-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.03.013>

19. Hueting TA, van Maaren MC, Hendriks MP, Koffijberg H, Siesling S. The majority of 922 prediction models supporting breast cancer decision-making are at high risk of bias. J Clin Epidemiol. 2022;152:238-247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.10.016>

20. Kaboré EG, Macdonald C, Kaboré A, Didier R, Arveux P, Meda N, et al. Risk prediction Models for cardiotoxicity of Chemotherapy among patients with breast cancer: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 2023;6(2):e230569. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0569>

21. Battisti NML, Andres MS, Lee KA, Ramalingam S, Nash T, Mappouridou S, et al. Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2021; 188(1):149-63. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06192-w>

22. Cronin M, Crowley A, Davey MG, Ryan P, Abdelshafy M, Elkoumy A, et al. Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society Risk Score Validation in HER2-Positive Breast Cancer. J Clin Med. 2023;12(4):1278. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12041278>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Julio Alberto Pérez Domínguez.

Curación de datos: Julio Alberto Pérez Domínguez.

Análisis formal: Julio Alberto Pérez Domínguez.

Investigación: Julio Alberto Pérez Domínguez, Marian Maité Rodríguez Peña.

Metodología: Julio Alberto Pérez Domínguez, Julio César González Aguilera, Alexis Álvarez Aliaga.

Administración del proyecto: Julio Alberto Pérez Domínguez.

Recursos: Julio Alberto Pérez Domínguez, Julio César González Aguilera, Alexis Álvarez Aliaga.

Supervisión: Julio Alberto Pérez Domínguez, Julio César González Aguilera.

Validación: Julio Alberto Pérez Domínguez.

Visualización: Julio Alberto Pérez Domínguez.

Redacción – borrador original: Julio Alberto Pérez Domínguez, Julio César González Aguilera, Alexis Álvarez Aliaga, Marian Maité Rodríguez Peña.

Redacción – revisión y edición: Julio Alberto Pérez Domínguez, Julio César González Aguilera, Alexis Álvarez Aliaga, Marian Maité Rodríguez Peña.

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Julio Alberto Pérez Domínguez, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Hospital Provincial General Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo, Granma, Cuba. E-mail: jualped.grm@infomed.sld.cu



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