



Artículo original

# Validación de un índice predictivo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama

## Validation of a predictive index of early cardiotoxicity due to chemotherapy in patients with breast cancer

Julio Alberto Pérez Domínguez<sup>1</sup>, Julio César González Aguilera<sup>1</sup>, Alexis Álvarez Aliaga<sup>1</sup>, Marian Maité Rodríguez Peña<sup>1</sup>, Eduardo René Valdés Ramos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Provincial General Carlos Manuel de Céspedes. Granma, Cuba.

### Resumen

**Introducción:** La cardiotoxicidad inducida por quimioterapia representa una de las principales causas de mortalidad en pacientes con cáncer de mama. Actualmente, no existe un índice predictivo validado que permita identificar de forma precoz el riesgo de desarrollar esta complicación.

**Objetivo:** Validar un índice predictivo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.

**Métodos:** Estudio analítico, de cohorte en 629 pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas y taxanos en el Hospital Carlos Manuel de Céspedes de Bayamo, Cuba, entre enero de 2019 y mayo de 2022. Se construyó un índice predictivo a partir de una muestra de 327 pacientes, y se validó en una cohorte independiente de 302. Se evaluaron la sensibilidad, especificidad, los valores predictivos, la consistencia interna (alfa de Cronbach), la calibración (Hosmer-Lemeshow) y la capacidad discriminativa. Se comparó el índice con la escala SCORE 2 como criterio de referencia.

**Resultados:** El índice mostró una capacidad discriminativa excelente (área bajo la curva: 0,927 en la cohorte de desarrollo y 0,871 en la de validación). La sensibilidad fue del 80,3 % y la especificidad del 99,2 %, con un valor predictivo positivo de 93,1 % y negativo de 86,5 %. La prueba de Hosmer-Lemeshow evidenció buena calibración ( $p = 0,222$ ). El coeficiente alfa de Cronbach fue 0,712. El índice superó a SCORE2 en poder predictivo y aplicabilidad clínica en este contexto.

**Conclusiones:** El índice validado permite predecir de forma confiable el riesgo de cardiotoxicidad, por lo que constituye una herramienta útil para la estratificación del riesgo y la implementación de estrategias de cardioprotección.

**Palabras clave:** cardiotoxicidad; cáncer de mama; quimioterapia; cardiología.

### Abstract

**Introduction:** Chemotherapy-induced cardiotoxicity represents one of the leading causes of mortality in breast cancer patients. Currently, there is no validated predictive index that allows early identification of the risk of developing this complication.

**Objective:** To validate a predictive index of early cardiotoxicity due to chemotherapy in breast cancer patients.

**Methods:** Analytical cohort study of 629 breast cancer patients treated with anthracyclines and taxanes at Carlos Manuel de Céspedes Hospital in Bayamo, Cuba, between January 2019 and May 2022. A predictive index was constructed from a sample of 327 patients and validated in an independent cohort of 302. Sensitivity, specificity, predictive values, internal consistency (Cronbach's alpha), calibration (Hosmer-Lemeshow), and discriminative ability were evaluated. The index was compared with the SCORE2 scale as a reference criterion.

**Results:** The index showed excellent discriminative ability (area under the curve: 0.927 in the development cohort and 0.871 in the validation cohort). Sensitivity was 80.3% and specificity 99.2%, with a positive predictive value of 93.1% and a negative predictive value of 86.5%. The Hosmer-Lemeshow test demonstrated good calibration ( $p = 0.222$ ). Cronbach's alpha coefficient was 0.712. The index outperformed SCORE2 in predictive power and clinical applicability in this context.

**Conclusions:** The validated index reliably predicts the risk of cardiotoxicity, making it a useful tool for risk stratification and the implementation of cardioprotective strategies.

**Key Words:** cardiotoxicity; breast cancer; chemotherapy; cardio-oncology.

## Introducción

El avance en las terapias oncológicas ha mejorado significativamente la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama; sin embargo, este progreso ha venido acompañado de un aumento en las complicaciones cardiovasculares (CVC), que actualmente constituyen la segunda causa de mortalidad en esta población.<sup>(1)</sup> Entre los agentes quimioterápicos más empleados, las antraciclinas y los taxanos se asocian con un riesgo considerable de inducir cardiotoxicidad (CTx), con una prevalencia estimada entre el 20-30

%.<sup>(2,3)</sup> A pesar de los esfuerzos realizados, persisten limitaciones en la predicción eficaz de la CTx inducida por quimioterapia (QmTP), ya que los factores de riesgo asociados no se integran en modelos validados para estimar el riesgo cardiovascular de forma precisa.

Esta situación demanda investigaciones dirigidas a comprender mejor los efectos agudos de la QmTP sobre la función cardiovascular y desarrollar estrategias para mitigar estos efectos, dado que una

detección tardía reduce notablemente las posibilidades de reversibilidad del daño.<sup>(4)</sup>

En la actualidad, los modelos predictivos disponibles han sido validados para detectar CTx tardía, usualmente a los 10 años, y carecen de evaluaciones internas consistentes en poblaciones hispanas.<sup>(5,6,7)</sup> Esto ha limitado su aplicación en la práctica clínica diaria, especialmente para la identificación de CTx precoz, un aspecto que permanece insuficientemente explorado.

Por otra parte, la recomendación de una nueva escala o índice predictivo exige demostrar superioridad estadística frente a las herramientas existentes. Esta exigencia responde a las limitaciones actuales en cuanto a sensibilidad y valor predictivo positivo de los modelos disponibles, lo cual impulsa la búsqueda de mejoras mediante la inclusión de nuevos marcadores más precisos, accesibles y de bajo costo, que permitan una aplicación práctica y eficaz.

En este contexto, la puntuación de riesgo desarrollada por la Asociación de Insuficiencia Cardíaca y la Sociedad Internacional de cardiooncología (HFA-ICOS, por sus siglas en inglés) se considera una herramienta útil para estimar el riesgo de CTx inducida por antraciclinas.

Este modelo incorpora cinco grupos de variables: antecedentes de enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardíaca o miocardiopatía, valvulopatía grave, infarto de miocardio o revascularización previa, angina estable, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (< 50 o entre 50-54 %), exposición previa a tratamientos oncológicos cardiotoxicos, elevación de biomarcadores cardíacos basales, y factores clínicos y de estilo de vida como hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica, obesidad y tabaquismo.<sup>(8,9,10)</sup> Su aplicación demostró correlación significativa con la disfunción ventricular inducida por quimioterapia y con la mortalidad por todas las causas, lo que respalda su utilidad para la estratificación del riesgo en cardiooncología.

No obstante, la escala HFA-ICOS presenta limitaciones importantes: depende de la disponibilidad de biomarcadores y su aplicabilidad se restringe a tratamientos con antraciclinas. Esta situación enfatiza la necesidad de desarrollar herramientas más prácticas y ampliamente aplicables.

En este escenario, surge la necesidad de una herramienta predictiva confiable, basada en parámetros clínicos de rutina, asequibles y aplicables en contextos asistenciales reales. El presente estudio se propuso como objetivo validar un índice predictivo de cardiotoxicidad precoz en mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia.

## Método

Se realizó un estudio observacional, analítico, de cohorte única y prospectiva, en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia con antraciclinas y taxanos, atendidas en la consulta de Cardiooncología del Hospital Provincial General Carlos Manuel de Céspedes, en Bayamo, Granma, Cuba, desde el 15 de enero de 2019 hasta el 25 de mayo de 2022.

### Definición de cardiotoxicidad

Se consideró CTx la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por quimioterapia, objetivada mediante ecocardiograma con una disminución  $\geq 5$  % de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con valores < 55 % y signos clínicos de insuficiencia

cardíaca, o una disminución  $\geq 10$  % de la FEVI en pacientes asintomáticas, según el método de Simpson modificado, conforme a los criterios del *Cardiac Review and Evaluation Committee*.

### Criterios de inclusión

Mujeres mayores de 18 años con diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama, tratadas con esquemas de antraciclinas (doxorubicina) y taxanos (paclitaxel o docetaxel), sin antecedentes de enfermedad cardiovascular significativa ni quimioterapia previa.

### Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio pacientes con cardiopatía estructural previa, enfermedades sistémicas con posible afectación cardíaca, tratamiento oncológico previo o en estadios terminales.

### Tamaño de la muestra y muestreo

Se determinó un tamaño muestral de 629 pacientes mediante el programa EPIDAT 4.2. La cohorte de desarrollo incluyó 327 pacientes (52,0 %) y la cohorte de validación, 302 (48,0 %), seleccionados por muestreo aleatorio simple.

### Técnicas y procedimientos

Se realizaron evaluaciones clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y de laboratorio al inicio, a los 3, 6 y 12 meses. Se analizaron variables demográficas, clínicas, bioquímicas, electrocardiográficas (intervalo QTc, arritmias) y ecocardiográficas (función sistólica y diastólica, diámetro de la aurícula izquierda, índice de masa ventricular).

### Variables

La variable dependiente fue la aparición de cardiotoxicidad. Las variables independientes incluyeron: edad, anemia, hipertensión, diabetes, obesidad, dislipidemia, tabaquismo, filtrado glomerular, parámetros electrocardiográficos y ecocardiográficos.

### Control de sesgos

Se controlaron sesgos de selección, información y precisión mediante criterios de exclusión estrictos, medición por especialistas experimentados y protocolos estandarizados.

### Análisis estadístico

Se calcularon: sensibilidad, especificidad, **valor predictivo positivo (VPP)**, **valor predictivo negativo (VPN)**, coeficientes de probabilidad, área bajo la curva característica operativa del receptor, (COR); prueba de Hosmer-Lemeshow para calibración y alfa de Cronbach para consistencia interna. Se utilizaron los programas SPSS 25.0 y EPIDAT 4.2.

### Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución. Las pacientes dieron su consentimiento informado según los principios del Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki.<sup>(11,12)</sup>

## Resultados

El proceso de construcción del índice y su capacidad discriminativa se analizó en la publicación de Pérez-Domínguez y otros en la Revista cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular en el año 2024.<sup>(13)</sup>

### Validez interna del índice

En la validación interna como prueba diagnóstica, el índice alcanzó una sensibilidad del 80,3 % y una especificidad del 99,2 %. Además, se obtuvo un valor predictivo positivo (VPP) del 93,1 % y un valor predictivo negativo (VPN) del 86,5 %, lo cual demuestra su precisión

para identificar correctamente tanto a pacientes con CTx como sin ella (tabla 1).

**Tabla 1** - Capacidad predictiva del índice para la cardiotoxicidad. Proceso de construcción. Validación interna

Aspectos	Valor	IC 95,0 %	
		Inferior	Superior
Sensibilidad (%)	80,30	77,81	82,79
Especificidad (%)	99,23	97,98	100,00
Índice de validez (%)	87,16	83,38	90,94
Valor predictivo + (%)	93,10	82,16	100,00
Valor predictivo - (%)	86,58	82,54	90,62
Prevalencia (%)	20,49	15,96	25,02

Leyenda: IC: intervalo de confianza.

**Validez externa**

Durante la validación externa, se aplicó el índice a una muestra independiente de 302 pacientes. Los ítems se sometieron a juicio de expertos para evaluar la validez de contenido y presentación. El 80,0 % de los especialistas evaluó como "mucho" la razonabilidad y comprensión del contenido del índice. Asimismo, el 70,0 % consideró que los componentes estaban claramente definidos, y el 80,0 % señaló alta factibilidad en la recolección de los datos.

Se encontró que los valores promedio del índice fueron significativamente más altos en pacientes que desarrollaron CTx, lo cual confirma su utilidad discriminativa. En la tabla 2 se muestra una adecuada concordancia entre los casos de CTx observados y los esperados en los distintos niveles de riesgo. La prueba de Hosmer-Lemeshow resultó no significativa ( $p = 0,222$ ), lo cual indica buena calibración del modelo. La capacidad discriminativa en esta cohorte validatoria se mantuvo elevada, con un área bajo la curva COR de 0,871.

**Tabla 2** - Comparación entre morbilidad observada y esperada en el índice propuesto para la cardiotoxicidad. Proceso de validación. Calibración

Pasos	Cardiotoxicidad		No cardiotoxicidad		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	0	0,124	44	43,876	44
2	0	0,165	23	22,835	23
3	0	0,371	28	27,629	28
4	0	0,556	29	28,444	29
5	0	0,690	27	26,310	27
6	0	1,463	31	29,537	31
7	6	2,552	25	28,448	31
8	8	5,404	22	24,596	30
9	11	12,244	19	17,756	30
10	20	21,432	9	7,568	29

Leyenda: Prueba de Hosmer y Lemeshow:  $X^2 = 10,65$ ; grado de libertad: 8;  $p = 0,222$ .

**Validez de criterio**

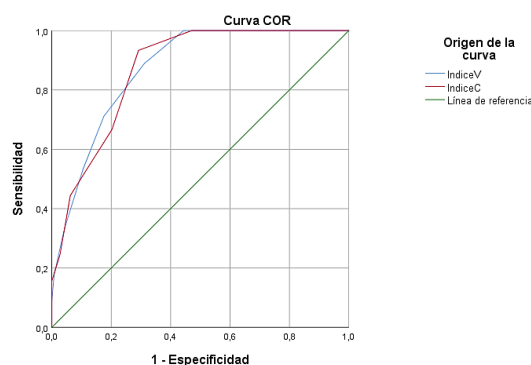
Para evaluar la validez de criterio, se comparó el índice propuesto con la escala Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario, (SCORE2); del inglés, *Systematic Coronary Risk Evaluation*, ampliamente utilizada para estimar riesgo cardiovascular. El coeficiente de asociación Tau-b de Kendall fue de 0,784 ( $p = 0,000$ ), lo que demuestra una correlación significativa entre ambas escalas (tabla 3).

**Tabla 3** - Relación entre el nuevo índice y el índice SCORE2 para el riesgo de cardiotoxicidad. Validez de criterio

Índice de cardiotoxicidad	Categorías	Índice SCORE2				Total
		1,00	2,00	3,00	4,00	
1,00	Categoría I: riesgo bajo (0-2 puntos)	72	21	0	0	93
2,00	Categoría II: riesgo moderado (3-5 puntos)	7	81	44	0	132
3,00	Categoría III: riesgo alto (6-9 puntos)	0	4	55	14	73
4,00	Categoría IV: riesgo muy alto (10-18 puntos)	0	0	0	4	4
<b>Total</b>		<b>79</b>	<b>106</b>	<b>99</b>	<b>18</b>	<b>302</b>

Leyenda: Tau-b de Kendall = 0,784;  $p = 0,000$ ; SCORE2: Systematic Coronary Risk Evaluation.

Aunque el índice SCORE2 obtuvo un área bajo la curva COR de 0,869, el índice propuesto mostró un desempeño ligeramente superior con 0,871, lo que sugiere mayor capacidad predictiva específica para la CTx precoz. Ambos índices superaron el umbral del 80 %, lo que reflejó alta probabilidad de clasificación correcta en pacientes enfermos, frente a sanos seleccionados aleatoriamente (fig.).



Variables de resultado de prueba	Área bajo la curva			
	Área bajo la curva COR	Desviación Error <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95,0 % de IC asintótico
Índice V Validado	0,871	0,023	0,000	Límite inferior: 0,826; Límite superior: 0,915
Índice C SCORE2	0,869	0,022	0,000	Límite inferior: 0,825; Límite superior: 0,913

Leyenda: COR: Característica operativa del receptor, SCORE2: Systematic Coronary RiskEvaluation2, IC intervalo de confianza.

**Fig.** - Curva COR (Característica Operativa del Receptor). Comparación de la capacidad de predicción del nuevo índice y el índice SCORE2 para el riesgo de cardiotoxicidad. Proceso de validación.

**Consistencia interna**

El índice mostró una consistencia interna adecuada, con un coeficiente  $\alpha$  de Cronbach de 0,712. Se evidenció que los ítems más determinantes fueron la fibrilación auricular y la hemoglobina, pues su eliminación reducía notablemente el valor de  $\alpha$ , lo que indicó su elevada contribución al índice (tabla 4). El coeficiente de asociación (Tau b de Kendall) para el índice propuesto fue de 0,784 ( $p = 0,000$ ), lo cual refleja una relación significativa entre las categorías de ambos índices. El coeficiente  $\alpha$  de Cronbach alcanzó un valor de 0,712, que se consideró adecuada consistencia interna.

**Tabla 4** - Elementos de la consistencia interna para el índice propuesto. Proceso de construcción

Variables	Correlación total de elementos corregida	Correlación múltiple al cuadrado	Alfa de Cronbach si el elemento se ha suprimido
Índice de masa ventricular izquierda ( $gr/m^2$ )	0,79	0,20	0,70
Tabaquismo	0,68	0,17	0,68
Intervalo QTc máximo (ms)	0,51	0,18	0,67
Glucemia (mmol/L)	0,50	0,16	0,67
Diámetro de aurícula izquierda (mm)	0,48	0,17	0,67
Fibrilación auricular	0,48	0,22	0,63
Cardiopatía hipertensiva	0,47	0,20	0,69
Filtrado glomerular ( $mL/min/1,73 m^2$ )	0,47	0,11	0,68
Hemoglobina (g/L)	0,45	0,28	0,65
Dislipidemia	0,36	0,29	0,70

**Leyenda:** Coeficiente alfa de Cronbach: 0,71; Alfa de ítems estandarizados: 0, 71.

## Discusión

El desarrollo vertiginoso de la cardiooncología en los últimos años ha contribuido significativamente a perfeccionar los criterios diagnósticos de la CTx, así como a establecer estrategias más rigurosas de prevención y vigilancia terapéutica. En este contexto resulta crucial el diseño de herramientas predictivas basadas en factores de riesgo (FR), con el fin de identificar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar complicaciones cardiovasculares relacionadas con la QmTP.<sup>(14)</sup>

Los índices de predicción tienen el propósito de estratificar el riesgo de los pacientes y facilitar decisiones terapéuticas y de seguimiento, siempre que demuestren valor pronóstico independiente, y cumplan con criterios de validez estadística y clínica. Un índice ideal debe ser factible, aplicable en la práctica cotidiana, con variables disponibles rutinariamente, y de interpretación sencilla por parte del clínico.

Con base en estas premisas, el índice desarrollado en este estudio fue específicamente diseñado para pacientes con cáncer de mama (CM) en tratamiento con antraciclinas y taxanos. Los puntos de corte utilizados para las variables biológicas responden a criterios particulares de esta población, lo que aumenta su especificidad.

Durante el proceso de construcción, el índice mostró una excelente capacidad discriminativa, como lo evidencian los valores elevados de sensibilidad (80,3 %), especificidad (99,2 %), el valor predictivo positivo (93,1 %) y el valor predictivo negativo (86,5 %). Estos resultados confirman su utilidad como herramienta diagnóstica para identificar precozmente la CTx.

Además, los juicios de expertos otorgaron elevada validez de contenido y presentación, al atribuirle claridad conceptual, facilidad en la recolección de datos y razonabilidad en la inclusión de variables. La validez de construcción también se evidenció en la correlación positiva entre las categorías de riesgo y la morbilidad observada. Las pacientes clasificadas como de alto o muy alto riesgo fueron las que desarrollaron la mayoría de los eventos de CTx, lo cual confirma la capacidad del índice para estratificar adecuadamente.

El coeficiente Eta de 0,663 respalda la asociación entre las categorías del índice y la presencia de CTx. Estos resultados están estrechamente relacionados con el peso patogénico de los factores de riesgo incluidos, como la fibrilación auricular, anemia, dislipidemia, prolongación del QT corregido, tabaquismo y filtrado glomerular.

A diferencia de otras herramientas disponibles, el índice aquí propuesto evalúa el riesgo de CTx precoz, mientras que los modelos existentes, como SCORE o SCORE2, están orientados a predicciones a largo plazo (10 años), y su validación se limita a poblaciones no latinoamericanas. Además, estas escalas subestiman los riesgos cardiovasculares derivados de la QTMP y no contemplan variables clínicas relevantes para el paciente oncológico, como la función ventricular, la presencia de arritmias o los trastornos estructurales del corazón.<sup>(10)</sup>

Una revisión sistemática de *Huetting* y otros<sup>(15)</sup> reveló que solo el 1 % de los 922 modelos evaluados incluían CVC como predictores relevantes. Asimismo, *Kaboré* y otros<sup>(16)</sup> identificaron siete modelos con capacidad discriminativa aceptable, pero muchos mostraron sesgos metodológicos, debido al tamaño muestral o al mal uso de las variables predictoras.

El índice SCORE2, aunque recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología para evaluar el riesgo cardiovascular global, presenta limitaciones en cuanto a su aplicabilidad para pacientes con cáncer, ya que excluye variables fundamentales como la anemia, la disfunción sistodiastólica, la hipertrofia ventricular izquierda y la fibrilación auricular.<sup>(10)</sup> En este sentido, el índice propuesto en este estudio resulta más integral y contextualizado.

Estudios como el de *Esteban-Fernández* y otros<sup>(17)</sup> y *McKay* y otros<sup>(18)</sup> mostraron modelos con buena discriminación para enfermedades cardiovasculares generales, pero con resultados discretos para CTx específica. En el caso del modelo SMART, el estadístico c fue apenas 0,63, lo que evidenció debilidad predictiva.

Por otro lado, la herramienta HFA-ICOS, aunque prometedora, ha demostrado desempeño inconsistente en estudios de validación externa. Investigaciones como las de *Battisti* y otros<sup>(19)</sup> y *Cronin* y otros<sup>(20)</sup> encontraron una capacidad predictiva solo moderada (estadístico c entre 0,64 y 0,67).

El índice desarrollado en este estudio incluye variables clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas accesibles, económicas y de gran valor pronóstico, tales como: niveles de hemoglobina, hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular, prolongación del intervalo QT corregido, índice de masa ventricular y dilatación auricular izquierda. Estas características lo convierten en una herramienta robusta para la práctica clínica habitual.

La identificación precoz del riesgo de CTx, inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama, representa un desafío crucial en la práctica cardiooncológica. En este contexto, el presente estudio aporta evidencia relevante, al validar un índice predictivo diseñado específicamente para estimar el riesgo de CTx precoz, e integrar variables clínicas de fácil obtención en la práctica asistencial.

Los hallazgos expuestos por los autores coinciden con los resultados del modelo desarrollado por *Abdel-Qadir* y otros,<sup>(21)</sup> quienes construyeron una puntuación de riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en mujeres con cáncer de mama en etapa temprana, utilizando una gran cohorte poblacional. Este modelo demostró una excelente capacidad discriminativa (estadístico c > 0,79) y reveló una diferencia significativa en la incidencia de MACE entre los extremos de riesgo. Aunque su enfoque se centró en eventos cardiovasculares a mediano y largo plazo, su metodología, basada en variables clínicas previas al tratamiento, valida conceptualmente nuestra propuesta de un índice predictivo enfocado en la CTx precoz.

Por otro lado, la revisión sistemática conducida por *Rodríguez y otros*<sup>(22)</sup> expuso las deficiencias metodológicas que persisten en los modelos existentes para predecir CTx asociada a antineoplásicos. La mayoría de los modelos carecen de validación externa, presentan riesgo elevado de sesgo, y muestran escasa información sobre su calibración. Estos aspectos limitan su aplicabilidad en la práctica clínica y refuerzan la necesidad de desarrollar modelos más robustos y validados, especialmente en escenarios donde se requiere tomar decisiones terapéuticas rápidas y precisas.

Asimismo, el estudio de *Rivero-Santana y otros*<sup>(23)</sup> ofrece una contribución significativa al validar la escala HFA-ICOS en un entorno real, lo que demuestra su utilidad para estratificar el riesgo de disfunción cardíaca inducida por antraciclina. Aunque esta escala ha sido bien recibida en guías clínicas internacionales, su validación empírica era limitada. La confirmación de su capacidad predictiva (área bajo la curva COR 0,78) y su buena calibración fortalecen la importancia de disponer de herramientas que orienten el manejo cardiológico desde fases tempranas del tratamiento oncológico.

En comparación con los modelos existentes, el índice validado en este estudio presenta varias ventajas. Primero, se fundamenta en variables clínicas ampliamente disponibles, lo cual facilita su implementación en centros con recursos limitados. Segundo, se focaliza en la CTx precoz, una fase crítica en la que la intervención oportuna puede prevenir el deterioro irreversible de la función miocárdica. Finalmente, al contar con validación interna y criterios estadísticos robustos, contribuye al desarrollo de una herramienta clínicamente útil y aplicable en la práctica cotidiana.

El desarrollo e implementación de un índice predictivo de CTx precoz por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama representa un aporte significativo, tanto a la práctica clínica como a la salud pública. La detección temprana del riesgo permite establecer estrategias de seguimiento y cardio-protección ajustadas a cada paciente, lo que contribuye a prevenir complicaciones cardiovasculares graves y preservar la eficacia del tratamiento oncológico.

En Cuba, así como en otros países de bajo y medianos ingresos, el uso de este tipo de herramientas cobra especial relevancia por las limitaciones en recursos diagnósticos y terapéuticos. La aplicación de un índice predictivo basado en variables clínicas, ecocardiográficas básicas y análisis de laboratorio accesibles permite optimizar la asignación de recursos, priorizar la atención a pacientes en riesgo elevado y reducir los costos asociados a la atención de eventos adversos cardiovasculares.

Además, la prevención de la CTx reduce hospitalizaciones, evita interrupciones del tratamiento oncológico y mejora, tanto la supervivencia como la calidad de vida de las pacientes. Este enfoque es coherente con los principios de la medicina preventiva y personalizada, y resulta factible en el contexto del sistema nacional de salud cubano, al no requerir tecnología sofisticada ni grandes inversiones.

En consecuencia, validar e incorporar este índice predictivo en la práctica asistencial contribuirá a mejorar los desenlaces clínicos y fortalecer la atención integral de las pacientes con cáncer de mama en entornos con recursos limitados.

En resumen, nuestros resultados respaldan el valor clínico de un índice predictivo para CTx precoz, al alinearse con la necesidad creciente de herramientas que permitan personalizar el seguimiento

y tratamiento de pacientes con cáncer de mama expuestas a terapias cardiotóxicas. Este modelo, de validación sencilla y fundamentación clínica sólida, podría representar un paso importante hacia la integración efectiva de la cardiooncología en los esquemas terapéuticos oncológicos actuales.

A pesar de los resultados alentadores, la presente investigación enfrentó limitaciones que deben considerarse. La principal fue la imposibilidad de acceder a tecnologías avanzadas como la resonancia magnética cardíaca o biomarcadores cardíacos (troponinas, péptidos natriuréticos), lo cual habría permitido detectar disfunción ventricular subclínica. Igualmente, la técnica ecocardiográfica de deformación longitudinal global, (GLS); del inglés, *strain longitudinal global*, reconocida por su sensibilidad para detectar cambios sutiles en la contractilidad miocárdica, no pudo ser utilizada, debido a la limitación tecnológica del equipamiento disponible.

Por otra parte, la validación se realizó en una cohorte institucional, por lo que se requiere validación externa en otras poblaciones y entornos clínicos para confirmar su aplicabilidad general.

## Conclusiones

Se concluye que el índice predictivo validado en este estudio, sustentado en la identificación de los factores de riesgo considerados, mostró adecuada confiabilidad, capacidad discriminativa y utilidad clínica para predecir la CTx precoz, asociada con el tratamiento quimioterápico en el cáncer de mama.

En la práctica clínica asistencial, tanto en el nivel de atención primaria como en la evaluación multidisciplinaria en el nivel secundario, se recomienda considerar de forma sistemática los factores de riesgo identificados antes de iniciar tratamiento antineoplásico, con el objetivo de prevenir la aparición de cardiotoxicidad. Además, incorporar el índice validado como parte del protocolo de estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer de mama previo al inicio de la quimioterapia. Esta herramienta puede facilitar la identificación de pacientes con alto riesgo y, en consecuencia, permitir el diseño de estrategias de cardioprotección oportunas y personalizadas.

## Referencias bibliográficas

1. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration, Kocarnik JM, Compton K, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol.* 2022;8(3):420-444. DOI: <https://doi:10.1001/jamaoncol.2021.6987>
2. Puckett LL, Saba SG, Henry S, Rosen S, Rooney E, Filosa SL, et al. Cardiotoxicity screening of long-term, breast cancer survivors. The CAROLE (Cardiac-Related Oncologic Late Effects) Study. *Cancer Med.* 2021;10(15):5051-61. DOI: <https://doi:10.1002/cam4.4037>
3. Couch LS, Lyon AR, López-Fernández T. Cardio-oncology: a new field requiring guidance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2023;24(3):e47. DOI: <https://doi:10.1093/ehjci/jeac250>
4. Upshaw JN, Ruthazer R, Miller KD, Parsons S K, Erban J K, O'Neill A M, et al. Personalized decision making in early stage breast cancer: applying clinical prediction models for anthracycline cardiotoxicity and breast cancer mortality demonstrates substantial heterogeneity of benefit-harm trade-off. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(4):259-67. DOI: <https://doi:10.1016/j.clbc.2019.04.012>
5. Averbuch T, Mamas MA, Van Spall HGC. Predicting risk of

- cardiotoxic effects in breast cancer: Are we there yet? JAMA Netw Open. 2023;6(2):e230577. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0577>
6. Romann SW, Frey N, Lehmann L. Update zur ESC-LeitlinieKardioonkologie [The Cardio-Oncology Guideline - A Comprehensive Approach to Managing Cardiovascular Risks in Cancer Patients]. DtschMedWochenschr. 2024;149(12):719-23. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-2104-6363>
7. Leerink JM, Ehrhardt MJ, van Dalen EC. A call for harmonized surveillance recommendations in cardio-oncology. Eur Heart J. 2023;44(31):3017-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad268>
8. 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/ehfj.1920>
9. 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): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2022;43(41):4229-361. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
10. 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>
11. Código de Núremberg (1946). Observatori de Bioètica i Dret. Parc Científic de Barcelona. 2008 [acceso 06/09/2023]. Disponible en: <http://www.pcbub.es/bioeticaidret/archivos/norm/CodigoNuremberg.pdf>
12. 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/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
13. Pérez Domínguez JA, González Aguilera JC, Álvarez Aliaga A, Rodríguez Peña MM. Índice predictivo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama. Rev. cuba. cardiol. cir. cardiovasc. 2024 [acceso 06/07/2025];30:e2250. Disponible en: <https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/articulo/view/2250>
14. Teske AJ. The ESC cardio-oncology 2022 guidelines; the ball is in our court. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023;24(3):e45-e6. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac219>
15. Huetting 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;152:238-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.10.016>
16. 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>
17. Esteban-Fernández A, Carvajal Estupiñán JF, Gavira-Gómez JJ, Pernas S, Moliner P, Garay A, Sánchez-González Á, et al. Clinical profile and prognosis of a real-world cohort of patients with moderate or severe cancer therapy-induced cardiac dysfunction. Front Cardiovasc Med. 2021;8:721080. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.721080>
18. McKay AJ, Gunn LH, Ference BA, Dorresteijn J, Berkelmans G, Visseren F, et al. Is the SMART risk prediction model ready for real-world implementation? A validation study in a routine care setting of approximately 380 000 individuals. Eur J PrevCardiol. 2022;29(4):654-63. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab093>
19. 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>
20. 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>
21. Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, et al. Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: a population-based cohort study. Eur Heart J. 2019;40(48):3913-20. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz460>
22. Rodríguez R, Joseph H, Macrito R, Lee TA, Sweiss K. Risk prediction models for antineoplastic-associated cardiotoxicity in treatment of breast cancer: A systematic review. Am J Health Syst Pharm. 2023;80(19):1315-25. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxad147>
23. Rivero-Santana B, Saldaña-García J, Caro-Codón J, Zamora P, Moliner P, Martínez Monzonis A, et al, on behalf of the CARDIOTOX Registry Investigators. Anthracycline-induced cardiovascular toxicity: validation of the Heart Failure Association and International Cardio-Oncology Society risk score. Eur Heart J. 2024;00:1-12. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae496>

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## Contribución 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. Hospital Provincial General Carlos Manuel de Céspedes.  
Granma, Cuba. E-mail: [jualped.grm@infomed.sld.cu](mailto: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/).