



## FACTORES DE RIESGO DE FALLA CARDIACA POR QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Risk factors for heart failure due to chemotherapy in breast cancer. A systematic review

Autores: Julio Alberto Pérez Domínguez<sup>1\*</sup>, Maidelín Rodríguez Reyes<sup>2</sup>, Marian Maité Rodríguez Peña<sup>3</sup>, Lisett Leblanch Pérez<sup>4</sup>, Alberto Pérez Oliva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6626-0484>

<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7888-1704>

<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0819-0657>

<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8749-5688>

<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4686-0474>

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

\* Autor para la correspondencia. e-mail: [jualped.grm@infomed.sld.cu](mailto:jualped.grm@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Antecedentes:** Los sobrevivientes de cáncer están en riesgo, no sólo de recidiva del cáncer, sino de las consecuencias de cardiotoxicidad a corto y largo plazo por quimioterapia. **Objetivos:** Caracterizar el comportamiento de la cardiotoxicidad precoz por quimioterapia basada en el análisis de los factores de riesgo. **Metodología:** Se realizó búsqueda bibliográfica de artículos científicos relacionados con el tema indexados a las bases de datos MEDLINE/Pubmed, SciELO, LILACS EMBASE/ELSEVIER, CENTRAL, SCOPUS, COCHRANE y Google Académico, publicados en el periodo comprendido entre enero de 2016 y diciembre 2020. Los términos de búsqueda utilizados fueron: cardiotoxicidad por quimioterapia, factores de riesgo, falla cardiaca, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca. **Resultados:** Se seleccionaron 13 artículos científicos que analizan la incidencia de cardiotoxicidad y evalúan los resultados de la cardioprotección, aun en etapas sub-clínicas, basadas en modernas y costosas técnicas imagenológicas, así como en pruebas bioquímicas y enzimáticas muy efectivas, lamentablemente no siempre disponibles en nuestro medio, sin embargo, no estratifican en índice de gravedad desde una evaluación objetiva de los factores de riesgo ni disponen de modelos ni herramientas predictivas de cardiotoxicidad con adecuada calibración ni capacidad discriminativa óptima. **Conclusiones:** Los artículos revisados presentan un enfoque profundo de la cardiotoxicidad y el valor cardioprotección para mitigar su progresión. En general, adolecen de una adecuada caracterización y estratificación del riesgo cardiovascular que nos permita predecir la cardiotoxicidad y no depender solamente de la relativa

subjetividad clínica antes de la aparición de falla cardiaca, estadio este, con pocas probabilidades de ser reversible.

## **ABSTRACT**

**Background:** Cancer survivors are at risk, not only for cancer recurrence, but for the short- and long-term cardiotoxic consequences of chemotherapy.

**Objectives:** To characterize the behavior of chemotherapy cardiotoxicity based on the analysis of risk factors.

**Methodology:** A bibliographic search was carried out for scientific articles related to the subject indexed to the databases MEDLINE / Pubmed, SciELO, LILACS EMBASE / ELSEVIER, CENTRAL, SCOPUS, COCHRANE and Google Scholar, published in the period between January 2016 and December 2020. The search terms used were: chemotherapy cardiotoxicity, risk factors, heart failure, left ventricular dysfunction, and heart failure.

**Results:** 13 scientific articles were selected that analyze the incidence of cardiotoxicity and evaluate the results of cardioprotection, even in sub-clinical stages, based on modern and expensive imaging techniques, as well as very effective biochemical and enzymatic tests, unfortunately not always available in our setting, however, they do not stratify the severity index from an objective evaluation of risk factors, nor do they have models or predictive tools for cardiotoxicity with adequate calibration or optimal discriminative capacity.

**Conclusions:** The reviewed articles present an in-depth approach to cardiotoxicity and the value of cardioprotection to mitigate its progression. In general, they suffer from an adequate characterization and stratification of cardiovascular risk that allows us to predict cardiotoxicity and not depend solely on the relative clinical subjectivity before the onset of heart failure, this stage, with little probability of being reversible.

## **INTRODUCCIÓN**

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares son de las más alta prevalencia en el mundo y ambas se interrelacionan a través de factores de riesgos comunes coincidentes en una población envejecida fundamentalmente. Son las dos principales causas de mortalidad a nivel mundial, lo que representa el 46,1 % de las muertes en todo el mundo. <sup>[1]</sup>

La tasa de incidencia del cáncer en América Latina es 163 x 100'000 habitantes (hab), en Europa 264 x 100'000 hab. y EE.UU 300 x 100'000 hab. En 2014 se contabilizaron 14,5 millones de sobrevivientes estadounidenses a neoplasias malignas y para 2026 se espera que haya más de 20 millones. <sup>[2]</sup> En Europa, aproximadamente 3 millones de pacientes con cáncer sobreviven cada año, lo que significa que hay un gran número de pacientes en riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento. <sup>[3]</sup>

En Cuba, durante 2016, se registraron 26'736 nuevos casos de cáncer, de ellos 3'875 correspondieron a mama con una tasa de incidencia de 68,7 por cada 100000 (hab).

<sup>[4]</sup> En 2019 se reportaron 25'035 defunciones con una tasa de fallecimiento de 223 x

100000 hab, segunda causa de mortalidad, solamente superada por las enfermedades del corazón con una tasa de muerte ajustada a la edad de 110,7; en ese sentido, la mortalidad del cáncer de mama representó la segunda causa de muerte por neoplasias malignas en este periodo, solo superado por el pulmón aportando 1718 fallecimientos y una tasa de muerte ajustada a la edad de 39, 5. [5]

La combinación de un diagnóstico temprano y un mayor uso de tratamientos sistémicos han reducido la mortalidad mejorando las expectativas de vida y modificando su pronóstico de forma importante; sin embargo, es significativo el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad, incluyendo falla cardíaca. [6] Es un problema clínico creciente y constituye junto con las segundas neoplasias, la causa más frecuente de mortalidad en pacientes con cáncer de mama. [7,8]

Se estima que más del 20 % de los pacientes suspenden o posponen su tratamiento a causa de la cardiotoxicidad con el consiguiente aumento en el riesgo de mortalidad oncológica [9]; el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca es diez veces superior después de recibir antraciclinas que tras un infarto no complicado y sin tratamiento adecuado, la miocardiopatía por esta droga tiene una mortalidad que alcanza el 60 % a los dos años. [10-12]

Muchos estudios reportan investigaciones que identifican los pacientes que tienen predisposición o riesgo de cardiotoxicidad, especialmente los que tienen factores de riesgo cardiovascular moderado o alto, es decir, edad mayor de 65 años, antecedentes de cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, valvulopatías, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, tabaquismo o pacientes que ya han recibido otros tratamientos previos con cáncer. [13- 16]

La cardiotoxicidad se define como la miocardiopatía provocada por la exposición a drogas quimioterápicas o radioterapia mediastinal generando falla cardíaca con disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, enfermedad tromboembólica y pericárdica, hipertensión arterial, isquemia miocárdica, arritmias cardíacas y vasoespasmo coronario. Específicamente, la insuficiencia cardíaca por cardiotoxicidad se ha relacionado con un riesgo mayor de mortalidad de 3,5 veces en comparación con miocardiopatía primaria. [17-20]

El comité de evaluación y revisión cardíaca (Cardiac Review and Evaluation Committee) [21, 22] definió la cardiotoxicidad como la presencia de una o más de las siguientes condiciones en pacientes que han recibido tratamientos oncológicos:

- La cardiomiopatía caracterizada por la disminución en la función ventricular izquierda (FVI) que sea global o más severa hacia el septum.
- Los síntomas y signos asociados con la falla cardíaca, incluyendo la presencia de soplos, taquicardia o ambos.
- La disminución de al menos el 5 % de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con valores menores al 55 % con signos o síntomas de la falla cardíaca, o una disminución de al menos el 10 % en la FEVI con valores menores del 53 % sin la presencia de signos o síntomas.

La Sociedad Americana de Ecocardiografía (American Society of Echocardiography) (ASECHO) [23] plantea cardiotoxicidad tras una disminución de la FEVI mayor de 10 puntos porcentuales respecto al valor basal o a un valor < 53 % (valor normal de referencia para ecocardiografía bidimensional).

Herrmann J, et al [24], propuso una escala de estratificación pronóstica que otorga el siguiente puntaje:

- 4 puntos: Antraciclina, ciclofosfamida, ifosfamida, clofarabina, herceptina
- 2 puntos: docetaxel, pertuzumab, sunitinib, sorafinib
- 1 punto: bevacizumab, dasatinib, imatinib, lapatinib
- 1 punto: enfermedad miocárdica, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, diabetes mellitus, tratamiento previo con antraciclinas, radiación en tórax, edad inferior a 15 o mayor a 65 años y sexo femenino.

La actual clasificación se subdivide en bajo (menos de 3 puntos), intermedio (3-4 puntos), alto (5-6 puntos) y muy alto (más de 6 puntos).

La conducta ulterior se basará en el riesgo de cardiotoxicidad: [25, 26]

- Bajo riesgo: no se les modificará el esquema terapéutico, ni se impondrá tratamiento.
- Riesgo intermedio: se les evaluará el riesgo-beneficio del tratamiento, antes de su inicio.
- Alto riesgo: se tratarán cardioprotección que incluye tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina 2 (ARA-2), junto con betabloqueantes (carvedilol, de preferencia) y estatinas. A estos pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad se les pospondrá el tratamiento con citostáticos por una semana, para lograr una adecuada adherencia a dosis máxima tolerada del tratamiento anterior. [27]

Los autores consideran que la vigilancia CardioOncología resulta indispensable para estratificar el riesgo de sufrir cardiotoxicidad y así favorecer el inicio de tratamiento cardioprotector temprano que eviten interrupciones del tratamiento oncológico.

La disfunción sistólica ventricular izquierda leve se asocia con riesgo de 4,8 veces mayor de insuficiencia cardíaca sintomática y 1,6 de mortalidad respectivamente, sin embargo, con la aplicación de estrategias de prevención y cardioprotección durante y después del tratamiento, la insuficiencia cardíaca clínica manifiesta y la muerte ocurren en menos del 2,5 % de los pacientes tratados.

El objetivo es detectar una proporción significativa de pacientes que experimentan un deterioro asintomático en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (5,1-18,6 %), que en este contexto se asocia a una mayor incidencia de eventos cardíacos en el seguimiento y mal pronóstico. [28]

### **Mecanismos de la toxicidad**

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas se clasifica en aguda o subaguda cuando aparece durante el uso del medicamento o inmediatamente después, crónica o precoz

cuando aparece hasta el año posterior a la administración de la droga o tardía cuando aparece después de los 12 meses de terminado el tratamiento.

El objetivo en la quimioterapia es la inhibición de la división celular; para lograr esto se debe recurrir a diversos grupos de medicamentos citotóxicos, agentes hormonales, inhibidores de la proteinquinasa y los anticuerpos monoclonales, sin embargo, su efecto clínico no es selectivo, afectando las células no cancerígenas propias del organismo y generando toxicidad.

### **Agentes Tipo I "efecto antraciclina":**

Su presentación puede ser aguda o crónica, el efecto agudo es dosis independiente y transitorio, relacionado con la hipersensibilidad tipo 1, mientras que su efecto crónico es dependiente de la dosis acumulativa. [20, 22] Entre los factores de predisponentes se encuentran: el género femenino, la administración en bolos intra venoso, el uso de dosis acumuladas, la enfermedad cardiovascular previa, las alteraciones electrolíticas, la radiación mediastinal y las alteraciones genéticas.

Su mecanismo de producción se relaciona con el daño producido por los radicales libres en el cual la reducción del grupo quinona en el anillo B de los antracíclicos lleva a la formación de un radical semiquinona el cual se oxida y genera radicales libres como el superóxido con la formación del peróxido de hidrógeno el cual interactúa con el miocardio produciendo un ambiente de desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y las sustancias pro inflamatorias, predisponiendo al daño por la reducción del glutatión peroxidasa que hace parte de sus mecanismos antioxidantes y se afecta con el uso de estos medicamentos. [11, 17, 20, 22]

La formación de un complejo de hierro férrico con la doxorubicina cataliza esta reacción, aumentando los radicales libres, los cuales contribuyen a la conversión de hierro ferroso en férrico, destruyendo las membranas celulares y el retículo endoplasmático, lo que produce un descenso en el calcio intracelular y una disminución en la contractibilidad. A su vez, las citoquinas inflamatorias inducen la liberación de histamina, factor de la necrosis tumoral alfa y la interleuquina 2, estas citoquinas inducen cardiomiopatía dilatada y disfunción beta-adrenérgica.

A parte del estrés oxidativo, las topo-isomerasas también se han implicado en la toxicidad asociada a las antraciclina, la actividad antitumoral de la doxorubicina se explica por la formación de un complejo ternario con una de las isoenzimas conocida como Top2a---doxorubicina-ADN. Estos cambios se han asociado a un aumento en la apoptosis. El efecto tóxico de las antraciclina se manifiesta dependiendo del agente involucrado y su dosis respectiva: la doxorubicina ( $> 500 \text{ mg/m}^2$ ), la daunorrubicina ( $> 450 \text{ mg/m}^2$ ), la epirrubicina ( $> 720 \text{ mg/m}^2$ ). [10, 17, 23]

### **Agentes Tipo II: "efecto trastuzumab"**

El trastuzumab, es un anticuerpo monoclonal utilizado en el tratamiento del cáncer de mama; el cual actúa uniéndose al dominio extracelular del HER2 internalizándolo.

Este factor de crecimiento epidérmico es un receptor tirosinquinasa transmembrana que actúa como protooncogen y se relaciona con la regulación del crecimiento celular, se sobre expresa en el 25 % de los cánceres de mama y se asocia con el mal pronóstico.

### **Otros agentes cardiotóxicos (Taxoles)**

Taxoides como el paclitaxel y el docetaxel combinados o no, desencadenan en algunos pacientes isquemia cardíaca y trastornos del ritmo y la conducción eléctrica cardíaca consistentes en bradi o taquiarritmias, bloqueos aurículo-ventriculares e intra ventriculares, secundario a un efecto cronotrópico directo en el sistema His-Purkinje, con una incidencia de 0,5 %. [16, 20, 22, 23, 29] Las consecuencias fundamentales por la toxicidad cardíaca comprenden enfermedades coronarias graves, insuficiencia cardíaca congestiva y fibrilación auricular.

## **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Tema:** Índice para predecir el desarrollo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.

**Justificación:** La identificación de factores de riesgo e índice de gravedad, en un enfermo oncológico con complicaciones cardiovasculares asociadas, es realmente útil. Para oncólogos, clínicos, médicos generales y cardiólogos, quienes enfrentan el seguimiento y tratamiento de pacientes con cáncer resulta importante una caracterización de la gravedad del enfermo para atenuar o frenar la cardiotoxicidad y permite tomar decisiones terapéuticas que incluyen las medidas de cardioprotección y así seleccionar una u otra opción sin depender solo de la relativa subjetividad clínica y antes de la aparición de falla cardíaca, estadio este, con pocas probabilidades de ser reversible.

Por otra parte, la determinación de marcadores bioquímicos, enzimáticos y pruebas imagenológicas de alta tecnología, aunque de interés pronóstico, exigen técnicas avanzadas altamente costosas y no siempre disponibles en nuestro medio, por lo que resulta necesaria la realización de estudios clínicos sobre factores objetivos, fáciles de aplicar y sin necesidad de grandes recursos materiales. En el presente, no hay estudios que propongan el diseño y validación de un índice predictivo de CTX.

La investigación pretende dar respuesta a la siguiente **pregunta de la investigación:** ¿Cuál es el papel de la evaluación del riesgo en la mitigación de eventos cardíacos posteriores en pacientes con cáncer de mama tratados con terapias potencialmente cardiotóxicas?

**Problema científico:** La no existencia en el país de un índice para predecir el desarrollo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en cáncer de mama, basado en factores de riesgo.

Se anticipa que las estrategias de manejo serán adecuadas para la mayoría de los pacientes, no obstante, el juicio clínico de los médicos sigue siendo extremadamente importante al utilizar estas mejores prácticas clínicas para estratificar opciones de

tratamiento y decisiones en base a las circunstancias individuales de sus pacientes en caso por caso.

En consecuencia, el **objetivo de investigación** es validar un índice, basado en factores de riesgo, para la predicción del desarrollo de la cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en cáncer de mama en el Hospital Provincial General Carlos Manuel de Céspedes.

Para su identificación y seguimiento se parte de establecer la vigilancia precoz, el tratamiento oportuno y estrategias de seguimiento apropiadas que contemple tres pilares fundamentales: la estratificación de riesgo cardiovascular previo al tratamiento del cáncer, la evaluación de complicaciones cardíacas del cáncer o de su tratamiento y el tratamiento de la enfermedad cardíaca previa y cáncer coexistentes. El **objeto** de la investigación es la cardiotoxicidad por quimioterapia para el cáncer de mama y sus factores de riesgo.

El **campo de acción** está dirigido a la construcción de un índice para predecir su desarrollo.

Ello tiene su expresión en la determinación de un grupo de factores de riesgo como: el sexo femenino, la edad mayor de 65 años, el hábito de fumar, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipidemia, la obesidad, el síndrome metabólico, así como el tipo de quimioterápico empleado y dosis acumulativas que influyen en la aparición de cardiotoxicidad y permiten a su vez crear un índice capaz de clasificar de forma precoz a los pacientes de mayor riesgo.

Las fundamentaciones anteriores permiten plantear la siguiente **hipótesis**: si se establece un índice para clasificar de forma precoz a los pacientes con cáncer de mama con mayor riesgo de aparición de cardiotoxicidad por quimioterapia se favorece la toma de decisiones y la prioridad de las actuaciones preventivas.

## **Metodología**

**Criterios de Elegibilidad:** estudios analíticos, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados que caracterizan la prevalencia y evaluación de la CTX por QTP con énfasis en la evaluación de los factores de riesgos para la enfermedad cardiovascular.

**Fuentes de Información:** Realizamos revisión sistemática con análisis descriptivo de artículos científicos publicados entre enero de 2016 y diciembre 2020.

Los estudios se seleccionaron mediante las recomendaciones de la Declaración de PRISMA y la Colaboración Cochrane.

Bases de Datos Internacionales: MEDLINE, EMBASE/ELSEVIER, CENTRAL

Otras Bases de Datos: LILACS, SCOPUS, COCHRANE, Google Académico

### Búsqueda

Lógica de la estrategia de búsqueda: Se prefijaron dos conjuntos uno en idioma español y otro en idioma inglés. Se emplearon operadores excluyentes (+) para obtener la información precisa, del siguiente modo: Si y sólo si se cumple que están los elementos prefijados: [A+B+C...+x]

## **ESTRATEGIA PARA LA BÚSQUEDA MÁS ESPECÍFICA**

Selección de palabras clave en español e inglés:

Cardiotoxicidad + Quimioterapia + Falla Miocárdica + Disfunción ventricular izquierda + Insuficiencia cardiaca + Cardio-Oncología + Antraciclinas.

Cardiotoxicity + Chemotherapy + Myocardial injury + Left ventricular dysfunction + Heart failure + Cardio-oncology + Anthracycline.

## **ESTRATEGIA PARA OTRAS BÚSQUEDAS:**

Cáncer de mama + factores de riesgo

Breast cancer + risk factors

## **Algoritmo de selección de artículos y resultado de la búsqueda:**

Si: Cardiotoxicidad + Quimioterapia + Falla Miocárdica + Disfunción ventricular izquierda + Insuficiencia cardiaca + Cardio-Oncología + Antraciclinas + Cáncer de mama + Factores de riesgo. Arroja impacto con requerimiento completo, entonces implica: cita ideal para argumentación de idea científica del autor.

Si, otros impactos que no constituyen cita ideal, pero si aproximaciones al tema, entonces implica: citas argumentativas complementarias en el análisis histórico lógico.

Total de artículos encontrados en todas las fuentes: 3976 resultados generales, los cuales se clasificaron por nivel de especificidad, en los distintos buscadores empleados. Se citaron 16 para la argumentación de la introducción, 9 para la primera aproximación al marco teórico y trece para el análisis de los resultados. Los artículos con distintos niveles de tratamiento y profundidad, se archivan en las carpetas bibliográficas del autor para su consulta y posible uso posterior.



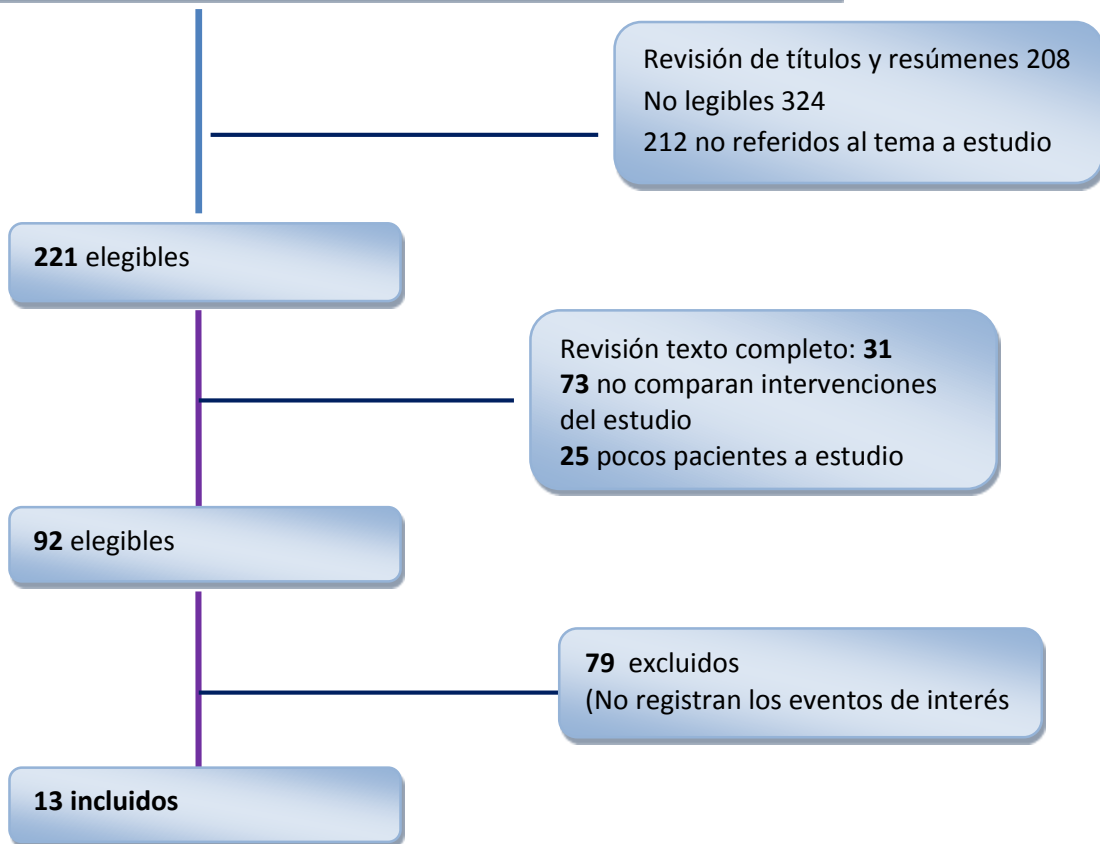
## BUSQUEDA EN LA LITERATURA

Tipo de publicación: revistas científicas

Fuentes documentales: Base de datos donde se ha llevado a cabo la búsqueda: **TOTAL: 976** referencias

MEDLINE, EMBASE /ELSEVIER: 670 (113 útiles)      SCOPUS: 11 (3 útiles)

LILACS: 206 (96 útiles)      COCHRANE: 89 (3 útiles)



## Resultados

Nº	Autor	Estudio	Resultado
1	Swain SM <sup>[30]</sup>	BERENICE study	Estudio de cohorte con 199 pacientes. Edad media 53,4 años ± 12,6; el 15 % presentó ICC y clase II-III NYHA. El 6,5 % presentó reducción significativa de la FEVI.
2	Jacob S <sup>[31]</sup>	BACCARAT study	Estudio de cohorte prospectiva que incluyó 120 mujeres entre 50 y 70 años de edad tratados con terapia adyuvante para cáncer de mama seguidos por 2 años; analizó la ocurrencia y evaluación de lesiones cardíacas sub-clínicas post QTP y RTP. Concluye que bajo la incidencia de factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular, se constató incremento del riesgo significativos a los 10 años del tratamiento anti neoplásico de eventos cardiovasculares que incluye cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca con un rango de 1,2 a 3,5. Las herramientas y resultados desarrollados pueden conceder un mejoramiento en la predicción y prevención de potenciales lesiones cardíacas y finalmente mejorar la calidad de vida de las pacientes.
3	Doan Ngo <sup>[32]</sup>	Suboptimal Use of Cardioprotective Medications in Patients With a History of Cáncer	Estudio transversal con 320 pacientes del hospital John Hunter, Universidad New Castle, Nueva Gales del Sur, Australia, entre julio de 2018 y enero 2019 con el objetivo de evaluar la prescripción de medicamentos cardioprotectores en base al aumento de la incidencia de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo (FR) en pacientes con cáncer en comparación a la población en general mostrando edad media 65,3 ± 13.3 años y 64 % de complicaciones CV; el comportamiento de los factores de riesgo fue: índice de masa corporal 30,0 ± 8,5 kg/m <sup>2</sup> , HTA 52,2 %, diabetes mellitus 26,1 %, dislipidemia 29,0 % y fibrilación auricular 27,5 % . Este autor sugiere que se debe hacer especial énfasis en la gestión de los FR cardiovasculares y que el desarrollo de modelos de prevención basados en los FR es la estrategia clave que influiría en la supervivencia temprana y en localización de vida de los pacientes.
4	Ávila MS, et al <sup>[33]</sup>	The CECCY Trial	Estudio prospectivo, aleatorizado a doble ciega, controlado por placebo que buscaba evaluar el role del carvedilol en la prevención de CTX por Antraciclinas una vez estratificado el riesgo para complicaciones cardiovasculares: el autor informó una incidencia de 13,5 % de CTX con baja incidencia de disfunción diastólica en el grupo en que se aplicó cardioprotección con Carvedilol en pacientes de alto riesgo, en este escenario, el Carvedilol no impactó en la incidencia de aparición temprana de reducción de la FEVI; sin embargo resultó en una reducción significativa de los niveles de Troponinas y disfunción diastólica.
5	Lynce F <sup>[34]</sup>	SAFE-HEaRt	Investigación prospectiva que estudió la prevención de CTX en pacientes con defunción ventricular izquierda (DVI). Las guías de prácticas recomiendan interrumpir la quimioterapia (QTP) hasta que se resuelva la DVI, en ese sentido el estudio SAFE-HEaRt es el

			<p>primer ensayo que evalúa si estos tratamientos pueden administrarse sin interrupción de forma segura en pacientes disfunción cardiaca mitigando previamente la incidencia y control de los factores de riesgo. El objetivo primario fue la finalización del tratamiento QTP planificado sin presentar un evento cardiaco (ICC, IAM, arritmias o muerte cardiovascular o deterioro asintomático de la FEVI. Se considero un éxito si la paciente completaba el tratamiento. El 90 % completó exitosamente la QTP y el estudio proporcionó datos sobre la seguridad del tratamiento cardioprotector a la par que se acciona sobre los factores de riesgo para complicaciones CV.</p>
6	Pituskin E <sup>[35]</sup>	MANTICORE 101-Breast	<p>Estudio prospectivo, aleatorizado a doble ciega, controlado por placebo en 101 mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo con Betabloqueadores e IECA en pacientes con estratificación de alto riesgo de complicaciones CV o CTX demostrada con el objetivo de evaluar el índice volumen diastólico final del VI (VdFVI)/ FEVI. El estudio comprobó que tras 17 ciclos de tratamiento con Trastuzumab el índice VdFVI/FEVI se incremento en el grupo que recibieron Perindopril+Bisoprolol de forma preventiva. El análisis multivariado demostró que esta combinación resultó predictor independiente del mantenimiento o preservación de la FEVI en pacientes de alto riesgo.</p>
7	Kotwinski, et al <sup>[36]</sup>	Body Surface Area and Baseline Blood Pressure Predict Subclinical Anthracycline Cardiotoxicity in Women Treated for Early Breast Cancer	<p>Estudio prospectivo que enroló 65 mujeres con cáncer de mama diagnosticadas precozmente, libres de enfermedad cardiaca pre-existente con una media de seguimiento por un periodo de 21,7 meses. La edad media fue 48,3 años y la elevación de la tensión arterial basal <math>\geq 140/90</math> mmhg (<math>\pm 147/86,1</math>) fue el principal factor de riesgo; ICC fue la principal complicación CV en 26,8 % después de comenzar el tratamiento QTP. Este autor considera significativo que en 44 % fueron identificadas con CTX sub-clínica lo cual es una cifra nada despreciable si tenemos en cuenta que más de un 80 % de estos casos pueden evolucionar a falla cardiaca severa si no se actúa sobre los factores de riesgo y no se prescribe tratamiento cardioprotector precozmente.</p>
8	Gulati G <sup>[37]</sup>	PRADA Study	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciega, controlado por placebo con Candasartan/Metoprolol con el objetivo de evaluar la prevención de disfunción cardiaca durante la terapia adyuvante en mujeres con cáncer de mama, el principal resultado fue que en el grupo de Cardasartan se observó disminución de 0,8% de la FEVI contra 2,6 % en grupo placebo, sin embargo no fue observado efecto del Metoprolol en la declinación total en la FEVI.</p>
9	López S., et al <sup>[38]</sup>	the CARDIOTOX registry	<p>Estudio prospectivo, multicéntrico que involucró 1324 pacientes de 7 hospitales europeos en el periodo comprendido desde abril de 2012 hasta octubre 2017; el seguimiento promedio de los casos después del tratamiento fue 24,1 meses. Finalmente se estudiaron 865 pacientes que recibieron QTP + RTP con una edad media de</p>

			54,7 años $\pm$ 13,9 y la incidencia de CTX fue identificada en el 37,5 % de los pacientes, siendo CTX leve I 31,6 %, CTX moderada el 2,8 % y CTX severa 3,1 %. La tasa de mortalidad en la CTX grave fue 22,9 muertes x100 pacientes/año razón de riesgo 10,2 [5,5-19,2] $p < 0,001$ . El comportamiento de los factores de riesgo en pacientes con CTX fue: Tabaquismo 38,9 %, HTA 28,1 %, Dislipidemia 34,4 %, Diabetes Mellitus 28,6 %, Infarto Agudo de Miocardio 27,3 %, Fibrilación Auricular 35,7 %, ICC 39 %. De forma general el estudio Ecocardiográfico 2D mostró anormalidades en el 64,6 % de los pacientes. Este autor considera que estos resultados son similares a la mayoría de los estudios consultados en cuando al comportamiento de los FR cardiovasculares.
10	Matos Erika <sup>[39]</sup>	A Prospective Cohort Study on Cardiotoxicity	Cohorte prospectiva con 92 pacientes con cáncer de mama que realizó una evaluación clínica, ecocardiográfica y neurohormonal a los 4, 8 y 12 meses post tratamiento con 3 o 4 ciclos de antraciclinas y a los 3 meses de trastuzumab, entre sus resultados fundamentales mostró edad media $53.6 \pm 9.0$ , IMC $26.1 \pm 4.9$ , Hta 29,3 %, DM 4,3 %, Dislipidemia 9,8 %. La incidencia de CTX fue 20,6 %, estadísticamente significativa pero clínicamente no relevante.
11	Curigliano G <sup>[40]</sup>	ESMO consensus recommendations	Reporta una incidencia de miocardiopatía por antraciclinas de 26 % y 28 % en tratados con trastuzumab con prolongación del intervalo Q-Tc de un 14 %.
12	Bosch et al <sup>[41]</sup>	OVERCOME study	Reporta una reducción en la incidencia de ICC del 6,4 % y muerte en 24 % una vez aplicada cardioprotección en pacientes identificados como alto riesgo durante un seguimiento de 6 meses. Recomienda el uso de agentes inhibidores del eje neurohormonal como: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y carvedilol, los cuales logran una adecuada cardioprotección sobre los efectos cardiotoxicos mediante efectos antioxidantes.
13	Cardinale D et al <sup>[42]</sup>	Anthracycline induced cardiotoxicity: A multi-center randomized trial	Encontró una incidencia falla cardiaca de 43 %. Incluye el análisis de falla cardiaca en estadios sub-clínicos. No evalúa el riesgo de CTX.

## DISCUSIÓN

La comprensión actual de los mecanismos detrás de los efectos cardiotoxicos del tratamiento neoplásico es notablemente limitada. Los artículos no muestran herramientas prospectivas que sirvan para identificar a los pacientes que desarrollarán miocardiopatía aguda o retardada después de la terapia contra el cáncer.

Ilustran acertadamente a través de un enfoque analítico, la incidencia de cardiotoxicidad con resultados similares en la mayoría de los estudios consultados y

en lo referente al comportamiento de los factores de riesgo cardiovasculares; de forma general evalúan la efectividad de las estrategias de cardioprotección al comprobar preservación y en muchos casos, regresión de la depresión de la FEVI aun en etapas sub-clínicas, basadas en modernas y costosas técnicas imagenológicas, así como en pruebas bioquímicas y enzimáticas muy efectivas, lamentablemente no siempre disponibles en nuestro medio, sin embargo, no muestran una estratificación del riesgo cardiovascular en índice de gravedad desde una evaluación objetiva de los factores de riesgo que nos permita predecir la cardiotoxicidad ni aplicar estrategias de prevención o cardioprotección óptimas. No disponen de modelos ni herramientas predictivas de cardiotoxicidad con adecuada calibración ni capacidad discriminativa óptima.

Debido a la imposibilidad de predecir las consecuencias a largo plazo de las complicaciones cardiovasculares asociadas al tratamiento del cáncer, con frecuencia ha resultado en la prevención ineficaz de los eventos adversos y no pocas veces, en interrupción inapropiada de un tratamiento quimioterápico que puede salvar vidas. Como una consecuencia, el manejo de esos pacientes puede ser inadecuada y lo más importante, los pacientes se sienten abandonados y desprotegidos.

## **CONCLUSIONES**

Los artículos revisados nos presentan un enfoque profundo de la prevalencia y estudio de la cardiotoxicidad así como evaluación de la cardioprotección. Sin embargo, en general, adolecen de una adecuada caracterización y estratificación del riesgo cardiovascular que nos permita predecir la cardiotoxicidad y no depender solamente de la relativa subjetividad clínica antes de la aparición de falla cardíaca, estadio este, con pocas probabilidades de ser reversible.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Johnson CB, Davis MK, Law A, Sulpher J. Shared risk factors for cardiovascular disease and cancer: Implications for preventive health and clinical care in oncology patients. *Can J Cardiol.* July 2016; 32(7):900-907
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015: *Cancer Statistics, 2015.* *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan;65(1):5-29
3. Zamorano, J. L. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart. J.* 2016; (37): 2768–2801.
4. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2016. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2017.
5. Anuario Estadístico de Cuba 2019. ed 2020. [Internet 11/11/2020]. Citado 08/03/2021. Disponible en:

[http://www.onei.gob.cu/sites/default/files/19\\_salud\\_publica\\_y\\_asistencia\\_social\\_2019\\_1.pdf](http://www.onei.gob.cu/sites/default/files/19_salud_publica_y_asistencia_social_2019_1.pdf) <https://temas.sld.cu/estadisticassalud>

6. Saro Armenio, Smita Bhatia. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. Educational Book of American Society of Clinical Oncology 2018: 38, 3-12
7. Pedraza Rodríguez EM, González Velázquez VE, Rodríguez Rodríguez LL. Factores asociados a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes con cáncer de mama. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2020 [citado: 30/03/2021]; 16(1): e383. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/383>
8. 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 Cardiol. 2020, Jul-Sep; 26 (3): 1-5
9. López Fernández T. Hasta un 20 % de los pacientes oncológicos tiene que modificar o suspender su tratamiento por complicaciones cardiovasculares. II Congreso Virtual de las Sociedad Española de Cardiología (SEC), eCardio18. 12-16 de febrero 2018. Simposio Internacional de Cardio-Oncología. [Internet] 2018. [Citado: 21nov 2020]. Disponible en: <http://secardiologia.es>
10. Cairo Sáez G, Batista Hernández N, Peñate Tamayo F, de la Torre Santos A. Evaluación cardíaca de pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas. Rev. cuba. cardiol. cir. cardiovasc. [Internet]. 2017 [citado 2020 Nov 9]; 23(1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/679>
11. López Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017; 70:474-86
12. Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med*. 2020; 30(1):22-28.
13. Tilemann LM. Cardio-oncology: Conflicting priorities of anticancer treatment and cardiovascular outcome. Clin Res Cardiol. 2018; 107 (4):271- 280
14. Vyskočil J, Petráková K, Jelínek P, Furdek M. Cardiovascular complications of cancers and anti-cancer therapy. Vnitr Lek. 2017; 63(3):200-209.
15. Spallarossa P, Maurea N, Cadeddu C, Madonna R, Mele D, Monte I, et al. A recommended practical approach to the management of anthracycline-based chemotherapy cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016 May; 17 Suppl 1(Suppl 1):S84-92. [doi: 10.2459/JCM.0000000000000381](https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000381).
16. Armenian SH. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2017; 35(8):893-911.

17. López Fernández T, Thavendiranathan P. Nuevas técnicas de imagen cardiaca en la detección precoz de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos oncológicos. *Rev Esp de Cardiol* Junio 2017; 70(6):487-495
18. Parent S, Pituskin E, Paterson DI. The cardio-oncology program: A multidisciplinary approach to the care of cancer patients with cardiovascular disease. *Can J Cardiol*. 2016; 32(7):847-851.
19. Agunbiade TA, Zaghlol RY, Barac A. Heart Failure in Relation to Anthracyclines and Other Chemotherapies. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2019; 15(4):243-249.
20. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20:1215-21
21. Morales Yera R A, Sierra Pérez Ludmila, Triana Díaz A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud* 2018 Ene-Mar; 10(1):68-77
22. Prado A. Miocardiopatía producida por antineoplásicos. Un nuevo desafío para los cardiólogos. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2016; 45(4):164-7
23. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89(9):1287-1306
24. Hameau R, Gabrielli L, Garrido M, Guzmán A M, Retamal I, Vacarezza MJ et al. Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos. Fundamentos para la implementación de equipos de Cardio-Oncología. *Rev Med Chile* 2018; 146: 68-77
25. Fardales Rodríguez R, Rodríguez Ramos M A, Castellanos Gallo L A. Cardio-oncología, una ciencia necesaria *Rev Cub Cardiol*. 2020, enero-marzo; 27 (1): 1-3
26. Rodríguez Ramos M. A. Estratificación del riesgo de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud* 2018 Oct-Dic; 10(4):341-342
27. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, Pérez J, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol*. 2019 Jul 1; 30(7):1178
28. Melendez GC Frequency of left ventricular end-diastolic volume-mediated declines in ejection fraction in patients receiving potentially cardiotoxic cancer treatment. *Am J Cardiol*. May 15, 2017; 119(10):1637-1642
29. Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline and taxane based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label and multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol*. 2018; 29(3):646-653
30. Jacob S, Pathak A, Franck D, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. *Radiat Oncol*. 2016; 11:54

31. Untaru R, Dongquing C, Kelly C, Mayo A, Collins N.J, Leitch J, Doan TM Ngo; et al. Suboptimal use of cardioprotective medications in patients with a history of cancer. *JACC CardioOnc.* 2020 junio; 2(2):312-315
32. Ávila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(20):2281-2290
33. Lynce Filipa, Barac Ana, Geng Xue,. Dang Chau T, Yu Anthony Francis, Smith Karen L., et al. SAFE-HEaRt: A pilot study assessing the cardiac safety of HER2 targeted therapy in patients with HER2 positive breast cancer and reduced left ventricular function. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15\_suppl, 1038-1038
34. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 2017; 35(8):870-877
35. Kotwinski P, Smith G, Cooper J, et al. Body Surface Area and Baseline Blood Pressure Predict Subclinical Anthracycline Cardiotoxicity in Women Treated for Early Breast Cancer. *PLoS One.* 2016; 11(12):e0165262. Published 2016 Dec 2. doi:[10.1371/journal.pone.0165262](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165262)
36. Gulati G. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): A 2 multiactorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016; 37(21):1671-1680.
37. López Sendón J, Álvarez Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon A.R, Farmakis D.; et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *European Heart Journal* (2020), 41: 1720–1729
38. Matos E, Jug B, Blagus R, Zakotnik B. A Prospective Cohort Study on Cardiotoxicity of Adjuvant Trastuzumab Therapy in Breast Cancer Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107(1):40-47
39. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020 Feb; 31(2):171-190.
40. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, De Caralt TM, et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(23):2355---62.
41. Cardinale D. Anthracycline induced cardiotoxicity: A multi-center randomized trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The international cardio-oncology society one trial. *Eur J Cancer.* May 2018; 94:126-137