
Multimed 2025; 29: e3205

Artículo original

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

Predictive model of early chemotherapy-induced cardiotoxicity in patients with
breast cancer

Modelo predictivo de cardiotoxicidade precoce induzida por quimioterapia
baseado em fatores de risco em pacientes com câncer de mama

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

Julio Alberto Pérez Domínguez¹  <https://orcid.org/0000-0002-6626-0484>

Julio Cesar González Céspedes¹  <https://orcid.org/0000-0001-6565-2630>

Liliana Vázquez Arias¹  <https://orcid.org/0000-0002-9478-7902>

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

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: marianmaite.rodriguez@gmail.com

RESUMEN

Introducción: la quimioterapia es una estrategia fundamental en el tratamiento del cáncer de mama, pues mejora notablemente la supervivencia. Sin embargo, se asocia con efectos adversos cardiovasculares significativos, principalmente cardiotoxicidad, que puede manifestarse de forma precoz o tardía. Es una de las principales causas de morbilidad y



Esta obra de Multimed se encuentra bajo una licencia
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

mortalidad en pacientes sobrevivientes. Identificar factores predictivos tempranos de cardiotoxicidad es vital para optimizar el manejo clínico y prevenir complicaciones graves.

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

Métodos: se realizó un estudio analítico de cohorte con 511 pacientes en tratamiento oncológico, atendidas en consulta de Cardiooncología del Hospital Carlos Manuel de Céspedes entre septiembre de 2021 y abril de 2023. Se aplicaron análisis bivariados y regresión logística para determinar asociaciones significativas con un nivel α de 0,05.

Resultados: la prevalencia de cardiotoxicidad fue 14,4 % (edad media $59,9 \pm 12,6$ años). Los factores con asociación independiente fueron fibrilación auricular (Exp. $\beta = 22,3$; $p < 0,001$), anemia (Exp. $\beta = 14,9$; $p < 0,001$), dislipidemia (Exp. $\beta = 5,7$; $p < 0,001$), prolongación del intervalo QTc (Exp. $\beta = 5,5$; $p < 0,001$), tabaquismo (Exp. $\beta = 4,8$; $p < 0,001$), filtrado glomerular disminuido (Exp. $\beta = 4,4$; $p = 0,002$) y cardiopatía hipertensiva (Exp. $\beta = 4,1$; $p = 0,001$).

Conclusiones: estos factores permiten construir y validar modelos predictivos robustos para intervención temprana y manejo preventivo de la cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia.

Palabras clave: Cáncer de mama; Cardiotoxicidad; Quimioterapia; Factores de riesgo; Modelo Predictivo; Cardiooncología.

ABSTRACT

Introduction: chemotherapy is a fundamental strategy in the treatment of breast cancer, as it significantly improves survival. It is associated with significant cardiovascular adverse effects, mainly cardiotoxicity, which can manifest early or late. It is one of the main causes of morbidity and mortality in cancer survivors. Identifying early predictive factors of cardiotoxicity is vital to optimize clinical management and prevent severe complications.



Objective: to develop a predictive model of early chemotherapy-induced cardiotoxicity based on risk factors in breast cancer patients.

Methods: an analytical cohort study was conducted with 511 oncology patients, treated at the Cardio-oncology consultation of Carlos Manuel de Céspedes Hospital between September 2021 and April 2023. Bivariate analyses and logistic regression were applied to determine significant associations with an α level of 0.05.

Results: the prevalence of cardiotoxicity was 14.4% (mean age 59.9 ± 12.6 years). Factors with independent association were atrial fibrillation (Exp. $\beta = 22.3$; $p < 0.001$), anemia (Exp. $\beta = 14.9$; $p < 0.001$), dyslipidemia (Exp. $\beta = 5.7$; $p < 0.001$), prolonged QTc interval (Exp. $\beta = 5.5$; $p < 0.001$), smoking (Exp. $\beta = 4.8$; $p < 0.001$), reduced glomerular filtration rate (Exp. $\beta = 4.4$; $p = 0.002$), and hypertensive heart disease (Exp. $\beta = 4.1$; $p = 0.001$).

Conclusions: these factors allow for the construction and validation of robust predictive models for early intervention and preventive management of cardiotoxicity in breast cancer patients undergoing chemotherapy.

Keywords: Breast cancer; Cardiotoxicity; Chemotherapy; Risk factors; Predictive model; Cardio-oncology.

RESUMO

Introdução: a quimioterapia é uma estratégia fundamental no tratamento do câncer de mama, pois melhora significativamente a sobrevida. Está associada a efeitos adversos cardiovasculares importantes, principalmente a cardiotoxicidade, que pode se manifestar de forma precoce ou tardia. É uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes sobreviventes. Identificar fatores preditivos precoces de cardiotoxicidade é vital para otimizar o manejo clínico e prevenir complicações graves.

Objetivo: desenvolver um modelo preditivo de cardiotoxicidade precoce induzida por quimioterapia baseado em fatores de risco em pacientes com câncer de mama.



Métodos: foi realizado um estudo de coorte analítico com 511 pacientes em tratamento oncológico, atendidas na consulta de Cardio-oncologia do Hospital Carlos Manuel de Céspedes entre setembro de 2021 e abril de 2023. Foram aplicadas análises bivariadas e regressão logística para determinar associações significativas com nível α de 0,05.

Resultados: a prevalência de cardiotoxicidade foi de 14,4% (idade média $59,9 \pm 12,6$ anos). Os fatores com associação independente foram fibrilação atrial (Exp. $\beta = 22,3$; $p < 0,001$), anemia (Exp. $\beta = 14,9$; $p < 0,001$), dislipidemia (Exp. $\beta = 5,7$; $p < 0,001$), prolongamento do intervalo QTc (Exp. $\beta = 5,5$; $p < 0,001$), tabagismo (Exp. $\beta = 4,8$; $p < 0,001$), taxa de filtração glomerular reduzida (Exp. $\beta = 4,4$; $p = 0,002$) e cardiopatia hipertensiva (Exp. $\beta = 4,1$; $p = 0,001$).

Conclusões: esses fatores permitem construir e validar modelos preditivos robustos para intervenção precoce e manejo preventivo da cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia.

Palavras-chave: Câncer de mama; Cardiotoxicidade; Quimioterapia; Fatores de risco; Modelo preditivo; Cardio-oncologia.

Recibido: 25/08/2025

Aprobado: 05/09/2025

Introducción

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares (ECVC) representan las principales causas de muerte a nivel global, se consideran responsables de más del 46,0 % de las defunciones anuales.

^(1,2) El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes y con mayor supervivencia gracias a avances en diagnóstico y tratamiento. ^(3,4) La quimioterapia (QMTP) mejora la supervivencia, pero es conocida por su potencial cardiotóxico que aumenta tres veces el riesgo



de eventos cardiovasculares. Dicha cardiotoxicidad (CTX) es un desafío clínico que afecta la calidad de vida, con tasas de incidencia variables debido a diferencias en definiciones y métodos de detección. ⁽⁵⁾

La CTX se define como daño miocárdico clínico o subclínico inducido por agentes oncológicos, que puede manifestarse como insuficiencia cardíaca (ICC), arritmias, isquemia o alteraciones estructurales. Se clasifica en aguda, crónica precoz y tardía, la precoz es la que ocurre en el primer año postratamiento y cuya detección temprana es crucial para evitar progresión irreversible. ⁽⁶⁾

Los factores de riesgo clásicos incluyen edad avanzada, comorbilidad (hipertensión, diabetes, dislipidemia), antecedentes de enfermedad cardiovascular, dosis acumulativa de quimioterapia y parámetros electrocardiográficos alterados. Estudios recientes han propuesto modelos predictivos basados en análisis multivariados para identificar pacientes en alto riesgo, lo que facilita el uso de terapias cardioprotectoras y evita la suspensión innecesaria del tratamiento oncológico. ⁽⁷⁾

Este estudio tiene como objetivo identificar los factores de riesgo asociados a CTX precoz en pacientes cubanas con cáncer de mama, que aporten evidencia clínica para la construcción de un modelo predictivo útil en la práctica diaria.

Métodos

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte única prospectiva que incluyó a 511 pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia (QMTP). Las pacientes fueron seguidas en la consulta de Cardiooncología de la Policlínica de Especialidades del Hospital Provincial General Carlos Manuel de Céspedes, Bayamo, Granma, desde el 15 de septiembre de 2021 hasta el 16 de abril de 2023.

Definición de cardiotoxicidad



Se definió la cardiotoxicidad según criterios clínicos y ecocardiográficos. Clínicamente, se consideró como la miocardiopatía aguda inducida por quimioterapia con manifestaciones cardiovasculares (disfunción ventricular izquierda sistólica o diastólica, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial de nueva aparición, vasoespasmo coronario, enfermedad tromboembólica, pericarditis o arritmias), conforme al consenso de la Sociedad Europea de Cardiooncohematología de 2017.

Desde el punto de vista ecocardiográfico, se definió cardiotoxicidad como una disminución de al menos un 5 % en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con valores inferiores a 55 % en pacientes sintomáticos, o una reducción de al menos 10% en la FEVI con valores menores del 55 % en pacientes asintomáticos en comparación con valores basales, según el método de Simpson modificado.

Composición de la muestra

El tamaño de la muestra para el estudio se determinó mediante el programa EPIDAT 4.2. Para su estimación se consideraron los parámetros siguientes: nivel de confianza al 95 %, potencia del estudio 80 %, riesgo en expuestos 28 %, riesgos en no expuestos 16 %, razón no expuestos/expuestos 2,0. La prevalencia de la enfermedad se estimó por la información aportada por la literatura y fue 26,0 %. Con estos parámetros se calculó una muestra mínima requerida de 447 pacientes. Sin embargo, con el propósito de realizar un estudio de factores de riesgo más amplio, se decidió investigar una muestra de 511 pacientes.

Los pacientes fueron seleccionados por método aleatorio simple.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron mujeres mayores de 18 años con diagnóstico histológico de cáncer de mama que recibieron tratamiento con antraciclinas (doxorrubicina) combinadas con taxanos (paclitaxel o docetaxel), y que firmaron consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética hospitalario.



Se excluyeron pacientes con antecedentes de cardiopatías congénitas, valvulares, isquémicas o hipertensivas grado III o IV, enfermedades sistémicas como tiroideas o autoinmunes, antecedentes de quimioterapia previa, historias clínicas incompletas y pacientes en estadios terminales.

Seguimiento y recolección de datos

Los pacientes fueron evaluados al inicio y seguidos durante 12 meses en consulta multidisciplinaria. Se recogió información clínica mediante entrevista, examen físico, electrocardiograma (ECG) y exámenes bioquímicos (glucemia, creatinina, colesterol, triglicéridos, ácido úrico).

La ecocardiografía transtorácica se realizó basalmente y a los 3, 6 y 12 meses post-tratamiento para evaluar función sistólica y diastólica mediante el método de Simpson modificado según las guías de la European Association of Cardiovascular Imaging y American Society of Echocardiography.

Operacionalización de variables

Variable dependiente (cardiotoxicidad)

Se contemplaron dos categorías: desarrollar cardiotoxicidad, no/sí; considerando expuesto (1), a todo paciente que cumpliera con los criterios clínicos y ecocardiográficos explicados anteriormente en la definición de CTX.

Variables independientes

Se entendieron como aquellos factores cuya influencia en la aparición de la CTX precoz se estaban evaluando y que se describen a continuación. Todas las variables se dicotomizaron, una categoría se denominará expuestos (1) (que, según conocimiento previo implicaba mayor probabilidad de evolucionar a la CTX) y la otra, a la que se considerará como no expuestos (2).

Edad, (< de 65años /≥ 65años (expuestos), hipertensión arterial HTA (no/sí expuestos), diabetes mellitus DM (no/sí expuestos), obesidad (IMC > 29,9 kg/m² y circunferencia abdominal (mujeres) ≥ 88 cm, (no/sí expuestos), dislipidemia (no/sí expuestos), tabaquismo (fumadores/no



fumadores expuestos), fibrilación auricular (no/sí expuestos), intervalo QTc máximo ≥ 470 mseg (no/sí expuestos), cardiopatía hipertensiva (no/sí expuestos), índice de masa VI ≥ 120 gr/m² (no/sí expuestos), diámetro de aurícula izquierda ≥ 36 mm (no/sí expuestos) y variables analíticas:

hemoglobina ≤ 100 g/L, filtrado glomerular < 70 ml/min/1,73 m², glucemia $\geq 5,4$ mmol/L, creatinina ≥ 90 μ mol/L, ácido úrico > 370 μ mol/L.

Análisis estadístico

El análisis estadístico comenzó por la caracterización global de la muestra con una descripción de todas las variables. Para las variables cualitativas se determinaron las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de las distintas categorías. Para las variables cuantitativas se obtuvieron las medias, medianas y desviaciones estándar, así como los valores máximos y mínimos de cada distribución.

En la determinación de los factores de riesgo del desarrollo de la CTX se empleó una estrategia bivariada basada en la estimación de los porcentajes de enfermos con CTX, la tasa de incidencia de la CTX tanto en el grupo de expuestos como en los no expuestos, y posteriormente la razón entre incidencias o riesgos relativos (RR) de adquirir CTX; se obtuvieron estimaciones puntuales y por intervalo de confianza (del 95,0 %) de los RR.

La estrategia multivariada se basó primeramente en el ajuste de un modelo de regresión logística binaria, inicialmente mediante el método "introducción" (evaluando posible interacción entre las variables) con todas las variables que constituyeron factores predictores de la CTX en el análisis bivariado y posteriormente mediante el método "paso a paso hacia delante" (forward stepwise).

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 cuadrado correspondiente. Se estimaron, además, los RR como exponente (β) con intervalo de confianza (IC) del 95,0 %.

Se aplicó el estadístico de bondad de ajuste Ji cuadrado de Hosmer y Lemeshow. Si la probabilidad asociada al estadígrafo de prueba era mayor de 0,05, se consideró que los modelos ajustan a los datos. El procesamiento estadístico se realizó con SPSS versión 25.0.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. En el estudio se aplicaron los fundamentos estipulados en el código de Nuremberg ⁽⁸⁾ de 1947 y los principios éticos para estudios biomédicos postulados en la declaración de Helsinki de 1989. ⁽⁹⁾

Respecto a la visión bioética, los principios de autonomía, justicia, equidad, beneficencia y no maleficencia están consideradas y respetadas en este trabajo.

Se garantizó la confidencialidad y derecho a retiro voluntario sin afectar la atención médica.

Resultados

Características clínicas y valores basales

La muestra estuvo compuesta por 511 pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia, que presentaron una incidencia global de cardiotoxicidad del 14,4 % (74 casos). La edad media fue 59,9 años (DE \pm 12,6), mediana 60 años, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. La localización tumoral predominante fue la mama izquierda (54,0 %).

En variables cualitativas, el 25,4 % eran fumadoras, 27,2 % tenían dislipidemia, 36,0 % obesidad y 18,4 % diabetes mellitus. La hipertensión arterial se observó en 55,2 %. La fibrilación auricular



se presentó en 6,3 % y la hipertrofia ventricular izquierda, junto a cardiopatía hipertensiva, en 33,1 % respectivamente. (Tabla 1)

Tabla 1. Caracterización global de la muestra. n = 511.

| Variables | Categorías | Resultados | |
|-----------------------------------|-----------------|------------|------|
| | | Nº | % |
| Edad (años) | Media + DE | 59,9 ±12,6 | |
| Mediana (años) | Mediana | 60,0 | |
| Edad | < 65 años | 221 | 48,9 |
| | ≥ 65 años | 230 | 51,1 |
| Localización de la mama afectada | Mama izquierda | 276 | 54,0 |
| | Mama derecha | 176 | 34,4 |
| | Tumor bilateral | 59 | 11,5 |
| Hipertensión arterial | Si | 282 | 55,2 |
| Diabetes Mellitus | Si | 94 | 18,4 |
| Tabaquismo | Si | 130 | 25,4 |
| Dislipidemia | Si | 139 | 27,2 |
| Obesidad | Si | 184 | 36,0 |
| Hipertrofia ventricular izquierda | Si | 229 | 44,8 |
| Cardiopatía hipertensiva | Si | 164 | 33,1 |
| Fibrilación auricular | Si | 32 | 6,3 |
| Cardiotoxicidad | CTX | 74 / 511 | 14,4 |

DE desviación estándar, CTX cardiotoxicidad.

Factores de riesgo asociados a cardiotoxicidad precoz

El análisis bivariado realizado en una submuestra de 327 pacientes (67 con cardiotoxicidad) encontró asociación significativa con factores cardiovasculares tradicionales: dislipidemia (RR = 3,9; $p < 0,001$), hipertensión arterial (RR = 3,7; $p < 0,001$), diabetes mellitus (RR = 2,7; $p < 0,001$), tabaquismo (RR = 2,7; $p < 0,001$) y edad ≥ 65 años (RR = 2,52; $p = 0,011$). (Tabla 2)



Tabla 2. Resultados del análisis bivariado de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos.

n = 327.

| Variables | Sí n = 67 CT _x 20,4 % | | No n = 260 CT _x 79,6 % | | RR | IC 95,0 % | p |
|-----------------------|-------------------------------------|------|--------------------------------------|------|------|-------------|-------|
| | Nº | % | Nº | % | | | |
| Dislipidemia | 43 | 42,2 | 59 | 57,8 | 3,95 | 2,54 - 6,14 | 0,000 |
| Hipertensión arterial | 56 | 29,8 | 132 | 70,2 | 3,76 | 2,04 - 6,91 | 0,000 |
| Diabetes mellitus | 28 | 41,8 | 39 | 58,2 | 2,78 | 1,85 - 4,17 | 0,000 |
| Tabaquismo | 36 | 36,7 | 62 | 63,3 | 2,71 | 1,78 - 4,12 | 0,000 |
| Edad ≥ 65 años | 35 | 30,4 | 80 | 48,3 | 2,52 | 1,32 - 3,07 | 0,011 |
| Obesidad | 37 | 28,2 | 94 | 71,8 | 1,84 | 1,20 - 2,83 | 0,004 |

 Leyenda: CT_x cardiotoxicidad, RR riesgo relativo, IC 95,0 % intervalo de confianza 95,0 %. Significación p < 0,005.

Respecto a factores no clásicos, fibrilación auricular (RR = 4,3; p < 0,001), intervalo QTc prolongado ≥ 470 ms (RR = 3,3; p < 0,001), disfunción diastólica (RR = 3,1; p < 0,001) y cardiopatía hipertensiva (RR = 2,9; p < 0,001) mostraron fuerte correlación con cardiotoxicidad. (Tabla 3)

Tabla 3. Resultados del análisis bivariado de los factores cardiovasculares no clásicos. n = 327.

| Variables | Sí n = 67 CT _x 20,4 % | | No n = 260 CT _x 79,6 % | | RR | IC 95,0 % | p |
|---|-------------------------------------|------|--------------------------------------|------|------|-------------|-------|
| | Nº | % | Nº | % | | | |
| Fibrilación auricular | 16 | 72,7 | 6 | 27,3 | 4,34 | 3,04 - 6,22 | 0,000 |
| Intervalo QTc máximo ≥ 470 mseg | 45 | 36,0 | 80 | 64,0 | 3,30 | 2,09 - 5,22 | 0,000 |
| Cardiopatía hipertensiva | 43 | 35,0 | 80 | 65,0 | 2,97 | 1,90 - 4,64 | 0,000 |
| Índice de masa VI ≥ 120 gr/m ² | 48 | 30,2 | 111 | 69,8 | 2,66 | 1,64 - 4,33 | 0,000 |
| Diámetro de aurícula izquierda | 46 | 29,7 | 109 | 70,3 | 2,43 | 1,52 - 3,88 | 0,000 |



| | | | | | | | |
|---------|--|--|--|--|--|--|--|
| ≥ 36 mm | | | | | | | |
|---------|--|--|--|--|--|--|--|

Leyenda: CTX cardiotoxicidad, RR riesgo relativo, IC 95,0 % intervalo de confianza 95,0 %. Significación $p < 0,005$.

Las variables analíticas con influencia fueron hemoglobina baja (RR = 4,5; $p < 0,001$), filtrado glomerular reducido (RR = 2,2; $p = 0,001$) y glucemia elevada (RR = 2,0; $p = 0,001$). (Tabla 4)

Tabla 4. Resultados del análisis bivariado de las variables analíticas. $n = 327$.

| Variables | Sí n = 67 | | No n = 260 | | RR | IC 95,0 % | p |
|--|-----------|--------|------------|--------|------|-------------|-------|
| | CTX | 20,4 % | CTx | 79,6 % | | | |
| | Nº | % | Nº | % | | | |
| Hemoglobina ≤ 100 g/L | 19 | 73,1 | 7 | 26,9 | 4,58 | 3,23 - 6,49 | 0,000 |
| Filtrado glomerular < 70 mL/min/1,73 m ² | 50 | 26,7 | 137 | 73,3 | 2,20 | 1,32 - 3,64 | 0,001 |
| Glucemia $\geq 5,4$ mmol/L | 37 | 30,1 | 86 | 69,9 | 2,04 | 1,33 - 3,13 | 0,001 |
| Creatinina ≥ 90 (μ mol/l) | 27 | 28,1 | 69 | 71,9 | 1,62 | 1,06 - 2,48 | 0,021 |
| Ácido úrico > 370 μ mol/l | 27 | 18,0 | 123 | 82,0 | 0,79 | 0,51 - 1,23 | 0,187 |

Leyenda: CTX cardiotoxicidad, RR riesgo relativo, IC 95,0 % intervalo de confianza 95,0 %. Significación $p < 0,005$.

Modelo predictivo multivariado

El análisis de regresión logística identificó 10 variables de influencia independiente incluyendo: fibrilación auricular Exp. (β) = 22,2; $p < 0,001$), hemoglobina baja (Exp. (β) = 14,9; $p < 0,001$), dislipidemia (Exp. (β) = 5,74; $p < 0,001$), intervalo QTc prolongado (Exp. (β) = 5,55; $p < 0,001$), tabaquismo (Exp. (β) = 4,83; $p < 0,001$), filtrado glomerular reducido (Exp. (β) = 4,49; $p = 0,001$) y cardiopatía hipertensiva (Exp. (β) = 4,11; $p = 0,001$). (Tabla 5)

Tabla 5. Modelo de regresión logística multivariado. Resultados del ajuste del modelo con todas las variables que constituyeron factores de riesgo en el análisis bivariado.



| Variables | β | Error estándar | Sig. | Exp (β) | I.C. 95,0 % para Exp.(β) | |
|---|---------|----------------|-------|-----------------|----------------------------------|----------|
| | | | | | Inferior | Superior |
| Fibrilación auricular | 3,10 | 0,80 | 0,000 | 22,23 | 4,60 | 107,38 |
| Hemoglobina \leq 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 máximo \geq 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 | 1,41 | 0,41 | 0,001 | 4,11 | 1,81 | 9,31 |
| Índice de masa ventricular izquierda \geq 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 aurícula izquierda \geq 36 mm | 0,84 | 0,42 | 0,048 | 2,31 | 1,09 | 5,32 |
| Constante | -25,54 | 3,57 | 0,000 | 0,000 | | |

Prueba de Hosmer y Lemeshow: $X^2 = 6,06$ grado de libertad: 8 $p = 0,640$.

Leyenda: IC 95,0 % intervalo de confianza 95,0 %.

El modelo presentó buen ajuste estadístico (prueba Hosmer-Lemeshow, $p = 0,640$), lo que confirma su validez para predecir cardiotoxicidad precoz en esta cohorte.

Discusión

La cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama es una preocupación creciente debido a la mejora sustancial en la supervivencia oncológica que expone a las pacientes a efectos adversos cardiovasculares a corto y largo plazo. La prevalencia observada en este estudio es consistente con estimaciones internacionales, que reportan incidencias entre 10,0 y 20,0 % en poblaciones similares bajo tratamiento con antraciclinas. ⁽¹⁰⁾



Los factores independientes identificados como predictores de cardiotoxicidad precoz confirman el complejo carácter multifactorial de esta complicación.

La edad constituye uno de los factores de riesgo no modificables más importantes en el desarrollo de enfermedades crónicas, incluido el riesgo de CTX por QMTP. En patologías como la insuficiencia cardíaca, la cardiopatía isquémica o la hipertensión arterial, la prevalencia se duplica cada década a partir de los 40-45 años. Antes de los 50 años, la incidencia de CTX en mujeres es menor, atribuida al papel protector de los estrógenos; sin embargo, tras la menopausia, la incidencia se iguala e incluso supera en mujeres mayores de 50 años.

La edad superior a 65 años, junto con factores tradicionales cardiovasculares y la exposición a tratamientos oncológicos específicos, se ha asociado con una tasa incrementada de complicaciones cardíacas, que alcanza un 8,9 % a los 5 años. La disfunción neurohormonal y la aterosclerosis avanzadas influyen en una peor respuesta a la terapia oncológica. Este riesgo afecta también a edades extremas, con mayor vulnerabilidad en pacientes pediátricos expuestos a antraciclinas. ⁽¹¹⁾

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en pacientes con cáncer, con prevalencia aumentada respecto a la población general, que se correlaciona con inflamación sistémica y disfunción miocárdica. En el contexto de QMTP, la FA emerge como predictor independiente de CTX precoz y complicaciones asociadas, validado por múltiples cohortes y registros internacionales.

La FA, con fuerte asociación, refleja la estrecha relación entre arritmias y daño miocárdico inducido por agentes quimioterápicos. Este hallazgo coincide con estudios que evidencian que la arritmia puede ser un marcador sensible de alteración ventricular precoz y un factor de riesgo para eventos adversos clínicos mayores. ⁽⁴⁾

La anemia y dislipidemia son factores metabólicos que pueden exacerbar la cardiotoxicidad a través de mecanismos de estrés oxidativo, inflamación crónica y disfunción endotelial, procesos patogénicos bien documentados en la literatura cardiooncológica.



En cuanto a la anemia, esta se relaciona con un mayor riesgo de CTX y es un factor pronóstico independiente para la supervivencia global, con un riesgo de muerte estimado del 65,0 %. La evidencia indica que niveles óptimos de hemoglobina entre 110 y 120 g/L se asocian a mejores resultados, mientras que descensos superiores a 20 g/L elevan el riesgo de mortalidad. La fisiopatología implica un aumento del gasto cardíaco e insuficiencia cardíaca refractaria en pacientes anémicos, destacando la necesidad de optimizar esta variable en pacientes oncológicos.

La dislipidemia, aunque identificada como factor independiente en el presente estudio, muestra resultados contradictorios en la literatura. Epidemiología y estudios experimentales atribuyen a la dislipidemia un estado inflamatorio crónico que favorece la progresión cardiovascular, especialmente en pacientes con cáncer bajo quimioterapia.

La prolongación del intervalo QTc y el tabaquismo agregan un componente eléctrico y tóxico directo sobre el miocardio, que aumenta la probabilidad de arritmias ventriculares y disfunción sistólica. ^(3,5,7,12)

El tabaquismo impacta negativamente la supervivencia y aumenta la mortalidad en cáncer de mama, asociado a daño vascular acelerado, estado pro-trombótico y desregulación metabólica; fue identificado como factor independiente de riesgo en el modelo presentado en este estudio, respaldo encontrado en metaanálisis y estudios epidemiológicos. La prolongación del intervalo QTc es otro marcador precoz, asociado al riesgo de arritmias ventriculares potencialmente letales, por daño directo en canales iónicos y estrés oxidativo. La incidencia reportada de QTc prolongado varía entre 3,0 y 22,0 %, con relevancia clínica para el seguimiento. ⁽¹⁰⁻¹³⁾

La hipertrofia ventricular izquierda representa estadios iniciales del daño ventricular inducido por terapia oncológica, y aunque presentan resultados variables en la literatura, su presencia se correlaciona con riesgo aumentado de CTX.



La glucemia elevada, reflejo del síndrome metabólico y resistencia insulínica, también se asocia con progresión negativa y respuesta desfavorable al tratamiento oncológico y representa en la actualidad, un área emergente para investigación en Cardiooncología.

La función renal disminuida, reflejada en un filtrado glomerular reducido, añade una dimensión de comorbilidad que compromete la farmacocinética de agentes antineoplásicos y favorece el estrés hemodinámico, ampliando el daño cardíaco potencial. La cardiopatía hipertensiva, por su parte, actúa como un factor de riesgo cardiovascular clásico que potencia la vulnerabilidad miocárdica frente a terapias tóxicas. ⁽¹³⁾

Finalmente, variables como, dilatación auricular izquierda y factores inflamatorios, aunque no incluidos en todos los modelos, contribuyen a un perfil más amplio de riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer bajo QMTP.

Estos resultados subrayan la importancia de una evaluación multidimensional y precoz del riesgo cardiovascular en mujeres candidatas a quimioterapia para cáncer de mama. La implementación de protocolos estandarizados y de monitorización, que incluyan la medición basal y seriada de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y parámetros electrocardiográficos, es crucial para la detección temprana y la estratificación del riesgo.

La evaluación ecocardiográfica seriada, recomendada por guías internacionales de la Sociedad Europea de Cardiología y la American Society of Echocardiography, debe realizarse antes del inicio del tratamiento, durante su curso (con especial énfasis al alcanzar dosis acumulativas críticas) y en seguimiento post-tratamiento a 3, 6, 9 y 12 meses, tal como lo refleja la literatura revisada y el protocolo empleado en esta cohorte. ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

El uso de técnicas avanzadas como el strain longitudinal global (SLG) puede mejorar la sensibilidad para detectar disfunción subclínica antes de la caída franca de la FEVI. ^(17,18)

La cardiotoxicidad precoz, si bien es reversible en muchos casos con intervenciones oportunas, representa un desafío para evitar la interrupción innecesaria de terapias oncológicas efectivas. Identificar a los pacientes con mayor riesgo a través de una combinación de factores clínicos y



analíticos permite no solo ajustar la terapia cardioprotectora sino también personalizar el seguimiento y mejorar los resultados globales en supervivencia y calidad de vida. (6, 11, 14)

Una limitación del estudio es la unicentricidad, que puede restringir la generalización de resultados a otras poblaciones con características diferentes. Además, la superficie corporal, dosis acumulativa de quimioterapia, SLG y biomarcadores séricos específicos, aunque relevantes, no fueron incluidos en el modelo y pueden ser objeto de investigación futura.

No obstante, los argumentos anteriormente explicados, sostienen la robustez del modelo predictivo basado en varios factores clínicos y bioquímicos, vinculados a cardiotoxicidad por quimioterapia, y subraya la necesidad de un enfoque multidisciplinario con monitoreo riguroso para prevenir complicaciones cardíacas graves en esta población vulnerable.

De manera general, este estudio aporta evidencia valiosa para la identificación y validación de factores predictivos de cardiotoxicidad precoz, lo que refuerza la necesidad de integrar estrategias clínicas, analíticas y ecocardiográficas en un enfoque multidisciplinario de cardiooncología.

Conclusiones

La cardiotoxicidad por quimioterapia en cáncer de mama es una complicación compleja influenciada por múltiples factores clínicos. En esta investigación, se identificaron como factores independientes con influencia significativa en el desarrollo de cardiotoxicidad: fibrilación auricular, niveles bajos de hemoglobina (< 100 g/L), dislipidemia, prolongación del intervalo QTc, tabaquismo, filtrado glomerular reducido, cardiopatía hipertensiva, índice de masa ventricular izquierda, glucemia elevada y dilatación de la aurícula izquierda.

Estos resultados corroboran y amplían la evidencia científica sobre el papel multifactorial de factores tradicionales y específicos en el riesgo cardiovascular durante y después de la



quimioterapia, así como la necesidad de evaluaciones multidimensionales e individualizadas para prevenir complicaciones.

Recomendaciones

Se recomienda utilizar los factores identificados en el modelo de regresión logística que desarrollan y validan índices predictivos de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama sometidos a quimioterapia, para facilitar una estratificación de riesgo individualizada y precisa.

Referencias bibliográficas

1. Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration; Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, 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 [Internet]. 2022 [citado 3/09/2025]; 8(3):420-44. Disponible en: [doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6987](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.6987)
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2021 [citado 3/09/2025]; 71(3): 209-49. Disponible en: [doi: 10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
3. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. Eur Heart J [Internet]. 2022 [citado 3/09/2025]; 43(4): 280-99. Disponible en: [doi: 10.1093/eurheartj/ehab674](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674).
4. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining



- cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 [citado 3/09/2025]; 43(4): 280-299. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8803367/>
5. Leerink JM, Ehrhardt MJ, Van Dalen EC. A call for harmonized surveillance recommendations in cardio-oncology. *Eur Heart J* [Internet]. 2023 [citado 3/09/2025]; 44(31):3017-8. Disponible en: [doi: 10.1093/eurheartj/ehad268](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad268).
6. Teske AJ. The ESC cardio-oncology 2022 guidelines; the ball is in our court. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2023 [citado 3/09/2025]; 24(3): e45-e6. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ehjci/ieac219>
7. López-Fernández T, Lyon AR. Harmonizing the cardiovascular care of adult patients with cancer. *Eur Heart J* [Internet]. 2023 [citado 3/09/2025]; 44(31): 3019-20. Disponible en: [doi: 10.1093/eurheartj/ehad267](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad267).
8. Conbioética. Código de Núremberg. [Internet] México: Comisión Nacional de Bioética; 2025 [citado 25/08/2025]. Disponible en: https://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/2.INTL_Cod_Nuremberg.pdf
9. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM – principios éticos para las investigaciones médicas con participantes humanos. [Internet]. Montevideo: AMM; 2017. [citado 25/08/2025]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
10. 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* [Internet]. 2020 [citado 3/09/2025]; 41(18): 1720-9. Disponible en: [doi: 10.1093/eurheartj/ehaa006](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa006).
11. Tocchetti CG, Farmakis D, Koop Y, Andres MS, Couch LS, Formisano L, et al. Cardiovascular toxicities of immune therapies for cancer - a scientific statement of the Heart Failure Association



(HFA) of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology. Eur J Heart Fail [Internet]. 2024 [citado 3/09/2025]; 26(10): 1-22. Disponible en: [DOI:10.1002/ejhf.3340](https://doi.org/10.1002/ejhf.3340)

12. Rodriguez 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 [Internet]. 2023 [citado 4/09/2025]; 80(19): 1315-25. Disponible en: [doi: 10.1093/ajhp/zxad147](https://doi.org/10.1093/ajhp/zxad147)

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. Cuban. Cardiol. Cir. Cardiovasc [Internet]. 2024 [citado 25/08/2025]; 30: e2250. Disponible en: <https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/2250>

14. 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 [Internet]. 2020 [citado 4/09/2025]; 22(11): 1945-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1920>

15. 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 [Internet]. 2022 [citado 3/09/2025]; 43(41): 4229–361. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

16. 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 [Internet]. 2017 [citado 4/09/2025]; 70(6): 474-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.021>



17. Mir A, Badi Y, Bugazia S, Nourelden AZ, Fathallah AH, Ragab KM, et al. Efficacy and safety of cardioprotective drugs in chemotherapy-induced cardiotoxicity: an updated systematic review & network meta-analysis. *Cardiooncology* [Internet]. 2023 [citado 4/09/2025]; 9(1): 10. Disponible en: [doi: 10.1186/s40959-023-00159-0](https://doi.org/10.1186/s40959-023-00159-0)

18. Esteban-Fernández A, Carvajal Estupiñan JF, Gavira-Gómez JJ, Pernas S, Moliner P, Garay A, 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* [Internet]. 2021 [citado 4/09/2025]; 8: 721080. Disponible en: [doi: 10.3389/fcvm.2021.721080](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.721080)

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés financieros, personales o profesionales que puedan haber influido en la realización o interpretación de los resultados del presente estudio.

Contribución de autoría

Conceptualización: Marian Maité Rodríguez Peña.

Curación de datos: Marian Maité Rodríguez Peña.

Análisis formal: Marian Maité Rodríguez Peña.

Investigación: Marian Maité Rodríguez Peña, Julio Alberto Pérez Domínguez, Julio César González Céspedes, Liliana Vázquez Arias.

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

Administración del proyecto: Julio Alberto Pérez Domínguez.

Recursos: Marian Maité Rodríguez Peña, Julio Alberto Pérez Domínguez, Julio César González Céspedes, Liliana Vázquez Arias.

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



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

Visualización: Marian Maité Rodríguez Peña.

Redacción – borrador original: Marian Maité Rodríguez Peña, Julio Alberto Pérez Domínguez, Julio César González Céspedes, Liliana Vázquez Arias.

Redacción – revisión y edición: Marian Maité Rodríguez Peña, Julio Alberto Pérez Domínguez, Julio César González Céspedes, Liliana Vázquez Arias.



Esta obra de Multimed se encuentra bajo una licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>