



UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA ACADÉMICO DE MEDICINA

Asociación entre los Índices Linfocitarios y Cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de
mama que recibieron quimioterapia en una clínica peruana 2016-2019

TESIS

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTORES

Motta Folch, Astrid Geraldine (0000-0002-7351-6716)

Horna Illatopa, José Victor (0000-0001-9940-394X)

ASESOR

Araujo Castillo, Roger V (0000-0002-3740-1962)

Lima, 13 de marzo del 2022

DEDICATORIA

A nuestros padres por confiar en nosotros y darnos su apoyo constante. A nuestro asesor por darnos las herramientas necesarias para sacar adelante nuestra investigación. A nosotros, porque a pesar de las adversidades que surgieron en el camino, nos demostramos que podemos alcanzar nuestros objetivos.

RESUMEN

Introducción: Los índices linfocitarios, neutrófilo-linfocito (INL), monocito- linfocito (IML) y plaqueta-linfocito (IPL) son marcadores inflamatorios de valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares. Nuestro objetivo es evaluar la asociación entre dichos índices y el desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia entre los años 2016-2019.

Métodos: Cohorte retrospectiva, basada en la revisión de resultados ecocardiográficos y de laboratorio en mujeres ≥ 18 años con diagnóstico confirmado de cáncer de mama que recibieron quimioterapia en una clínica peruana entre 2016-2019. Cardiotoxicidad durante la quimioterapia se definió como reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 10\%$, reducción del 20% del strain miocárdico, o aparición de una nueva disfunción ventricular izquierda. El INL se calculó como el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y linfocitos obtenidas en el hemograma más cercano antes de iniciar quimioterapia. De forma similar, se calcularon el IML e IPL. La magnitud de asociación se evaluó usando Riesgos Relativos (RR) crudos y ajustados con intervalos de confianza al 95% (IC95%), obtenidos mediante regresión de Poisson con varianza robusta.

Resultados: 418 mujeres con cáncer de mama recibieron quimioterapia en la clínica participante y tuvieron ecocardiografías. De ellas, se excluyeron 176 por no tener ecocardiografías control. En los 242 participantes, la media de edad fue 56.5 (DE 12.3). La incidencia acumulada de cardiotoxicidad fue 12.4% durante la quimioterapia. En el análisis bivariado se encontró asociación con Hipertensión y Diabetes. No se encontró asociación con ninguno de los índices linfocitarios. En el análisis ajustado por edad y presencia de comorbilidades, hubo un RR de 1.06 (IC95% 0.95-1.19) por cada punto adicional del INL.

Conclusiones: No se encontró asociación entre desarrollo de cardiotoxicidad con los índices linfocitarios. Se requieren más estudios con mayor número de participantes para determinar si efectivamente no existe asociación con los índices estudiados.

Palabras clave: Cáncer de mama; Quimioterapia; Cardiotoxicidad; Índices linfocitarios; Perú.

ABSTRACT

Background: Lymphocyte indices, neutrophil-lymphocyte (NLI), monocyte-lymphocyte (MLI) and platelet-lymphocyte (PLI) are inflammatory markers of prognostic value on cardiovascular diseases. Our goal is to evaluate the relation between the lymphocyte indices and the development of cardiotoxicity on patients with breast cancer who received chemotherapy between 2016-2019.

Methods: Retrospective cohort study based on the revision of echocardiogram and labs results among women ≥ 18 years old with confirmed breast cancer diagnosis who received chemotherapy in a Peruvian clinic between 2016-2019. Cardiotoxicity during chemotherapy was defined as $\geq 10\%$ reduction in the left ventricle ejection fraction, $\geq 20\%$ reduction of myocardial strain, or new leftventricle dysfunction. NLI was calculated as the quotient between the absolute neutrophil and lymphocyte counts in the most recent complete blood count before chemotherapy. MLI and PLI were calculated similarly. Association was evaluated by means of crude and adjusted Relative Risks (RR) with their 95% confidence intervals (95%CI), using Poisson regression with robust variance.

Results: 418 women with breast cancer received chemotherapy and had echocardiographic evaluations. 176 were excluded because they lacked follow-up echocardiograms. From the 242 participants, the mean age was 56.5 (SD 12.3). Cumulative cardiotoxicity incidence was 12.4% during chemotherapy. There was association with hypertension and diabetes in the bivariate analysis. No association with any of the Lymphocyte indices was found in the adjusted models. The RR for each additional NLI point was 1.06 (95%CI 0.95-1.19).

Conclusions: There was no association between cardiotoxicity during the chemotherapy with the Lymphocyte indices. More studies with more participants are needed in order to really determine if there is no association with the studied indices.

Keywords: Breast cancer; Chemotherapy; Cardiotoxicity; Lymphocyte indices; Peru

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCION.....	8
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
1.2 ESTADO DE LA CUESTION.....	9
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	11
1.4 OBJETIVOS.....	12
2. METODOLOGIA.....	13
2.1 DISEÑO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN.....	13
2.2 DISEÑO DE MUESTREO.....	13
2.3 VARIABLES.....	14
2.4 PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIO.....	15
2.5 PLAN DE ANÁLISIS.....	15
2.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	16
3. RESULTADOS.....	18
3.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	18
3.2 ANÁLISIS BIVARIADO.....	18
3.3 METODOS DE REGRESIÓN.....	19
4. DISCUSIÓN.....	20
4.1 INCIDENCIA ACUMULADA DE CARDIOTOXICIDAD.....	20
4.2 ÍNDICES LINFOCITARIOS Y CARDIOTOXICIDAD.....	21
4.3 OTROS FACTORES ASOCIADOS A CARDIOTOXICIDAD.....	23
4.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	25
4.5 IMPORTANCIA EN SALUD PÚBLICA.....	26
5. CONCLUISIONES.....	27
6. REFERENCIAS.....	28
7. ANEXOS.....	33

ÍNDICE DE TABLAS

1. Tabla 1: Características de los pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia y tuvieron ecocardiografías seriadas en la Clínica Delgado 2016-2019.....34
2. Tabla 2: Características de los pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia según desarrollo de cardiotoxicidad en la Clínica Delgado 2016-2019..... .36
3. Tabla 3: Modelos de Regresión para desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia en la Clínica Delgado 2016-2019.....38

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1: Flujograma de recolección de datos	33
---	----

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

El cáncer de mama es un problema de salud pública que afecta a las mujeres de todas las edades, razas, y nivel sociocultural. Se considera la neoplasia maligna más común en mujeres, afecta a 2,1 millones anualmente y la mayor causa de mortalidad relacionada a cáncer entre las mujeres (1). Según estimaciones de Globocan, en el 2018, el cáncer de mama se encuentra en segundo lugar en incidencia de todos los tipos de cánceres, siendo causa del 11.6% de ellos, superado por cáncer de pulmón. A nivel mundial, la incidencia en ambos sexos es de 46,3 casos por cada 100 mil personas; mientras que, en Latinoamérica se registran 56,8 casos por cada 100 mil personas. Asimismo, mundialmente, es la quinta causa de muerte entre todos los cánceres con un 6,6%. En el 2018, se estimaron 627 mil muertes por cáncer de mama en mujeres, aproximadamente el 15% de todas las muertes causadas por cáncer que afectan a la población femenina (2).

En el Perú, el cáncer de mama se encuentra en segundo lugar de todos los cánceres en ambos sexos, con una incidencia de 10,5%. En mujeres, es la principal causa de cáncer con una incidencia y mortalidad de 40% y 10,3%, respectivamente. El número total de casos en cinco años, incluyendo todas las edades, fue de 16,903 mujeres (3). El Registro de Cáncer de Lima (2010- 2012), reportó 6,030 nuevos casos de cáncer de mama (18,3%); mientras que, en hombres solo 21 casos (0,1%). Esto representa una Tasa Estandarizada por Edad (TEE) en mujeres de 40.9 por 100,000 mujeres (4). De esta manera, el riesgo acumulado para desarrollar cáncer de mama hasta los 74 años fue 4,42%. En la población femenina hubo 1,619 muertes atribuidas a este cáncer (12,1%) lo que corresponde a una mortalidad de 10,7 por 100,000 mujeres. Según el Ministerio de Salud (MINSA), en el análisis de la situación del cáncer en el Perú (2013), los casos registrados de cáncer de mama en Lima fueron 5,166 en la población femenina y 25 casos en la población masculina, con un total de 12, 1% de todos los cánceres (5).

La mayoría de las pacientes con cáncer de mama son tratadas con quimioterapia, según el momento en el que se requiera, se clasifica en adyuvante y neoadyuvante (6). El tratamiento también se puede clasificar en dos grupos, los convencionales, tienen gran

efecto sobre las células cancerosas sin actuar directamente sobre ellas, y las terapias moleculares dirigidas que reconocen marcadores de células cancerosas. Si bien la quimioterapia y las nuevas terapias moleculares aumentan la supervivencia y disminuyen la recurrencia de la enfermedad, también produce efectos secundarios, siendo uno de los más importantes la cardiotoxicidad (7).

En términos generales, se define la cardiotoxicidad como una noxa que afecta al corazón de forma directa dañando la estructura del corazón, e indirecta, a través de alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo y estados trombogénicos (8). Según el Cardiac Review and Evaluation Committee, define la cardiotoxicidad como la presencia de una o más de las siguientes condiciones en pacientes que han recibido tratamientos oncológicos: “Cardiomiopatía caracterizada por la disminución en la función ventricular izquierda (FVI) que sea global o más severa hacia el septum, síntomas de la falla cardiaca, signos asociados con la falla cardiaca, incluyendo la presencia de S3, taquicardia o ambos y disminución de al menos el 5% de la fracción de eyección (FE) con valores menores al 55% con signos o síntomas de la falla cardiaca, o una disminución de al menos el 10% en la FE con valores menores del 55% sin la presencia de signos o síntomas” (9). La cardiotoxicidad debida al uso de la quimioterapia, genera gran morbilidad que puede variar desde una disfunción miocárdica subclínica hasta la falla cardiaca irreversible, y derivar incluso en muerte (10).

1.2. Estado de la Cuestión

El aumento de la supervivencia en cáncer de mama ha permitido conocer los efectos tardíos de la cardiotoxicidad (11). Los agentes quimioterápicos más asociados al efecto cardiotoxico son los taxanos, agentes alquilantes (cisplatino), antimetabolitos, mitoxantrone, y fármacos biológicos como bevacizumab, trastuzumab, y los inhibidores de tirosina kinasa (10). El riesgo de cardiotoxicidad aumenta con las dosis acumuladas y el uso concomitante con radioterapia o irradiación cardiaca, enfermedad cardiovascular preexistente, edad de exposición, género femenino, raza negra, clase de agente quimioterápico, obesidad, tabaquismo, hipertensión, dislipidemia, diabetes, inactividad física y predisposición genética (12).

La obesidad se encontró asociada a cardiotoxicidad con un OR de 1.38 (13), el tabaquismo

tuvo un OR de 4.6 relacionado el infarto agudo al miocardio como efecto relacionado a la cardiotoxicidad (14) y la hipertensión (>140/90 mmHg) se asoció con un OR de 5.36 (15). Asimismo, se puede observar que la combinación de 2 a 3 comorbilidades crónicas incrementa la cardiotoxicidad en la población seleccionada con una frecuencia de 67% para pacientes con obesidad y dislipidemia con un RR de 2.2, 69% para pacientes con obesidad y diabetes con un RR de 2.3 y un 72% para pacientes con los 3 factores de riesgo con un RR de 2.4 (16).

Fuera del ámbito de la quimioterapia, se han estudiado diferentes marcadores de daño endotelial o miocárdico. Diversos estudios revelaron correlaciones significativas entre la gravedad de la rigidez arterial y los marcadores inflamatorios (17). Entre ellos, se ha relacionado los leucocitos, neutrófilos, y linfocitos con la respuesta inflamatoria periférica y el proceso aterosclerótico, de tal manera, que los índices linfocitarios han demostrado ser un predictor significativo de desenlaces adversos en pacientes con enfermedad cardiovascular, neoplásica e inflamatoria. Los índices celulares linfocitarios como índice neutrófilo/linfocito (INL), monocito/linfocito (IML) y plaqueta/linfocito (IPL) constituyen una medición más estable que los conteos celulares individuales, que se encuentran más afectados en condiciones agudas. (18).

Entre estos índices, el INL se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas pro-inflamatorias, con el desarrollo y progresión de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Este parámetro ha demostrado ser un marcador inflamatorio con alto poder predictivo de fallecimiento, infarto agudo de miocardio o severidad de enfermedad coronaria (18). En un estudio se reportó que tener un $INL > 3$ se asociaba con daño endotelial en pacientes asintomáticos con un OR de 3.14 (19). El estudio sobre “Pacientes con segmento ST elevado en infarto agudo de miocardio después de una intervención percutánea” donde el INL estuvo asociado a infarto agudo con un RR de 3.22 (20). El estudio sobre “Predictores de mortalidad e infección en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensados” donde los índices neutrófilo/linfocito y monocito/linfocito estuvieron asociados a muerte con un OR de 1.238. Otro estudio encontró que el INL estuvo asociado a “calcificación de válvula aórtica” con un OR de 3.94 (21). Pese a esta evidencia, no hemos encontrado publicaciones que hayan explorado el valor de los índices celulares linfocitarios en el desarrollo de cardiotoxicidad por quimioterapia.

1.3. Justificación

Teniendo en cuenta que el cáncer de mama es, actualmente, la neoplasia maligna más prevalente en la población femenina de nuestro país, nos vemos en la necesidad y en la obligación como futuros médicos de abordar este tipo de trabajo de investigación. Dado que un grupo significativo de mujeres con cáncer de mama recibirá quimioterapia, ellas quedarán en riesgo de desarrollar cardiotoxicidad, lo cual podría ser potencialmente fatal. Valdría la pena, buscar una forma de predecir qué mujeres estarán en mayor riesgo de desarrollar esta complicación, y por lo tanto requieran un seguimiento especializado más cercano e intensivo, evitando mayor daño en esta población. Consideramos pues que es relevante buscar posibles marcadores de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia (CICT), que sean rápidos, accesibles y de bajo costo.

A pesar de la amplia evidencia de que estos índices predicen enfermedad cardiovascular y endotelial, y además se asocian al pronóstico de varias enfermedades oncológicas, no se han encontrado estudios que evalúen directamente su presencia con la aparición de cardiotoxicidad producida por quimioterapia, ya sea en cáncer de mama u otros cánceres. Sorprendentemente, estos índices parecen no haber sido estudiados en el desarrollo de CICT a nivel mundial, por lo que este estudio sería bastante novedoso e innovador.

Entre estos posibles marcadores, creemos, que los índices linfocitarios son promisorios debido a que existe abundante información que los asocian con otros problemas cardiológicos como insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio. Representan unos índices de fácil determinación, de bajo costo y son marcadores altamente reproducibles, cuyos componentes son medidos frecuentemente en la biometría hemática, por lo que son fáciles de encontrarse en las historias clínicas. Finalmente, es factible desarrollar este trabajo, ya que contamos con una base de datos con más de 600 pacientes que recibieron quimioterapia y tienen estudios eco-cardiográficos seriados; y además se puede tener acceso a sus análisis de laboratorio antes de iniciar quimioterapia.

1.4. Objetivos

Este estudio tiene como objetivo evaluar la asociación entre los índices linfocitarios (INL, IML, IPL) y el desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia en una clínica peruana entre los años 2016 al 2019. Los objetivos específicos son determinar los valores de los índices neutrófilo-linfocito, monocito-linfocito, y plaqueta-linfocito, determinar la incidencia de cardiotoxicidad, y determinar la proporción de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2, con diagnóstico de hipertensión arterial, diagnóstico de dislipidemia, y tabaquismo en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia en una clínica peruana entre los años 2016 al 2019. Nuestra hipótesis es que, a un mayor valor de los índices linfocitarios, existiría un mayor desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia.

2. METODOLOGÍA

2.1. Diseño de Estudio y Población

Es un estudio de cohorte retrospectivo, basada en la revisión de una base secundaria conteniendo resultados eco-cardiográficos y la revisión de registros electrónicos conteniendo resultados de laboratorio. Se incluyeron pacientes mujeres de 18 años a más con cáncer de mama que recibieron quimioterapia en una clínica privada peruana (Clínica Delgado, Miraflores, Lima) entre los años 2016 y 2019. Se incluyeron solo pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama por histopatología, que tuvieran un hemograma completo antes del inicio del tratamiento, que hayan recibido quimioterapia, tengan estudios ecocardiográficos antes de la quimioterapia y por lo menos una vez luego de empezada. Se excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular pre-existente (cardiomiopatías, arritmias, presencia de marcapaso o desfibrilador), enfermedad vascular periférica, embolismo pulmonar, enfermedad cerebrovascular, enfermedades cardiovasculares congénitas, pacientes que hayan recibido quimioterapia previa antes de la primera evaluación eco-cardiográfica, y pacientes con alguna enfermedad infecciosa previo al inicio de la quimioterapia que pudiera afectar el hemograma.

2.2. Diseño de Muestreo

Se realizó un censo de todos los registros de pacientes que cumplan los criterios de inclusión y no tengan los criterios de exclusión en el periodo de estudio. El marco muestral fue la lista de pacientes mujeres con cáncer de mama registradas en la base de datos del servicio de cardiología de la Clínica Delgado entre 2016-2019 que cumplan con los criterios de selección. Los registros de dichos pacientes constituyeron la unidad de análisis y de muestreo.

Se realizaron tres cálculos de poder estadístico considerando como exposición la elevación de cada uno de los índices linfocitarios. Para INL, según la revisión sistemática de Zhang et al (20), usando diferentes puntos de corte, la razón de no expuestos/expuestos fue 0,58, la posibilidad de desarrollar eventos cardiovasculares a largo plazo fue 11,25% en no expuestos, y 30,79% en expuestos. Para el IPL, teniendo como punto de corte 139, según el estudio de Ye et al (22), la razón de no expuestos sobre expuestos fue $223/220=1.01$, la tasa de cardiomiopatía en no expuestos fue 21.1%, y en expuestos 28.6%.

Según Xiang et al (23), tener un IML en el tercil superior se asoció a una mortalidad por enfermedad cardiovascular de 11.15%, en cambio fue 5.33% en los otros dos terciles combinados. Según la base de datos, 418 pacientes con cáncer de mama recibieron quimioterapia y tuvieron evaluación ecocardiográfica. Considerando que aproximadamente dos terceras partes tuvieron ecografías de control, se realizó un cálculo de potencia usando comparación de dos proporciones en el programa Epidat 4.2 para 278 pacientes con un nivel de confianza de 95%. Las potencias calculadas se muestran en la tabla inferior.

Variable	No Expuestos/ Expuestos	Proporción de Cardiomiopatía en NO Expuestos	Proporción de Cardiomiopatía en Expuestos	Potencia Calculada N=278	Referencia
INL	0,58	11,25%	30,79%	97,4%	Zhang et al (20)
IPL	1,01	21,10%	28,60%	30,3%	Ye et al (22)
IML	2,00	5,33%	11,15%	42,7%	Xiang et al(23)

2.3. Variables

La variable dependiente fue el desarrollo de cardiotoxicidad durante la quimioterapia, definida como reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 10\%$ respecto al valor basal, o reducción $\geq 20\%$ del strain miocárdico respecto al basal, o aparición de una nueva disfunción ventricular izquierda. Las variables independientes fueron el índice neutrófilo- linfocito (cociente entre número absoluto de neutrófilos sobre número absoluto de linfocitos), plaqueta-linfocito (cociente entre número absoluto de plaquetas sobre número absoluto de linfocitos) y monocito-linfocito (cociente entre número absoluto de monocitos sobre número absoluto de linfocitos) obtenidas en el momento más cercano antes de iniciar la quimioterapia.

Las variables de control medidas fueron dicotomizadas en el momento más cercano antes de iniciar quimioterapia fueron el strain miocárdico basal, la FEVI basal, la función ventricular izquierda basal alterada (FEVI menor al 55% antes de la quimioterapia), la presencia de hipertensión (definida como una PAS >140 y/o PAD >90 mmHg), la presencia de diabetes mellitus (glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL, glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL a las dos horas en una prueba de tolerancia a la glucosa oral, valores de hemoglobina A1c ≥ 6.5 %), la presencia de dislipidemia (Colesterol >200 mg,

triglicéridos >150 mg, colesterol HDL >50 mg y colesterol >100 mg), y la presencia de tabaquismo. Las variables medidas durante la quimioterapia fueron el tipo de quimioterapia recibida (antraciclinas, trastuzumab, taxanos, inhibidores de tirosina quinasa, ciclofosfamida, 5FU, cisplatino, entre otros), el uso de IECA y el uso de betabloqueadores.

2.4. Procedimientos de estudio

Luego de obtener los permisos correspondientes de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas y de la Clínica Delgado, se accedió a la base de datos del servicio de cardiología donde se registra los resultados eco-cardiográficos basales y de seguimiento de los pacientes en quimioterapia, incluyendo presencia de pacientes con los diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo. Se usaron los identificadores de la base de datos, para poder identificar los pacientes en los registros electrónicos de la clínica. Los datos necesarios para calcular los índices linfocitarios se obtuvieron del hemograma realizado al inicio de la quimioterapia o el más cercano antes de dicha fecha. Estos datos fueron recolectados en una ficha en forma física desarrollada para tal propósito. Esta información se registró sobre la base de datos conteniendo los resultados eco- cardiográficos mediante doble digitación. Las bases resultantes fueron comparadas para encontrar errores, omisiones o duplicaciones, las cuales fueron corregidas usando las fichas originales. La base final fue desidentificada y luego trasladada a formato Stata para su posterior análisis.

2.5. Plan de análisis

El análisis se realizó usando el programa Stata versión 15 (StataCorp, College Station, TX). Las variables categóricas (Hipertensión, Diabetes, Dislipidemia, Tabaquismo, IECA/ARA, Beta bloqueadores, Cardiomiopatía basal y Cardiotoxicidad final) fueron descritas mediante frecuencias y porcentajes; las variables numéricas (Edad, Hemoglobina, Leucocitos, Linfocitos, Monocitos, Neutrófilos, Plaquetas, Tiempo de seguimiento) mediante media y desviación estándar (DE) en caso tener distribución normal, o mediana y rango intercuartílico (RIC) en caso no tener distribución normal.

En el análisis bivariado, se calcularon incidencias acumuladas de cardiotoxicidad para

cada categoría de las variables de interés. Las variables de exposición (índices linfocitarios), y las variables de control fueron comparadas según la presencia de cardiotoxicidad. Las variables categóricas se compararon usando la prueba de Chi cuadrado, o la prueba exacta de Fisher (en caso de tener celdas con valores esperados menores a 5). Las variables numéricas se compararon usando la T de Student en caso de tener distribución normal y homocedasticidad, o la U de Mann-Whitney en caso contrario. Normalidad se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk, y homocedasticidad con la prueba de Levene.

La magnitud de asociación con cardiotoxicidad se evaluó usando Riesgos Relativos (RR). Los RR con intervalos de confianza se calcularon al 95% usando modelos lineales generalizados familia Poisson enlace log con varianza robusta en forma cruda para cada variable de interés y ajustado por todas las variables del estudio que resultaron asociadas a cardiotoxicidad en el análisis bivariado con un $p \leq 0.10$. Se repitió el mismo análisis, pero ajustados por tiempo de seguimiento, definido como el tiempo entre inicio de quimioterapia y la última ecografía control (en caso no hayan desarrollado cardiotoxicidad) o el desarrollo de cardiotoxicidad. Con este análisis se obtuvieron Razones de Densidades de Incidencia (IRR). Se hizo un modelo ajustado para cada índice linfocitario, es decir, un modelo diferente para INL, IPL, IML, siempre ajustados por edad y tiempo de seguimiento (así no sean significativos), y las variables que tuvieran asociaciones con valores de $p < 0.10$ en los modelos crudos. Finalmente, los valores $p \leq 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos, y los intervalos de confianza se calcularon al 95%.

2.6. Consideraciones Éticas

Este estudio fue de riesgo mínimo para los participantes debido a que se usaron datos recolectados previamente y no se tendrá contacto directo con los participantes. Para minimizar riesgos se mantendrá la confidencialidad de los pacientes guardando las fichas con datos que puedan identificar a los pacientes en un lugar seguro bajo llave. La base de datos fue guardada bajo contraseña en una computadora solo accesible a los investigadores. Para este estudio no se discriminó por raza, edad, religión, orientación sexual, o nivel socioeconómico. El estudio solo abarcará mujeres debido a que trata sobre cáncer de mama, que es rarísimo en varones. Este estudio no requirió consentimiento

informado ya que no habrá contacto directo con los participantes. El protocolo fue presentado y aprobado por el Subcomité de ética de la facultad de ciencias de la salud de la UPC, y por los responsables de investigación en la Clínica Delgado.

3. RESULTADOS

3.1. Análisis Descriptivo

Entre el 2016 y el 2019, 723 pacientes recibieron quimioterapia en la Clínica participante y tuvieron seguimiento ecocardiográfico. De ellos 418 eran mujeres con cáncer de mama, de las cuales se excluyeron 176 por no tener ecocardiografías de control (**Figura 1**). En la **Tabla 1**, se observa que en los 242 participantes la media de edad fue 56.5 (DE 12.3) con una mediana de 56 años. Del total de pacientes, los que tuvieron el diagnóstico de hipertensión antes de la quimioterapia fueron 58 (23.97%), los que tuvieron el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 fueron 20 (8.26%), los que tenían el diagnóstico de dislipidemia fueron 25 (10.33%) y, tabaquismo, 10 (4.13%). El porcentaje de pacientes usando beta-bloqueadores durante la quimioterapia fue 6.2%, y usando IECA/ARA fue 17.4%.

En cuanto al tiempo de seguimiento, la media fue de 8.97% y la mediana fue de 11.65 (RIC 5.82 – 17.83) con un mínimo de 2.5 meses y un máximo 41.83 meses de seguimiento. En relación al recuento sanguíneo, los leucocitos tuvieron una media de 6388 (DE 2660) con una mediana de 5940, los linfocitos tuvieron una media de 1792 (DE 662) con una mediana de 1706, los neutrófilos tuvieron una media de 3936 (DE 2324) con una mediana de 3507, los monocitos mostraron una media de 443 (DE 190) con una mediana de 437, y las plaquetas una media de 282136 (DE 80663) con una mediana de 274000. En cuanto a los índices linfocitarios y sus respectivos resultados, el INL tuvo una media de 2.53 (DE 2.34) con una mediana de 1.94, el IPL tuvo una media de 182.18 (DE 117.8) con una mediana de 153.9, y el IML tuvo como media 0.27 (DE 0.17) con una mediana de 0.25.

El outcome es la cardiotoxicidad, esta se definió como una reducción de la FEVI $\geq 10\%$ respecto al valor basal, o reducción de $\geq 20\%$ del Strain respecto al basal, o aparición de una nueva disfunción ventricular izquierda.

En nuestra base de datos, en cuanto a la reducción de la FEVI $\geq 10\%$ respecto al valor basal, en el primer control ecocardiográfico, 183 pacientes mostraron esta alteración; en el segundo control, se encontró 70 pacientes con este evento adverso; en el tercer control ecocardiográfico, hubo 39 pacientes con el efecto mencionado, en el cuarto control, se encontró 23 pacientes con este evento; por último, en el quinto control ecocardiográfico se halló que ningún paciente mostró el efecto adverso.

En relación a la reducción de $\geq 20\%$ del Strain respecto al basal, en el primer control ecocardiográfico hubo 103 pacientes con este evento adverso; en el segundo control, se encontró que 44 pacientes desarrollaron esta afección; en el tercer control ecocardiográfico, hubo 24 mujeres que desarrollaron alteración en el strain; en el cuarto control, se encontró que 13 pacientes mostraron el evento; finalmente, en el quinto control ecocardiográfico, solo 4 mujeres desarrollo el evento mencionado.

Cabe resaltar, que los controles ecocardiográficos se realizaron cada 3 meses para todas las pacientes, por lo que los eventos cardiacos desarrollados se pueden estimar por el tiempo mencionado. Por otro lado, la razón por la que en los últimos controles hay menos pacientes con el evento adverso es porque las pacientes no acudieron a sus controles ecocardiográficos o fallecieron durante el tratamiento de la enfermedad.

En relación a la aparición de una nueva disfunción ventricular izquierda, en la ecocardiografía basal, solo se determinó esta afección en 8 pacientes.

La cardiotoxicidad final de nuestro estudio, medida mediante la ecocardiografía, se encontró que 30 mujeres sufrieron algún evento adverso cardiaco según lo descrito como evento adverso cardiaco.

En relación a la edad, las jóvenes (18-35 años) en nuestro estudio, fue de 7 pacientes, las mujeres adultas (35-64 años) se encontraron 166, y las adultas mayores (65 años a más) fue de 69.

En relación a los tratamientos usados en las pacientes de nuestra investigación, las tratadas con antraciclinas fueron 84 mujeres, mientras que, las tratadas con trastuzumab fueron 115 mujeres, las que tuvieron como terapia a los taxanos fueron 105 pacientes, la terapia con inhibidores de tirosina solo se encontró en 1 paciente, al igual que en la terapia con cisplatino las tratadas con cliclofosfamida fueron 69 mujeres, las que tuvieron terapia con 5FU fueron 2 pacientes, en cuanto otros tipos de terapia, se encontraron en 81 mujeres con cáncer de mama.

3.2. Análisis Bivariado

En la **Tabla 2**, se muestra el detalle del análisis bivariado. En los pacientes que tuvieron cardiotoxicidad la mediana de edad fue 55.5 años (RIC: 49-65), y en los que no tuvieron cardiotoxicidad fue 56.5 años (RIC: 47-66), esta diferencia no fue significativa ($p=0.635$, U Mann Whitney). El 20.7% de los que tuvieron hipertensión desarrollaron

cardiotoxicidad, mientras que solo ocurrió en el 9.8% de los que no tuvieron hipertensión ($p=0.028$, Chi2). El 30.0% de las pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 desarrollaron cardiotoxicidad, mientras que solo apareció en el 10.8% de los que no tenían el diagnóstico mencionado ($p=0.013$, Chi2). El 16% de los que tuvieron el diagnóstico de dislipidemia desarrollaron cardiotoxicidad, mientras que solo ocurrió en el 11.98% de los pacientes sin diagnóstico de dislipidemia ($p=0.564$, Chi2). El 30% de los fumadores desarrolló cardiotoxicidad, mientras los que no fumaban, solo el 11.64% desarrolló esta complicación ($p=0.084$, Chi2).

No hubo diferencia en los índices linfocitarios entre aquellos que desarrollaron cardiotoxicidad y los que no. La mediana de INL en los que no tuvieron cardiotoxicidad fue 1.94, en cambio fue 2.16 en los que desarrollaron cardiotoxicidad ($p=0.425$, U Mann-Whitney). La mediana de IPL en los que no tuvieron cardiotoxicidad fue 154, cercana al 153.6 en los que desarrollaron cardiotoxicidad ($p=0.933$, U Mann-Whitney). La mediana de IML en los que no tuvieron cardiotoxicidad fue 0.24, en cambio fue 0.26 en los que desarrollaron cardiotoxicidad ($p=0.819$, U Mann-Whitney).

3.3. Modelos de Regresión

En los modelos crudos, encontramos asociación significativa con las pacientes con diagnóstico de hipertensión, diabetes y tabaquismo. Las pacientes que tenían el diagnóstico de hipertensión tienen 2.11 veces el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad que las que no tenían ese diagnóstico (IC95%: 1.08- 4.13), siendo esto significativo. Las que tenían el diagnóstico de diabetes tuvieron 2.78 veces el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad en comparación los que no la padecían (IC95%: 1.28-6.00), lo cual fue significativo. Los pacientes con tabaquismo tenían 2.58 veces el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad en comparación con los que no fumaban (IC95%: 0.94-7.10), lo cual fue significativo. Ni los índices linfocitarios ni los otros factores de control (edad, tiempo de seguimiento, dislipidemia) tuvieron asociación significativa.

Se hizo un modelo ajustado para cada índice linfocitario, es decir, para INL, IPL, IML, que incluyó edad y tiempo de seguimiento, más las variables que tuvieron asociaciones con valores $p<0.10$ en los modelos crudos: en las mujeres con diagnóstico de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, y tabaquismo antes de la quimioterapia. En el modelo ajustado para el INL sólo hubo asociación significativa en la variable de tabaquismo, los

pacientes que fumaban tuvieron 2.55 veces el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad (IC95% 1.01-6.45), lo cual fue estadísticamente significativo. Esta asociación con tabaquismo se mantuvo en los modelos para IPL (RR 2.57; IC95% 1.02-6.48), y para IML (RR 2.48; IC95% 0.99-6.19).

4. DISCUSIÓN

En este estudio proveemos los primeros datos acerca de la cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia en una clínica peruana. Se encontró que quienes padecían de hipertensión tuvieron más de dos veces el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad en comparación con quienes no lo padecían. De igual forma, las que tenían el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 tuvieron casi tres veces el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad en el análisis no ajustado. Estas dos asociaciones no se mantuvieron luego de ser ajustadas, probablemente por colinealidad entre estas dos enfermedades. Otros factores como edad, diagnóstico de dislipidemia y tabaquismo no tuvieron asociación significativa. En cuanto a los índices linfocitarios (índice neutrófilo-linfocito, plaqueta-linfocito y monocito-linfocito) no se encontraron asociaciones significativas con el desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia.

4.1. Incidencia Acumulada de Cardiotoxicidad

Si bien los tratamientos quimioterápicos han mejorado la eficacia del manejo del cáncer, especialmente en estadios avanzados, también han conllevado a un mayor grado de cardiotoxicidad. Este estudio encontró una incidencia acumulada de 12.4% de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama con cualquier esquema de tratamiento quimioterápico. De acuerdo con lo encontrado se puede relacionar que el porcentaje medido en el estudio en cada nivel es menor a comparación a lo reportado a nivel mundial, latinoamericano y Perú. Según Aleman et al (24), en un estudio de 963 pacientes mujeres que recibieron quimioterapia experimentaron un evento coronario mayor, asimismo la tasa de eventos coronarios mayores aumentó linealmente con la dosis media al corazón en un 7,4% por cada Gy, unidad de la dosis absorbida por radiación (IC95% 2.9-14.5; $p < 0.001$). De la misma forma, Hameau et al (25), menciona que el espectro de efectos cardiotóxicos de la radioterapia es extenso y puede afectar a todas las estructuras del corazón superando las dosis torácicas a 30 Gy y llegando a un 50% de presentar defectos de perfusión.

En Perú, Ruiz-Mori et al (26), en un estudio realizado en el Instituto Nacional de

Enfermedades Neoplásicas (INEN) en el servicio de Cardiología, donde se realizaron 62,767 evaluaciones cardiológicas, de las cuales 985 fueron referidas por algún síntoma cardiovascular luego de la administración de un fármaco antineoplásico dando como resultado 61,12% de cardiotoxicidad en las pacientes tratadas. Es probable que las diferencias se deban al número de pacientes evaluados y al acceso a un diagnóstico temprano de cardiotoxicidad. En el último estudio, el efecto adverso se desarrolló en mujeres que tuvieron síntomas cardiovasculares previamente.

Asimismo, se demostró que en un estudio realizado en 16,456 pacientes mayores de 18 años diagnosticadas con cáncer de mama invasivo no metastásico entre los años 2009-2014, tratadas con quimioterapia dentro de los seis meses del diagnóstico, se encontró que el 4.2% desarrolló cardiotoxicidad. Además, el uso de trastuzumab (HR=2.01, IC95% 1.72–2.36), antraciclinas (HR=1.53, IC95% 1.30–1.80), hipertensión arterial (HR=1.28, IC95% 1.09- 1.51), y enfermedad valvular (HR=1.93, IC95% 1.48–2.51) fueron asociadas con aumento del riesgo de cardiotoxicidad. El riesgo de desarrollar el outcome fue mayor con el tratamiento con trastuzumab y antraciclinas (27).

4.2. Índices Linfocitarios y Cardiotoxicidad

Los índices linfocitarios (INL, IPL e IML) son indicadores inflamatorios que nos permiten tener parámetros que en algunos casos predicen desenlaces negativos. Dentro de ellos, el INL es el índice que más se ha evaluado como predictor de mortalidad en pacientes cardiopatas y también como parámetro con una capacidad de clasificar o reclasificar el riesgo coronario a comparación de otros, como, por ejemplo: proteína C reactiva, péptido natriurético tipo B, hemoglobina glicosilada y homocisteína. Sin embargo, en nuestro estudio podemos observar que no existe diferencia alguna con los índices linfocitarios que impliquen cardiotoxicidad en los pacientes que tuvieron una ecocardiografía basal y otra durante el tiempo de su quimioterapia. Podemos decir que dicha comparación no llegó a tener un resultado deseado por no contar con datos exactos que nos permitan tener un resultado significativo.

No hemos encontrado estudios que hayan evaluado la asociación de los índices linfocitarios (INL, IPL e IML) y el desarrollo de cardiotoxicidad. En la literatura encontrada, emplean estos índices como marcadores de inflamación como forma de

clasificación del estadio de la enfermedad. En diversos estudios el índice neutrófilo-linfocito suele presentar mayor asociación con desenlaces adversos y suele ser el más utilizado en diversas patologías cardiovasculares como insuficiencia cardíaca aguda, infarto de miocardio con ST elevado, calcificación aórtica, enfermedad coronaria, disfunción sistémica endotelial.

En la búsqueda bibliográfica se encontró que, Ye et al (28), menciona que la identificación de factores pronósticos rápidos, económicos y confiables puede mejorar la estimación de supervivencia y guiar la asistencia sanitaria en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. En este estudio, el objetivo fue determinar el valor pronóstico de la relación de plaquetas a linfocitos (PLR) en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. Con un total de 443 pacientes para determinar la asociación de PLR con la supervivencia. La tasa de supervivencia a 6 meses para los pacientes según los cuartiles PLR (<110.63, 110.63-139.23, 139.23-177.17 y >177.17) fueron 90.09%, 76.79%, 50.07% y 37.27%, respectivamente ($p < 0.001$). Se asocia un PLR más alto con resultados clínicos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y podría ser un marcador novedoso en el tratamiento de este grupo de pacientes. Según Zhang et al (20), la relación de neutrófilo-linfocitos (NLR) es un indicador de inflamación sistémica y un marcador de pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). Su estudio tuvo como objetivo investigar el valor de NLR para predecir el pronóstico a largo plazo en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). El meta-análisis mostró que el NLR es un predictor de hospitalización y pronóstico a largo plazo en pacientes con STEMI.

Según Avci et al (29), investigaron la asociación de NLR con la gravedad de la estenosis aórtica calcificada y la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en pacientes con estenosis aórtica calcificada grave. Fue un estudio con 96 pacientes con estenosis aórtica calcificada (EAC), donde la severidad de la misma fue graduada de acuerdo a la gradiente de presión media transaórtica. En este estudio se concluyó que, el aumento del NLR está relacionado con la estenosis aórtica calcificada y la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Según Yüksel et al (30), su estudio tuvo como objetivo explorar la asociación entre la relación plaqueta — linfocito (PLR) y la gravedad de la aterosclerosis en enfermedad coronaria. Se evaluaron a 388 pacientes quienes se sometieron a una angiografía coronaria. Tuvo como resultado que el PLR alto se asocia y es aditivo a los

factores de riesgo convencionales y a los biomarcadores comunes para predecir aterosclerosis severa. Para concluir Martínez-Urbistondo et al (31), hablaron sobre la disfunción sistémica endotelial y mencionaron que el índice neutrófilo-linfocito es un marcador inflamatorio de valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares. Teniendo como objetivo valorar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocito y la alteración del cociente albúmina/creatinina urinaria como marcador precoz de disfunción endotelial sistémica. Este estudio tuvo como muestra 1816 pacientes. Tuvo como resultado que el índice neutrófilo-linfocito resultó significativamente asociado a la alteración del cociente albúmina/creatinina urinaria. Sin embargo, en este trabajo donde se utilizaron los tres índices linfocitarios buscando asociación con cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterápicos no se encontró asociación alguna.

4.3. Otros Factores asociados a Cardiotoxicidad

Se encontró asociación significativa con respecto a hipertensión arterial y diabetes en los modelos crudos de regresión. Los pacientes con hipertensión arterial tuvieron más de dos veces el riesgo de generar cardiotoxicidad, asociación que perdió fuerza en el modelo multivariado, probablemente por tener cierto grado de colinealidad con las otras variables.

En la Revista Argentina de Cardiología describen a la hipertensión arterial (HTA) como el factor de riesgo más común en pacientes con cáncer, la mayoría de los casos con hipertensión arterial previa al cáncer. Sin embargo, también se han descrito casos en los que esta comorbilidad se desarrolla por empeoramiento del control asociado a quimioterapia, “de novo” asociada a quimioterapia y “de novo” alejada del tratamiento quimioterápico. En cuanto a los agentes antineoplásicos asociados a hipertensión arterial se encuentran: agentes alquilantes, rituximab, interferón alfa, e inhibidores de la angiogénesis como anticuerpos monoclonales e inhibidores de la tirosina quinasa (32,33), gran parte de estos quimioterápicos fueron usados en nuestra población estudiada. Los antineoplásicos más asociados a esta patología son los inhibidores de la angiogénesis, esto es causado por sus mecanismos como el incremento del tono vascular por disminución de la producción de óxido nítrico, aumento de la resistencia vascular periférica por daño y disfunción de las células endoteliales y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (32,34). Se demostró que generan HTA en sujetos

previamente no hipertensos y empeoramiento del control en los que tenían HTA previa. Se recomienda reducir el riesgo de lesión del órgano blanco, de la morbilidad y la mortalidad (32).

Los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 tuvieron casi tres veces el riesgo de generar cardiotoxicidad, asociación que perdió significancia luego de ajustar por las otras variables. Esta asociación se ha descrito previamente en un artículo de Haque et al (35), donde demuestran que factores de riesgo como historia de tabaquismo (HR=1.29; IC95%, 1.15-1.46), diabetes (HR=1.72%; IC95%, 1.48-1.99) e hipertensión arterial (HR=1.48; IC95%, 1.31-1.67) fueron mayores predictores de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama comparado con aquellos que no tenían los factores de riesgo mencionados (HR=0.97; IC95%, 0.87-1.09). También se ha descrito en un estudio realizado por Kosalka et al (36) en el que demostraron que la combinación de dos o tres comorbilidades como diabetes, dislipidemia y obesidad demostraron que tienen mayor riesgo de enfermedades cardíacas y de cáncer de mama. Se encontró que el 67% de los pacientes padecían obesidad y dislipidemia (RR:2.2; p=0.04), el 69% padecía de obesidad y diabetes (RR=2.3; p=0.02) y el 72%, padecía los tres factores de riesgo (RR:2.4; p=0.08). Por lo que, tener mayor número de factores de riesgo cardiovasculares aumenta significativamente el riesgo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama y se recomiendan mejores estrategias de prevención, detección y tratamiento de la cardiotoxicidad durante la quimioterapia en este grupo de pacientes.

Otro estudio realizado en 111 mujeres con cáncer de mama en tratamiento con trastuzumab (37), demostró que factores de riesgo como estado postmenopáusico (p=0.01), hipertensión arterial (p=0.002), obesidad (p=0.0001), enfermedad arterial coronaria diagnosticada previamente (p=0.0001) y tabaquismo (p=0.03) aumentan el riesgo de riesgo de cardiotoxicidad (sobre todo disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) en este grupo de pacientes. En el estudio realizado por Ajzashokouhi et al (38), describen que el uso de la doxorubicina, una antraciclina que es usada como agente antineoplásico, además utilizada en nuestra población estudiada, generaba daño cardíaco al producir como mayor efecto estrés oxidativo en el músculo cardíaco. Sin embargo, demostró que en pacientes con diabetes mellitus que están en tratamiento con metformina, esta última disminuía el efecto tóxico, cambiaba el metabolismo aeróbico por uno anaeróbico, lo que conllevaba a incrementar la tasa de supervivencia de las

células. Por lo tanto, la combinación de estos fármacos previene o disminuye el desarrollo de cardiotoxicidad en los pacientes que reciben quimioterapia con doxorubicina.

4.4. . Limitaciones del Estudio

En cuanto a las limitaciones que afectan la validez interna del estudio, consideramos que usar una base de datos secundaria recolectada previamente nos limita en caso se hayan cometidos errores al momento de recolectar la información. Otra limitación es que las evaluaciones eco-cardiográficas tienen cierto grado de subjetividad y son operador-dependiente, por ejemplo, al momento de medir el strain miocárdico puede que hayan existido errores de apreciación. Los resultados de una ecocardiografía también dependen de factores como el hábito corporal de la persona, o la experiencia del operador (39,40).

Por otro lado, se observa que el seguimiento de algunos pacientes no fue realizado en el momento establecido, el cual fue cada 3 meses para su respectivo chequeo eco-cardiográfico, siendo en algunos casos más prolongado. El tiempo de seguimiento es variable para cada paciente y las reevaluaciones son según guías de práctica clínica. Además, pudo haber pérdida de seguimiento debido a que los pacientes podrían dejar de ir a sus controles eco-cardiográficos o fallecer por causas asociadas a la enfermedad u otros. Debido a que el seguimiento se realizó hasta terminar la última ronda de quimioterápicos, el estudio no mide la aparición de cardiotoxicidad tardía, que podría ser responsable de un buen número de casos. La cardiotoxicidad por antraciclinas representa una limitación para el tratamiento de los pacientes con cáncer de mama y puede manifestarse años después del tratamiento (cardiotoxicidad tardía). La incidencia de cardiotoxicidad tardía por antraciclinas es alta, pero mayoritariamente subclínica. La disfunción diastólica precoz tras la quimioterapia se asocia de forma independiente al desarrollo de cardiotoxicidad por antraciclinas. Las antraciclinas y las antraquinonas se asocian con un espectro de cardiotoxicidad aguda y crónica. La forma aguda se presenta con taquiarritmias, miocarditis con o sin pericarditis y, raramente, muerte súbita. Puede evolucionar con insuficiencia cardíaca. La forma crónica es la más conocida, correspondiendo a una miocardiopatía dilatada. La incidencia de cardiotoxicidad crónica depende de la dosis acumulativa de la antraciclina utilizada, que es sustancialmente menor para la formulación liposomal, y del uso o no de radioterapia sobre el área cardíaca. Adicionalmente, el empleo simultáneo de otras drogas antineoplásicas (paclitaxel,

trastuzumab) incrementa su riesgo (41).

De la misma manera, no tenemos la información exacta de cuántas pacientes fallecieron, ya sea en el transcurso de la enfermedad o por causa del tratamiento quimioterápico. Sin embargo, indudablemente se esperaba ese desenlace en las pacientes, ya sea por las comorbilidades o por el estadio de la enfermedad. Asimismo, se excluyeron a las pacientes que no contaban con al menos una ecocardiografía control después del inicio de la quimioterapia, ya que no cumplían con nuestros criterios de inclusión y no existía manera de observar el desarrollo de cardiotoxicidad, ya que usábamos el ecocardiograma para observar el outcome.

El estudio también tiene limitaciones que afectan su validez externa. Al haberse desarrollado en un solo centro, estrictamente, los datos solo son extrapolables a este centro. Sin embargo, considerando que una posible relación entre estatus inflamatorio y desarrollo de cardiotoxicidad corresponde más a factores biológicos que a factores relacionados a sistemas de salud, es posible que los resultados puedan ser extrapolados a otras realidades considerando las limitaciones respectivas.

4.5. Importancia en Salud Pública

A pesar de encontrar asociaciones significativas, el INL puede constituir una nueva herramienta en la valoración del riesgo cardiovascular y de la disfunción endotelial sistémica asociada a enfermedad microvascular en pacientes antes que desarrollen una enfermedad sintomática. Se sugiere que se realicen más estudios asociando estas variables, tal vez puedan demostrarse asociaciones aumentando la población o ajustándolo por el factor tiempo, que no fue tomado en cuenta en este estudio. Asimismo, los otros factores de riesgo encontrados podrían usarse para crear un score clínico que prediga la aparición de cardiotoxicidad en pacientes que van a iniciar quimioterapia para el manejo de cáncer de mama.

5. CONCLUSIONES

- Este estudio encontró una incidencia acumulada de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratada con cualquier esquema quimioterápico de 12.4%.
- Las pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia, quienes tenían factores de riesgo como hipertensión arterial y diabetes tuvieron mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad, lo que se relaciona con la literatura encontrada.
- Asimismo, no encontramos asociación significativa con los índices linfocitarios (INL, IPL, IML) y el desarrollo de la cardiotoxicidad en este grupo de pacientes.
- Consideramos que puede no haber hallazgos significativos en los índices linfocitarios, debido a que se evaluó a los pacientes solo durante la quimioterapia, un tiempo corto comparado con otros estudios que evalúan desarrollo de cardiotoxicidad durante periodos mucho más largos post quimioterapia.
- Se recomienda ampliar la investigación en estudios futuros, ya que los índices linfocitarios (INL, IPL, IML) han demostrado ser marcadores de daño vascular, endotelial, entre otros. Además, por su fácil determinación, bajo costo y alta reproducibilidad, deberían ser más investigados y evaluar si aún podrían ser usados como marcadores de cardiotoxicidad debido a quimioterapia.

6. REFERENCIAS

1. WHO | Breast cancer [Internet]. WHO. [cited 2019 Aug 27]. Available from: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
2. International Agency for Research on Cancer. WHO. Globocan 2018. Breast cancer [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 27]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
3. International Agency for Research on Cancer. WHO. Globocan Peru 2018. Breast cancer [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 27]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
4. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. 2004-2005; IV.
5. Ministerio de Salud (MINSA). Análisis de la situación del cáncer en el Perú. 2013.
6. American Cancer Society [Internet]. Quimioterapia para el cáncer de seno. [Setiembre 18, 2019; Marzo 30, 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/quimioterapia-para-el-cancer-de-seno.html>
7. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero LuisÁ, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017 Jun 1; 70(6): 474–86.
8. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. Mædica. 2013 Mar; 8(1): 59–67.
9. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Rev Colomb Cardiol. 2016;23 (2): 104-111.
10. Gavila J, Seguí MÁ, Calvo L, López T, Alonso JJ, Farto M, et al. Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study. Clin Transl Oncol. 2017; 19(1): 91–104.
11. Arévalo Guerrero E, Restrepo Molina G. Rol del strain miocárdico en

- cardiotoxicidad por quimioterapia. *Rev Colomb Cardiol*. 2019; 26 (1): 86- 90.
12. Kelleni M, Abdelbasset M. Drug Induced Cardiotoxicity: Mechanism, Prevention and Management. 2018.
 13. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, Yu AF, Ladoire S, Ghiringhelli F, et al. Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2016 Sep; 34(26): 3157–65.
 14. Keavney B, Parish S, Palmer A, Clark S, Youngman L, Danesh J, et al. Large-scale evidence that the cardiotoxicity of smoking is not significantly modified by the apolipoprotein E $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ genotype. *The Lancet*. 2003Feb; 361(9355): 396–8.
 15. Kotwinski P, Smith G, Cooper J, Sanders J, Ma L, Teis A, et al. Body Surface Area and Baseline Blood Pressure Predict Subclinical Anthracycline Cardiotoxicity in Women Treated for Early Breast Cancer. Bishopric NH, editor. *PLOS ONE*. 2016 Dec; 11(12): e0165262.
 16. Kosalka P, Johnson C, Turek M, Sulpher J, Law A, Botros J, et al. Effect of obesity, dyslipidemia, and diabetes on trastuzumab-related cardiotoxicity in breast cancer. *Curr Oncol*. 2019 Jun; 26(3): e314–21.
 17. Oztürk S1, Erdem A, Ozlü MF, Ayhan S, Erdem K, Ozyaşar M, Aslantaş Y, Yazıcı M. Assessment of the neutrophil to lymphocyte ratio in young patients with acute coronary syndromes. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2013 Jun; 41(4): 284-9
 18. Herrera JA. Índice Neutrofilo Linfocito Elevado Como Factor Pronóstico De Mortalidad En Pacientes Con Insuficiencia Cardíaca Descompensada. Hospital María Auxiliadora. Lima [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 27]. Available from: http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/2250/1/RE_MED.HUMA_JUAN.HERRERA_INDICE.NEUTROFILO.LINFOCITO_DATOS.PDF
 19. Diego Martínez-Urbistondo, Almudena Beltrán, Oscar Beloqui y Ana Huerta. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra. *Nefrología* 2016; 36(4): 397–403
 20. Zhang S, Diao J, Qi C, Jin J, Li L, Gao X, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta- analysis. *BMC Cardiovasc*

- Disord. 2018 May 2; 18(1):7521. Avci A, Elnur A, Göksel A, Serdar F, Servet I, Atilla K, et al. The Relationship between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Calcific Aortic Stenosis. *Echocardiography*. 2014 Oct; 31(9): 1031–5.
22. Ye G, Chen Q, Chen X, Liu Y, Yin T, Meng Q, et al. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure: A cohort study. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Jul 23 [cited 2019 Sep 12]; 9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6650439/>
 23. Xiang F, Chen R, Cao X, Shen B, Liu Z, Tan X, et al. Monocyte/lymphocyte ratio as a better predictor of cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: A prospective cohort study: Monocyte/lymphocyte ratio in HD patients. *Hemodial Int*. 2018 Jan; 22(1): 82–92.
 24. Aleman B, Moser E, Nuver J, Suter T, Maraldo M, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *Science Direct. EJC supplements* 12 (2014) 18-28.
 25. Hameau R, Gabrielli L, Garrido M, Guzman AM, Retamal I, et al. Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos. Fundamentos para la implementación de equipos de Cardio-Oncología. Artículo de revisión. *Rev Med Chile* 2018; 146: 68-77.
 26. Ruiz-Mori E, Ayala-Bustamante L, Burgos-Bustamante J, Pacheco C. Cardiotoxicidad por quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2012-2016. *Horiz Med* 2017; 17(3): 24-28.
 27. Henry ML, Giordano SH, Niu J, et al. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 August; 11(8): 1084–1093.
 28. Ye G, Chen Q, Chen X, Liu Y, Yin T, et al. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure: A cohort study. *Scientific Reports* volume 9, Article number: 10639 (2019).
 29. Avci A, Elnur A, Göksel A, Serdar F, Servet I, et al. The Relationship between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Calcific Aortic Stenosis. *Echocardiography*. 2014 Oct; 31(9): 1031-5.
 30. Yüksel M, Yildiz A, Oylumlu M, Akyüz A, Aydın M, et al. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity. Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Dicle University; Diyarbakır-Turkey. *Anatol J*

Cardiol 2015; 15: 640-7.

31. Diego Martínez-Urbistondo, Almudena Beltrán, Oscar Beloqui y Ana Huerta. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología*. Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España. 2016; 36(4): 397–403
32. Sociedad Interamericana de Cardiología. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer: Versión resumida. *Rev. argent. cardiol.* 2013 Jun; 81(6): 530-536.
33. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial Assessment, Surveillance, and Management of Blood Pressure in Patients Receiving Vascular Endothelial Growth factor Signaling Pathway Inhibitors. *J Natl Cancer Inst.* 2010 May 5; 102(9): 596–604.
34. Rees, M. L., & Khakoo, A. Y. Molecular Mechanisms of Hypertension and Heart Failure Due to Antiangiogenic Cancer Therapies. *Heart Failure Clinics* 2011; 7(3), 299–311.
35. Haque R, Prout M, Kamineni A, et al. Comorbidities and Cardiovascular Disease Risk in Older Breast Cancer Survivors. *Am J Manag Care.* 2014; 20(1): 86–92.
36. Kosalka P, Johnson C, Turek M, et al. Effect of obesity, dyslipidemia, and diabetes on trastuzumab-related cardiotoxicity in breast cancer. *Current Oncology* (2019); 26 (3).
37. Gunaldi, M., Duman, B. B., Afsar, C. U., Paydas, S., Erkisi, M., Kara, I. O., & Sahin, B. Risk factors for developing cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients: An observational single-centre study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* (2020); 22 (2): 242–247.
38. Ajzashokouhi AH, Bostan HB, Jomezadeh V, et al. A review on cardioprotective mechanisms of metformin against doxorubicin. *Hum Exp Toxicol* (2020); 39 (3); 237-248.
39. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019 Jan; 32(1): 1-64.

40. Kang Y, Scherrer-Crosbie M. Echocardiography Imaging of Cardiotoxicity. *Cardiology Clinics*. 37 (2019): 419-427.
41. Vargas-Neri, Jessica Liliana, Castelán-Martínez, Osvaldo Daniel, Estrada- Loza, María de Jesús, Betanzos-Cabrera, Yadira, Rivas-Ruiz, Rodolfo, Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Reporte de casos fatales. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]*.2016;54(3):404-408

7. ANEXOS

Gráfico 1. Flujograma

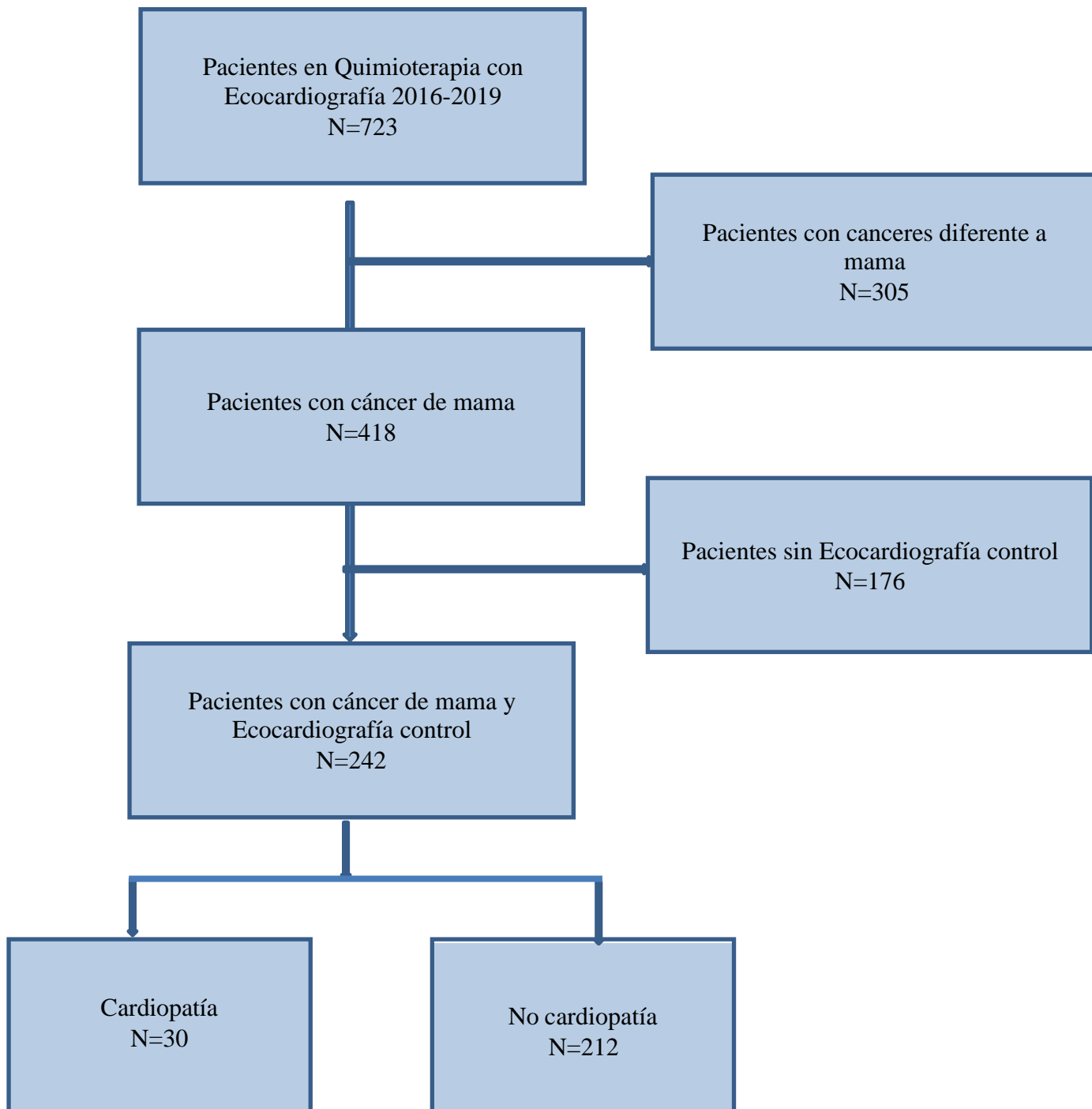


Tabla 1. Características de los pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia y tuvieron ecocardiografías seriadas en la Clínica Delgado 2016- 2019.

		n	%
Edad (años)	Media (DE)	56.5	(12.25)
	Mediana (RIC)	56	(48-66)
Hipertensión	No	184	76.03
	Sí	58	23.97
Diabetes	No	222	91.74
	Sí	20	8.26
Dislipidemia	No	217	89.67
	Sí	25	10.33
Tabaquismo	No	232	95.87
	Sí	10	4.13
Hemoglobina (g/dl)	Media (DE)	12.7	(1.36)
	Mediana (RIC)	13	(12-13.7)
Leucocitos (cel/mm3)	Media (DE)	6388	(2660.1)
	Mediana (RIC)	5940	(4920-7460)
Linfocitos (cel/mm3)	Media (DE)	1793	(661.5)
	Mediana (RIC)	1706	(1308-2198)
Neutrófilos (cel/mm3)	Media (DE)	3936	(2323.7)
	Mediana (RIC)	3507	(2756-4474)
Monocitos (cel/mm3)	Media (DE)	443	(190)
	Mediana (RIC)	437	(318-553)
Plaquetas (cel/mm3)	Media (DE)	282136	(80663)
	Mediana (RIC)	274000	(238000-323000)
INL	Media (DE)	2.53	(2.34)
	Mediana (RIC)	1.94	(1.49-2.66)
IPL	Media (DE)	182.2	(117.8)
	Mediana (RIC)	153.9	(123.4-208.5)
IML	Media (DE)	0.27	(0.17)
	Mediana (RIC)	0.25	(0.18-0.32)
IECA/ARA	No	200	82.64
	Sí	42	17.36

Beta Bloqueadores	No	227	93.80
	Sí	15	6.20
Cardiomiopatía Basal	No	234	96.69
	Sí	8	3.31
Tiempo de Seguimiento	Media (DE)	13.1	(8.97)
	Mediana (RIC)	11.65	(5.82-17.83)
	(Mínimo-Máximo)		(2.50-41.83)
Cardiotoxicidad final	No	212	87.60
	Sí	30	12.40

DE: Desviación Estándar RIC: Rango Intercuartílico

INL: Índice Neutrófilo Linfocito IPL: Índice Plaqueta Linfocito IML: Índice Monocito Linfocito

IECA/ARA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina/ Antagonista de los Receptores de Aldosterona.

Tabla 2. Características de los pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia según desarrollo de cardiotoxicidad en la Clínica Delgado 2016- 2019.

	NO CARDIOTOXICIDAD		CARDIOTOXICIDAD		Valor p
	n	%	n	%	
Edad (años)					
Mediana (RIC)	56.5	(47-66)	55.5	(49-65)	0.636*
Hipertensión					
No	166	90.22	18	9.78	0.028**
Si	46	79.31	12	20.69	
Diabetes					
No	198	89.19	24	10.81	0.013**
Si	14	70.00	6	30.00	
Dislipidemia					
No	191	88.02	26	11.98	0.527***
Si	21	84.00	4	16.00	
Tabaquismo					
No	205	88.36	27	11.64	0.113***
Si	7	70.00	3	30.00	
Cardiopatía Basal					
No	206	88.03	28	11.97	0.260***
Si	6	75.00	2	25.00	
IECA/ARA					
No	180	90.00	20	10.00	0.014**
Si	32	76.19	10	23.81	
Beta Bloqueador					
No	204	89.87	23	10.13	0.001**
Si	8	53.33	7	46.67	
Leucocitos					
Mediana (RIC)	5885	(4850-7405)	6380	(5070-7650)	0.376*
Linfocitos					
Mediana (RIC)	1701	(1308-2205)	1706	(1320-2080)	0.777*
Neutrófilos					
Mediana (RIC)	3496	(2742-4459)	3679	(2829-4789)	0.502*
Monocitos					

Mediana (RIC)	425	(311-552)	458	(361-553)	0.578*
Plaquetas					
Mediana (RIC)	271500	(23800-317500)	277500	(214000-337000)	0.783*
INL					
Mediana (RIC)	1.94	(1.46-2.67)	2.16	(1.68-2.53)	0.425*
IPL					
Mediana (RIC)	154.0	(123.4-209.5)	153.6	(131.1-199.7)	0.933*
IML					
Mediana (RIC)	0.24	(0.175-0.132)	0.26	(0.19-0.32)	0.819*

* Prueba U Mann-Whitney

** Prueba Chi cuadrado

*** Prueba Exacta de Fisher

INL: Índice Neutrófilo Linfocito IPL: Índice Plaqueta Linfocito IML: Índice Monocito Linfocito

Tabla 3. Modelos de Regresión para desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia en la Clínica Delgado 2016-2019.

	CRUDO*			AJUSTADO**			AJUSTADO***			AJUSTADO****	
	RR	IC95%	Valor p	RR	IC95%	Valor p	RR	IC95%	Valor p	RR	IC95%
Por cada año	1.01	(0.98-1.03)	0.513	0.99	(0.96-1.02)	0.468	0.99	(0.96-1.02)	0.510	0.99	(0.96-1.02)
Por cada mes	0.97	(0.94-1.01)	0.113	0.97	(0.93-1.01)	0.096	0.97	(0.94-1.01)	0.104	0.97	(0.94-1.01)
No	1.00			1.00			1.00			1.00	
Sí	2.11	(1.08-4.13)	0.028	2.06	(0.85-4.96)	0.109	2.01	(0.84-4.80)	0.117	1.96	(0.82-4.71)
No	1.00			1.00			1.00			1.00	
Sí	2.78	(1.28-6.00)	0.009	2.01	(0.87-4.67)	0.103	2.09	(0.91-4.83)	0.083	2.09	(0.91-4.81)
No	1.00			---			---			---	
Sí	1.34	(0.51-3.52)	0.559	---			---			---	
No	1.00			1.00			1.00			1.00	
Sí	2.58	(0.94-7.10)	0.067	2.55	(1.01-6.45)	0.049	2.57	(1.02-6.48)	0.045	2.48	(0.99-6.19)
Por cada punto	1.05	(0.96-1.16)	0.297	1.07	(0.97-1.19)	0.173	---	---	---	---	---
Por cada punto	0.99	(1.00-1.00)	0.968	---	---	---	1.00	(1.00-1.00)	0.524	---	---
Por cada punto	0.70	(0.12-4.14)	0.692	---	---	---	---	---	---	0.77	(0.04-1.41)

RR: Riesgo Relativo. IC95%: Intervalo de Confianza al 95%. INL: Índice Neutrófilo Linfocito. IPL: Índice Plaqueta Linfocito. IML: Índice Monocito Linfocito.

* Modelos Lineales Generalizados familia Poisson enlace logarítmico con varianza robusta en forma cruda.

** Modelo Lineal Generalizado familia Poisson enlace logarítmico con varianza robusta para INL ajustado por edad, tiempo de seguimiento, hipertensión arterial, diabetes, y tabaquismo (diagnosticados antes de quimioterapia).

*** Modelo Lineal Generalizado familia Poisson enlace logarítmico con varianza robusta para IPL ajustado por edad, tiempo de seguimiento, hipertensión arterial, diabetes, y tabaquismo (diagnosticados antes de quimioterapia).

**** Modelo Lineal Generalizado familia Poisson enlace logarítmico

con varianza robusta para IML ajustado por edad, tiempo de seguimiento, hipertensión arterial, diabetes, y tabaquismo (diagnosticados antes de quimioterapia).