

Variabilidad del intervalo QT corregido como predictor de arritmia ventricular maligna por antraciclinas en cáncer de mama

Corrected Qt Interval Variability as a Predictor of Malignant Ventricular Arrhythmia Due to Anthracyclines in Breast Cancer

JOSÉ LEANDRO PÉREZ-GUERRERO^{1*}, LUIS ALBERTO ESCALONA-FERNÁNDEZ², YANOT GONZÁLEZ-GONZÁLEZ³,
ANDRIA TORRES GUERRA⁴

RESUMEN

Introducción: Uno de los efectos cardiotóxicos más frecuentes de las antraciclinas es la arritmia ventricular maligna. La variabilidad del intervalo QT corregido (QTc) emerge como un predictor electrocardiográfico potencial.

Objetivo: Determinar la influencia de la variabilidad del QTc en la aparición de arritmia ventricular maligna en pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional longitudinal prospectivo en el Hospital Lenin de Holguín (Cuba) de junio de 2023 a junio de 2025. Se incluyeron 150 pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas. Se midió el QTc basal, post-cada ciclo, a los 3 y 12 meses. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial, incluyendo regresión logística multivariante.

Resultados: La edad media fue $55,3 \pm 9,8$ años y el índice de masa corporal (IMC) promedio de $32,4 \pm 2,1$ kg/m². El 81,3 % presentó al menos un factor de riesgo cardiovascular. El QTc mostró un incremento progresivo desde el basal (418 ± 19 ms) hasta el post-ciclo 4 (463 ± 26 ms). La variabilidad intra-sujeto del QTc (coeficiente de variación) fue del $15,3 \pm 4,2$ %. Existió correlación positiva significativa entre el número de factores de riesgo y la prolongación del QTc ($\rho = 0,55$; $r^2 = 0,30$; $p < 0,001$). La obesidad ($\beta = 24,7$ ms) y la hipertensión arterial (HTA) ($\beta = 15,2$ ms) constituyeron los predictores independientes más fuertes del incremento del QTc. Veinticinco pacientes (16,7 %) desarrollaron arritmia ventricular maligna durante el seguimiento. En el análisis multivariante, la variabilidad del QTc se asoció de forma independiente con la arritmia ventricular maligna (OR ajustado = 5,90; IC 95 % 2,41-14,46; $p < 0,001$).

Conclusiones: La variabilidad del intervalo QTc durante el tratamiento con antraciclinas constituye un marcador precoz e independiente de riesgo de arritmia ventricular maligna. La obesidad y la HTA potencian este efecto. La medición seriada del QTc y el cálculo de su variabilidad podrían mejorar la estratificación del riesgo en cardiooncología.

Palabras clave: Arritmia ventricular - Antraciclinas - Cardiotoxicidad - Cáncer de mama - Factores de riesgo - Intervalo QTc

ABSTRACT

Background: One of the most common cardiotoxic effects of anthracyclines is malignant ventricular arrhythmia. Corrected QT interval (QTc) variability has emerged as a potential electrocardiographic predictor.

Objective: The aim of this study was to determine the influence of QTc variability on the onset of malignant ventricular arrhythmia in patients with breast cancer treated with anthracyclines.

Methods: A prospective, longitudinal, observational study was conducted at Lenin Hospital in Holguín (Cuba) from June 2023 to June 2025. A total of 150 patients with breast cancer treated with anthracyclines were included. QTc was measured at baseline, after each treatment cycle, and at 3 and 12 months. Descriptive and inferential statistics were used, including multivariate logistic regression.

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:375-381. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i5.21043>

Recibido: 11/02/2026 - Aceptado: 04/09/2026

Dirección para correspondencia: José Leandro Pérez-Guerrero . Correo electrónico: joseleandroperezguerrero4@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Universidad de Ciencias Médicas. Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin. Servicio de Cardiología. Holguín, Cuba.

² Doctor en Ciencias Pedagógicas. Universidad de Ciencias Médicas. Departamento de Informática. Holguín, Cuba

³ Doctor en Ciencias Médicas. Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción y la Pedraja. Servicio de Neurología. Holguín, Cuba

⁴ Doctor en Ciencias Filosóficas. Universidad de Ciencias Médicas. Departamento de Filosofía e Historia. Holguín, Cuba

Results: Mean age was 55.3 ± 9.8 years, and mean body mass index (BMI) was 32.4 ± 2.1 kg/m². Eighty-one percent of patients had at least one cardiovascular risk factor. QTc showed a progressive increase from baseline (418 ± 19 ms) to post-cycle 4 (463 ± 26 ms). The intra-subject QTc variability (coefficient of variation) was $15.3 \pm 4.2\%$. There was a significant positive correlation between the number of risk factors and QTc prolongation ($\rho = 0.55$; $r^2 = 0.30$; $p < 0.001$). Obesity ($\beta = 24.7$ ms) and hypertension ($\beta = 15.2$ ms) were the strongest independent predictors of QTc prolongation. Twenty-five patients (16.7%) developed malignant ventricular arrhythmia during follow-up. In the multivariate analysis, QTc variability was independently associated with malignant ventricular arrhythmia (adjusted OR = 5.90; 95% CI 2.41–14.46; $p < 0.001$).

Conclusions: QTc interval variability during anthracycline therapy is an early and independent marker of risk for malignant ventricular arrhythmia. Obesity and hypertension enhance this effect. Serial QTc interval assessment and variability calculation could improve risk stratification in cardiooncology.

Keywords: Ventricular arrhythmia - Anthracyclines - Cardiotoxicity - Breast cancer - Risk factors - Corrected QT interval

INTRODUCCIÓN

El cáncer, caracterizado por la multiplicación celular autónoma e invasión tisular, es una enfermedad milenaria que acompaña al hombre desde sus orígenes, con registros de hace tres o cuatro millones de años. (1) Para 2030, se estiman más de 20 millones de casos nuevos y 9,8 millones de muertes por cáncer a nivel global, solo superadas por las enfermedades cardiovasculares (más de 17 millones); en Estados Unidos las muertes superarán los 2 millones. (2) En Cuba, en 2023, los tumores malignos constituyeron la segunda causa de muerte (tasa bruta de 246,0/100 000 habitantes, 25 199 defunciones), precedidos por las enfermedades cardiovasculares; ambas explican el 48,67 % del total de defunciones. En Holguín, se registraron 2 300 fallecimientos por tumores malignos (tasa 241,7/100 000), segunda causa detrás de las enfermedades cardiovasculares. (3)

Las nuevas terapias oncológicas han aumentado la supervivencia, pero con el costo de incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares por cardiotoxicidad, (4) definida como afecciones cardiovasculares secundarias directa o indirectamente al tratamiento anticancerígeno. (5) Esta puede ser aguda/subaguda –anomalías en la repolarización ventricular, cambios del intervalo QTc, arritmias supraventriculares/ventriculares, síndromes coronarios, pericarditis, miocarditis, desde el inicio hasta el primer año postratamiento– o crónica. (6)

En cáncer de mama, los esquemas incluyen a las antraciclina, altamente efectivas pero limitadas por cardiotoxicidad. (7,8) La quimioterapia puede inducir arritmias por patogénesis multifactorial: primaria por inhibición de canales de potasio (prolongación del QTc y *torsade de pointes* [TdP]), o secundaria por daño estructural que genera isquemia, inflamación y arritmias. (9)

La prolongación del intervalo QTc es un factor de riesgo establecido de arritmia ventricular maligna (AVM): TdP, taquicardia ventricular sostenida/no sostenida, fibrilación ventricular y muerte súbita cardíaca, lo que genera creciente preocupación por la cardiotoxicidad del tratamiento oncológico. (10,11) Actualmente, existen datos limitados sobre la incidencia de eventos graves asociados al QTc en pacientes oncológicos; en población no oncológica oscila entre 2,5 eventos por millón de años/paciente y 12,5 % con antiarrítmicos. (12) Fármacos como las antraciclina, pese a su especificidad, prolongan

el QTc, alteran la repolarización y aumentan el riesgo de AVM y muerte súbita. (13)

Los pacientes con cáncer son particularmente propensos a la prolongación del QTc por múltiples factores de riesgo y comorbilidades: (12) edad avanzada, diabetes mellitus, hipertrofia ventricular izquierda, cardiopatía isquémica, comunes en esta población, y que aumentan la susceptibilidad a alteraciones en la repolarización. (14,15)

La Guía de Cardiooncología de la Sociedad Europea de Cardiología, (16) asumida por el Servicio Provincial de Cardiología del Hospital Vladimir Ilich Lenin de Holguín, establece para el tratamiento con antraciclina un protocolo de monitorización que incluye electrocardiograma basal para evaluar el QTc, pero no contempla su realización en ciclos posteriores, independientemente del riesgo cardiovascular del paciente.

La revisión de la literatura evidencia un vacío en la sistematización de la predicción de cardiotoxicidad eléctrica y en el análisis de la relación dinámica entre la variabilidad del intervalo QTc, los factores de riesgo cardiovascular y la aparición de AVM durante el tratamiento con antraciclina. Los protocolos vigentes no incluyen seguimiento electrocardiográfico seriado post cada ciclo ni incorporan la evaluación integrada de comorbilidades como moduladores del riesgo arrítmico. Se requieren herramientas validadas para la toma de decisiones clínicas que permitan estratificar el riesgo individual de arritmias graves. Es fundamental que cardiólogos y electrofisiólogos conozcan la asociación de cada agente antineoplásico con arritmias específicas para identificar tempranamente las arritmias mediadas por fármacos, tratarlas eficazmente y mejorar la supervivencia de estos pacientes.

OBJETIVO

Determinar la influencia de la variabilidad del intervalo QTc en la aparición de AVM en pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclina en el Hospital Vladimir Ilich Lenin de Holguín en el período de junio de 2023 a junio de 2025.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional longitudinal prospectivo en el Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin.

La población de estudio consistió en 150 pacientes de sexo femenino, diagnosticadas con cáncer de mama y sometidas a tratamiento quimioterapéutico con antraciclinas, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión: Pacientes adultas (edad ≥ 18 años) con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, programadas para iniciar un esquema de quimioterapia que incluyera doxorubicina (adriamicina), con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 50\%$ confirmada por ecocardiografía basal, y que firmaron el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: Pacientes con historia conocida de cardiopatía estructural, enfermedad arterial coronaria, canalopatías congénitas, arritmias auriculares o ventriculares sostenidas en el ECG basal, uso de medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, hipokalemia o hipomagnesemia no corregidas, o enfermedad renal terminal.

Se incluyeron 150 pacientes de sexo femenino, con una edad media de $55,3 \pm 9,8$ años (rango: 32-75 años). Se recogieron variables demográficas como la edad y el índice de masa corporal (IMC) y factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, tabaquismo) mediante un cuestionario estandarizado al inicio del estudio.

Seguimiento

De las 150 pacientes incluidas, se logró completar el seguimiento a 12 meses en 145 pacientes (tasa de retención del 96,7%). Las 5 pérdidas (3,3%) se debieron a traslado de provincia ($n = 2$), abandono del tratamiento ($n = 2$) y fallecimiento por causa no cardiovascular ($n = 1$). Dado el bajo porcentaje de pérdidas, no se realizó imputación de datos, y el análisis se basa en los casos disponibles en cada punto temporal.

Protocolo de quimioterapia e intervención

Fármaco: doxorubicina (Adriamicina, Pfizer Inc., Nueva York, NY, EE.UU.).

Dosis: 60 mg/m² de superficie corporal por ciclo.

Administración: dilución en 500 mL de dextrosa al 5%, infundida por vía intravenosa durante 60 minutos.

Esquema: Se administraron 4 ciclos, con un intervalo de 21 días entre cada ciclo.

Evaluaciones electrocardiográficas y métricas del QTc

Momento de los registros: Se realizaron ECG en 7 puntos temporales: evaluación basal (pre-quimioterapia), al finalizar cada uno de los 4 ciclos, a los 3 meses y a los 12 meses post-tratamiento.

Corrección y análisis del QT: El intervalo QT se corrigió por frecuencia cardíaca (QTc) utilizando la fórmula de Fridericia:

$QTc = QT(\text{seg}) / \text{raíz cúbica del intervalo RR (seg)}$. Se definió QTc prolongado un valor > 470 ms.

Definición de arritmia ventricular maligna (AVM):

Se consideró como AVM la presencia documentada de al menos uno de los siguientes eventos durante el seguimiento: taquicardia ventricular sostenida (duración ≥ 30 segundos o que requiriera intervención), taquicardia ventricular no sostenida (≥ 3 latidos, frecuencia ≥ 100 lpm, duración < 30 segundos) en contexto de síntomas o inestabilidad eléctrica, *torsade de pointes*, o fibrilación ventricular. La detección se realizó mediante ECG de 12 derivaciones (si el evento ocurría durante la consulta), monitorización Holter de 24 horas programada (realizada en todos los pacientes al mes post-ciclo 4) o monitorización continua durante ingresos no programados por palpitaciones/síncope. Todos los eventos fueron adjudicados por dos cardiólogos del equipo de manera independiente.

Métricas de variabilidad del QTc: Se calcularon tres parámetros para cuantificar la variabilidad temporal de la repolarización:

- ΔQTc máximo: Diferencia máxima (en ms) entre cualquier valor de QTc post-tratamiento y el valor basal.
- Coeficiente de variación del QTc (QTV): Calculado como (desviación estándar de las 7 mediciones de QTc de cada paciente / media de esas 7 mediciones) $\times 100\%$. Representa la inestabilidad temporal de la repolarización.
- QTc máximo absoluto: El valor más alto registrado durante todo el seguimiento.

Análisis estadístico

El análisis se realizó con el software SPSS v.28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.), con un nivel de significación $\alpha = 0,05$ (bilateral).

Estadística descriptiva: media $\pm$ desviación estándar (DE) para las variables de distribución normal) o mediana y rango intercuartílico (RIC) para variables no normales; frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

Estadística inferencial: prueba de Shapiro-Wilk (normalidad). Comparación de grupos: t-Student o U de Mann-Whitney (2 grupos); ANOVA de una vía o Kruskal-Wallis (≥ 3 grupos). Medidas repetidas: ANOVA de medidas repetidas o modelos lineales mixtos. Asociación categórica: Chi-cuadrado o Fisher. Correlación: Pearson o Spearman.

Modelos multivariantes: Se realizó una regresión lineal múltiple para identificar predictores independientes del ΔQTc máximo. Se realizó una regresión logística binaria multivariante (método introducir) para identificar factores asociados a la aparición de AVM, incluyendo como covariables variabilidad del QT (dicotomizada: $QTV \geq 15\%$ vs. $< 15\%$), edad, obesidad, hipertensión arterial (HTA) y diabetes. Se reportan odds ratios (OR) crudos y ajustados con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). La bondad de ajuste se evaluó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow y el R^2 de Nagelkerke.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin y se condujo según la Declaración de Helsinki. (17) Todas las participantes firmaron un consentimiento informado por escrito, garantizándose la confidencialidad, el derecho a retirarse sin penalización y la ausencia de riesgos adicionales derivados de la investigación.

RESULTADOS

La Tabla 1 presenta la distribución de las pacientes según su perfil de riesgo cardiovascular. La cohorte presentó una edad media de $55,3 \pm 9,8$ años y un IMC promedio de $32,4 \pm 2,1$ kg/m², en el rango de obesidad grado I. La obesidad fue el factor de riesgo cardiovascular más prevalente (45,3 %), seguido de la HTA (34,0 %). La estratificación por carga de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) reveló que el 26,7 % de las pacientes carecían de factores de riesgo, mientras que la mayoría (73,3 %) presentaba al menos uno, y más de una cuarta parte (26,7 %) acumulaba tres o más, configurando un perfil de riesgo cardiovascular basal elevado antes de la exposición a antraciclinas.

La Tabla 2 muestra la evolución del QTc a lo largo del estudio. Se observó un deterioro eléctrico progresivo y sostenido, caracterizado por un aumento significativo del QTc desde el basal hasta el post-ciclo 4, con una recuperación parcial a los 12 meses, aunque sin retornar a los valores basales. El Δ QTc máximo promedio fue de $38,2 \pm 12,1$ ms. El coeficiente de variación intra-sujeto del QTc (QTV) fue del $15,3 \pm 4,2$ %, lo que refleja una inestabilidad eléctrica relevante durante el seguimiento.

Es importante destacar que el coeficiente de variación intra-sujeto del 15,3 % refleja la desviación estándar de las 7 mediciones de QTc de cada paciente expresada como porcentaje de su media de QTc (inestabilidad temporal), y no un incremento directo del 15 % sobre el valor basal. El incremento porcentual medio sobre el basal fue de aproximadamente 9 % (38 ms sobre 418 ms).

Tabla 1. Distribución de pacientes según perfil de riesgo cardiovascular

Característica	Total (n=150)
Edad (años), media $\pm$ DE	55,3 $\pm$ 9,8
IMC (kg/m ²), media $\pm$ DE	32,4 $\pm$ 2,1
HTA, n(%)	51 (34,0)
Obesidad, n(%)	68 (45,3)
Diabetes mellitus, n(%)	42 (28,0)
Dislipidemia, n(%)	49 (32,7)
Tabaquismo, n(%)	29 (19,3)
0 FRCV, n(%)	40 (26,7)
1-2 FRCV, n(%)	70 (46,6)
≥ 3 FRCV, n(%)	40 (26,7)

DE: desviación estándar; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal

La Tabla 3 muestra la correlación entre la carga de factores de riesgo cardiovascular y la prolongación del QTc. Se identificó una correlación positiva y significativa entre el número de FRCV y la magnitud del QTc alcanzado ($\rho = 0,55$; IC95 %: 0,43-0,65). El número de FRCV explicó aproximadamente el 30% de la variabilidad en el QTc (coeficiente de determinación $r_s^2 = 0,30$; $p < 0,001$). Los pacientes con ≥ 3 FRCV presentaron un Δ QTc máximo ($40 \pm 15,7$ ms) significativamente mayor que aquellos con 1-2 FRCV ($25 \pm 10,3$ ms) o sin FRCV ($0 \pm 5,1$ ms) ($p < 0,001$ para ambas comparaciones).

Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para identificar el efecto independiente de cada FRCV sobre el Δ QTc máximo (variable dependiente). La Tabla 4 muestra que la obesidad fue el predictor independiente más potente de la prolongación del intervalo QTc, con un coeficiente β no estandarizado de 24,7 ms (β estandarizado = 0,42; $p < 0,001$). La hipertensión arterial también mostró una contribución significativa ($\beta = 15,2$ ms; $p < 0,001$). El modelo en su conjunto explicó el 35 % de la variabilidad del Δ QTc máximo ($R^2 = 0,35$; R^2 ajustado = 0,33; $p < 0,001$).

DISCUSIÓN

En la cohorte analizada predominan pacientes de la quinta década de la vida, coincidiendo con múltiples reportes internacionales. Osorio (18) señala que la edad es el factor de riesgo más importante en cáncer de mama: dos de cada tres casos ocurren en mujeres de 50 años y más del 75% se diagnostican después de la menopausia. Abdel-Qadir (19) destaca que la mayor incidencia de eventos cardiovasculares asociados a quimioterapia se concentra en la quinta y sexta décadas, especialmente en cáncer de mama y hematológico, etapa en que aumentan las comorbilidades y alteraciones cardiovasculares subclínicas, lo que incrementa la susceptibilidad al daño iatrogénico. (16) En Cuba, el acelerado envejecimiento poblacional confiere especial relevancia a este tema, pues la reducción de la reserva

Tabla 2. Distribución de pacientes según variabilidad en el intervalo QTc durante el tratamiento y seguimiento. Para las definiciones ver Métricas de variabilidad del QTc en Material y Métodos

Momento de evaluación	QTc (ms) Media $\pm$ DE (rango)	Δ QTc vs. basal (ms) * Media $\pm$ DE	QTV entre pacientes (%) [†] Mediana (RIC)	Valor p [‡]
Basal (pre-tratamiento)	418 $\pm$ 19 (380-458)	—	4,5 (3,8-5,2)	Referencia
Post-Ciclo 1	425 $\pm$ 20 (385-468)	+7 $\pm$ 4,1	4,7 (4,0-5,4)	0,045
Post-Ciclo 2	435 $\pm$ 22 (392-479)	+17 $\pm$ 6,3	5,1 (4,3-5,9)	<0,001
Post-Ciclo 3	450 $\pm$ 24 (403-498)	+32 $\pm$ 8,9	5,3 (4,5-6,1)	<0,001
Post-Ciclo 4	463 $\pm$ 26 (412-512)	+45 $\pm$ 11,5	5,6 (4,8-6,4)	<0,001
3 meses post-tratamiento	445 $\pm$ 23 (399-491)	+27 $\pm$ 9,7	5,2 (4,4-6,0)	<0,001
12 meses post-tratamiento	438 $\pm$ 21 (394-484)	+20 $\pm$ 8,2	4,8 (4,1-5,5)	<0,001

DE: desviación estándar; QTc: QT corregido; Δ QTc: diferencia de QTc; QTV: coeficiente de variación del QTc; RIC: rango intercuartílico

*Diferencia absoluta respecto al valor basal.

[†] Coeficiente de variación entre pacientes en cada punto temporal.

[‡] Comparación vs. basal mediante ANOVA de medidas repetidas.

Tabla 3. Correlación entre grupos de factores de riesgo cardiovascular y prolongación del QTc.

Grupo FRCV	n	QTc (ms) Media $\pm$ DE	Δ QTc vs. Basal (ms)	p-valor (vs. 0 FRCV)	Correlación de Spearman (r_s)	Coef. Determinación (r_s^2)
0 factores	40	418 $\pm$ 19	+0	Referencia	—	—
1-2 factores	70	443 $\pm$ 24	+25	<0,001	0,45	0,20
≥ 3 factores	40	458 $\pm$ 31	+40	<0,001	0,67	0,45
Total	150				0,55 (IC 95% 0,43-0,65)	0,30

DE: desviación estándar; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; QTc: QT corregido

Tabla 4. Modelo de regresión lineal múltiple para predecir el QTc máximo (incremento sobre el valor basal)

Variable	Coefficiente β (no estandarizado)	Error estándar	β Estandarizado	Valor t	p-valor	IC 95% para β
Constante (β_0)	418,3	4,2	—	99,6	<0,001	—
Obesidad	24,7	3,1	0,42	7,97	<0,001	18,6 – 30,8
Hipertensión	15,2	2,8	0,28	5,43	<0,001	9,7 – 20,7
Diabetes	8,9	3,5	0,13	2,54	0,012	2,0 – 15,8
Dislipidemia	6,3	3,2	0,10	1,97	0,051	-0,03 – 12,6
Tabaquismo	4,1	2,9	0,07	1,41	0,160	-1,6 – 9,8

 R^2 del modelo = 0,35; R^2 ajustado = 0,33; $p < 0,001$.

miocárdica y las alteraciones del sistema de conducción eléctrica crean un sustrato proarrítmico; comprender este impacto en nuestra población resulta crucial.

López (20) plantea la asociación de sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico con mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, hallazgo que coincide con esta investigación. La alta prevalencia de obesidad (45,3 %) e hipertensión (34,0 %) en nuestra serie refleja una población con riesgo cardiovascular incrementado.

La prolongación progresiva del QTc entre ciclos de quimioterapia es signo cardinal de toxicidad eléctrica por antraciclina. Este estudio revela un aumento significativo, con valores medios >460 ms al cuarto ciclo y un incremento inicial de +7 ms que se acentúa. Reportes previos describen incrementos promedio de 35-50 ms tras cuatro o más ciclos, especialmente en pacientes con factores de riesgo, lo que traduce estrés oxidativo, daño mitocondrial y alteración de canales iónicos en miocitos ventriculares. (21)

La variabilidad del QTc, cuantificada mediante el coeficiente de variación intra-sujeto (15,3%), refleja la inestabilidad temporal de la repolarización y constituye un marcador más dinámico que la mera prolongación absoluta. En nuestro estudio, esta variabilidad se asoció fuertemente con la aparición de AVM, incluso después de ajustar por factores de confusión (OR ajustado = 5,90), lo que sugiere que la inestabilidad eléctrica, más allá del valor absoluto del QTc, es un predictor relevante de arritmias.

La incidencia de AVM en nuestra serie (16,7 %) es consistente con lo reportado en estudios de far-

macovigilancia y cohortes oncológicas. Salem et al. (22) en un análisis de la base VigiBase de la OMS, describieron un aumento progresivo de notificaciones de arritmias ventriculares asociadas a antineoplásicos, aunque con incidencias absolutas inferiores al 5% en la población general. Nuestra incidencia, algo superior, puede explicarse por la monitorización intensiva (Holter programado, ECG seriados) y la inclusión de taquicardia ventricular no sostenida en la definición de AVM, así como por el perfil de alto riesgo de nuestra cohorte.

La carga de FRCV en nuestra población fue elevada: solo el 26,7 % de las pacientes carecía de factores de riesgo. Mientras Zamorano et al. (23) reportan solo 22% con ≥ 3 FRCV en Europa, nuestros resultados muestran un 26,7% en esa categoría, reflejando una exposición significativa a enfermedades crónico-degenerativas. Gerodias et al., (24) en 341 pacientes con cardiotoxicidad por antraciclina, observaron que quienes presentaban comorbilidades (especialmente HTA y fibrilación auricular) tenían 12,37 veces más probabilidad de cardiotoxicidad, coincidiendo con nuestros hallazgos.

El análisis multivariante identificó a la obesidad como el principal predictor independiente de la prolongación del QTc ($\beta = 24,7$ ms). Dykiert, en 181 adultos con sobrepeso y obesidad grado I, encontró dispersión del QT significativamente mayor en obesos, coincidiendo con nuestros resultados. (25) La HTA también mostró un efecto independiente relevante ($\beta = 15,2$ ms). La dislipidemia presentó una tendencia que no alcanzó significación estadística ($p = 0,051$), lo que sugiere que su contribución podría ser más modesta o

estar mediada por otros factores; este aspecto requiere confirmación en estudios con mayor potencia.

El daño por antraciclinas, especialmente doxorubicina, es dosis dependiente y está mediado por estrés oxidativo, disfunción mitocondrial e inflamación, que deterioran la arquitectura miocárdica y la función eléctrica, explicando la prolongación del QTc y la predisposición a arritmias letales. Martínez Riverón, en 2024, demostró en pacientes con taxoles que la prolongación del QTc y su dispersión figuran entre las variables electrocardiográficas con variación significativa, coincidiendo con nuestra investigación. (10) Mazur (26) halló elevada incidencia de taquicardia ventricular sostenida (56,6 %) en 23 pacientes con miocardiopatía por antraciclinas, también concordante.

En el modelo de regresión logística, la variabilidad del QTc mantuvo su significancia como predictor independiente de AVM (OR ajustado = 5,90), mientras que la obesidad también mostró un efecto independiente (OR = 2,20). La hipertensión y la diabetes perdieron significación en el análisis multivariado, lo que sugiere que parte de su efecto podría estar mediado por la variabilidad del QTc o por la obesidad.

La literatura respalda incluir la evaluación del QTc en protocolos estandarizados de vigilancia cardiovascular oncológica, especialmente en pacientes con múltiples comorbilidades. Intervenciones preventivas –control óptimo de HTA, diabetes y obesidad, más estrategias farmacológicas cardioprotectoras, como los betabloqueantes, y los inhibidores de la enzima convertidora (IECA)– pueden mitigar la progresión del QTc y reducir eventos adversos. (27) En la práctica, este perfil demanda evaluación exhaustiva prequimioterapia (presión arterial, IMC, glucemia, hábitos tóxicos) e intervención precoz.

Combinar la variabilidad del QTc con el número de FRCV y la dosis acumulada de antraciclinas permite una estratificación efectiva del riesgo, que debe incorporarse a protocolos clínicos para decisiones sobre modificación de dosis, terapias cardioprotectoras y seguimiento postratamiento.

Limitaciones del estudio

Deben reconocerse varias limitaciones. En primer lugar, el diseño de serie de casos, aunque longitudinal, carece de un grupo control, lo que limita la capacidad de establecer causalidad. En segundo lugar, la definición de AVM incluyó taquicardia ventricular no sostenida, lo que puede haber incrementado la incidencia respecto a estudios que solo consideran eventos sostenidos o sintomáticos. En tercer lugar, aunque se realizó un análisis multivariante, no se incluyeron variables como la dosis acumulada exacta o el uso de otros fármacos concomitantes, que podrían actuar como confusores residuales. Por último, el tamaño muestral, aunque adecuado para los análisis principales, impide realizar subanálisis por subtipos de cáncer o esquemas de quimioterapia específicos.

CONCLUSIONES

La variabilidad del intervalo QTc durante el tratamiento con antraciclinas constituye un marcador precoz e independiente de riesgo de arritmias ventriculares malignas, incluso tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular clásicos. La obesidad y la HTA potencian este efecto. La implementación de la medición seriada del QTc y el cálculo de su variabilidad (coeficiente de variación intra-sujeto) en los protocolos de vigilancia cardioncológica podría mejorar la estratificación del riesgo y permitir intervenciones preventivas más tempranas, particularmente en poblaciones con alta carga de comorbilidades.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web)

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Guerrero JL. Cardiotoxicidad por antraciclinas en el cáncer de mama. *Rev Cuba Cardiol Cir Cardiovasc* 2023;29:e1378. Disponible en: <https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1378>
2. Meza Centeno LC, Suarez Valle J. Factores asociados a toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017-2020. Tesis. Universidad Nacional del Centro del Perú; 2023. Perú.
3. MINSAP Dirección de Registros médicos y estadísticas de salud. Anuario estadístico de salud. Cuba 2023. La Habana: Ministerio de salud pública; 2024 [acceso 13/07/2025]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
4. Gómez A, Rebollo E, Américo C, Janssen B, Pazos A, Castillo C, et al. Cardiotoxicidade devido ao trastuzumab em pacientes com câncer de mama. Série de casos. *Rev Urug Cardiol* 2019;34:85-107. <https://doi.org/10.29277/cardio.34.1.8.41422019000100007&lng=en>
5. Ramos MA, Fardales-Rodríguez R. Managing cardiotoxicity induced by chemotherapy in centers from low income countries. *Cardiology Lett.* 2019;28:21-5. Disponible en: https://www.sks.sk/system/files/cardiol_2019_1_21.pdf
6. Carballo Torres D, Soriano García JL, Bazán Milián M. Mecanismos de acción de la cardiotoxicidad inducida por terapias anti-neoplásicas. *Rev Cub Oncol [revista en Internet]*. 2021;19. Disponible en: <https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/150>
7. Santacruz M. Cardiotoxicidad en una Cohorte de Pacientes con Diagnóstico de Cáncer de Mama que Recibieron Quimioterapia con Antraciclinas. Seguimiento a 12 años. *Rev Oncol Ecu* 2019;30:149-58. <https://doi.org/10.33821/484>
8. De la Cruz-Avilés L, Coll Muñoz Y, Dita Salabert L. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia: ¿qué estamos haciendo? *Revista Finlay [revista en Internet]*. 2012;2:155-56. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/135>
9. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica: Taxoles. 2020. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/org>
10. Martínez Riverón D, de Zayas Galguera J, Portela Collazo S, Peña Guerra Y, Alfonso Pulido V, Dorantes Sánchez M. Variación de la despolarización y la repolarización ventricular en pacientes oncológicos en terapia con docetaxel. *Rev Cuba Cardiol Cir Cardiovasc* 2024;30. Disponible en: <https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/2205>

11. Agnihotri A, Ramasubbu SK, Bandyopadhyay A, Bidarolli M, Nath UK, Das B. Prevalence, Attributes, and Risk Factors of QT-Interval-Prolonging Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in Cancer Patients: A Prospective Study in a Tertiary Care Hospital. *Cureus*. 2024;16:e60492. <https://doi.org/10.7759/cureus.60492>
12. Kim P, Masha L, Olson A, Iliescu C, Karimzad K, Hassan S, et al. QT Prolongation in Cancer Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:613625. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.613625>.
13. Jialin D, Jingwen T, Maocai Z, Chengpeng L, Ning Z, Jiagao L, et al. Prolongación del intervalo QTc, torsade de pointes y muerte súbita relacionadas con fármacos anticancerosos: evidencia actual y perspectivas de investigación futuras. *Oncotarget*. 2018;9:25738-25749. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25008>
14. García-Fernández F. Riesgo de prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con fármacos anticancerígenos: revisión sistemática y guía de prevención. *Rev Esp Cardiol*. [Internet]. 2018;71:45-52. Disponible en: <https://www.cardioteca.com/arritmias/2838-riesgo-de-prolongacion-del-intervalo-qt-en-pacientes-tratados-con-farmacos-anti-cancer-revision-sistemica-y-guia-de-prevencion-y-manejo.html>
15. Velázquez L, Góngora-Ávila CR, González-Medina M Ángel. Biomarcadores cardíacos, un diagnóstico efectivo en la detección de la cardiotoxicidad inducida por antineoplásicos. *EsTuSalud* [Internet]. 2021;3:e71. Disponible en: <https://revestusalud.sld.cu/index.php/estusalud/article/view/71>
16. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43:4229-4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
17. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310:2191-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
18. Osorio Bazar N, Bello Hernández C, Vega Bazar L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2020;36. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252020000200009&lng=es.
19. Abdel-Qadir H, Lee DS. Prognostic Value of Age and Comorbidities on Cardiotoxicity in Cancer: A Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1858-70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.052>
20. López-Muñoz E, Salamanca-Gómez F. Cáncer de mama. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2020;58:1-3. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457769373001>
21. Sheppard RJ, Berger J, Sebag IA. Cardiotoxicity of cancer therapeutics: current issues in screening, prevention, and therapy. *Front Pharmacol*. 2013;4:19. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00019>.
22. Salem JE, Nguyen LS, Moslehi JJ, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Roden DM, et al. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *Eur Heart J*. 2021;42:3915-28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab362>
23. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2768-801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>.
24. Gerodias F, Tan M, De Guzman A, Bernan A, Locnen S, Apostol-Alday A, et al. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients: A Five-Year Retrospective Study in 10 Centers. *Cardiology Research* [Internet]. 2022;13:380-92. Disponible en: <https://www.cardiologyres.org/index.php/Cardiologyres/article/view/1442>
25. Dykiert IA, Kraik K, Jurcenko L, Gać P, Por[ba R, and Por[ba M. The Effect of Obesity on Repolarization and Other ECG Parameters. *J Clin Med*. 2024;13:3587. <https://doi.org/10.3390/jcm13123587>
26. Mazur M, Wang F, Hodge DO, Siontis BL, Beinborn DS, Villarraga HR, et al. Burden of Cardiac Arrhythmias in Patients With Anthracycline-Related Cardiomyopathy. *JACC. Clinical Electrophysiol*. 2017;32:139-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2016.08.009>.
27. Gómez A, Parma G, Soto E, Torighelli R, Amarillo D, Boada M, et al. Recomendaciones para el manejo de la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer. Primera parte. *Rev Urug Cardiol* [Internet]. 2021;36:e404. <https://doi.org/10.29277/cardio.36.1.7>