

Navegando por el riesgo de cardiotoxicidad en la terapia del cáncer: la importancia de la puntuación HFA-ICOS

Lloyd E. Butel-Simoes, Doan TM Ngo, Aarón L. Sverdllov

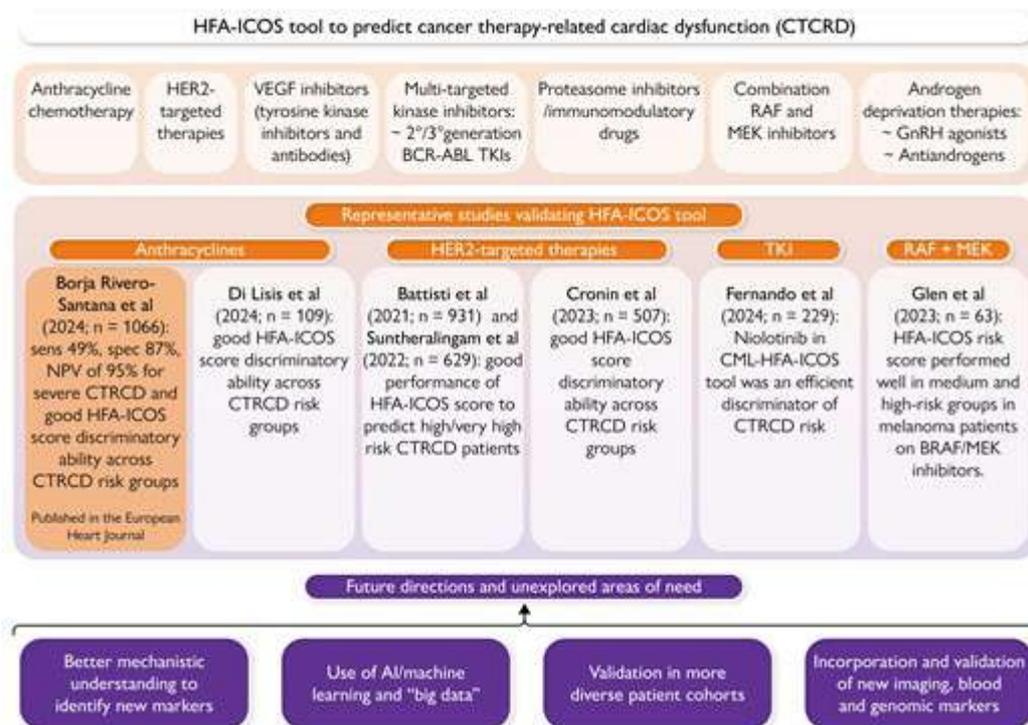
[Notas del autor](#)

European Heart Journal, volumen 46, número 3, 14 de enero de 2025, páginas 285-287, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae624>

Publicado:

16 de diciembre de 2024

- PDF
- [Vista dividida](#)
- [Citar](#)
- [Icono de permisos Permisos](#)
- [Icono para compartir Compartir](#)



Resumen gráfico

Validación de la herramienta HFA-ICOS: evidencia actual y direcciones futuras.

[Abrir en nueva pestaña](#) [Descargar diapositiva](#)

Sección del tema:

Este editorial hace referencia a 'Toxicidad cardiovascular inducida por antraciclinas: validación de la puntuación de riesgo de la Heart Failure Association y la International Cardio-Oncology Society', de B. Rivero-Santana *et al* ., <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae496> .

La integración de la oncología y la cardiología se ha vuelto cada vez más crítica a medida que los avances en las terapias contra el cáncer introducen nuevos desafíos para la salud cardiovascular. Los efectos cardiotóxicos de las terapias contra el cáncer se reconocen desde hace más de cinco décadas, en particular con los regímenes basados en antraciclinas. Estas terapias, si bien son eficaces contra las neoplasias malignas, están vinculadas con daños cardíacos a corto y largo plazo, que incluyen disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca, arritmias, enfermedad vascular, hipertensión sistémica y pulmonar, eventos tromboembólicos, por nombrar algunos. ¹ La llegada de tratamientos contra el cáncer más específicos ha ampliado el espectro de cardiotoxicidad, lo que requiere una atención cardiovascular más detallada, integral e individualizada para los pacientes sometidos a dichas terapias.

La cardiooncología, como especialidad centrada en la salud cardiovascular de las personas que viven con cáncer o que lo han superado, ha cobrado importancia recién en los últimos 10 a 15 años. Y hace apenas dos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), en asociación con la Asociación Europea de Hematología, la Sociedad Europea de Radiología Terapéutica y Oncología y la Sociedad Internacional de Cardiooncología (IC-OS), publicó las primeras directrices internacionales sobre cardiooncología. ¹ Estas directrices proporcionan un marco fundamental para la prevención, la vigilancia/detección, el tratamiento y la atención a largo plazo de los pacientes desde el diagnóstico de cáncer hasta la supervivencia. La amplitud de las directrices, que contienen más de 270 recomendaciones, es representativa de las complejidades de la atención cardiooncológica al

paciente, que debe tener en cuenta no solo los factores específicos del paciente, sino también los relacionados con el cáncer y las terapias contra el cáncer pasadas y presentes.

Una de las recomendaciones clave de estas pautas es centrarse en la evaluación inicial del riesgo cardiovascular de los pacientes que comienzan su camino contra el cáncer. [1](#) Para ayudar con eso, las pautas de cardiooncología de la ESC recomiendan el uso de la puntuación de evaluación inicial del riesgo de la ESC Heart Failure Association—IC-OS (HFA-ICOS), publicada en 2020.[2](#) [Esa](#) publicación presentó proformas de estratificación del riesgo inicial para los pacientes antes de recibir varias clases de terapias contra el cáncer, incluidas antraciclinas, terapias dirigidas a HER2, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores de quinasas multidirigidas BCR-ABL, terapias para el mieloma múltiple, inhibidores de RAF y MEK y terapias de privación de andrógenos. [2](#) Estas herramientas consideran varios factores relacionados con el paciente y la terapia para clasificar a los pacientes en categorías de riesgo bajo, medio, alto o muy alto. Las pautas se basan en gran medida en estas categorías de riesgo para recomendar la consideración de estrategias preventivas, así como algoritmos de vigilancia en curso, [1](#) y, por lo tanto, la validez de estas puntuaciones de riesgo es de relevancia clínica crítica. Una de las principales críticas a las herramientas de evaluación de riesgos de HFA-ICOS fue su dependencia de la opinión de expertos con una validación muy limitada en el momento de su publicación. [3](#) Las herramientas se han probado principalmente en poblaciones de cáncer de mama, lo que plantea interrogantes sobre su aplicabilidad a otros tipos de cáncer.

Se han realizado algunos estudios que han proporcionado la validación de diferentes aspectos de las herramientas de evaluación del riesgo basal de HFA-ICOS. Estos se han centrado principalmente en pacientes tratadas con terapias HER2, [4-6](#) algunos inhibidores de la tirosina quinasa, [7](#) · [8](#) antraciclinas, [9](#) e inhibidores de BRAF/MEK. [10](#) La mayoría de estos estudios han encontrado una capacidad razonablemente buena

para predecir aquellos con alto riesgo, sin embargo, su capacidad para identificar con precisión a aquellos con bajo riesgo fue variable. Por ejemplo, un estudio que incluyó a 629 mujeres con cáncer de mama HER2+ que recibieron trastuzumab, con o sin antraciclinas, encontró que la evaluación de riesgo HFA-ICOS superó a otras puntuaciones de riesgo, pero aún no logró identificar con precisión a los pacientes con bajo riesgo absoluto de disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer (CTRCD). [6](#) Estos hallazgos se hicieron eco en un estudio de 931 pacientes con cáncer de mama HER2+: [4](#) seguía siendo un desafío identificar un subgrupo de riesgo verdaderamente bajo utilizando el pro forma HFA-ICOS. Un estudio retrospectivo de 507 pacientes con cáncer de mama informó mejores valores predictivos negativos basados en el proforma de riesgo HFA-ICOS. El estudio demostró diferencias significativas en la incidencia de eventos cardíacos entre los grupos: 3,3% en los grupos de riesgo bajo y medio, 4,4% en los grupos de riesgo alto y 38% en los grupos de riesgo muy alto, aunque la incidencia general de CTRCD se mantuvo baja en este estudio. [5](#)

Más allá de las terapias HER2, un estudio de 63 pacientes con melanoma tratados con inhibidores de BRAF/MEK demostró un buen desempeño de la puntuación de riesgo HFA-ICOS para los grupos de riesgo medio y alto, pero casi el 50% de los pacientes del estudio estaban en el grupo de riesgo bajo HFA-ICOS. [10](#) Un estudio de Fernando *et al.* examinó retrospectivamente a 229 pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) tratados con nilotinib durante un período de 15 años para evaluar la incidencia de todos los eventos cardiovasculares con un punto final secundario de eventos isquémicos y un análisis de supervivencia para evaluar la estratificación del riesgo por categoría de riesgo basal HFA-ICOS. [8](#) El estudio demostró que HFA-ICOS fue una herramienta de estratificación de riesgo eficaz en pacientes tratados con nilotinib con una correlación significativa de aumento de eventos cardiovasculares en los grupos de riesgo alto/muy alto (HR 3,57) y grupos de riesgo medio (HR 2,51) en comparación con el subgrupo de pacientes de menor riesgo. [8](#) Un estudio retrospectivo anterior y más pequeño de 54 pacientes con LMC

tratados con terapia con TKI demostró una sensibilidad significativamente mayor de la herramienta de estratificación de riesgo HFA-ICOS en comparación con la más antigua Evaluación Sistemática del Riesgo Coronario (SCORE) para identificar pacientes con mayor riesgo de CTRCD. [7](#)

En un estudio prospectivo reciente de 109 pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas con o sin trastuzumab, hubo una incidencia significativamente mayor de CTRCD general (100%) en el grupo de riesgo muy alto frente a los grupos de riesgo medio (29%) y bajo (13%). [9](#) Aunque más pequeño, este estudio prospectivo respalda la validez de HFA-ICOS en pacientes tratadas con antraciclinas.

En este número del *European Heart Journal*, Rivero-Santana *et al.* presentan la validación de cohorte más grande de la herramienta de evaluación de riesgo HFA-ICOS hasta la fecha, utilizando los datos del registro del mundo real CARDIOTOX con base en Europa, [11](#) que proporciona información crucial sobre la aplicación práctica de la puntuación de riesgo HFA-ICOS en un entorno del mundo real. En una cohorte de 1066 pacientes tratados con antraciclina seguidos durante más de 54 meses, los autores establecieron una correlación significativa entre las categorías de la puntuación HFA-ICOS y la incidencia de CTRCD sintomático o moderado-grave y mortalidad por todas las causas. [11](#) La cohorte de pacientes parece ser un reflejo preciso de los pacientes vistos en centros de cardio-oncología con un pequeño número de pacientes con condiciones cardiovasculares subyacentes graves al inicio. Sin embargo, curiosamente el 19% de los pacientes del estudio tenían biomarcadores cardíacos anormales al inicio del estudio, lo que representa una porción mayor de pacientes de cardio-oncología con problemas cardiovasculares subyacentes más leves o incluso asintomáticos en el momento del diagnóstico de cáncer, lo que plantea una pregunta interesante y más compleja sobre cuán bien nuestras herramientas de estratificación de factores de riesgo capturan a estos pacientes con enfermedad subclínica.

Se debe felicitar a los autores por los esfuerzos realizados para garantizar una validación estadística exhaustiva que incluya la calibración de su modelo predictivo con puntuaciones Brier dependientes del tiempo y gráficos de calibración de probabilidades de supervivencia observadas frente a esperadas. También se detalló la evaluación de la capacidad discriminativa de la puntuación HFA-ICOS utilizando la estadística C de Uno y la evaluación del área bajo la curva (AUC) de la característica operativa del receptor (ROC), lo que proporcionó mayor validez a los hallazgos del estudio. Como era de esperar, la herramienta HFA-ICOS categorizó a un pequeño número de pacientes como de riesgo muy alto (0,9% $n = 10$) y alto riesgo (14% $n = 152$), y ambos grupos mostraron una incidencia significativamente mayor de CTRCD sintomática y asintomática moderada-grave y mortalidad por todas las causas. [11](#) El rendimiento de los modelos de predicción de riesgo HFA-ICOS pareció preciso, demostrando una sensibilidad del 49,3% y una especificidad del 87,9% con un valor predictivo positivo del 23,3%. [11](#) El valor predictivo negativo del 95,6% para el desarrollo de CTRCD sintomático o asintomático grave/moderado sugiere que los pacientes clasificados como de riesgo bajo-moderado podrían evitar investigaciones innecesarias, lo que tendría importantes beneficios económicos para los centros cardio-oncológicos más pequeños, [11](#) y permitiría una canalización adecuada de recursos hacia grupos de mayor riesgo, mitigando potencialmente los efectos cardiovasculares adversos de los tratamientos contra el cáncer.

Sin embargo, el estudio también destaca la necesidad de un perfeccionamiento y validación continuos de las puntuaciones HFA-ICOS. La compleja interacción entre los factores del paciente, el tipo/estadio del cáncer, los tratamientos contra el cáncer y sus combinaciones, las dosis y la duración, y la falta de validación en la mayoría de los tipos de tratamiento hasta el momento crean un terreno fértil para futuras investigaciones, centradas en herramientas de detección temprana y estratificación del riesgo más personalizadas y precisas, en diversas poblaciones de pacientes ([Resumen gráfico](#)).

Esta investigación adicional puede centrarse en:

- Mejora de la comprensión mecanicista de la cardiotoxicidad y la cardioprotección, lo que nos permitirá desarrollar marcadores más precisos y sólidos de riesgo y enfermedad temprana.
- Descubrimiento, validación e incorporación de nuevos biomarcadores de imágenes, sangre y genómicos, que permiten una estratificación de riesgos más precisa y una intervención temprana.
- Validación de las puntuaciones HFA-ICOS en diversas poblaciones de pacientes y terapias contra el cáncer.
- Utilizar tecnologías de inteligencia artificial y aprendizaje automático aplicadas a registros de “big data” para comprender predictores de riesgo “invisibles” y crear mejores algoritmos para la estratificación del riesgo.

Si bien ninguna estrategia de evaluación de riesgos es perfecta, debemos esforzarnos por lograr el cálculo más preciso del riesgo, especialmente en las categorías de riesgo medio y alto, donde el impacto clínico potencial es mayor, pero también en los grupos de riesgo bajo, donde existe el potencial de ahorro en costos de salud para evitar exámenes de detección innecesarios. La incorporación de técnicas avanzadas de imágenes cardiovasculares, proteómica, genómica, inteligencia artificial/aprendizaje automático y plataformas biológicas *ex vivo* podría mejorar la precisión y el valor predictivo de estas herramientas de evaluación de riesgos. Es importante que tanto los proveedores de atención médica como los pacientes tomen conciencia de que la reducción del riesgo de ECV tiene una correlación directa con una mejor supervivencia al cáncer y viceversa, que los antecedentes de cáncer representan un factor de riesgo cardiovascular definitivo (a pesar de su ausencia en todas las principales calculadoras de riesgo cardiovascular general) es primordial. [12](#), [13](#)

Mejorar las colaboraciones nacionales e internacionales en cardio-oncología con el fin de abordar múltiples lagunas en nuestro conocimiento es fundamental para este campo emergente y, lo que es más

importante, para nuestros pacientes, que pueden beneficiarse de enfoques más individualizados que solo pueden desarrollarse de forma colaborativa.

Declaraciones

Divulgación de intereses

ALS ha recibido subvenciones y/o honorarios por conferencias de RACE Oncology, Novartis, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca y Janssen relacionados con el campo de la cardio-oncología en general pero no relacionados con el tema tratado en este editorial.