



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MEDICO NACIONAL
“20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE

TESIS TITULADA

*“Cardiotoxicidad crónica de pacientes con cáncer de mama
etapa temprana HER2 positivo tratadas con trastuzumab
adyuvante”*

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA
DR. RAÚL ISAAC DÍAZ AGUILAR**

**TUTOR
DRA. PERLA PÉREZ PÉREZ**

Ciudad de México

Agosto 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE, en el servicio de Oncología Médica de la Coordinación de Servicios Modulares, bajo la jefatura de la Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Este trabajo de Tesis con No. 072.2016, presentado por el alumno Raúl Isaac Díaz Aguilar se presenta en forma con visto bueno por el Investigador Responsable de la Tesis Dra. Perla Pérez Pérez con fecha del 31 de Julio 2016 para su impresión final.

Investigador Responsable

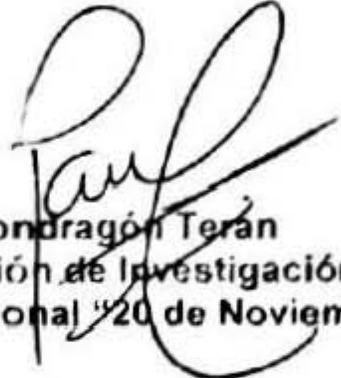
A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Perla', with a stylized flourish extending to the right.

Dra. Perla Pérez Pérez

AUTORIZACIONES



Dra. Aura Argentina Erazo Vatte Solis
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"



Dr. Paul Mondragón Terán
Jefe de la División de Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"



Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez
Jefe del Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

“Cardiotoxicidad crónica de pacientes con cáncer de mama etapa temprana HER2 positivo tratadas con trastuzumab adyuvante”

COLABORADORES

Investigador Responsable: Dra. Perla Pérez Pérez



Investigador Principal: Dr. Raúl Isaac Díaz Aguilar



AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis padres Gloria y Raúl por darme la vida y por criarme en base al amor, por su ejemplo y sus enseñanzas que han hecho en mí la persona que soy.

A mi esposa Andrea con quien comparto esta aventura de vida y quien me hace ser mejor cada día.

A mis hermanos Mirella, César y Andrés, y a mi sobrino Yael que son parte de mi inspiración.

A mis maestros por dedicar tiempo en la enseñanza del arte de la Oncología.

A mis compañeros de residencia por su apoyo y su competitividad pero sobre todo por ser buenas personas.

A los pacientes quienes padecen algún mal y dejan sus vidas en nuestras manos.

"Nunca digas nunca, porque los límites, como el miedo, son a menudo una ilusión"

Michael Jordan

ÍNDICE

<i>Glosario.....</i>	<i>9</i>
<i>Resumen.....</i>	<i>10</i>
<i>Introducción.....</i>	<i>11</i>
<i>Marco teórico.....</i>	<i>11</i>
<i>Planteamiento del problema.....</i>	<i>14</i>
<i>Justificación.....</i>	<i>14</i>
<i>Hipótesis.....</i>	<i>14</i>
<i>Objetivos.....</i>	<i>14</i>
<i>Metodología.....</i>	<i>15</i>
<i>Análisis estadístico.....</i>	<i>18</i>
<i>Aspectos éticos.....</i>	<i>18</i>
<i>Resultados.....</i>	<i>18</i>
<i>Conclusión.....</i>	<i>20</i>
<i>Referencias bibliográficas.....</i>	<i>21</i>

GLOSARIO

HER2= Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico tipo 2

ISSSTE= Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

FEVI= Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

mg= miligramos

m²= metro cuadrado

FDA= Food and Drug Administration

ATP= Adenosín trifosfato

CMN= Centro Médico Nacional

IHQ= Inmunohistoquímica

FISH= Fluorescence in situ hybridization

IMC= Índice de Masa Corporal

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres a nivel mundial y en México. La incorporación de nuevos fármacos durante la segunda mitad del siglo pasado significó un avance trascendental en la forma de tratar a pacientes con enfermedades neoplásicas con fines curativos o paliativos. En años más recientes se han aprobado nuevos tratamientos conocidos como terapias blanco, tal es el caso del trastuzumab el cual está indicado en el tratamiento de las pacientes portadoras de cáncer de mama invasivo con sobreexpresión/amplificación del HER 2 en quienes reduce el riesgo de recurrencia y muerte, sin embargo presenta como evento adverso la cardiotoxicidad.

Objetivo: Conocer la incidencia de cardiotoxicidad crónica asociada al tratamiento con trastuzumab adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo ya que la dirección del estudio va de la exposición al efecto o resultado, ambilectivo ya que es retrolectivo por que los datos se recabarán del expediente clínico, y es prolectivo por que se realizará estudio adicional a los pacientes para evaluar la cardiotoxicidad. Corresponde a un estudio descriptivo y analítico de un sólo brazo para determinar la incidencia de cardiotoxicidad crónica en pacientes con cáncer de mama etapa temprana HER2 positivo tratadas con trastuzumab adyuvante durante un año en el periodo 2008-2013.

Resultados: Se revisaron 20 expedientes de mujeres con cáncer de mama que recibieron Trastuzumab adyuvante entre el año 2008 y 2013 y que contaran con ecocardiograma transtorácico basal o previo al tratamiento, mismas a quienes se les realizó otro ecocardiograma de control para evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. No se observó diferencia significativa en la mediana de la FEVI basal con respecto a la FEVI de control, sin embargo se observó un descenso de $\geq 16\%$ en el 15% de las pacientes.

Conclusiones: El porcentaje de cardiotoxicidad crónica observado en este trabajo es mayor a lo reportado en otras fuentes, sin embargo hay que tomar con precaución estos resultados debido al pequeño número de muestra de este estudio.

INTRODUCCIÓN MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres a nivel mundial y en México. La incidencia en México es de 20444 casos al año con 5680 muertes siendo la primera causa de muerte relacionada a cáncer. La incorporación de nuevos fármacos durante la segunda mitad del siglo pasado significó un avance trascendental en la forma de tratar a pacientes con enfermedades neoplásicas con fines curativos o paliativos. En años más recientes se han aprobado nuevos tratamientos conocidos como terapias blanco, tal es el caso del trastuzumab el cual está indicado en el tratamiento de las pacientes portadoras de cáncer de mama invasivo con sobreexpresión/amplificación del HER 2. La amplificación/sobreexpresión del gen HER2 ocurre en el 25-30% de las pacientes con cáncer de mama invasor asociándose a un curso más agresivo de la enfermedad y mal pronóstico. El trastuzumab ha demostrado disminuir el riesgo de muerte en pacientes con cáncer de mama, reconociendo que una de las principales debilidades de esta terapia es la cardiotoxicidad.

ANTECEDENTES

La cardiotoxicidad se define como la aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca y/o caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Esta se puede clasificar de acuerdo al periodo temporal, siendo de aparición aguda cuando la cardiotoxicidad se presenta en los siguientes 14 días de haber finalizado el tratamiento (alteraciones en la repolarización ventricular, arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares, eventos coronarios agudos, pericarditis, miocarditis), y crónica cuando las alteraciones cardíacas se presentan al finalizar la etapa aguda, y puede aparecer hasta varios años después de su finalización (insuficiencia cardíaca diastólica o sistólica). La disfunción diastólica puede aparecer precozmente y debe ser considerada un predictor de riesgo de aparición de la propia disfunción sistólica, señalándose actualmente como un elemento importante a considerar para el diagnóstico de cardiotoxicidad¹.

También la cardiotoxicidad se puede clasificar según la alteración histopatológica causante y la evolución clínica de pacientes sometidos a estos fármacos. En este sentido clasifica en cardiotoxicidad tipo 1 los efectos tóxicos causados por el grupo de antraciclina y agentes alquilantes, caracterizándose por caída de la FEVI en forma irreversible y dosis dependiente. La cardiotoxicidad tipo 2 tiene como representante a los efectos tóxicos generados por el trastuzumab, sunitinib o lapatinib, caracterizada por una disfunción sistólica reversible, sin clara asociación con la dosis, resultando en un mejor pronóstico (si se suspende a tiempo el fármaco).

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva varía de acuerdo con la dosis y el tipo de agente antracíclico empleado. Para doxorubicina se estima 3%, 7% y 18% a dosis acumulativa de 400, 500 y 700 mg/m², respectivamente; mientras que para epirrubicina el riesgo acumulativo se ha establecido en 4% a dosis de 900 mg/m² y 15% con 1000 mg/m²².

Las expectativas numéricas de casos con falla cardíaca y sus repercusiones en la calidad de vida de los pacientes así como el costo del tratamiento de este tipo de toxicidad, han

hecho necesario valorar diversas líneas de investigación en relación con distintas estrategias de cardioprotección como prolongar el tiempo de la infusión del agente antracíclico, sustituir el uso de doxorubicina por epirrubicina o doxorubicina liposomal, y usar fármacos cardioprotectores como dexrazoxane, los cuales han confirmado su capacidad cardioprotectora sin repercutir en la efectividad de los tratamientos sistémicos. Otra terapia que ha demostrado mejorar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama invasor con sobreexpresión/amplificación de HER2, y que dentro de los efectos secundarios más importantes se encuentra la cardiotoxicidad es el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor HER2 (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico tipo 2) con alta afinidad y especificidad por éste. Este receptor es miembro de la familia de receptores transmembrana tirosina cinasa los cuales son fundamentales para la diferenciación, crecimiento y proliferación celular. El trastuzumab fue aprobado por la FDA en 1998 para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, y en el 2006 fue aprobado para el tratamiento de la enfermedad precoz¹.

Las primeras evidencias de cardiotoxicidad de un tratamiento blanco se observaron en un estudio fase II con 222 pacientes y cáncer de mama metastásico en tratamiento con trastuzumab monodroga con el que 5% presentaron reducción de 10% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y en más de la mitad de los casos se presentaron de forma sintomática³.

El estudio clásico de aprobación de Slamon y colaboradores demostró un claro beneficio en la tasa de respuestas, en el tiempo a la progresión y supervivencia global con el uso de trastuzumab en 469 pacientes con cáncer de mama metastásico⁴⁻⁵. Se informaron eventos adversos de insuficiencia cardiaca congestiva en 27% de las pacientes en tratamiento con trastuzumab, doxorubicina y ciclofosfamida, contra 8% en el grupo de doxorubicina y ciclofosfamida. En el grupo de paclitaxel/trastuzumab se presentaron eventos de insuficiencia cardiaca en el 13% de los pacientes en comparación con el 1% del brazo de paclitaxel solo. Estos resultados informaron que el trastuzumab no es inocuo y puede generar eventos secundarios. En un estudio fase III de Slamon y colaboradores se demostró mayor tiempo libre de progresión de la enfermedad se presentaron eventos adversos de falla cardiaca en el 22% del grupo de quimioterapia más trastuzumab en comparación del 5% del brazo de la quimioterapia sola. El uso de trastuzumab más vinorelbina ha demostrado eficacia y seguridad. En estudios fase II se determinó que 4% de los pacientes en tratamiento con esta combinación presentó reducción menor de 10% de la FEVI basal y otro 4% presentó reducción menor de 20%⁶. La seguridad de docetaxel con trastuzumab se evaluó en el estudio M77001 con el uso del taxano de forma semanal o trisemanal junto con el anticuerpo monoclonal. El 1% de los pacientes presentó insuficiencia cardiaca y 17% disminución asintomática de la FEVI \leq 15% contra 8% del grupo de pacientes en tratamiento únicamente con docetaxel⁷.

En el contexto de adyuvancia, el estudio HERA con trastuzumab para completar uno o dos años de tratamiento anti HER2, reportó disminución de la FEVI de 7.2% en el grupo de pacientes tratados con el medicamento por 2 años contra sólo 4.1% en el grupo de tratamiento por un año⁸⁻⁹. El estudio BCIRG 006 analizó el uso de quimioterapia con el esquema de doxorubicina y ciclofosfamida, más docetaxel de forma secuencial +/-

trastuzumab concomitante con taxano durante un año, y un tercer grupo con docetaxel-carboplatino-trastuzumab (TCH) por un año. Los resultados de seguridad cardiaca reportaron insuficiencia cardiaca en 0.7%, 2.0% y 0.4%, respectivamente¹⁰. Los factores de riesgo para cardiotoxicidad en este estudio fueron la obesidad, hipercolesterolemia, radioterapia en el lado izquierdo del tórax, hipertensión y diabetes mellitus. Se ha determinado también que la radioterapia a mediastino, la edad avanzada y el uso de antraciclinas son factores importantes para cardiotoxicidad. Un meta-análisis con 11 187 pacientes en tratamiento con trastuzumab informó un riesgo relativo de cardiotoxicidad de 5.59 (IC 95%, 1.99-1.57; $p = 0.011$) con una diferencia absoluta de 1.49% así como un riesgo relativo en la reducción de la FEVI $\geq 10\%$ de 2.12 (95% IC, 1.52-2.97; $p < 0.001$)¹¹. El mecanismo de cardiotoxicidad medida por trastuzumab, si bien no está completamente entendido, sería diferente al de las antraciclinas. Con la premisa de que el efecto principal antineoplásico de este fármaco se debe a la unión del dominio extracelular del HER2, inhibiendo la traducción de señal para el crecimiento celular, se señala como principal causante de cardiotoxicidad el bloqueo de los receptores HER2 en la superficie de las células miocárdicas y la consecuente inhibición de la señalización cardíaca de este receptor, causando fundamentalmente depleción de ATP y disfunción contráctil¹²⁻¹³. Este hecho genera un mecanismo cardiodepresor agudo, dosis no dependiente, y reversible, en contraste con el efecto generado por antraciclinas. Este efecto potencialmente reversible está claramente demostrado, considerando que la mayoría de los pacientes con disfunción cardíaca inducida por este fármaco presentan caída sintomática o asintomática de la FEVI, que revierte en semanas sin ocasionar cardiotoxicidad a largo plazo si se suspende la quimioterapia e inicia tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca. Solo un pequeño porcentaje evoluciona a la insuficiencia cardíaca progresiva e irreversible. La única información que permite prevenir insuficiencia cardiaca es la evaluación de la FEVI durante el tratamiento. La determinación de la función cardiaca en todos los casos se debe realizar mediante evaluación clínica. El uso del electrocardiograma aporta poca información debido a que en muchos casos se puede obtener un estudio con parámetros normales, aun en presencia de enfermedad cardiaca precoz o avanzada. El ecocardiograma es el método más utilizado para determinar la FEVI, sin embargo, una limitante es la variabilidad de resultados entre operadores. Se considera que un ecocardiograma de tercera dimensión sería el estudio ideal, lamentablemente no está disponible en todos los centros¹⁴. Las recomendaciones incluyen la realización de una FEVI basal y de forma trimestral para monitorear la función cardiaca. En todo paciente con FEVI basal menor de 55% se contraindica el uso de trastuzumab, y en pacientes en tratamiento, la disminución de la FEVI $\geq 16\%$ en relación a la basal pero en límites normales o disminución de $\geq 10\%$ de la basal y en límites por debajo de lo normal se recomienda suspenderlo por lo menos 4 semanas y repetir la FEVI cada 4 semanas. Se debe reiniciar el tratamiento si la FEVI se recupera en límites normales o si permanece disminuida en $\leq 15\%$ del valor basal. Se debe discontinuar el uso de trastuzumab de manera permanente si la disminución de la FEVI persiste por más de 8 semanas o si se presentaron más de tres interrupciones del tratamiento por cardiomiopatía¹⁵.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El principal efecto adverso del uso de trastuzumab es la cardiotoxicidad, la vigilancia al recibir este medicamento se realiza a través de ecocardiograma transtorácico cada tres meses, y éste ayuda a determinar la cardiotoxicidad aguda, sin embargo no se ha estudiado el impacto adverso a nivel cardiológico a largo plazo.

JUSTIFICACIÓN

La cardiotoxicidad que ocasiona el trastuzumab es aguda y reversible, sin embargo no se conoce el impacto cardiaco a largo plazo. Por lo que en este estudio se busca determinar si existe alguna repercusión cardiaca a largo plazo a través de la evaluación de la FEVI por ecocardiograma transtorácico en pacientes que terminaron su tratamiento adyuvante con trastuzumab.

HIPÓTESIS

El tratamiento con trastuzumab en las pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión o amplificación de HER2 no se asocia con cardiotoxicidad crónica.

OBJETIVOS

Objetivo general: Conocer la incidencia de cardiotoxicidad crónica asociada al tratamiento con trastuzumab adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo.

Objetivos específicos:

- Conocer la incidencia de cardiotoxicidad crónica relacionada al tratamiento con trastuzumab adyuvante en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
- Conocer la incidencia de cardiotoxicidad aguda relacionada al tratamiento con trastuzumab adyuvante en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
- Conocer la frecuencia de suspensión definitiva del tratamiento con trastuzumab adyuvante por cardiotoxicidad aguda.
- Determinar los factores de riesgo que se asocian con cardiotoxicidad.

METODOLOGÍA

Estudio prospectivo ya que la dirección del estudio va de la exposición al efecto o resultado, ambilectivo ya que es retrolectivo por que los datos se recabarán del expediente clínico, y es prolectivo por que se realizará estudio adicional a los pacientes para evaluar la cardiotoxicidad. Corresponde a un estudio descriptivo y analítico de un sólo brazo para determinar la incidencia de cardiotoxicidad crónica en pacientes con cáncer de mama etapa temprana HER2 positivo tratadas con trastuzumab adyuvante durante un año en el periodo 2008-2013.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con cáncer de mama etapa temprana con sobreexpresión/amplificación de HER2 que recibieron trastuzumab adyuvante por un año en el CMN 20 de Noviembre del periodo 2008-2013.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnostico histológico de cáncer de mama.
- Confirmación de HER2 positivo por IHQ o FISH.
- Contar con expediente clínico completo y vigente.
- Haber recibido un año de trastuzumab adyuvante.

Criterios de exclusión:

- No contar con vigencia.
- No tener expediente clínico completo.
- Diagnóstico de enfermedad cardiológica no asociada al uso de trastuzumab después de haber terminado su tratamiento.

Criterios de eliminación:

- No ser posible la comunicación con el paciente.
- Deseo del paciente de abandonar la investigación.
- Pacientes que no firmaron consentimiento.

VARIABLES

Variable independiente: Cardiotoxicidad crónica evaluada por FEVI.

Variable dependiente: Tratamiento con trastuzumab adyuvante por un año.

Tabla 1. Variables a analizar y su definición operacional.

Variable a estudiar	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento.	En base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cuantitativa continua.	Número de años.
Trastuzumab adyuvante	Tratamiento sistémico que se administra como primera línea posterior a un tratamiento radical en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.	Trastuzumab por un año a 8mg/kg dosis de carga, posteriormente 6mg/kg cada tres semanas (ciclo trisemanal).	Cuantitativa continua.	Número de ciclos administrados.
Estadio clínico	Extensión de la enfermedad obtenida de los estudios diagnósticos.	En base a TNM del AJCC.	Cualitativa ordinal.	Estadio IA Estadio IB Estadio IIA Estadio IIB Estadio IIIA Estadio IIIB Estadio IIIC
Cardiotoxicidad crónica	Síntomas de insuficiencia cardíaca y/o caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) más allá de los 14 días de haberse administrado el tratamiento.	En base al descenso de la FEVI medido por ecocardiograma transtorácico posterior a 14 días del término del tratamiento con trastuzumab por un año.	Cuantitativa ordinal.	Disminución de la FEVI $\geq 16\%$ en relación a la basal pero en límites normales ($\geq 50\%$) o disminución de $\geq 10\%$ de la basal y en límites por debajo de lo normal.
Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	En base al IMC calculado con la talla en metros y el peso en kilogramos.	Cuantitativa ordinal.	IMC ≥ 30

Diabetes Mellitus	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.	En base al historial médico del expediente clínico.	Cuantitativa ordinal.	Glucosa sérica ≥ 126 mg/dl.
Hipertensión arterial	Enfermedad crónica en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta.	En base al historial médico del expediente clínico.	Cuantitativa ordinal.	Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg.
Exposición a radioterapia	Tratamiento médico del cáncer que consiste en la utilización y la aplicación de todo tipo de rayos, especialmente los rayos X.	En base al historial médico del expediente clínico.	Cuantitativa ordinal.	Radioterapia en el lado izquierdo del tórax.
Uso de antraciclina	Antibióticos contra el cáncer que interfieren con las enzimas involucradas en la replicación de ADN.	Uso de epirrubicina para el tratamiento del cáncer de mama.	Cuantitativa continua.	Medido en miligramos por metro cuadrado.

PROCEDIMIENTOS

Se revisarán los expedientes de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que recibieron tratamiento con trastuzumab adyuvante del 2008 al 2013, y se obtendrá información la cual será incluida en una base de datos como la FEVI basal, edad de la paciente, antecedente personal de diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, uso de antraciclina y de radioterapia en el lado izquierdo del tórax. A cada paciente se le realizará un ecocardiograma transtorácico de control en el servicio de Cardiología del

CMN 20 de Noviembre y se valorará la FEVI para así determinar si presenta o no cardiotoxicidad crónica. De considerarse que la toxicidad cardiaca es persistente se solicitará valoración a la clínica de insuficiencia cardiaca.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usarán estadísticos descriptivos para describir las variables y características de los pacientes. Se usara media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, mediana y rango para aquellas con distribución no normal. Para variables nominales se utilizaran proporciones y porcentajes. Se usara estadísticos analíticos para comparar entre pacientes que desarrollaron toxicidad y aquellos que no desarrollaron toxicidad a trastuzumab, buscando determinar los factores de riesgo asociados mediante razón de momios, t de Student para diferencia de medias con distribución normal o suma de rangos de Wilcoxon para distribución no normal. Para variables cualitativas la diferencia de proporciones se determinara con X cuadrada. Se considera diferencia significativamente estadística cuando el valor de p sea menor de 0.05 y los datos se analizaran mediante el paquete estadístico SPSS versión 16.0 y/o STATA versión 13.0.

ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo I: Disposiciones generales, contenido en los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996, y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000.

RESULTADOS

Se revisaron 20 expedientes de mujeres con cáncer de mama que recibieron Trastuzumab adyuvante entre el año 2008 y 2013 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre,

mismas a quienes se les realizó un ecocardiograma transtorácico de control para evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La mediana de edad de las pacientes fue de 56 años, el rango de IMC fue de 21.5 a 38.4 con una mediana de 26, una es portadora de Diabetes Mellitus tipo 2 y otras dos pacientes de Hipertensión Arterial. La mayoría tenía el antecedente de haber recibido tratamiento con antraciclinas. El 65% de las pacientes evaluadas presentaban cáncer de mama etapa clínica II. La mediana de la FEVI basal fue del 65% con un rango entre el 53-76%. En la tabla 2 se muestran las características principales de las pacientes.

Tabla 2. Características de los pacientes.

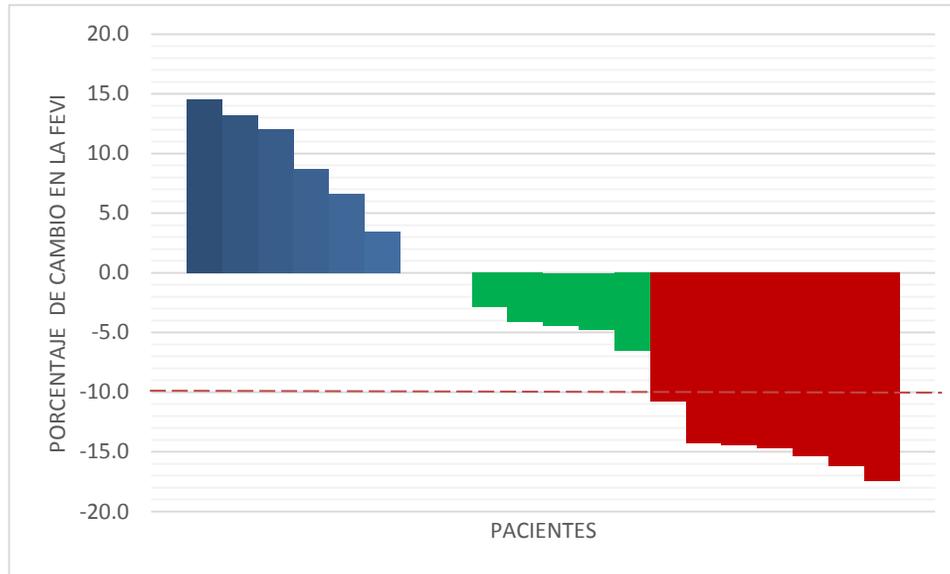
Características de los pacientes	
Edad mediana en años (rango)	56.5 (36 – 75)
IMC mediana (rango)	26 (21.5 – 38.4)
Diabético (%)	1 (5)
Hipertenso (%)	2 (10)
Uso de antraciclinas (%)	18 (90)
FEVI basal % (rango)	65.5% (53 – 76)
Etapa clínica (%)	
IA	2 (10)
IIA	9 (45)
IIB	4 (20)
IIIA	3 (15)
IIIB	2 (10)

No existe diferencia estadísticamente significativa al comparar la mediana de la FEVI basal con la FEVI de control, la mediana de la FEVI basal fue del 65.5% y la mediana de la FEVI de control fue del 62.5%, sin embargo se observó una disminución de más del 10% en la FEVI en el 35% de los pacientes (7 pacientes), así mismo se observó que el 15% de los pacientes (3 pacientes) tratados con Trastuzumab adyuvante presentó cardiotoxicidad crónica con un descenso de la FEVI de más del 15% (tabla 3 y figura 1).

Tabla 3. Resultados.

Resultado	
FEVI al termino % (rango)	62.5 (52 – 75)
Disminución de más del 10% (%)	7 (35)
Disminución de más del 15% (%)	3 (15)

Figura 1. Gráfica en cascada en donde se demuestra el efecto en la FEVI de los pacientes tratados con Trastuzumab adyuvante



Se realizó regresión logística para encontrar factores de riesgo asociados con la disminución de la FEVI sin embargo ninguna variable fue estadísticamente significativa, sólo la edad mostró una tendencia con una razón de momios de 1.2. Esto se debe al tamaño de muestra, más pacientes son necesarios para poder determinar factores de riesgo.

CONCLUSIÓN

En este estudio no se observó diferencia significativa en la mediana de la FEVI basal con respecto a la mediana de la FEVI control, sin embargo el 35% de los pacientes presentó un descenso de la FEVI de más del 10%, y el 15% de los pacientes tratados con Trastuzumab adyuvante presentó cardiotoxicidad crónica con un descenso de más del 15% de la FEVI.

El porcentaje de cardiotoxicidad crónica observado en este trabajo es mayor a lo reportado en otras fuentes, sin embargo hay que tomar con precaución estos resultados debido al pequeño número de muestra de este estudio.

No fue posible determinar los factores de riesgo asociados con la disminución de la FEVI debido al pequeño tamaño de la muestra por lo que se requiere de un mayor número de pacientes para poder realizar este análisis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parma G., Lluberas N., Castillo C., Ormaechea G. Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. Arch Med Interna 2013; 35(2):37-47.
2. Barry EV, Lipshultz SE, Sallan SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Natural history, risk factors and prevention. Am Soc Clin Oncol Educational Book 2008; (1):448-53.
3. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in 222 women with HER2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17:97A.
4. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S. Addition of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized multinational controlled phase III trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17:98A.
5. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344(11):783-92.
6. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. J Clin Oncol 2003; 21(15): 2889-95.
7. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005; 23(19):4265-74.
8. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353(16):1659-72.

9. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. A randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9555):29-36.
 10. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M et al. BCIRG 006 trial. 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu positive early breast cancer patients. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, 2006.
 11. Bria E, Cuppone F, Fornier M, Nisticò C, Carlini P, Milella M et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: The dark side of the moon? A meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(2):231-9.
 12. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol*. 2008; 26(8):1201-3.
 13. Perik PJ, de Vries EG, Gietema JA, van der Graaf WT, Smilde TD, Sleijfer DT, et al. Serum HER2 levels are increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9(2):173-177.
 14. Aldaco Servide F. Cardiotoxicidad de terapias moleculares blanco. *GAMO Vol. 8 Supl. 3* 2009.
 15. Diedra L. Bragalone. Drug information handbook for oncology. American Pharmacists Association. 9th Edition, 2011.
-