



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

“Determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo asociado a uso de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 (receptor de crecimiento epidérmico tipo 2) en el servicio de oncología del Hospital Juárez de México.”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. BENIGNO EMMANUEL RODRÍGUEZ SOTO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. OTONIEL LÓPEZ RIVEROL

Número de Registro de Protocolo HJM 0393/18-R

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2018



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE ENSEÑANZA

VICTOR MANUEL FLORES MENDEZ
JEFE DE POSGRADO

DR. ELIZABETH PÉREZ CRUZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO EN LA ESPECIALIDAD
DE MEDICINA INTERNA

DR. OTONIEL LÓPEZ RIVEROL
DIRECTOR DE TESIS

Determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo asociado a uso de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 (receptor de crecimiento epidérmico tipo 2) en el servicio de oncología del Hospital Juárez de México.

Autor: Benigno Emmanuel Rodríguez Soto

Asesor: Dr. Otoniel López Riverol

Índice

Marco teórico:.....	4
Justificación	9
Pregunta de investigación:.....	10
Objetivos:	11
Diseño de la investigación:.....	12
Metodología:.....	12
Población.....	12
Definición de las variables:.....	13
Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información:.....	15
Recolección de la información:	16
Análisis de resultados:.....	18
Recursos	29
Aspectos éticos:.....	31
Bibliografía:	33

Marco teórico:

En México a partir de 2006, el cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en la población femenina, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en el año 2009 registro 4964 decesos atribuibles al cáncer de mama, lo que representa el 2% del total de defunciones ocurridas en mujeres, lo que significa 14 muertes por cáncer al día (18) y esto se confirma en la revisión publicada por GLOBOCAN del año 2012.

El tratamiento y pronóstico de las pacientes con cáncer de mama invasivo depende en gran parte de las características propias de la paciente, tipo histológico, etapa clínica y clasificación molecular (1).

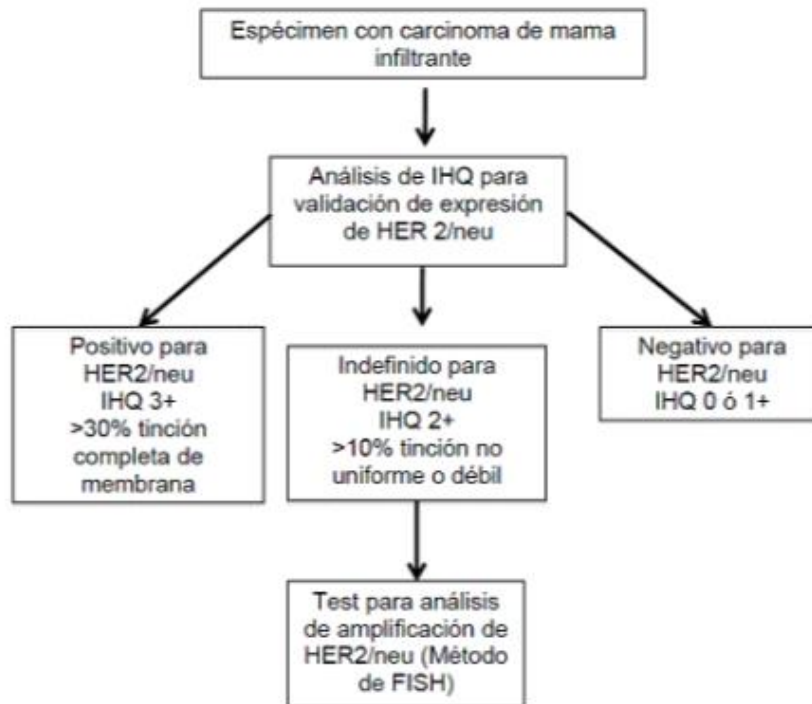
Según la clasificación de Perou en el 2000 subdivide al cáncer de mama en 4 subtipos que son: Luminal A y B, Her2-neu y triple negativo (19).

En cuanto al subtipo Her2-neu (receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2), este, pertenece a una familia de receptores transmembrana (HER1, HER2, HER3 y HER4) de tipo tirosina-cinasa que regulan el crecimiento, proliferación, adhesión y migración celular. (2)

Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama deben tener una determinación precisa de Her2-neu en el diagnóstico; los métodos validados para esta determinación son: IHQ (inmunohistoquímica), FISH (hibridación in situ por inmunofluorescencia), CISH (hibridación in situ cromogénica) normal o de doble color y SISH (Hibridación in situ mejorada con plata). La IHQ es la modalidad primaria de determinación usada en muchos centros y los resultados se pueden dividir en las pacientes con tumores IHQ 3+, que son las candidatas a tratamiento con terapia antiHer2-neu, las pacientes con IHQ 2+ deben de llevarse a una prueba complementaria mediante FISH, CISH o SISH y las pacientes IHQ 1+ que se definen

como prueba negativa. (18) (Fig. 1) La sobreexpresión HER2-neu se presenta en el 20 a 30 % de los carcinomas de mama invasivos. (3)

EVALUACION DEL HER2/neu POR EL METODO DE HERCEP-TEST



EVALUACION PARA LA AMPLIFICACION DEL HER2/neu POR EL METODO DE FISH

<p>FISH negativo < 4 copias del gen/núcleo o la razón HER2/neu/CEP17 <1.8</p> <p>FISH equivoco 4-6 copias del gen/núcleo o la razón HER2/neu/CEP17=1.8-2.2</p> <p>FISH positivo > 6 copias del gen/núcleo o la razón HER2/neu/CEP17 >2.2</p>

Figura 1

En 1998 la FDA (Food and Drug Administration) aprueba el uso de trastuzumab (un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de crecimiento epidérmico

humanizado HER2) para el tratamiento de cáncer de mama con sobreexpresión o amplificación de HER2-neu, al demostrarse en diversos estudios clínicos el beneficio en la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de recurrencia y disminución del riesgo de progresión y recurrencia (1, 9). Sin embargo, en estos ensayos se documentó el incremento en el riesgo cardiotoxicidad asociado al tratamiento antiHer-2 y diversos estudios internacionales posteriores han documentado hallazgos similares. (10)

El mecanismo por el cual se produce cardiotoxicidad no se encuentra bien documentado, sin embargo, existen varios mecanismos propuestos como causa, entre ellos: la inhibición directa del receptor HER2, el cual ha mostrado que, en ratones genéticamente modificados, en quienes presentaban una pobre expresión de este receptor, presentaron miocardiopatía dilatada y una pobre adaptación a la sobrecarga de volumen; otro mecanismo propuesto está asociado a la disminución de la Neuregulina, a este mecanismo de cardiotoxicidad se la denomina cardiotoxicidad tipo 2 el cual se ha visto que no guarda relación con la dosis administrada (en comparación a la cardiotoxicidad tipo 1), no se presenta en todos los pacientes, y presenta cierto grado de reversibilidad cuando se suspende su administración. (5- 6)

No existe un consenso universal para definir cardiotoxicidad; sin embargo, en el año 2002 se llevó a cabo una revisión del riesgo de cardiotoxicidad asociado a trastuzumab basándose en los hallazgos reportados en estudios previos y en este mismo a su vez se “definió” el término de “Cardiotoxicidad” el cual está comprendido por (13):

- A. Cardiomiopatía caracterizada por disminución de la FEVI que puede ser global o con mayor severidad en el septum.
- B. Síntomas de insuficiencia cardíaca.

- C. Signos de insuficiencia cardiaca, incluyendo ritmo de galope, taquicardia o ambos.
- D. Disminución de la FEVI de por lo menos 5% a menos de 55% con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, o una disminución de la FEVI al menos de 10% por debajo de 55% sin síntomas de insuficiencia cardiaca.

Igualmente se han desarrollado ensayos clínicos para determinar el valor de la troponina T (16) y pro-BNP (17) para la detección de daño miocárdico temprano antes de que exista daño estructural identificable por estudios de gabinete. Es por lo antes comentado que el tratamiento con trastuzumab debe monitorizarse y buscar de manera intencionada el desarrollo de cardiotoxicidad con estudios de imagen, según las recomendaciones de guías nacionales (18) e internacionales, cada 3 a 6 meses. (3)

Así mismo, existe cierta incertidumbre entre el costo-beneficio para determinar cuál sería el mejor método para evaluar la función cardiovascular, ya que mientras existen pruebas más sensibles, específicas y con menor variación inter-observador, como es el MUGA (angiografía con radionucleótico), o la resonancia magnética cardiaca, son estudios que implican incremento en los costos de atención y en el caso del MUGA no es posible valorar alteraciones estructurales, actualmente se podría considerar que el método más específico para la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es la resonancia magnética nuclear; sin embargo, al ser un método de alto costo, se han realizado alternativas para la monitorización de la fracción de eyección de manera más rápida y con menor costo, por lo que la recomendación actual es que se puede usar la ecocardiografía transtorácica como método de monitorización cardiovascular (15).

A pesar de lo anterior, se han realizado estudios comparativos entre el Ecocardiograma transtorácico (ECOTT), la angiografía por radionucleótido y la

resonancia magnética (como estándar de diagnóstico); encontrándose, que la prueba diagnóstica con menor coeficiente de correlación es el ECOTT 2D (14).

	ECOTT 2D	Coeficiente de correlación	ECOTT 3D	Coeficiente de Correlación	Angiografía con radio nucleótido	Coeficiente de correlación
Basal	5.24* (4.9)**	0.31	-1.1* (2.3)**	0.91	-0.52* (2.6)**	0.88
6 meses	-0.56* (7.7)**	0.53	-1.1* (1.9)**	0.97	-0.86* (2.0)**	0.97
12 meses	-3.7* (6.1)**	0.42	-1.5* (2.3)**	0.90	-0.30* (2.2)**	0.87

*Diferencia media

**Desviación estándar

La prevalencia de cardiotoxicidad reportada en diversos estudios clínicos como desenlace de seguridad (no siendo éste el objetivo primario del estudio), (11) muestra variedad dependiente del tipo de quimioterapia citotóxica asociada al tratamiento biológico (trastuzumab) y es así como se ha reportado una incidencia de 2 a 7% cuando se usa como monoterapia, 2 a 13% cuando se usa en combinación con paclitaxel y más de 27% cuando se usa asociado a antraciclinas mas ciclofosfamida. (4). Existen otros análisis que reportaron eventos cardiacos hasta en el 4%, observando posteriormente recuperación de la función cardiaca por MUGA al suspender el tratamiento de hasta el 50% a los 6 meses (20). Sin embargo, los estudios clínicos existentes se han realizado en población no latina, lo cual cobra interés debido a que se sabe que la diferencia racial puede condicionar un mayor riesgo de cardiotoxicidad. (12)

Justificación:

La evidencia de la cardiotoxicidad asociada a algunos fármacos antineoplásicos entre los que se incluye el trastuzumab, han llevado a generar guías y recomendaciones de vigilancia y tratamiento, así como de prevención de este evento adverso. Sin embargo, los estudios existentes se han realizado en poblaciones con características étnicas diferentes a las que se encuentran en este hospital y que en muchos casos son equiparables a las encontradas en otros centros hospitalarios de este país, por lo que resulta importante determinar la incidencia y el efecto clínico que tiene la cardiotoxicidad asociada a trastuzumab en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama subtipo Her2-neu que reciben tratamiento en el Hospital Juárez de México.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la variabilidad en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) asociada al uso de trastuzumab en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 en el Hospital Juárez de México?

Objetivos:

GENERAL

1. Determinar la FEVI por medio del ECOTT en pacientes por cáncer de mama subtipo Her2 que reciben tratamiento con trastuzumab en el Hospital Juárez de México.

PARTICULARES

1. Determinar cuáles son los principales factores de riesgo cardiovascular que influyen en el desarrollo de cardiotoxicidad de los pacientes con cáncer de mama subtipo Her2 que reciben tratamiento con trastuzumab.
2. Evaluar si la disminución de la FEVI se traduce en el desarrollo clínico de insuficiencia cardíaca.
3. Conocer el número de pacientes que suspenden o interrumpieron el tratamiento antiHer2 por desarrollo de cardiotoxicidad.
4. Determinar el perfil del paciente con cáncer de mama subtipo Her2 en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México.

Diseño de la investigación:

Tipo de estudio: cohorte, retrospectivo, observacional, longitudinal.

Metodología:

Se realizó revisión de los expedientes médicos desde el 1ro de enero del 2012 hasta el 31 de diciembre del 2016.

Población:

Inclusión:

1. Mujeres mayores de 18 años.
2. Pacientes de primera vez con diagnóstico de cáncer de mama etapa clínica I a IV.
3. Con presencia de sobreexpresión o amplificación de HER2 medido por IHQ, FISH o CISH.
4. Pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab, en el contexto de neoadyuvancia, adyuvancia o paliativa.
5. Que tuvieran registro de la medición de FEVI por ECOTT antes, durante y al finalizar el tratamiento antiHer2.

Exclusión:

1. Antecedente oncológico de tratamiento con quimioterapia asociada a cardiotoxicidad.
2. Pacientes con tromboembolia pulmonar aguda o crónica
3. Pacientes con fibrilación auricular u alguna otra arritmia que comprometa per se una correcta estimación de la FEVI por ECOTT.
4. Obesidad mórbida.
5. Diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca congestiva.

Eliminación:

1. Que no se complete el año de tratamiento con trastuzumab.
2. Pacientes con enfermedades extra cardiacas que desarrollan descompensación cardiovascular aguda.
3. Pacientes que no cuenten con registro de medición de FEVI por ECOTT en el expediente clínico.

Definición de las Variables:

Variable	Tipo	Unidad Medida	Definición Conceptual	Definición operativa
Dependiente				
Cardiotoxicidad (Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo)	Cuantitativa continua	Porcentual	Es una alteración cuantitativa o cualitativa en el corazón debido a los fármacos u otras sustancias tóxicas para este órgano determinado por disminución del volumen del ventrículo izquierdo del corazón en sístole, con respecto a la diástole	Disminución de la FEVI de >10% de la basal con FEVI <55% en pacientes asintomáticos, o una reducción de > 5% de la FEVI si es sintomático
Independiente				
Trastuzumab	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2	
Diabetes Mellitus	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Conjunto de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia persistente	

Hipertensión Arterial sistémica	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea por arriba de los límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular	
Enfermedad Renal Crónica	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Es una pérdida progresiva (por tres meses o más) e irreversible de las funciones renales	
Obesidad	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud	
Tabaquismo	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Relativo a la adicción al consumo de tabaco	
Radioterapia a tórax	Cuantitativa continua	Gray	Tratamiento basada en el empleo de radiaciones ionizantes (rayos X o radiactividad, la que incluye los rayos gamma y las partículas alfa)	

Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información:

Debido a que el diseño del estudio es de carácter retrospectivo, se realizó lo siguiente:

1. Se revisaron los expedientes de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama subtipo Her2-neu que recibieron tratamiento con trastuzumab y que durante el seguimiento de la enfermedad se tenga el registro de FEVI por ECOTT.
2. Se comparará el valor de la FEVI obtenida por ECOTT durante el intervalo de tiempo que las pacientes con cáncer de mama subtipo Her2 recibieron tratamiento con trastuzumab.
3. Se revisará en el expediente que los ecocardiogramas fueran realizados e interpretados por cardiólogos adscritos al servicio de ecocardiografía del Hospital Juárez de México.

Recolección de la información:

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama subtipo Her2 atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido del 01 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016.

Recursos:

Expedientes clínicos.

Reportes de ecocardiografía emitidos por los médicos adscritos al servicio de ecocardiografía.

Servicio de Oncología Médica del Hospital Juárez de México.

Servicio de Ecocardiografía del Hospital Juárez de México.

Análisis de resultados:

Dentro del periodo comprendido del 01 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016 de un total de 293 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 sobre expresado en tratamiento con trastuzumab, sin embargo, del total de pacientes solo 102, cumplían con los criterios de selección anteriormente expuestos para poder ser incluidos en el estudio.

Dentro de las características demográficas que presentaban las pacientes femeninas con diagnóstico de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 fueron las siguientes:

Las edades de diagnóstico se distribuyeron con un total de 50 pacientes (49%) menores de 50 años con un rango que fue desde los 26 años (4 pacientes) y hasta los 49 años (5 pacientes), que de manera general se podrían considerar que en su gran mayoría eran pacientes pre menopáusicas y 52 pacientes (51%) mayores de 50 años, con un rango de edad que iba desde los 50 años (2 pacientes) y hasta los 75 años (3 pacientes) con una mediana de edad de 50 años, y moda de 58 años (8 pacientes).

Las etapas clínicas las subdividimos de acuerdo a la clasificación de la AJCC (American Joint Committee on Cancer), en Etapa clínica I: Enfermedad temprana, Etapa clínica II: Enfermedad temprana, Etapa clínica III: Enfermedad localmente avanzada y Etapa clínica IV: Enfermedad metastásica.

Con base a la estatificación las pacientes se distribuyeron de la siguiente manera (tabla 1):

	Etapa clínica I	Etapa clínica II	Etapa clínica III	Etapa clínica IV
Frecuencia	1 paciente	18 pacientes	55 pacientes	28 pacientes

Tabla 1: Frecuencia por etapa clínica

Se tomó en cuenta diversas comorbilidades que podrían contribuir como factores de riesgo independientes para el desarrollo de insuficiencia cardiaca y la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo las cuales se buscaron intencionadamente en nuestra muestra; siendo estas:

- Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, obesidad, dislipidemia, tabaquismo, radioterapia a tórax (tabla 2)

La prevalencia de comorbilidades que podrían contribuir negativamente en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fueron las siguientes.

	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión arterial sistémica	37	36.3
Obesidad grado 1	32	31.4
Obesidad grado 2	17	16.7
Diabetes Mellitus tipo 2	8	7.8
Tabaquismo	7	6.9

Tabla 2. Prevalencia de las diversas comorbilidades.

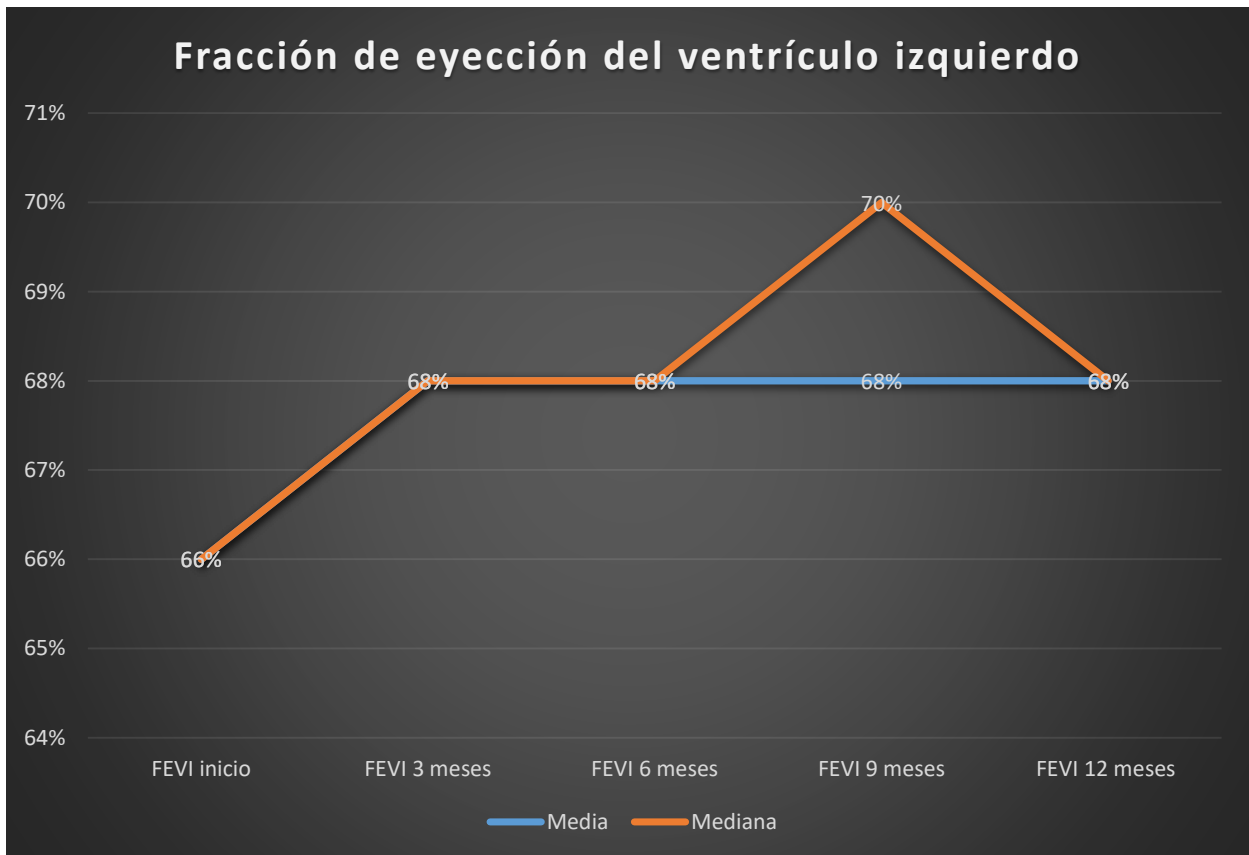
No se encontró ningún caso de enfermedad renal crónica ni de dislipidemia.

Además, llevamos a cabo el análisis de contraste de hipótesis para cada una de las comorbilidades citadas anteriormente, para definir si alguna de ellas demostraba alguna diferencia estadísticamente significativa respecto a la disminución de la FEVI durante el año de tratamiento con trastuzumab; sin embargo, no se encontró diferencias entre los grupos (Tabla 3).

Con respecto al objetivo primario, de las 102 pacientes incluidas, se hizo análisis descriptivo de las fracciones de eyección obteniendo una mediana por trimestre de evaluación de la siguiente manera: inicial 66%, FEVI 3 meses 68%, FEVI 6 meses 69%, FEVI 9 meses 70%, FEVI 12 meses 68%, y además se hizo prueba de normalidad con la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnoff y se determinó que las variables seguían una distribución libre; con esto, poder realizar la comparación de las fracciones de eyección, previo al inicio de tratamiento (FEVI inicial) y sus controles a los 3, 6, 9 y 12 meses sin encontrar diferencia entre los grupos. (tabla 3 y 4).

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
FEVI inicio	66%	66%	50%	85%
FEVI 3 meses	68%	68%	50%	84%
FEVI 6 meses	68%	68%	50%	84%
FEVI 9 meses	68%	70%	50%	84%
FEVI 12 meses	67%	68%	50%	83%

Tabla 3: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo al inicio, 3, 6, 9 y 12 meses



Resumen de contrastes de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de FEVI inicio, FEVI 3 meses, FEVI 6 meses, FEVI 9 meses and FEVI 12 meses son las mismas.	Análisis bidimensional de Friedman de varianza por rangos para muestras relacionadas	.926	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es .05.

Tabla 4. Variación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo entre el inicio de tratamiento y los controles ecocardiográficos a los 3, 6, 9 y 12 meses.

Respecto al análisis del antecedente de radioterapia a tórax, además de determinar el número de expuestos y no expuestos.

Dosis					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	10.0	3	2.9	4.2	4.2
	41.6	4	3.9	5.6	9.7
	50.0	56	54.9	77.8	87.5
	60.0	2	2.0	2.8	90.3
	65.0	3	2.9	4.2	94.4
	80.0	4	3.9	5.6	100.0
	Total	72	70.6	100.0	
Perdidos	Sistema	30	29.4		
Total		102	100.0		

Tabla 4: Dosis administrada a las pacientes que recibieron radioterapia a tórax

Se les subdividió de acuerdo a la dosis de radioterapia recibida. Se llevó a cabo análisis de contraste de hipótesis con U de Mann-Whithney para determinar si existía una diferencia respecto a la dosis de radioterapia recibida y la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como si el antecedente de radioterapia a tórax se relacionaba a una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo respecto a los no previamente expuestos a radioterapia, encontrando interesantemente que no existe una disminución entre los grupos que recibieron o no radioterapia a tórax con lo que respecta a la FEVI inicial, 3 y 6 meses, sin embargo en los pacientes que recibieron radioterapia a tórax si existió diferencia en la disminución de la fracción de eyección a los 9 y 12 meses de inicio del tratamiento (tabla 2) (grafico 1 y 2). Respecto a si la dosis de radioterapia se

asociaba a mayor deterioro de la FEVI, no se halló un cambio estadísticamente significativo entre los grupos.

La distribución de FEVI 9 meses es la misma entre las categorías de radioterapia a torax .	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.009	Rechace la hipótesis nula.
La distribución de FEVI 12 meses es la misma entre las categorías de radioterapia a torax .	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.025	Rechace la hipótesis nula.

Tabla 5. Contraste de hipótesis entre pacientes expuestos y no expuestos a radioterapia a tórax a los 9 y 12 meses de iniciado el tratamiento con trastuzumab

Además, del esquema de quimioterapia recibido por las pacientes es importante comentar que todas recibieron quimioterapia citotóxica con antraciclinas, las cuales ya se conoce muy bien de su efecto cardiotoxico, sin embargo, la dosis acumulada de doxorubicina en ningún caso excedió la dosis “limitante” conocida (450 – 550 mg/m²). La dosis de trastuzumab fue la misma en todos los casos (8 mg/kg dosis de carga y 6 mg/kg dosis de mantenimiento).

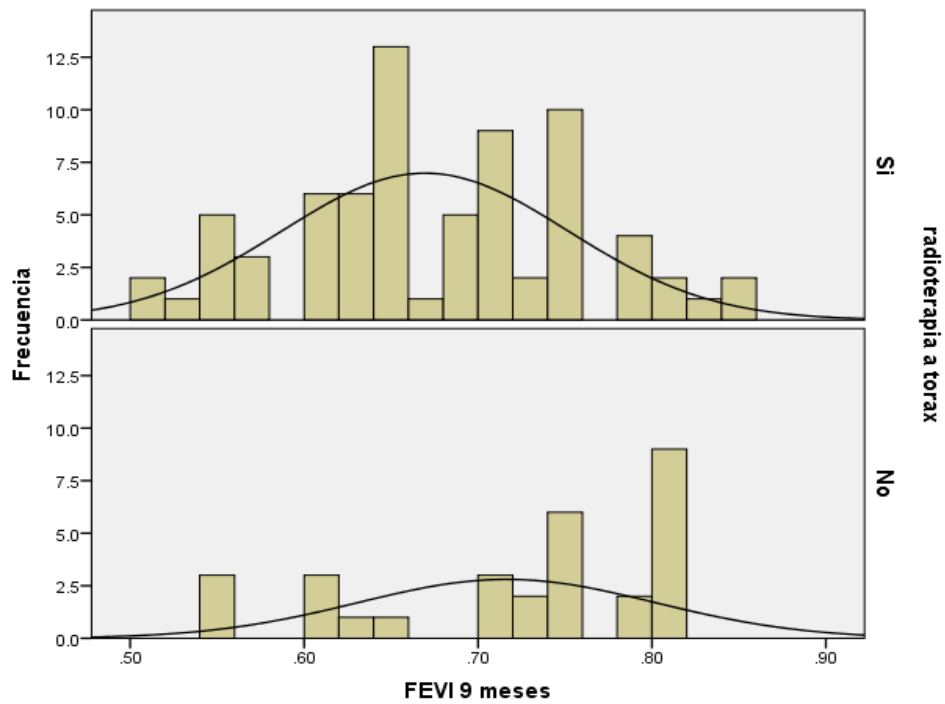


Grafico 1: Efecto de la radioterapia a tórax y la disminución de la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a los 9 meses

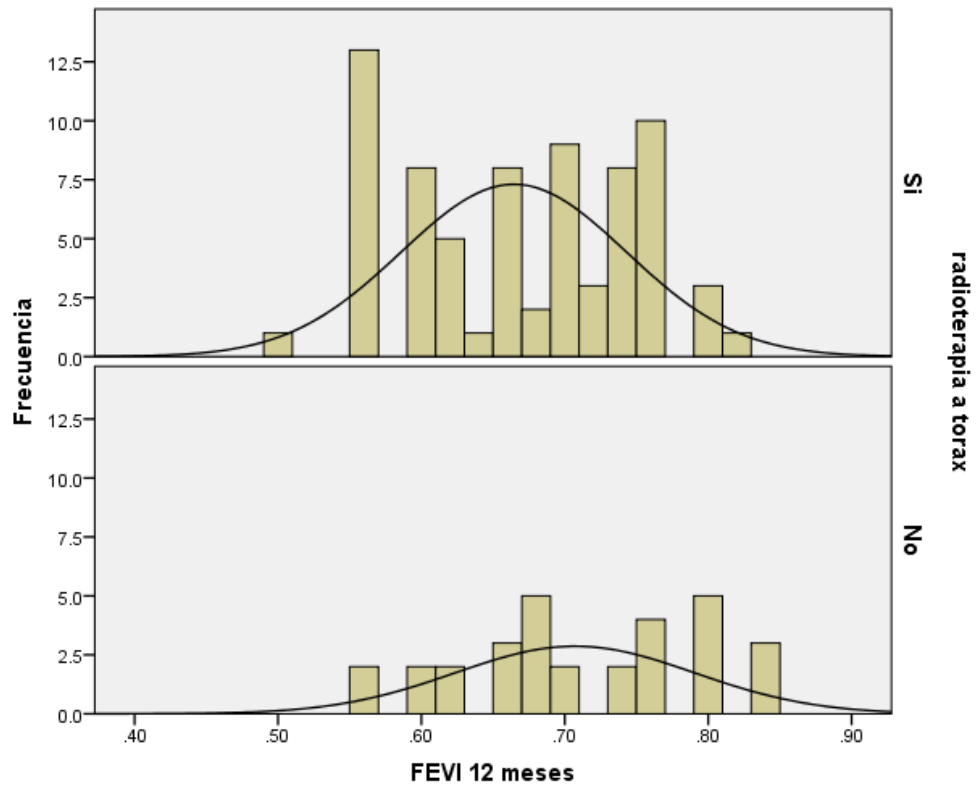


Gráfico 2: Efecto de la radioterapia a tórax y la disminución de la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a los 12 meses

Discusión:

Las características demográficas de la población mexicana son en general muy diferentes a las observadas en la población caucásica y afroamericana que son el tipo de población principalmente incluidos en los estudios con trastuzumab, es por esto que al analizar las características de nuestra población observamos que tenemos un elevado porcentaje (49%) de pacientes jóvenes (< 50 años) con diagnóstico de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2, y que esto es semejante con los porcentajes reportados en otros estudios que varía de un 47% a un 51 % de pacientes menores de 50 años.

Igualmente, cuando vemos la prevalencia de enfermedades crónico – degenerativas que pudieran contribuir al desarrollo de insuficiencia cardiaca observamos que nuestra prevalencia de obesidad es más elevada (49%) con respecto a lo reportado en otros artículos, por ejemplo, en los estudios de Slamon del 2001 y 2011, en los que se reporta mayor índice de cardiotoxicidad (27% y 19% respectivamente), la prevalencia de obesidad en su población muestra, es del 22%, a su vez en este mismo estudio se reporta prevalencia de otras comorbilidades como Diabetes mellitus tipo 2 del 3.4%, hipertensión del 16.6%, hipercolesterolemia de 4.4% y radioterapia a tórax de 32.5%, comparado con lo encontrado en este estudio los cuales eran de 7.8%, 37%, 0%, y 70.6% respectivamente. Todo lo comentado y aunque a pesar de que no era uno de los objetivos del estudio la descripción de las características demográficas de nuestra población para ser comparada con la de otros estudios, demuestra que, si existen diferencias de importancia entre la población que se atiende en nuestro nosocomio, y que a su vez comparte características parecidas a las atendidas en otros centros oncológicos del país; en el INCan (Instituto Nacional de Cancerología de México), se reportó que en un periodo comprendido de entre el 2007 al 2013 en el que se analizaron las características de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama (población general, no solo con sobreexpresión de HER2) que fueron atendidas en este

instituto se presentaban las siguientes características: Edad promedio de diagnóstico 52 años, con un 15.3% de pacientes menores de 40 años al diagnóstico, la presencia de sobrepeso/obesidad reportada es de 41%, diabetes de 11%, hipertensión 18%. Respecto a la etapa clínica la mayoría se encontraban en etapa clínica III 53% y etapa clínica IV 18%.

La etapa clínica en la que se encuentran la mayoría de las pacientes al momento de iniciarse tratamiento con trastuzumab son estadios localmente avanzados y metastásico (53.9% y 27.4% respectivamente), esto podría significar una necesidad de detección más oportuna; sin embargo, hasta 20 pacientes que representan el 20.4% del total son menores de 40 años, que es una población en la que hasta el momento no existe recomendación de realizar tamizaje de cáncer de mama.

Respecto al análisis del objetivo primario vemos que en nuestro análisis, ninguna paciente llegó a presentar clínicamente insuficiencia cardíaca y tampoco se reportaron muertes asociadas a cardiotoxicidad, y respecto a la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo que cumpliera con las características definidas de cardiotoxicidad que ameritara la suspensión del tratamiento con trastuzumab, tampoco se reportó ningún caso, comparado con el mismo estudio de Slamon en el que se presentó cardiotoxicidad inaceptable para continuar tratamiento con trastuzumab en un 2.1%.

Al analizar por contraste de hipótesis, encontramos que las pacientes no presentaron disminución de la fracción de eyección significativa, aun cuando presentaban comorbilidades claramente asociadas a un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, ya sea con diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad o una combinación de lo anterior.

Sin embargo, si presentan una disminución de la fracción de eyección cuando son tratadas con radioterapia, y esta diferencia la notamos primordialmente en el ecocardiograma a los 9 y 12 meses de inicio del tratamiento anti HER2.

Es importante considerar que pueden existir sesgos en el diseño del estudio como lo fue la incapacidad para completar el número mínimo de pacientes para obtener el poder estadístico deseado, o el hecho de que existió mucha variabilidad interobservador entre las determinaciones de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo por medio de ECOTT.

Conclusiones:

En este estudio podemos concluir que, en nuestro centro hospitalario, las pacientes tratadas con trastuzumab no tienen una disminución de la fracción de eyección ni del desarrollo clínico de insuficiencia cardíaca.

Sin embargo, una de las observaciones más importantes a notar de nuestro estudio es el hecho de que tenemos alta variación en la determinación de la fracción de eyección, esto podría deberse a que el ecocardiograma en sí, es una herramienta operador dependiente con mucha variabilidad interobservador. La fracción de eyección de acuerdo a lo encontrado en nuestro estudio puede variar en más de 12 a 15 puntos porcentuales, entre un control eco cardiográfico y otro, sin manifestarse clínicamente con el desarrollo de insuficiencia cardíaca, por lo que para poder tener un mejor control de esta variable sería necesario la estandarización de un método para la determinación de la FEVI, ya sea con que un solo médico ecocardiografista sea el que realice e interprete los estudios o que se estandarice un método mejor para la determinación de la FEVI.

Es muy importante el poder establecer un mejor método que se convierta en un estándar de seguimiento para las pacientes, porque el hecho de que no encontrásemos ningún caso de cardiotoxicidad importante en este estudio puede hacernos pensar que podrían estar siendo infra diagnosticados.

Se debe de realizar un estudio prospectivo con el que podamos controlar mucho mejor estas variables, y con esto poder determinar si en nuestro centro el uso de ecocardiograma para la vigilancia de cardiotoxicidad es una herramienta útil o debería de ser reemplazada por alguna otra como el ecocardiograma 3D o la resonancia magnética cardíaca los cuales podrían tener menos sesgos de realización y / o de interpretación.

Otros de los hallazgos importantes que, aunque no fueron parte del objetivo de nuestro estudio fue el hecho de que casi el 50% de las pacientes con cáncer de mama tienen obesidad por lo que tenemos un campo muy grande de intervención para poder impactar en la supervivencia de las pacientes.

Se necesita realizar más estudios, controlados y con un mejor método de determinación de la fracción de eyección para poder emitir una recomendación respecto al mejor método de seguimiento de la FEVI en las pacientes mexicanas.

Aspectos Éticos:

El presente protocolo se realizará de acuerdo a lo dispuesto en la ley general de salud, en materia de investigación en salud y en materia de enfermedades crónico degenerativas e infecciosas. El estudio se apegará a los principios de la asamblea médica mundial para la investigación en seres humanos establecidos en la declaración de Helsinki. Esta investigación se categorizará con un riesgo menor al mínimo. Este estudio no requerirá consentimiento informado por escrito. El proyecto se someterá a aprobación por el comité de ética, investigación y bioseguridad del Hospital Juárez de México.

Cronograma de actividades

Actividades	Marzo 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Junio 2016
Revisión de expedientes				
Análisis estadístico				
Realización de marco teórico				
Análisis de resultados				

Bibliografía:

1. Ángel Herrera Gómez, Martín Granados García; Manual de Oncología y procedimientos médico quirúrgicos, Quinta Edición, Mc Graw Hill 2013; México D.F.; pp. 627-670.
2. Clifford A. Hudis, M.D; Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice, N Engl J Med 2007;357:39-51.
3. Deborah L. Keefe, M.D., M.P.H; Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity, CANCER, October 1, 2002 / Volume 95 / Number 7.
4. Rossana Berardi, Et. Al; State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: A literature review, Critical Reviews in Oncology/Hematology 88 (2013) 75–86.
5. Michael S. Ewer and Scott M. Lippman, Type II Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: Time to Recognize a New Entity, Journal of Clinical Oncology, Vol 23, No 13 (May 1), 2005: pp 2900-2902.
6. José Ángel Urbano-Moral, Cardiotoxicidad por trastuzumab en mujeres con cáncer de mama, carta científica, cardiocore. 2011;46(3):e33–e35.
7. R. Adão et al , Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention strategies RevPortCardiol.2013;32(5):395-409.
8. Juan Carlos Plana, MD, FASE; Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, Journal of the American Society of Echocardiography, September 2014, (J Am Soc Echocardiogr 2014;27:911-39).
9. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of Herceptin™ (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER21/MBC) markedly increases

- anticancer activity : a randomized multinational controlled phase III trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:A377.
10. Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, et al. Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab (Herceptin): primary toxicity , synergistic or sequential stress, or surveillance artifact? Semin Oncol 1999;26:96–101.
 11. Dennis Slamon, M.D; et. Al., Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer, N Engl J Med 2011;365:1273-83.
 12. Martha L. Daviglius, MD, PhD; Prevalence of Major Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Diseases Among Hispanic/Latino Individuals of Diverse Backgrounds in the United States, JAMA, November 7, 2012, Vol 308, No. 17.
 13. Andrew Seidman; Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 5 (March 1), 2002: pp 1215-1221.
 14. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. J Clin Oncol. 2010 Jul 20;28(21):3429–3436.
 15. NCCN guidelines, management of immunotherapy-related toxicities version 1.2018, February 14, 2018.
 16. Chappelle JP: Cardiac troponin I and troponin T: Recent players in the field of myocardial markers. Clin Chem Lab Med 37:11-20, 1999.
 17. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al: Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 350:1349-1353, 1997.
 18. Norma oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011 Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, Diario oficial de la Federación, Junio 2011.

19. Charles M. Perou; Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers; Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 9212–9217, August 1999.
20. Romond, E; et al; Seven-Year Follow-Up Assessment of Cardiac Function in NSABP B-31, a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel (ACP) With ACP Plus Trastuzumab As Adjuvant Therapy for Patients With Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer J Clin Oncol 2012; 30:3792-3799.