



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY Y MEDICAL CENTER I.A.P.  
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA**

**“Prevalencia de disfunción cardíaca relacionada a la terapia contra el cáncer de mama en el Centro Médico ABC”**

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:  
DR. JORGE BERNARDO SANTOYO MILLÁN

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
DR. JULIO LÓPEZ CUÉLLAR

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO:  
DRA. PAOLA VERÓNICA ROMANO ALBORNOZ

ASESOR DE TESIS:  
DR. GUSTAVO SÁNCHEZ MIRANDA

ASESOR ESTADÍSTICO:  
DRA. MARÍA ELENA SOTO LÓPEZ

Ciudad de México, Julio 2022.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**Asesores de Tesis**



**GUSTAVO SÁNCHEZ MIRANDA**

Cardiólogo Clínico  
Centro Médico ABC  
Asesor de tesis



**MARÍA ELENA SOTO LÓPEZ**

Coordinadora de investigación de la línea de servicio cardiovascular  
Centro Médico ABC  
Asesor estadístico.



**PAOLA VERÓNICA ROMANO ALBORNOZ**

Cardiologa-intensivista  
Centro Médico ABC.  
Profesor adjunto de curso de Cardiología



**JULIO LÓPEZ CUELLAR**

Profesor Titular del Curso de Cardiología  
Centro Médico ABC



**JUAN OSVALDO TALAVERA PINA**

Jefe de la división de educación e investigación médica  
Centro Médico ABC  
División de estudio de postgrado  
Facultad de medicina UNAM

### **JORGE BERNARDO SANTOYO MILLÁN**

Médico Residente del Departamento de Cardiología. Centro Médico ABC.  
Teléfono: (55) 51060999 [jbsantoyo@gmail.com](mailto:jbsantoyo@gmail.com)

### **GUSTAVO SÁNCHEZ MIRANDA**

Especialista en Cardiología Clínica. Alta especialidad en Insuficiencia cardíaca.  
Centro Médico ABC.  
Teléfono (55) 51016800 [gusanmi@hotmail.com](mailto:gusanmi@hotmail.com)

### **MARÍA ELENA SOTO LÓPEZ**

Especialista en Medicina Interna y Reumatología. Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas. Jefa de Investigación de Línea Cardiovascular del Centro Médico ABC.  
Teléfono: (55) 38880897 [mesoto50@hotmail.com](mailto:mesoto50@hotmail.com)

### **JULIO LÓPEZ CUELLAR**

Profesor Titular del Curso de Cardiología Centro Médico ABC.  
Teléfono: (55) 54574478 [intervencion.cardiovascular@gmail.com](mailto:intervencion.cardiovascular@gmail.com).

### **PAOLA VERÓNICA ROMANO ALBORNOZ**

Profesor Adjunto del Curso de Cardiología Centro Médico ABC.  
Teléfono: (55) 51989649 [paola.romano.md@gmail.com](mailto:paola.romano.md@gmail.com)

Correspondencia :

*Autor.* Dr. Jorge Bernardo Santoyo Millán. The American British Cowdray Medical Center IAP. Dirección: Sur 136 No. 116, Colonia Las Américas, Delegación Álvaro Obregón. C.P. 01120. México, D.F. Teléfono: 5552308000. [jbsantoyo@gmail.com](mailto:jbsantoyo@gmail.com)

## **Dedicatoria**

**Agradezco a mis padres, a mi esposa y a mis hermanas, quienes siempre han estado presentes en cada subida y bajada de mi formación profesional, siempre dándome la tranquilidad y sabiduría para vencer obstáculos, y la humildad y la empatía para disfrutar de los éxitos. Agradezco y dedico a ellos, quienes, sin importar el momento, han sacrificado, han apoyado, pero sobre todo han estado.**

**Agradezco al Dr. Gustavo Sánchez y a la Dra. María Elena Soto, mis asesores de tesis quienes compartieron sus experiencias y conocimientos, y dedicaron su tiempo para el desarrollo de este trabajo.**

**Fueron tres años diferentes, pero que sin duda me deja con grandes enseñanzas y contribuciones a mi crecer tanto personal como profesional. Agradezco a cada uno de los médicos y maestros que con un poco de su tiempo apoyaron y permitieron que mi formación como cardiólogo no se viera alterada por las dificultades sociales, pero sobre todo que siempre estuviera enriquecida de la parte humana. Gracias Dra. Paola Romano, Dr. José Lozoya, Dr. Enrique Vallejo, Dr. Ramón Villavicencio, Dr. Gustavo Sánchez, Dr. Iván Galván, Dr. Hugo Coutiño, Dra. Carolina Guerrero, Dr. Colin, Dr. Daniel Verón, Dr. Luis Álvarez y todo el equipo de cardiología del Centro Médico ABC.**

**Agradezco a cada uno de mis compañeros con los que tuve la oportunidad de convivir durante este tiempo, y quienes hicieron que nuestra estancia fuera relajada y cálida.**

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>11</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>15</b>
<b>II.I SENSATEZ.....</b>	<b>15</b>
<b>II.II AUSENCIA DE RESPUESTA .....</b>	<b>15</b>
<b>II.III RELEVANCIA CLÍNICA .....</b>	<b>15</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>16</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>MAGNITUD.....</b>	<b>16</b>
<b>TRASCENDENCIA.....</b>	<b>16</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>PRIMARIO .....</b>	<b>17</b>
<b>SECUNDARIOS.....</b>	<b>17</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>17</b>
<b>TIPO DE ESTUDIO .....</b>	<b>17</b>
<b>UNIVERSO DE TRABAJO.....</b>	<b>17</b>
<b>LUGAR Y DURACIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN .....</b>	<b>19</b>
<b>DATOS CLÍNICOS.....</b>	<b>19</b>
<b>DATOS DE DESENLACE.....</b>	<b>19</b>
<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES.....</b>	<b>20</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>22</b>
<b>RECURSOS.....</b>	<b>23</b>
<b>HUMANOS .....</b>	<b>23</b>
<b>MATERIALES.....</b>	<b>23</b>
<b>FINANCIEROS .....</b>	<b>23</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</b>	<b>23</b>
<b>CONFLICTO DE INTERESES .....</b>	<b>23</b>
<b>APROBACIÓN ÉTICA.....</b>	<b>23</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>24</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>42</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>47</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>47</b>

<b>TABLA 0.</b> .....	<b>48</b>
<b>TABLA 1.</b> .....	<b>51</b>
<b>TABLA 2.</b> .....	<b>51</b>
<b>FIGURA 1.</b> .....	<b>52</b>
<b>FIGURA 2.</b> .....	<b>53</b>
<b>REFERENCIAS.</b> .....	<b>54</b>

## **ABREVIATURAS**

DCRTC: Disfunción cardiaca relacionada a la terapia contra el Cáncer.

FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

SGL: Strain global longitudinal.

VI: ventrículo izquierdo.

## RESUMEN

A nivel mundial se estiman 1.38 millones de nuevos casos de cáncer mama con una mortalidad de 458 mil casos. En México se estima una incidencia entre el 18.55 y 35.2/ 100,000 mujeres mayores de 20 años, presentando una tasa de mortalidad a nivel nacional de 17.94 / 100,000 mujeres (1). Ésta tasa se ve incrementada con la edad, con una tasa de 1.56 entre los 30 y 59 años, a una tasa de 4.71 en mayores de 60 años. Siendo así el cáncer de mama es de las principales causas de muerte de origen neoplásico en mujeres a nivel nacional. (1) Con los avances en el tratamiento contra el cáncer no solamente ha habido una mejora en la sobrevida por dichas enfermedades, si no también un incremento en las complicaciones a corto y largo plazo secundaria a estas terapias, afectando la morbi-mortalidad, incluida la cardiovascular. Este aumento se ha visto que se ocasiona a través de diferentes mecanismos que producen efectos adversos como la hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, isquemia miocárdica, complicaciones tromboembólicas, arritmias, alteraciones de la conducción, entre otros (6). Sin embargo la disfunción ventricular, miocardiopatía y falla cardíaca son los efectos de mayor frecuencia y relevancia en el cáncer de mama (2), dando lugar a la enfermedad cardiovascular como la principal causa de muerte en los pacientes sobrevivientes de éste tipo de neoplasia a más de 10 años de su diagnóstico (3).

**Planteamiento del problema:** En México se estima una incidencia de cáncer de mama entre el 18.55 y 35.2/ 100,000 mujeres mayores de 20 años, presentando una tasa de mortalidad a nivel nacional de 17.94 / 100,000 mujeres. Los avances en el tratamiento contra el cáncer han mejorado la sobrevida por dichas enfermedades, sin embargo también han incrementado en las complicaciones a corto y largo plazo secundaria a estas terapias, afectando la morbi-mortalidad, incluida la cardiovascular. A nivel mundial se han propuesto diferentes algoritmos clínicos que consideran no solamente la estratificación de riesgo de presentar disfunción cardíaca relacionada a la terapia contra el cáncer, si no también la implementación de un plan de monitoreo cardiovascular con instauración oportuna de tratamiento cardioprotector que permita reducir la morbilidad y mortalidad

relacionada a una insuficiencia cardiaca secundaria (19). En México, y en especial en nuestro Centro Médico, no existe una estimación de prevalencia de los efectos cardiovasculares relacionados al tratamiento oncológico pese al gran número de pacientes con diagnóstico de cáncer, en especial de tumor mamario, que reciben tratamiento potencialmente cardiotoxicos. La estimación de la prevalencia de disfunción cardiaca relacionada al tratamiento contra el cáncer, va a permitir que se sustente la generación de un programa que permita brindar un seguimiento cardiovascular estrecho que involucre el manejo multidisciplinario del cardiólogo y oncólogo, y con ello elevar los estándares de calidad de atención médica a tan vulnerable y vasta población.

**Pregunta de Investigación:** ¿Cuál es la prevalencia de efectos cardiovasculares inducidos por el tratamiento oncológico en el cáncer de mama en el Centro Médico ABC campus Observatorio?

**Justificación:** Los avances en el tratamiento oncológico han mejorado la supervivencia por dichas enfermedades, sin embargo, también han incrementado en las complicaciones a corto y largo plazo secundaria a estas terapias, aumentando la morbi-mortalidad, incluida la cardiovascular. El tratamiento oncológico para el cáncer de mama se ha asociado a mayor disfunción ventricular a través de la toxicidad tipo 1 y tipo 2. (15,16,17,18) **El conocer** prevalencia de disfunción cardiaca relacionada al tratamiento contra el cáncer de mama, va a permitir implementar estrategias no solo para su reconocimiento oportuno sino para el pronto manejo cardioprotector, y con ello reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

**Objetivo:** Conocer la prevalencia de disfunción cardiaca relacionados al tratamiento del Cáncer de mama en la población atendida en el Centro Médico ABC.

### **Material y Métodos.**

Estudio cohorte observacional, longitudinal, retrospectivo, descriptivo, comparativo realizado en el Centro Médico ABC de enero 2018 a febrero 2022. Se incluirán pacientes mayores a 18 años con diagnóstico de cáncer de mama en el Centro Médico ABC campus Observatorio, cuyo tratamiento oncológico que haya incluido antraciclinas y/o inhibidores HER2. Se obtendrán los datos clínicos directamente del sistema de expediente clínico electrónico (TIMSA), sistema de digitalización de expedientes On-base y/o expedientes clínicos físicos, y sistema electrónico de ecocardiografía (Xcelera, Phillips). Se vaciarán los datos basales (nombre completo, edad, fecha de nacimiento), datos diagnósticos (fecha diagnóstica, estirpe histológica, estadio clínico, recurrencia), datos terapéuticos (fecha de inicio de tratamiento, esquema oncológico), datos de comorbilidades y datos clínicos en una hoja de cálculo Microsoft® Excel para Mac y resguardada bajo contraseña de la que solo el primer investigador y colaboradores tendrán acceso. El análisis estadístico será realizado por el asesor estadístico encargado a través del sistema SPSS Statistics 28.0.1.

### **Palabras clave.**

Cáncer de mama, disfunción ventricular, HER 2, antraciclinas, quimioterapia, deformación global longitudinal, fracción de expulsión.

## INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

A nivel mundial se estiman 1.38 millones de nuevos casos de cáncer mama con una mortalidad de 458 mil casos. En México se estima una incidencia entre el 18.55 y 35.2/ 100,000 mujeres mayores de 20 años, presentando una tasa de mortalidad a nivel nacional de 17.94 / 100,000 mujeres (1). Ésta tasa se ve incrementada con la edad, con una tasa de 1.56 entre los 30 y 59 años, a una tasa de 4.71 en mayores de 60 años. Siendo así el cáncer de mama una de las principales causas de muerte de origen neoplásico en mujeres a nivel nacional. (1)

Tomando en cuenta el pronóstico que implica el diagnóstico oportuno y el estadio clínico del cáncer (Tabla 0), en un estudio retrospectivo de 4441 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, realizado en México entre el 2005 y 2014 se encontró que la al diagnóstico que el 6.8% correspondían a carcinomas in situ, 36% en etapas I-IIA, 45% IIB-IIIC y 7.7% metastásicos. La estirpe histológica de mayor frecuencia fue el ductal con 79%, siendo clasificados como grado 2 el 54.1% de estos casos y en cuanto a la positividad de receptores HER 2, se encontró que el 10.9% eran luminales y 8.7% puros (2).

Con los avances en el tratamiento contra el cáncer no solamente ha habido una mejora en la sobrevida por dichas enfermedades, si no también un incremento en las complicaciones a corto y largo plazo secundaria a estas terapias, afectando la morbi-mortalidad, incluida la cardiovascular. Este aumento se ha visto que se ocasiona a través de diferentes mecanismos que producen efectos adversos como la hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, isquemia miocárdica, complicaciones tromboembólicas, arritmias, alteraciones de la conducción, entre otros (3). Sin embargo la disfunción ventricular, miocardiopatía y falla cardíaca son los efectos de mayor frecuencia y relevancia en el cáncer de mama (4), dando lugar a la enfermedad cardiovascular como la principal causa de muerte en los pacientes sobrevivientes de éste tipo de neoplasia a más de 10 años de su diagnóstico (5).

De ahí ha surgido el desarrollo de un campo de la cardiología enfocada en la prevención, detección temprana y manejo de las enfermedades cardiovasculares en pacientes con cáncer durante todas las etapas del tratamiento e incluso después del mismo, balanceando así los riesgos y beneficios del tratamiento oncológico (6).

A través de los años y de diferentes sociedades y consensos se han propuesto diferentes definiciones para la disfunción cardíaca secundaria a toxicidad cardiovascular, reconociendo en todas ellas una alteración en la estructura y/o función cardíaca, que da lugar a dos entidades: la disfunción cardíaca asintomática y la insuficiencia cardíaca sintomática, ambas actualmente incluidas en la definición de disfunción cardíaca relacionada al tratamiento contra el cáncer (DCRTC). De esta manera se infiere que para el diagnóstico debe incluir la exposición a un agente potencialmente cardiotoxico aunado a una evaluación clínica de signos y síntomas con la realización de biomarcadores cardíacos e imagen cardiovascular (6).

En concreto, de acuerdo al consenso IC-OS 2021 se puede definir como disfunción cardíaca relacionada a la terapia contra el cáncer a la disminución del 10% de la FEVI a un valor menor de 50%, o bien a la reducción del SGL de más 15%, incluso tanto en la forma asintomática como sintomática pudiéndose dividir en grados de gravedad de acuerdo a los cambios de la FEVI, SGL y biomarcadores cardíacos (6) (Tabla 1 y Tabla 2).

Bajo la hipótesis de que múltiples insultos pueden incrementar el riesgo de desarrollar DCRTC se enumeran los siguientes factores de riesgo:

- a) Enfermedad cardiovascular preexistente: Enfermedad coronaria, falla cardíaca, arritmias, etc (7, 8).
- b) Factores de riesgo cardiovasculares: Edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, etc (7, 8).
- c) Factores asociados a los agentes quimioterapéuticos o radioterapia: Tipo, dosis, uso combinado con otros agentes, dosis acumulada, administración en bolos, etc (9).

Dentro de los fármacos quimioterapéuticos más utilizados en el tratamiento contra el cáncer de mama se encuentran las antraciclinas, las cuales se han asociado a un daño miocárdico con necrosis celular irreversible (Tipo 1) a través de la dosis acumulada (10-11); y los inhibidores HER 2 con disfunción cardíaca reversible no relacionada a dosis (Tipo 2) (11,12), generando una disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. El uso secuencial de este tipo de terapias incrementa el riesgo de lesión miocárdica y con ello el desarrollo de DCRTC (3), siendo exacerbada la disfunción ventricular hasta en un 15-20% con el uso adyuvante de estas terapias. (13). La incidencia reportada de reducción asintomática de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (Fevi) es del 19% y del 2-4% de falla cardíaca con éstos fármacos. (14).

Se ha descrito que una disminución de la FEVI a menos de 50% tiene implicaciones pronósticas pudiendo afectar en la decisión de continuar el tratamiento del cáncer y con ello el pronóstico oncológico. Incluso con el uso de las antraciclinas, el presentar una reducción persistente de la FEVI, así como la falta de recuperación de la misma, tras las instauración de tratamiento cardioprotector se asocia a un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares. (15,16,17,18)

En un estudio realizado en 53 pacientes con cáncer de mama y quienes recibieron tratamiento con trastuzumab se encontró que el presentar Fevi <55% y tener edad > 65 años, era un factor predictor de alto riesgo para desarrollar falla cardíaca durante el tiempo terapéutico. (14). Es por ello que la identificación oportuna de la reducción de la función ventricular durante el seguimiento del tratamiento oncológico es de gran importancia, tras considerarse la la causa más común de suspensión del tratamiento quimioterapéutico.(14) En un estudio se encontró que una de las causas más frecuentes de suspensión de trastuzumab es el desarrollo de disfunción cardíaca, con una interrupción de hasta el 13.5 % y en la mayoría de los registros existe un 45% de interrupción (15). De esta manera el inicio pronto de tratamiento cardioprotector para la DCRTC es una piedra angular para continuar

los fármacos antineoplásicos y con ello reducir el riesgo presentar no solamente falla cardiaca sino de presentar progresión de la enfermedad oncológica.

Actualmente el tratamiento cardiovascular basado en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y beta bloqueadores se guía por la evaluación ecocardiográfica de la función sistólica del VI, siendo la FEVI y el SGL los parámetros más establecidos, el último con mayor factibilidad, reproducibilidad y menor variabilidad biológica(3).

En un estudio realizado en 116 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con receptores HER 2 positivos y que recibieron tratamiento con antraciclinas y trastuzumab, se realizó una valoración ecocardiográfica basal, al término de la quimioterapia y cada 3 meses durante el resto del manejo oncológico. Durante el seguimiento el 23.3% tuvieron datos ecocardiográficos compatibles con DCRTC subclínica, iniciando tratamiento cardioprotector de manera oportuna lo que permitió que se continuara y terminara el tratamiento oncológico de manera satisfactoria sin presentar progresión a falla cardica (3).

Actualmente se recomienda el seguimiento cardiovascular con ecocardiograma transtorácico o ventriculografía con radionuclotidos de manera basal y cada 3 meses durante el tratamiento con trastuzumab. (14, 19).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **II.I Sensatez**

En México se estima una incidencia de cáncer de mama entre el 18.55 y 35.2/100,000 mujeres mayores de 20 años, presentando una tasa de mortalidad a nivel nacional de 17.94 / 100,000 mujeres. Los avances en el tratamiento contra el cáncer han mejorado la sobrevida por dichas enfermedades, sin embargo también han incrementado en las complicaciones a corto y largo plazo secundaria a estas terapias, afectando la morbi-mortalidad, incluida la cardiovascular.

### **II.II Ausencia de respuesta**

A nivel mundial se han propuesto diferentes algoritmos clínicos que consideran no solamente la estratificación de riesgo de presentar disfunción cardiaca relacionada a la terapia contra el cáncer, si no también la implementación de un plan de monitoreo cardiovascular con instauración oportuna de tratamiento cardioprotector que permita reducir la morbilidad y mortalidad relacionada a una insuficiencia cardiaca secundaria (19). En México, y en especial en nuestro Centro Médico, no existe una estimación de prevalencia de los efectos cardiovasculares relacionados al tratamiento oncológico pese al gran número de pacientes con diagnóstico de cáncer, en especial de tumor mamario, que reciben tratamiento potencialmente cardiotóxicos.

### **II.III Relevancia clínica**

La estimación de la prevalencia de disfunción cardiaca relacionada al tratamiento contra el cáncer, va a permitir que se sustente la generación de un programa que permita brindar un seguimiento cardiovascular estrecho que involucre el manejo multidisciplinario del cardiólogo y oncólogo, y con ello elevar los estándares de calidad de atención médica a tan vulnerable y vasta población.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de efectos cardiovasculares inducidos por el tratamiento oncológico en el cáncer de mama en el Centro Médico ABC campus Observatorio?

## **JUSTIFICACIÓN**

### **Magnitud**

Los avances en el tratamiento oncológico han mejorado la sobrevida por dichas enfermedades, sin embargo, también han incrementado en las complicaciones a corto y largo plazo secundaria a estas terapias, aumentando la morbi-mortalidad, incluida la cardiovascular. El tratamiento oncológico para el cáncer de mama se ha asociado a mayor disfunción ventricular a través de la toxicidad tipo 1 y tipo 2. (15,16,17,18)

### **Trascendencia**

**El conocer** prevalencia de disfunción cardíaca relacionada al tratamiento contra el cáncer de mama, va a permitir implementar estrategias no solo para su reconocimiento oportuno sino para el pronto manejo cardioprotector, y con ello reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

## **OBJETIVOS**

### **Primario**

Conocer los efectos cardiovasculares relacionados al tratamiento oncológico durante el tratamiento del Cáncer de mama en la población atendida en el Centro Médico ABC.

### **Secundarios**

1. Conocer la prevalencia de disfunción ventricular subclínica en las mujeres con cáncer de mama en el Centro Médico ABC.
2. Conocer la prevalencia de falla cardiaca en las mujeres con cáncer de mama en el Centro Médico ABC.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

De acuerdo con el enfoque metodológico se trata de un estudio de cohorte observacional, longitudinal, retrospectivo, descriptivo, comparativo que busca medir la incidencia de efectos cardiovascular relacionados a la terapia oncológica.

### **Universo de trabajo**

Pacientes del Centro Médico ABC campus Observatorio quienes hayan sido diagnosticados con cáncer de mama.

## **Lugar y duración**

Se llevará a cabo en el Centro Médico ABC campus Observatorio del periodo de enero 2018 a febrero 2022.

Para el cálculo de muestra para estimar la frecuencia del desenlace primario en una población se utilizó el programa Open Epi versión 3 considerando un tamaño de población de 8,000, con una frecuencia hipotética del factor del resultado del 20% +/- 5% con un límite de confianza de 5% y efecto de diseño de 1, obteniendo un total de 190 pacientes garantizando el intervalo de confianza del 95% (20).

## **Criterios de inclusión**

- Mayores a 18 años de edad.
- Paciente con diagnóstico de cáncer de mama.
- Paciente con estudio de ecocardiograma transtorácico dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento oncológico.
- Pacientes en cuyo esquema de tratamiento oncológico se haya incluido la administración de antraciclinas y/o inhibidores de HER2.

## **Criterios de exclusión**

- Paciente con más de un tumor primario conocido

Se definió como disfunción ventricular relacionada al tratamiento contra el cáncer a la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 10% respecto al valor basal con FEVI inferior al límite normal y/o a la reducción de > 15% del SGL respecto al basal.

El estado basal, maniobra y desenlace primario se describen en la Figura 1.

El modelo arquitectónico se desglosa en la Figura 2.

## **MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN**

### **DATOS CLÍNICOS**

Se recolectarán los datos directamente del sistema de expediente clínico electrónico (TIMSA), sistema de digitalización de expedientes On-base y/o expedientes clínicos físicos.

Los datos basales (nombre completo, edad, fecha de nacimiento), datos diagnósticos (fecha diagnóstica, estirpe histológica, estadio clínico, recurrencia), datos terapéuticos (fecha de inicio de tratamiento, esquema oncológico), datos de comorbilidades y datos clínicos serán capturados en una hoja de cálculo Microsoft® Excel para Mac y resguardada bajo contraseña de la que solo el primer investigador y colaboradores tendrán acceso.

### **DATOS DE DESENLACE**

Los datos de medición objetiva de disfunción ventricular serán obtenidos del sistema electrónico de ecocardiograma (XCELERA y PHILLIPS), y del sistema de procesamiento de resultados de laboratorio I-LAB mi ABC.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

**TABLA DE VARIABES**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Nivel de Medición</b>	<b>Unidad expresión</b>
Edad	18 años en adelante	Cuantitativa Discontinua	De razón	Años
IMC	Kg/m <sup>2</sup>	Cuantitativa continua	De intervalo	Kg/m <sup>2</sup>
Tabaquismo	Tabaquismo presente	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
Hipertensión arterial sistémica	Presencia de diagnóstico de hipertensión arterial sistémica definido por TAS 130-139 mmHg y/o TAD 80-89 mmHg por la AHA/ACC	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
Diabetes Mellitus	Presencia de diagnóstico de diabetes mellitus definido por HbA1c > o igual a 6.5%, glucosa en ayuno > o igual a 126 mg/dL, glucosa al azar > o igual a 200 mg/dL, glucosa > o igual a 200 mg/mL posterior a carga de glucosa de 1.75 g/kg	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No

Dislipidemia	Presencia de diagnóstico de alteración en el metabolismo de colesterol y/o lipoproteínas	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
Enfermedad arterial coronaria	Presencia de diagnóstico de evidencia de calcio coronario	Cualitativa dicotómica	<b>Nominal</b>	<b>Si No</b>
Arritmia	Presencia de diagnóstico de alteraciones de la conducción cardíaca.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
Tratamiento Médico	Uso de medicación betabloqueador, IECA/ARA, MRA	Cualitativa	Nominal	Si No
NTproBNP	Biomarcador cardíaco de congestión	Cuantitativa discontinua	<b>De intervalo</b>	
Troponina	Biomarcador cardíaco de lesión miocárdica	Cuantitativa discontinua	<b>De Intervalo</b>	
FEVI	Fracción de expulsión del VI	Cuantitativa discontinua	De intervalo	Porcentaje
SGL	Deformación global longitudinal	Cuantitativa discontinua	De intervalo	Porcentaje
Histopatología del cáncer	Resultado de biopsias de lesión mamaria	Cualitativa Politémica	Ordinal	Ductal o lobulillar, invasor o infiltrante
Receptores HER 2	Presencia de positividad	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si No

Receptores hormonales	Presencia de positividad	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si No
Estadio clínico	Grado de invasión diseminación, metástasis del cáncer	Cualitativa politómica	Nominal	Escala TNM
Recurrencia	Diagnóstico y tratamiento previo de cáncer de mama	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si No
Tipo de terapia administrada	Antraciclinas, Inhibidores de HER 2	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si No

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables nominales y dicotómicas se reportaron en frecuencias porcentajes y las variables cuantitativas con distribución normal con medias y desviación estándar aquellas con evaluación no paramétrica mediante mediana y valores mínimo y máximo.

Se realizó el análisis comparativo de variables dicotómicas y nominales mediante la prueba de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher (Esta última si la casilla de observados es menor a 5). En el caso de comparación de medias, entre dos grupos se realizó de acuerdo con su distribución de normalidad (Shapiro Wilkins o Kolmogorov Smirnov) y también se realizó la prueba T de Student o U de Mann Whitney. En la comparación de dos grupos en muestras relacionadas se evaluó con T de student para muestras pareadas y cuando se evaluaron más de dos grupos, se utilizó ANOVA o Kruskal Wallis. Se calculó el análisis de prevalencia Global, de alteraciones en las medidas planteadas mediante Strain en un subgrupo de pacientes. La significancia estadística cuando la  $p > 0.05$ . Se utilizará el Software Excel y SPSS 19.

## **RECURSOS**

### **HUMANOS**

**Investigador principal: Jorge Bernardo Santoyo Millán**

### **MATERIALES**

1. Un equipo de cómputo con acceso de expedientes electrónicos a través del sistema TIMSA.
2. Acceso a notas médicas a través de notas físicas o electrónicas registradas en el sistema On-base.

### **FINANCIEROS**

No se requiere apoyo económico por parte del Centro Médico ABC ni por terceros.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

### **Conflicto de intereses**

El autor declara que no tienen conflictos de interés en relación con esta propuesta de tesis.

### **Aprobación ética.**

Todos los procedimientos realizados en este estudio con participantes humanos estarán de acuerdo con los estándares éticos del comité de investigación institucional y / o nacional y con la declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores o estándares éticos comparables. Al ser un estudio recabador de datos confidenciales se presentará al Comité de Investigación Institucional.

Los datos de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama serán solicitados directamente al área de información estratégica del Centro Médico ABC de acuerdo

con la clave CIE-10 correspondiente y con previa autorización del área de investigación y enseñanza médica.

## RESULTADOS

El estudio incluyó a 190 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, de las cuales la edad promedio de diagnóstico era de 54 años y el 64% no presentaban ninguna comorbilidad o factor de riesgo cardiovascular al momento del diagnóstico oncológico. Los antecedentes y características demográficas de la población se muestran en la Tabla 3.

<b>Tabla 3 Características demográficas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.</b>	
<b>Variable</b>	<b>Media ± D</b>
<b>Edad</b>	54 ± 13
<b>Índice de masa corporal</b>	25 ± 3
<b>Estratos de edad</b>	n (%)
<b>&lt;30 años</b>	6 (3)
<b>31-40</b>	28 (15)
<b>41-50</b>	46 (24)
<b>51-60</b>	49 (26)
<b>&gt;61</b>	61 (32)
<b>Sin comorbilidades</b>	121(64)
<b>Tabaquismo</b>	21(11)
<b>HAS</b>	13 (7)
<b>Diabetes Mellitus (DM)</b>	9 (5)
<b>Dislipidemia +Tabaquismo (TAB)</b>	
<b>HAS+ Dislipidemia (DL) +TAB</b>	4 (2)
<b>HAS+DM+DL+TAB</b>	3 (1.5)
<b>HAS+TAB</b>	3 (1.5)
<b>HAS+DM+DL</b>	3 (1.5)
<b>HAS+DL</b>	3 (1.5)
<b>HAS+DM+TAB</b>	2 (1)
<b>HAS+DM</b>	1 (0.5)
<b>DM+DL+TAB</b>	3 (1.5)

<b>DM+DL</b>	1 (1.5)
<b>DM+DL+TAB+CAD</b>	1 (1.5)
Etapas clínicas a su ingreso	
<b>IA</b>	16 (14)
<b>IB</b>	5 (3)
<b>IIA</b>	55 (29)
<b>IIB</b>	56 (30)
<b>IIIA</b>	11 (6)
<b>IIIB</b>	4 (2)
<b>IIIC</b>	21 (11)
<b>IV</b>	12 (6)

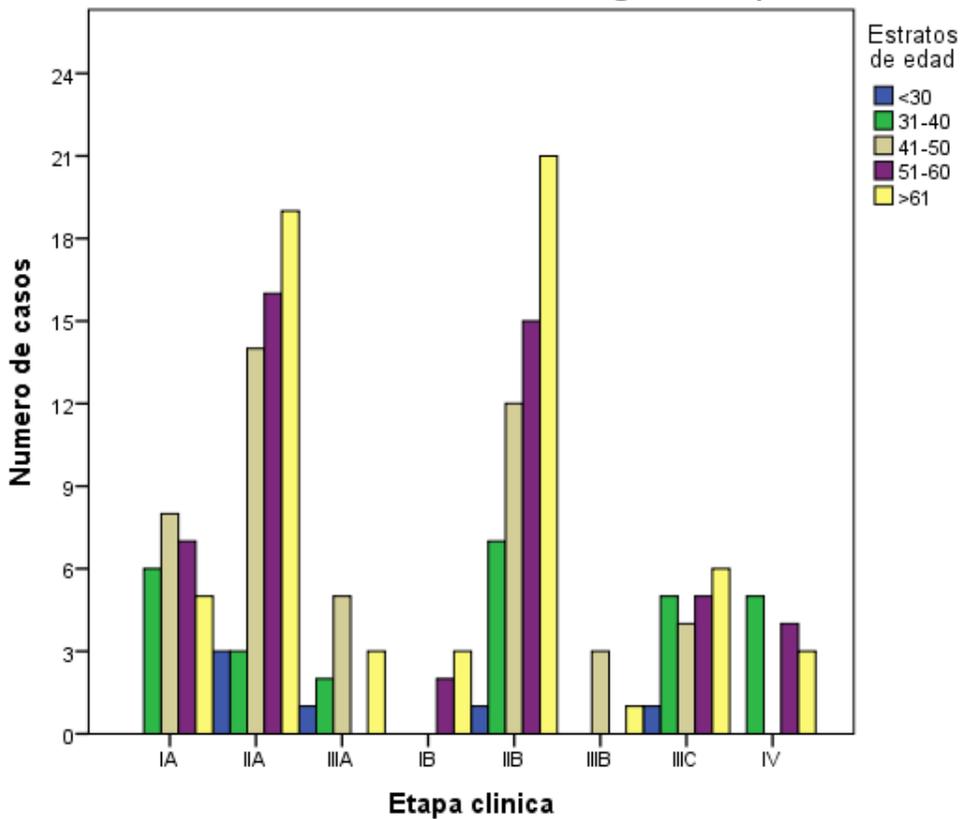
La distribución de las etapas clínicas del cancer de mama (Tabla 0) del cancer de mama, en relación al grupo etario se muestran en la Tabla 4 y Figura 3. Se observa una mayor tendencia de diagnóstico en estadios IIA-IIB.

Tabla 4. Distribución etapas clínicas en relación con el estrato de edad (años).

	<b>&lt;30 n=6</b>	<b>31-40 n=28</b>	<b>41-50 n=46</b>	<b>51-60 n=49</b>	<b>&gt;61 n=61</b>	<b>Total n=190</b>
<b>IA</b>	0	6 (23)	8 (31)	7 (27)	5 (19)	26
<b>IB</b>	0	0	0	2 (40)	3 (60)	5
<b>IIA</b>	3 (5)	3 (5)	14 (25)	16 (29)	19 (35)	55
<b>IIB</b>	1 (2)	7 (12.5)	12 (21)	15 (27)	21 (38)	56
<b>IIIA</b>	1 (9)	2 (18)	5 (45)	0	3 (27)	11
<b>IIIB</b>	0	0	3 (75)	0	1 (25)	4
<b>IIIC</b>	1 (5)	5 (24)	4 (19)	5 (24)	6 (29)	21
<b>IV</b>	0	5 (42)	0	4 (33)	3 (25)	12

Figura 3.

Frecuencia de etapas clinicas por estratos de edad en pacientes con cancer de mama al momento de ingreso hospitalario



Se encontró una ausencia de comorbilidades en el 64% (121 pacientes) en población, documentando al tabaquismo como el factor mas frecuente entre los diferentes estadios clínicos. La distribución de etapas clínicas de acuerdo con las comorbilidades se muestra en Tabla 5 y figura 4 y 5.

**Tabla 5. Frecuencia del tipo de comorbilidad asociada a la etapa clínica del cáncer de mama.**

Comorbilidad	Etapa clínica								Total
	IA N=26	IIA N=55	IIIA N=11	IB N=5	IIB N=56	IIIB N=4	IIIC N=21	IV N=12	
<b>Sin comorbilidades</b>	19 (73)	34(62)	6 (55)	3 (60)	35(53)	3(75)	13(62)	8(67)	121
<b>Tabaquismo</b>	2(8)	8(15)	2(18)	1(20)	6(11)	0	2(10)	0	21
<b>HAS</b>	0	4 (7.5)	1(9)	0	5(9)	1 (25)	0	2 (17)	13
<b>DM</b>	0	1(2)	0	0	6 (11)	0	2(10)	0	9
<b>HAS+DM+DL+TAB</b>	0	2(4)	0	0	0	0	1 (5)	0	3
<b>DL+TAB</b>	0	1(2)	0	0	1 (2)	0	0	0	2
<b>DM+DL</b>	1(4)	0	0	0	0	0	0	0	1
<b>DM+DL+TAB+CAD</b>	0	0	0	0	1(2)	0	0	0	1
<b>HAS+DL+TAB</b>	1(4)	3(5)	0	0	0	0	0	0	4
<b>HAS+TAB</b>	1 (4)	1(2)	0	0	0	0	1 (5)	0	3
<b>HAS+DM+DL</b>	1(4)	0	1(9)	0	1 (2)	0	0	0	3
<b>DM+DL+TAB</b>	1(4)	1(2)	0	0	0	0	0	1(8)	3
<b>HAS+DM+TAB</b>	0	0	1(9)	0	0	0	0	1(8)	2
<b>HAS+DM</b>	0	0	0	1(20)	0	0	0	0	1
<b>HAS+DL</b>	0	0	0	0	1 (2)	0	2(10)	0	3

HAS =hipertensión arterial sistémica, DM= Diabetes Mellitus, DL= Dislipidemia, TAB= Tabaquismo, CAD= Enfermedad arterial coronaria

Figura 4.

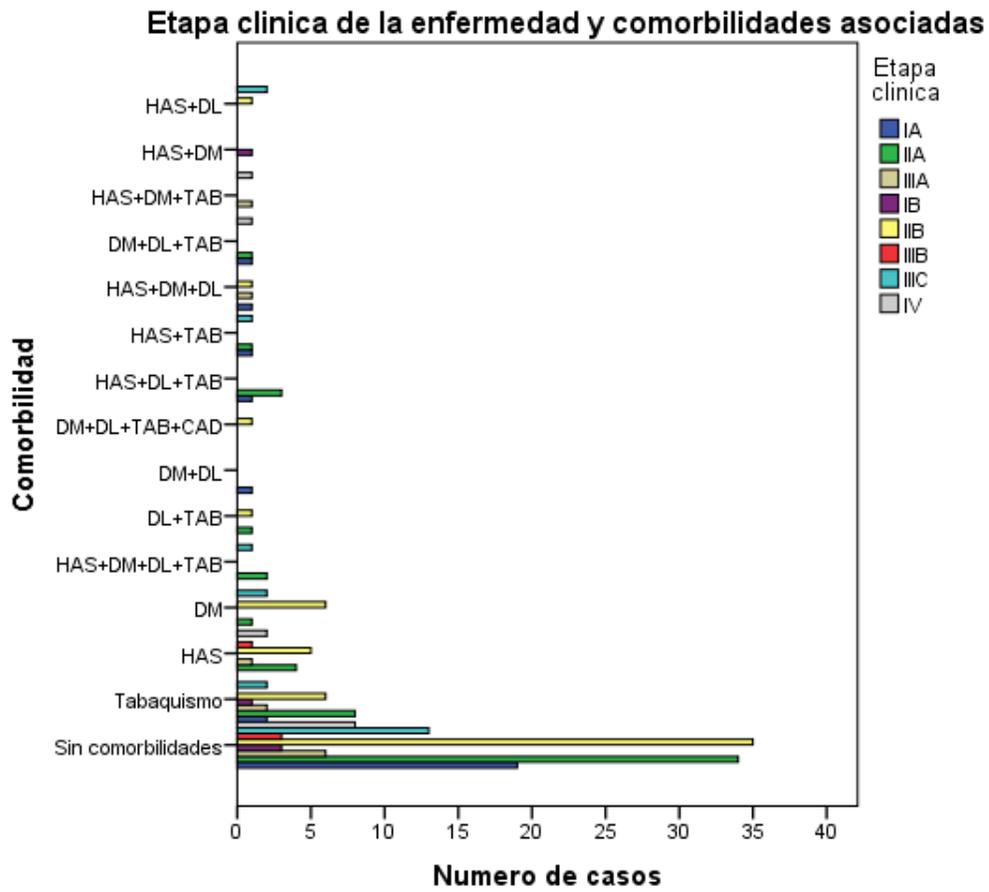
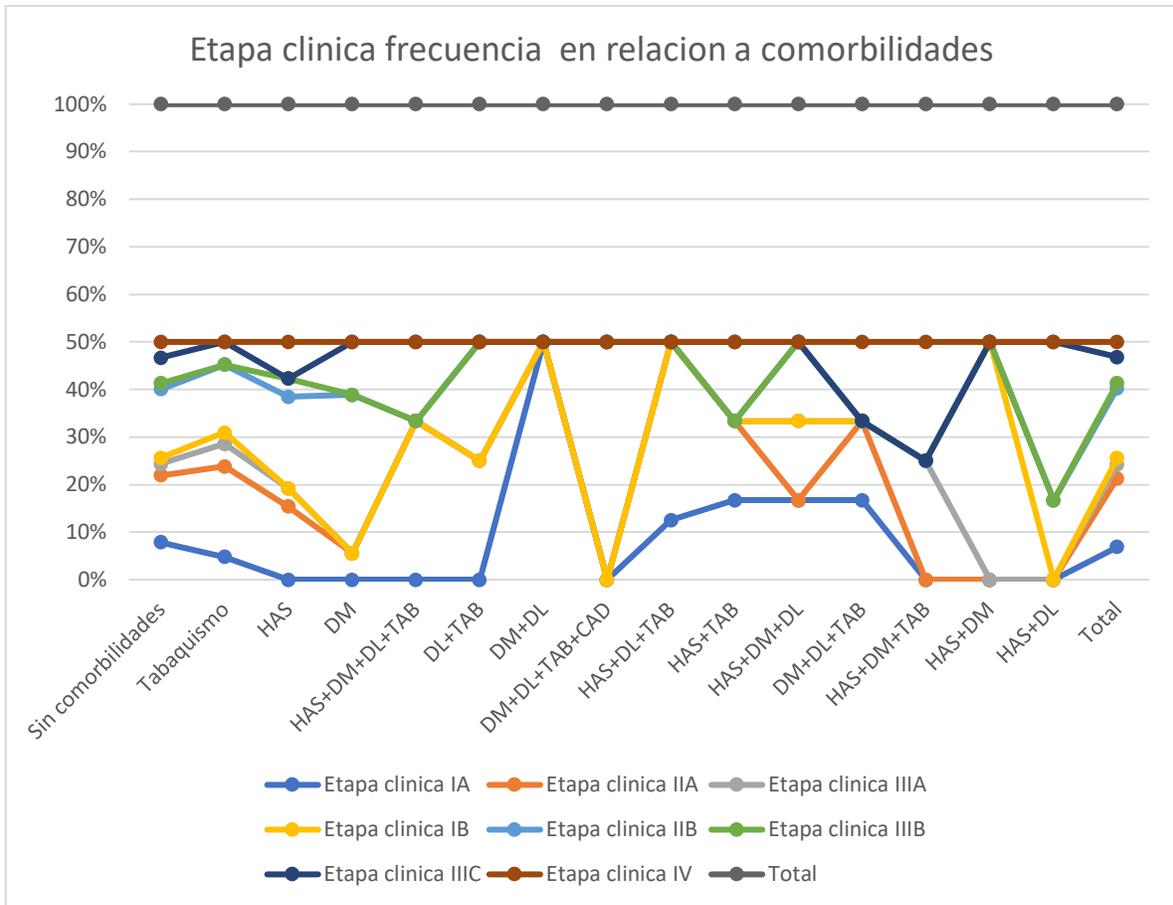


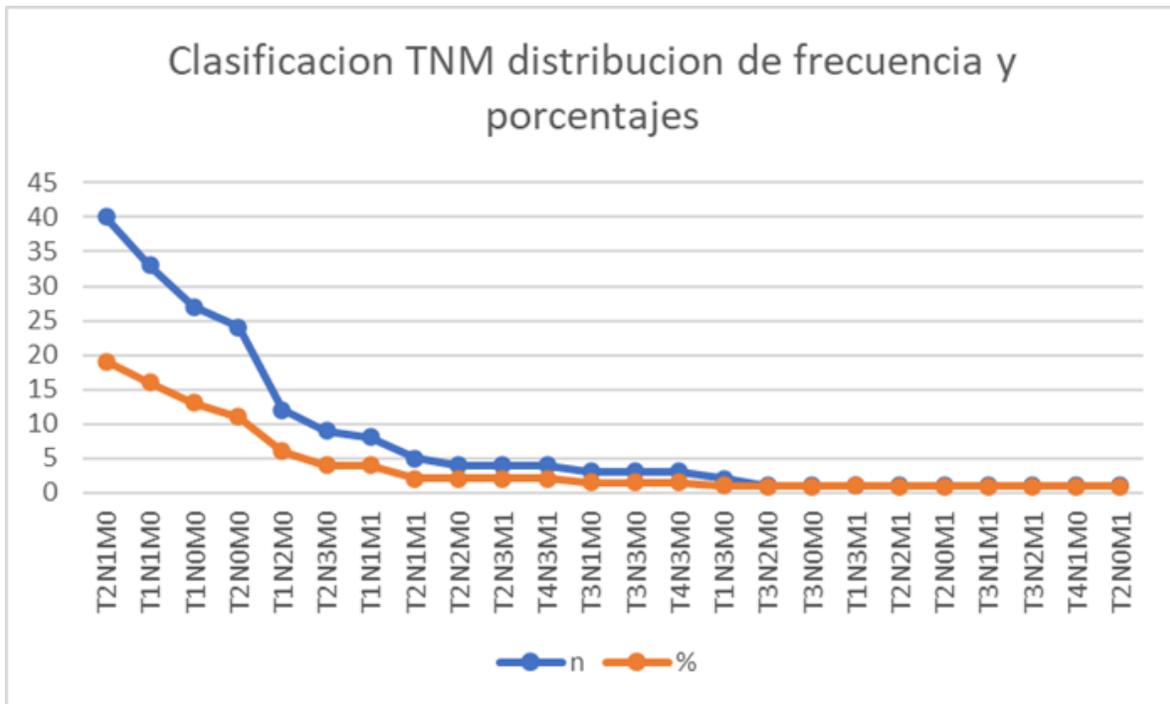
Figura 5.



Tomando en cuenta el estadio clínico y clasificación TNM (tabla 0) se observa una tendencia al diagnóstico de cáncer de mama a tumores localizados con o sin propagación a ganglios linfáticos, pero sin lesiones a distancia. La Tabla 6 y figura 6 muestra la distribución y frecuencias de casos con la clasificación TNM de Cáncer de mama en esta serie estudiada.

<b>Tabla 6. Frecuencia de la clasificación TNM en pacientes con cáncer de mama</b>		
<b>T2N1M0</b>	40	(21)
<b>T1N1M0</b>	33	(17)
<b>T1N0M0</b>	27	(14)
<b>T2N0M0</b>	24	(13)
<b>T1N2M0</b>	12	(6)
<b>T2N3M0</b>	9	(5)
<b>T1N1M1</b>	8	(4)
<b>T2N1M1</b>	5	(3)
<b>T2N2M0</b>	4	(2)
<b>T2N3M1</b>	4	(2)
<b>T4N3M1</b>	4	(2)
<b>T3N1M0</b>	3	(1.5)
<b>T3N3M0</b>	3	(1.5)
<b>T4N3M0</b>	3	(1.5)
<b>T1N3M0</b>	2	(1)
<b>T3N2M0</b>	1	(0.05)
<b>T3N0M0</b>	1	(0.05)
<b>T1N3M1</b>	1	0.05)
<b>T2N2M1</b>	1	(0.05)
<b>T2N0M1</b>	1	(0.05)
<b>T3N1M1</b>	1	(0.05)
<b>T3N2M1</b>	1	(0.05)
<b>T4N1M0</b>	1	(0.05)
<b>T2N0M1</b>	1	(0.05)
<b>Total</b>	190	(100)

Figura 6.



Al realizar el análisis de la positividad de receptores hormonales o HER2, se reporta que 114 (60%) HER2/NEU fueron positivos, de los cuales la distribución de recurrencia y etapas clínicas se muestran en tabla 7. La mediana de la positividad de receptor de progesterona fue de 40% y de receptores de estrógenos del 70%. En cuanto al Ki67, marcador de recurrencia, la mediana fue del 30%, sin encontrar diferencia significativa dentro del grupo con positividad del receptor HER2.

<b>Tabla 7.- Estudio histopatológico y análisis de medianas y porcentajes de variables oncológicas y de comorbilidad.</b>				
	Total n=190	HER2/NEU		p
		Negativos n=76	Positivos n=114	
<b>Receptores de progesterona</b>	40% (0-100%)	48% (0-100%)	35% (0-100%)	0.14
<b>Receptores de estrógenos</b>	70% (0-100%)	80% (0-100%)	58% (0.100%)	<b>0.02</b>
<b>Ki67</b>	30% (0-80%)	30% (5-80%)	33%(0-80%)	<b>0.24</b>
<b>Recurrentes</b>	47(25)	19 (25)	28 (25)	NS
<b>metastásicos</b>	37 (19)	16 (21)	21 (18)	NS
<b>Otros tumores</b>	6 (3)	2 (3)	4 (4)	NS
<b>Etapas clínicas</b>				
<b>IA</b>	26 (14)	11 (15)	15 (13)	NS
<b>IIA</b>	55 (29)	22 (29)	33 (29)	NS
<b>IIIA</b>	11 (6)	8 (11)	3 (3)	0.02
<b>IB</b>	5 (3)	2 (3)	3 (3)	NS
<b>IIB</b>	56 (29)	19 (25)	37 (32)	NS
<b>IIIB</b>	4 (2)	4 (5)	0	0.02
<b>IIIC</b>	21 (11)	7 (9)	14 (12)	NS
<b>IV</b>	12 (6)	3 (4)	9 (8)	NS
<b>HAS</b>	33 (17)	15 (20)	18 (16)	NS
<b>DM</b>	16 (8)	9 (11)	7 (6)	NS
<b>Dislipidemia</b>	21 (11)	11 (14)	10 (9)	NS

<b>Tabaquismo</b>	42 (22)	14 (18)	28 (25)	NS
<b>Enfermedad A coronaria</b>	4 (2)	2 (3)	2 (2)	NS

Tomando en cuenta la definición de IC-OS 2020, la prevalencia de disfunción cardiaca en este estudio fue de 17 % (32 pacientes). En la tabla 8 se muestra la distribución de los pacientes con o sin disfunción cardiaca en relación a la recurrencia y estadio clínico. En todas las etapas clínicas se encontró presencia de disfunción cardiaca, no exentando a las etapas tempranas, cuya prevalencia aumenta con la gravedad de la etapa, no existiendo diferencia entre ellas con excepción en la etapa IIIA y aunque no hay diferencias estadísticas en las otras etapas mas avanzadas se aprecia que la prevalencia de disfunción se incrementa con la gravedad.

**Tabla 8- Frecuencia de disfunción cardiaca y frecuencia de características histológicas y etapa clínica de pacientes con cáncer de mama**

	Total n=190	Sin disfunción n=158	Con disfunción n=32	p
<b>HER/NEU negativo</b>	76 (40)	69 (44)	7 (22)	0.03
<b>HER/NEU positivo</b>	114 (60)	89 (56)	25 (22)	0.03
<b>Recurrentes</b>	47 (25)	34 (22)	13 (43)	0.07
<b>Metastásico</b>	37 (19)	25 (16)	12 (38)	0.001
<b>Etapla clínica</b>				
<b>IA</b>	26 (14)	24 (15)	2 (6)	NS
<b>IB</b>	5	4 (3)	1 (3)	NS
<b>IIA</b>	55 (299)	49 (31)	6 (19)	NS
<b>IIB</b>	56	45 (28)	11 (34)	NS
<b>IIIA</b>	11	8 (5)	3 (9)	0.01

IIIB	4	4 (3)	0	NS
IIIC	21	16 (9)	5 (16)	NS
IV	12	8 (5)	4 (13)	NS

La tabla 9 muestra que en el total de 32 pacientes que presentaron disfunción cardíaca fueron HER2 positivos 25/32 (78%) recibieron medicamentos inhibidores de HER2 y un 22% no lo recibieron porque fueron HER2 negativos. Se muestran también que el total de 58 pacientes que recibieron antraciclinas, de los cuales la mediana de tratamiento en todos ellos fue de 384 mg /m<sup>2</sup> (50 a 528 mgs/m<sup>2</sup>). La dosis de acuerdo en sujetos con disfunción cardíaca se muestra con un discreto incremento sin embargo esto no mostro significancia estadística porque requiere para este apartado un tamaño de muestra mayor calculado para este objetivo.

Las frecuencias del tratamiento recibidas en cada condición terapéutica y el desglose específico global de todo el tratamiento sumatorio que recibieron quimioterapia las pacientes con cáncer de mama.

	Total n=190	Sin disfunción n=158	Con disfunción n=32	p
<b>Dosis acumulada</b>	384 (50-528)	398 (96-420)	382 (50-528)	NS
<b>Antraciclina</b>	58 (31)	51 (32)	7 (22)	NS
<b>HER2 en negativos</b>	77	70 (44)	7 (22)	0.01
<b>HER2 en positivos</b>	113 (59)	88 (56)	25 (78)	0.01
<b>Antraciclina/HER2</b>	12 (6)	10 (6)	2 (6)	NS
<b>Taxano</b>	190 (100)	125 (79)	27 (84)	NS
<b>QT global</b>				
<b>HER+Tax</b>	68 (36)	49 (31)	19 (59)	0.004
<b>HER2</b>	23 (12)	20 (16)	3 (16)	NS
<b>Antraciclina+Tax+CFM</b>	21(11)	20 (13)	1 (3)	NS
<b>Antraciclina+Tax</b>	17 (9)	14 (9)	3 (9)	NS
<b>Antraciclina+HER2+Tax+CFM</b>	8 (4)	7 (4.4)	1 (3)	NS
<b>Antraciclina+CFM</b>	4 (2)	4 (2.5)	0	NS
<b>Antraciclina+HER2+Tax+Car</b>	4 (2)	3 (2)	1 (3)	NS
<b>Antraciclina+Car</b>	1 (0.5)	1 (0.6)	0	NS
<b>Antraciclina+HER2</b>	1 (0.5)	1 (0.6)	0	NS

<b>Antraciclina+HER2+Tax</b>	2 (1)	1 (0.6)	1 (3)	NS
<b>Antraciclina</b>	1(0.5)	0	1 (3)	NS
<b>Tax+CFM</b>	16 (8)	15 (9)	1 (3)	<b>NS</b>
<b>Taxano</b>	7 (3.6)	6 (4)	1 (3)	NS
<b>Tax+Capecitabina</b>	1 (0.5)	1 (0.6)	0	NS
<b>Taxano+ Car</b>	0 (0.5)	1 (0.6)	0	NS
<b>HER2+Tax+Car</b>	6 (3)	6 (4)	0	NS
<b>HER2+Tax+CFM</b>	2 (1)	2 (1.2)	0	NS
<b>HER2+Tax+Car+Gemcitabina</b>	2 (1)	2(1.2)	0	NS
<b>HER2+CFM</b>	1 (0.5)	1 (0.6)	0	NS
<b>CFM</b>	2 (1)	2 (1.2)	0	NS
<b>Gemcitabina+ Car</b>	1 (0.5)	1 (0.6)	0	NS
<b>Abemacilib</b>	1 (0.5)	1 (0.6)	0	NS

Negativos o positivos a HER2/NEU, Tax= Taxano, CFM= Ciclofosfamida, Car= Carboplatino

En un subgrupo de 40 pacientes con cáncer de mama que recibían tratamiento con quimioterapia se pudo realizar el seguimiento ecocardiográfico donde se muestran los parámetros de FEVI (Figura 7). En el Strain global longitudinal se aprecia el cambio entre primer estudio ecocardiográfico y el segundo con diferencias estadísticas significativas ( $p=0.002$ ) y entre el eco basal y el segundo estudio ecocardiográfico en la (Figura 8).

Figura 7.

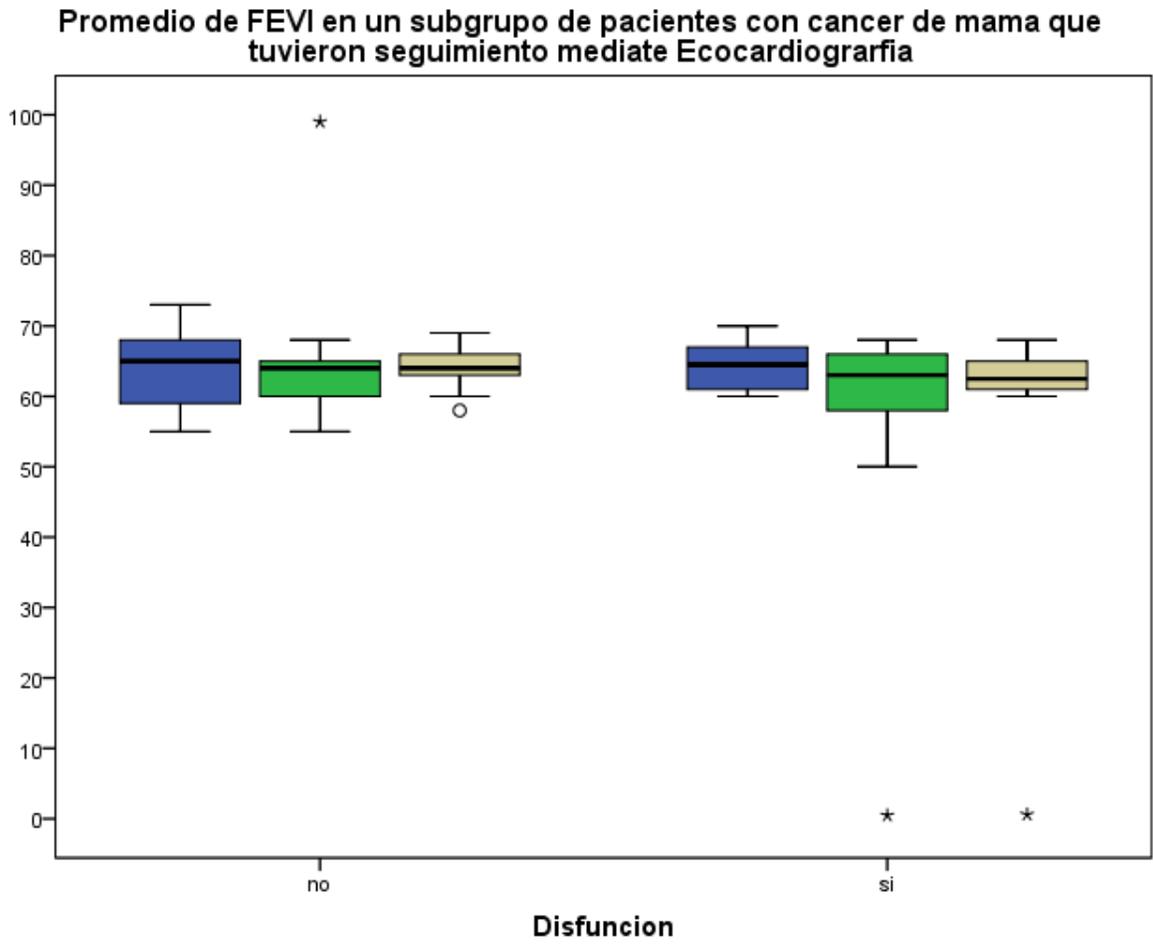
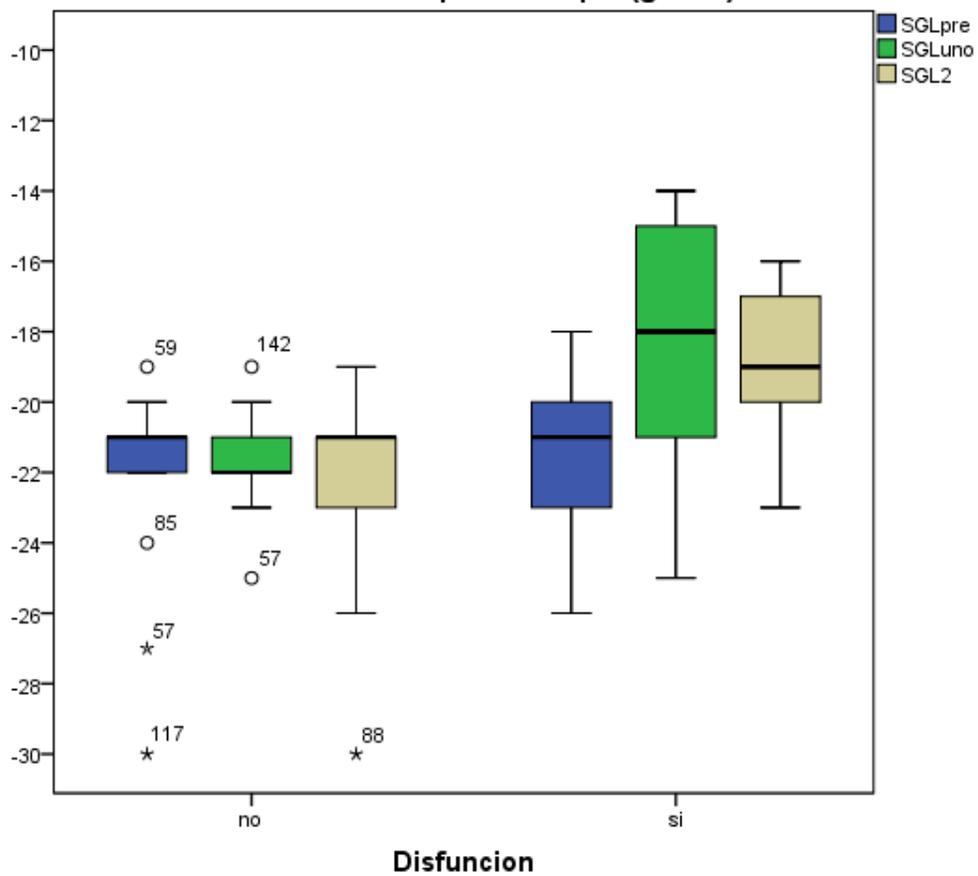


Figura 8.

**El Strain global longitudinal fue menor en pacientes con disfunción posterior a quimioterapia (global)**



Estadísticos que muestran el cambio entre el SGL basal y el primer estudio ecocardiográfico posterior a quimioterapia ( $p=0.002$ ) y entre el basal y el segundo estudio ecocardiográfico ( $p=0.03$ ).

### Basal vs Primer estudio posterior a quimioterapia

Estadísticas de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
Par 1	SGLbasal	-22.02	48	2.505	.362
	SGL 1er eco	-20.33	48	3.110	.449

Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	SGLpre - SGLuno	-1.688	3.520	.508	-2.710	-.665	-3.322	47	.002

### Basal vs segundo estudio posterior a quimioterapia

Estadísticas de muestras relacionadas

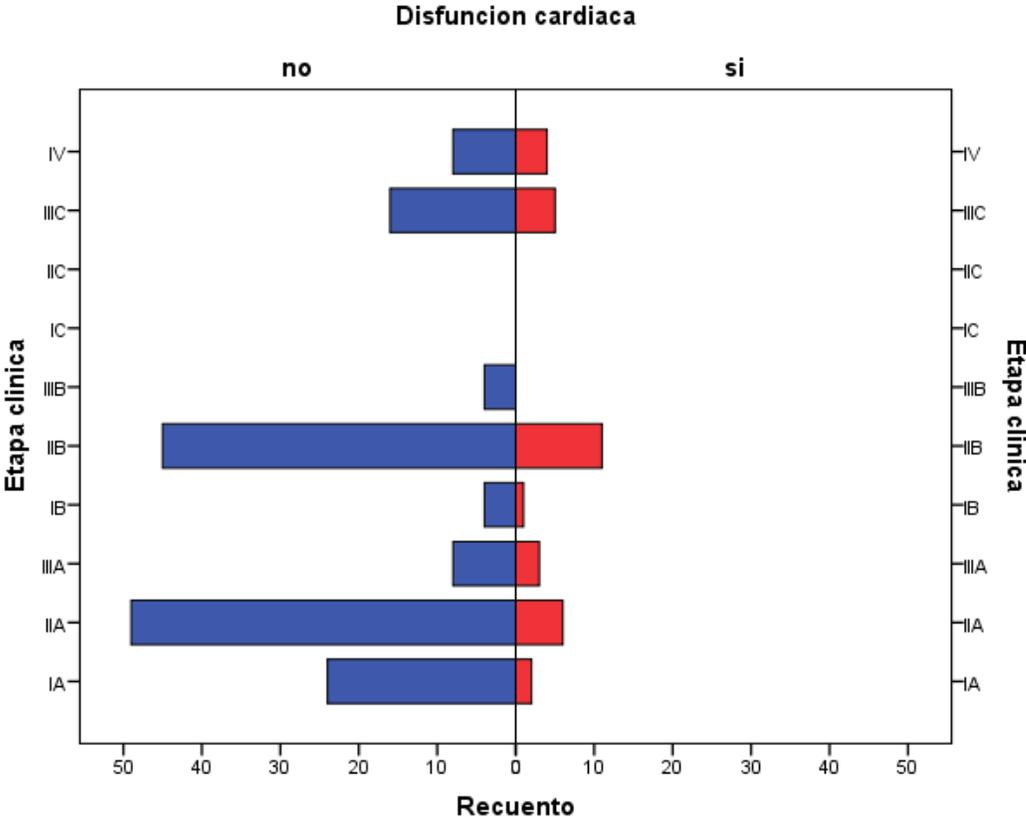
		Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
Par 1	SGL basal	-21.77	31	2.578	.463
	SGL 2º estudio postqr	-20.35	31	2.893	.520

Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	SGLpre basal - SGL2o	-1.419	3.510	.630	-2.707	-.132	-2.252	30	.032

La prevalencia de disfunción cardiaca de acuerdo con el tipo de Etapa clínica se mostró en Tabla 8. La distribución se muestra en la Figura 9.

Figura 9.



La figura 10 y 11 se muestra la distribución del tipo de terapia entre pacientes con disfunción y sin disfunción.

Figura 10.

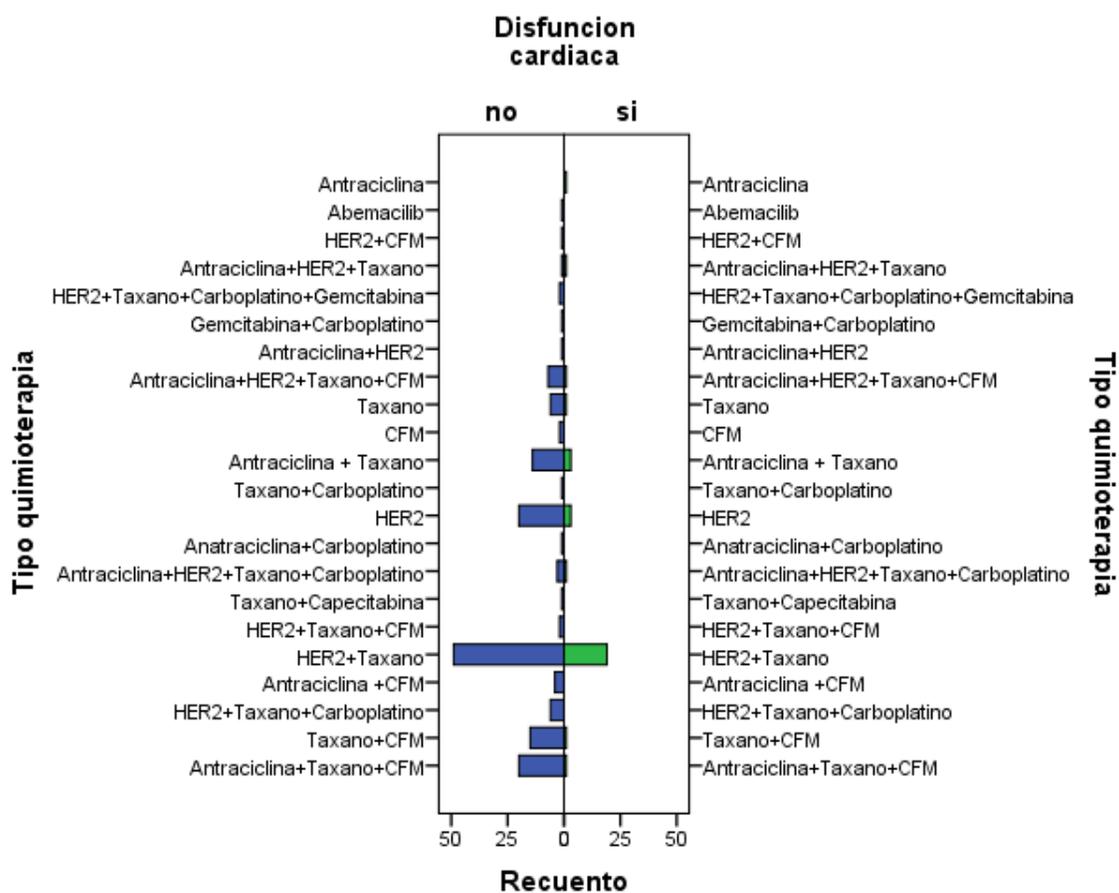
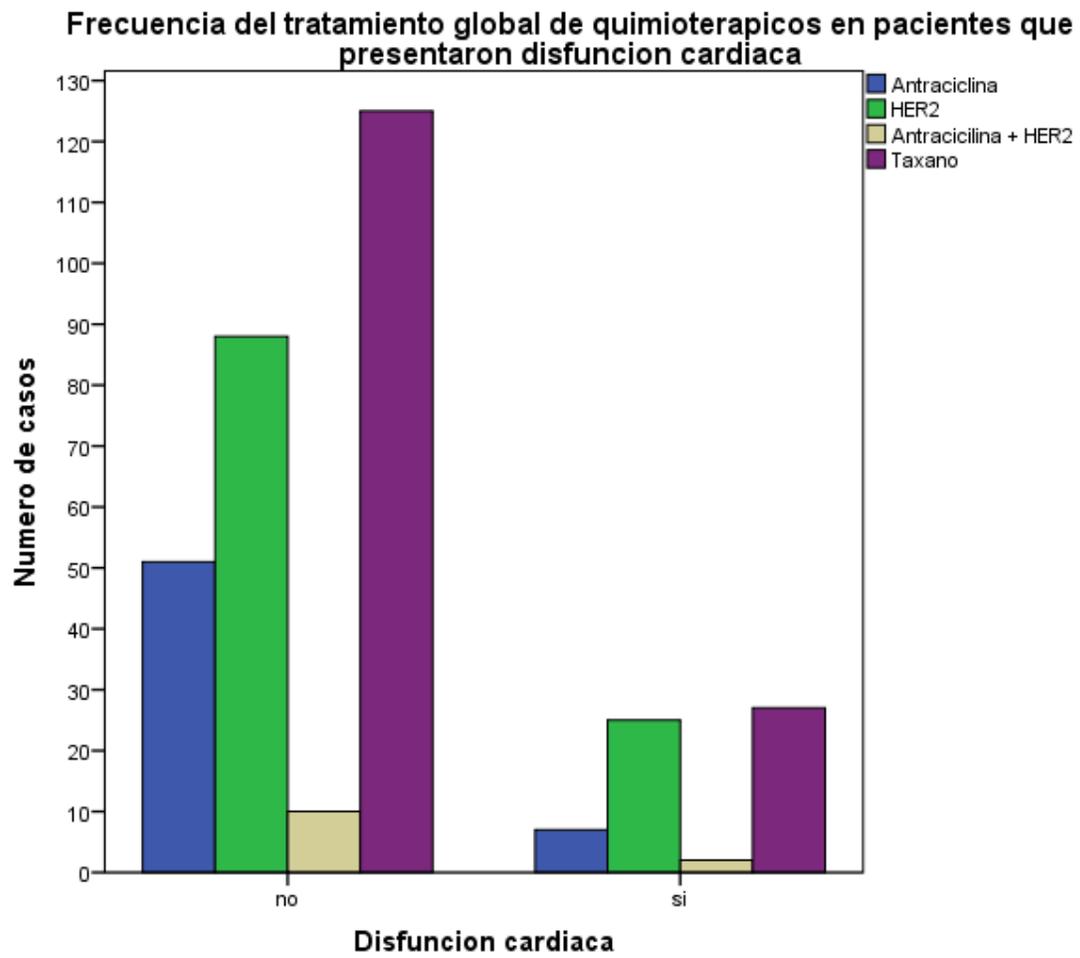


Figura 11.



## DISCUSIÓN

La cardiotoxicidad se define como el conjunto de efectos adversos mayores de la administración de quimioterapia al paciente oncológico, siendo una de las complicaciones más frecuentes, y que ha generado mayor atención, la disfunción ventricular, con un incremento en el reporte de enfermedad cardiovascular en el paciente oncológico durante y posterior al tratamiento dirigido (25). En el contexto de los pacientes tratados con antraciclinas y trastuzumab el presentar una FEVI en rango bajo normal o un SGL limítrofe aumenta el riesgo de presentar disfunción ventricular secundaria. De tal manera que el diagnóstico oportuno y la instauración de tratamiento cardioprotector incrementa la probabilidad de recuperar la función miocárdica (26).

En este estudio retrospectivo con una población de 190 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron tratamiento quimioterapéutico, de acuerdo con la definición de cardiotoxicidad del consenso IC-OS 2020, se encontró que el 17% (32 pacientes) presentaron disfunción ventricular relacionada a la terapia contra el cáncer durante su seguimiento oncológico, siendo equivalente al reportado en la literatura (21).

El medicamento Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal con actividad inhibitoria del receptor HER2, por lo que su uso ha resultado mejorar el pronóstico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con positividad a estos receptores, permitiendo un incremento de la sobrevida tanto en los estadios tempranos como en la enfermedad avanzada y metastásica (24). Sin embargo, diferentes estudios han reportado una incidencia de disfunción ventricular relacionada a dichos fármacos hasta en un 15-20%, mientras que la incidencia de insuficiencia cardíaca es de 5% (21). En nuestro estudio se encontró que de los 32 pacientes que tuvieron disfunción ventricular, el 78% (25 pacientes) recibieron terapia anti HER2neu, es decir el 22% de los pacientes con positividad de dicho receptor en el reporte

histopatológico. Por otro lado, el no encontrar diferencia significativa entre los pacientes que recibieron trastuzumab probablemente se relacione a las nuevas terapias conjugadas con inhibidor HER2 (23).

Las antraciclinas pueden inducir remodelado cardiaco progresivo secundario al daño del miocito, sin embargo, debido a la alta eficacia que tienen en el tratamiento del cáncer de mama, evitar su uso debido al efecto cardiovascular puede impactar en un peor pronóstico en dicha enfermedad. La doxorrubicina se ha asociado con una incidencia del 3-5% de insuficiencia cardiaca congestiva con una dosis acumulada de 400mg/m<sup>2</sup>, reportando un riesgo exponencial con el aumento de dosis a 18-48% con 700mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, la susceptibilidad de presentar cardiotoxicidad es variable pudiendo ocurrir desde la primera dosificación. El efecto cardiovascular puede ser agudo, temprano o tardío. Se ha reportado una incidencia del 9% de cardiotoxicidad posterior al uso de antraciclinas, siendo el 98% de estas dentro del primer año de tratamiento y con un curso clínico inicial asintomático (21). En el caso de nuestro estudio, si bien las dosis totales se encontraron cerca de la descrita para riesgo de disfunción, el no encontrar efecto de cardiotoxicidad tras su administración probablemente se deba a la falta de solicitud de estudios cardiovasculares que identificaran el daño miocárdico o bien la necesidad de mayor tiempo de seguimiento.

Los factores de riesgo asociados a cardiotoxicidad secundaria a antraciclinas es la dosis acumulada, el régimen de infusión y aumento en la susceptibilidad, es decir la presencia de enfermedades cardiacas como la hipertensión arterial sistémica, uso concomitante de otras quimioterapias, radioterapia y edad mayor a 65 años. Mientras que para los inhibidores de HER2 es la exposición previa a antraciclinas, tiempo corto entre antraciclinas y trastuzumab, FEVI baja, edad >65 años y obesidad (25). En nuestro análisis es de destacar que el 64% de la población

estudiada no contaba con comorbilidades, probable en relación con la edad promedio de diagnóstico, la cual fue de 54 años. Por otro lado, aunque la presencia de disfunción no se relacionó con un estadio clínico oncológico predominante, se observa como desde las etapas tempranas de la enfermedad (IA-IIIB) existen datos de disfunción cardíaca subclínica, y quizá un probable riesgo independiente la gravedad del padecimiento base, correlacionando con la administración de inhibidores de HER2, los cuales se indican en estadios avanzados de la enfermedad (24).

Actualmente se recomienda realizar una evaluación imagenológica funcional basal a todos los pacientes que van a recibir antraciclinas, y en caso de requerimiento de regímenes de dosis elevadas o pacientes de alto riesgo, se debe realizar también una evaluación temprana a los 240mg/m<sup>2</sup> de dosis total administrada, así como la medición rutinaria de biomarcadores cardíacos basales y posterior a cada ciclo con antraciclinas. De igual manera, en el caso de esquemas que incluyen inhibidores de HER2 se recomienda evaluación basal y de manera trimestral con imagen y biomarcador desde el inicio hasta el final del tratamiento, y con ello determinar la necesidad de administración de cualquiera de los dos fármacos o bien iniciar tratamiento cardioprotector (21). Sin embargo, dentro de nuestra población estudiada, de los 190 pacientes, solamente 40 mujeres (21%) tuvo un adecuado seguimiento con algún estudio de imagen, condicionando una limitada detección de probable disfunción cardíaca y por ende un riesgo mayor de incremento en la morbilidad cardiovascular a largo plazo.

Debido a la escasa solicitud de biomarcadores cardíacos durante la administración de ciclos quimioterapéuticos en nuestra población, éste estudio no valoró la relación entre la disfunción cardíaca y los valores de troponina o NTproBNP. Sin embargo, en la literatura se ha reportado que la elevación de troponinas en pacientes que están recibiendo antraciclinas o trastuzumab predice el riesgo de desarrollar

disfunción subsecuente. En un estudio la evaluación combinada con troponina y SGL tuvo una sensibilidad de 93% y VPN de 91% de predicción de cardiotoxicidad (22).

## CONCLUSIONES

Las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama, presentan muchos desafíos, incluidos el riesgo de recurrencia del cáncer así como la gran variedad de complicaciones cardiovasculares derivadas del tratamiento, lo cual les condiciona una gran morbilidad.

Con el actual incremento de la sobrevida del paciente oncológico y del conocimiento de los potenciales efectos cardiovasculares de los fármacos oncológicos, se puede ofrecer un aumento aún mayor de calidad de vida y sobrevida cuando se instaura una vigilancia estrecha durante el proceso neoplásico. Es por ello que de acuerdo a diferentes consensos se ha establecido la importancia de la formación de un equipo multidisciplinario especializado que brinde una evaluación continua, coordinada y costo efectivo, con la finalidad de prevenir, detectar, monitorizar y tratar los efectos relacionados a toxicidad por la terapia oncológica.

Con los resultados del estudio, se identifica una deficiencia en la evaluación y seguimiento del paciente oncológico, por lo que considerando que el Centro Médico ABC, es un centro hospitalario que cuenta con población, infraestructura y personal óptimo, se recomienda establecer un algoritmo diagnóstico terapéutico que involucre al personal de oncología y cardiología, centrado en los siguientes puntos:

1. Evaluación cardiológica clínica e imagenológica basal, con la finalidad de establecer el riesgo cardiovascular e identificar las características estructurales y funcionales miocárdicas.
2. Iniciar tratamiento cardioprotector de acuerdo con el riesgo cardiovascular.

3. Toma de biomarcadores cardiacos posteriores a cada ciclo de quimioterapia que incluya antraciclinas en su esquema.
4. Seguimiento trimestral clínico, paraclínico y ecocardiográfico, procurando que éste último se realice siempre por el mismo especialista y equipo ecocardiográfico para disminuir el sesgo de variabilidad Inter observador.
5. Establecimiento de tratamiento cardioprotector, de acuerdo con lo establecido a los diferentes consensos, en caso de identificar datos de disfunción subclínica o clínica.
6. Comunicación efectiva entre cardiología y oncología en el seguimiento del paciente.

Con la creación de una estrategia de trabajo para el diagnóstico y tratamiento oportuno del paciente oncológico con potencial riesgo de presentar cardiotoxicidad secundaria, se estará fomentando una atención de calidad y excelencia que permita disminuir la morbimortalidad de éstos pacientes, siguiendo los lineamientos y cumplimiento de la misión, visión y valores del Centro Médico ABC.

Cronograma de actividades

Actividad	Meses 2022				
	Abril/Mayo		Junio	Julio	Agosto
Creación de protocolo					
Recolección de datos					
Codificación base de datos					
Análisis estadístico					
Redacción manuscrito					
Presentación de resultados					

**Tabla 0. Etapas clínicas del cáncer de mama**

Etapas clínicas del cáncer de mama		
Etapa 0	Tis N0 M0	<p>Se considera carcinoma ductal in situ (DCIS), un precáncer de seno. Muchos consideran al DCIS la forma más temprana del cáncer de seno. En el DCIS, las células cancerosas continúan localizadas en el interior de un conducto y no han invadido más profundamente el tejido adiposo circundante del seno.</p> <p>El carcinoma lobulillar in situ (LCIS) algunas veces se clasifica también como cáncer de seno en etapa 0, pero la mayoría de los oncólogos no creen que sea un verdadero cáncer o precáncer.</p> <p>La enfermedad de Paget del pezón (sin una masa tumoral subyacente) también es etapa 0.</p> <p>En todos los casos, el cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos ni a áreas distantes.</p>
Etapa IA	T1, N0, M0	El tumor mide 2 cm (aproximadamente 3/4 de pulgada) o menos (T1) de ancho, y no se ha propagado a los ganglios linfáticos (N0) ni a áreas distantes (M0).
Etapa IB	T0 o T1, N1mi, M0	El tumor mide 2 cm o menos (o no se detecta) (T0 o T1) de ancho con micro metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares (el cáncer en los ganglios linfáticos de la axila mide más de 0.2 mm de ancho y/o contiene más de 200 células, pero no mide más de 2 mm)(N1mi). El cáncer no se ha propagado a áreas distantes (M0)
Etapa IIA	T0 o T1, N1 (pero no N1mi), M0	<p>El tumor mide 2 cm o menos de ancho (o no es detectado) (T1 o T0) y cualquiera de lo siguiente está presente:</p> <p>El cáncer se propagó a entre uno y tres ganglios linfáticos axilares (debajo del brazo), y el cáncer en los ganglios linfáticos mide más de 2 mm de ancho (N1a), O</p>

		<p>Se encuentran diminutas cantidades de cáncer en los ganglios linfáticos mamaros internos (ganglios cercanos al esternón) en la biopsia de ganglio centinela (N1b),</p> <p>O</p> <p>El cáncer se propagó a entre uno y tres ganglios linfáticos axilares y a ganglios linfáticos mamaros internos (encontrados en la biopsia de ganglio centinela) (N1c).</p> <p>El cáncer no se ha propagado a áreas distantes (M0).</p>
	T2, N0, M0	<p>El tumor mide más de 2 cm, pero menos de 5 cm (alrededor de 2 pulgadas) de ancho (T2), pero no se ha propagado a los ganglios linfáticos (N0). El cáncer no se ha propagado a áreas distantes (M0).</p>
Etapa IIB	T2, N1, M0	<p>El tumor mide más de 2 cm, pero menos de 5 cm de ancho (T2). El cáncer se propagó a entre uno y tres ganglios linfáticos axilares, y/o se encuentran diminutas cantidades de cáncer en los ganglios linfáticos mamaros internos en la biopsia de ganglio centinela (N1). El cáncer no se ha propagado a sitios distantes (M0).</p>
	T3, N0, M0	<p>El tumor mide más de 5 cm de ancho, pero no ha invadido la pared torácica o la piel (T3). El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos (N0) ni a sitios distantes (M0).</p>
Etapa IIIA	T3, N1 o N2, M0	<p>El tumor mide más de 5 cm de ancho, pero no ha invadido la pared torácica ni la piel (T3). Se propagó a entre uno a nueve ganglios linfáticos axilares, o a los ganglios mamaros internos (N1o N2). El cáncer no se ha propagado a sitios distantes (M0).</p>
Etapa IIIB	T4, N0 a N2, M0	<p>El tumor ha crecido en la pared torácica o en la piel (T4), y uno de los siguientes criterios está presente:</p> <p>El cáncer no se propagó a los ganglios linfáticos (N0).</p> <p>El cáncer se propagó a entre uno y tres ganglios linfáticos axilares, y/o se encuentran diminutas cantidades de cáncer en los ganglios linfáticos mamaros internos en la biopsia de ganglio centinela (N1).</p> <p>Se propagó a entre cuatro y nueve ganglios linfáticos axilares, o el cáncer ha agrandado los ganglios linfáticos mamaros internos (N2).</p>

		<p>El cáncer no se ha propagado a sitios distantes (M0).</p> <p>El cáncer de seno inflamatorio se clasifica como T4d y está al menos en etapa IIIB. Si se ha propagado a muchos ganglios linfáticos cercanos (N3), podría estar en etapa IIIC, y si se ha propagado a ganglios linfáticos distantes o a órganos (M1) estaría en etapa IV.</p>
Etapa IIIC	Cualquier T, N3, M0	<p>El tumor es de cualquier tamaño (o no puede ser encontrado), y existe una de las siguientes situaciones:</p> <p>Propagación del cáncer a 10 o más ganglios linfáticos axilares (N3).</p> <p>Propagación del cáncer a los ganglios linfáticos debajo de la clavícula (ganglios infraclaviculares) (N3).</p> <p>Propagación del cáncer a los ganglios linfáticos sobre de la clavícula (ganglios supraclaviculares) (N3).</p> <p>El cáncer afecta a los ganglios linfáticos axilares y ha agrandado los ganglios linfáticos mamaros internos (N3).</p> <p>El cáncer se ha propagado a cuatro o más ganglios linfáticos axilares, y se encuentran diminutas cantidades de cáncer en los ganglios linfáticos mamaros internos en la biopsia de ganglio centinela (N3).</p> <p>El cáncer no se ha propagado a situ</p>
Etapa IV	Cualquier T, cualquier N, M1	<p>El cáncer puede ser de cualquier tamaño (cualquier T) y podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (cualquier N). Se ha propagado a órganos distantes o a ganglios linfáticos distantes al seno (M1). Los lugares donde el cáncer se propaga con más frecuencia son los huesos, el hígado, el cerebro o los pulmones.</p>

**Tabla 1. Gravedad de disfunción cardiaca asintomática relacionada al tratamiento contra el cáncer .**

<b>Grado</b>	<b>Descripción</b>
Grave	Caía de la FEVI a <40%
Moderada	Disminución de la FEVI a 40-49% con una variabilidad entre mediciones del 10%. Disminución discreta de la FEVI con reducción significativa del SGL con elevación de biomarcadores cardiacos.
Leve	FEVI >50% con reducción del SGL >15% en relación al basal, con incremento de biomarcadores cardiacos.

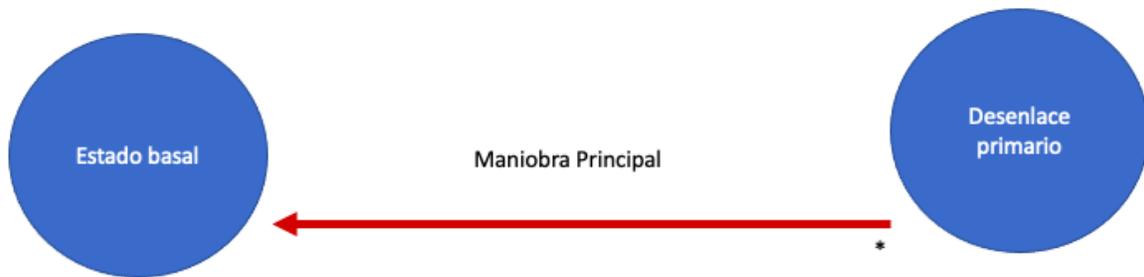
\*FEVI (Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo). SGL (strain global longitudinal). Biomarcadores cardiacos (Troponina, NTproBNP).

**Tabla 2. Gravedad de disfunción cardiaca sintomática relacionada al tratamiento contra el cáncer .**

<b>Grado</b>	<b>Descripción</b>
Grave	Requerimiento de hospitalización por falla cardíaca.
Moderada	Requerimiento de intensificación de tratamiento domiciliario con diurético y tratamiento de falla cardíaca.
Leve	*Síntomas leves de insuficiencia que no requieren de intensificación de tratamiento cardiovascular.

\*Disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, bendopnea, edema, fatiga, intolerancia para el ejercicio, dificultad para concentrarse.

Figura 1.



\* Captura realizada al haber acontecido la maniobra y el resultado.

**Estado basal:** paciente con diagnóstico cáncer de mama.

**Maniobra principal:** Administración de antraciclinas y/o inhibidores de HER2.

**Desenlace primario:** desarrollo de efectos cardiovasculares dentro de los 6 meses posteriores a la administración de terapia antineoplásica, identificados mediante datos clínicos y/o parámetros ecocardiográficos.

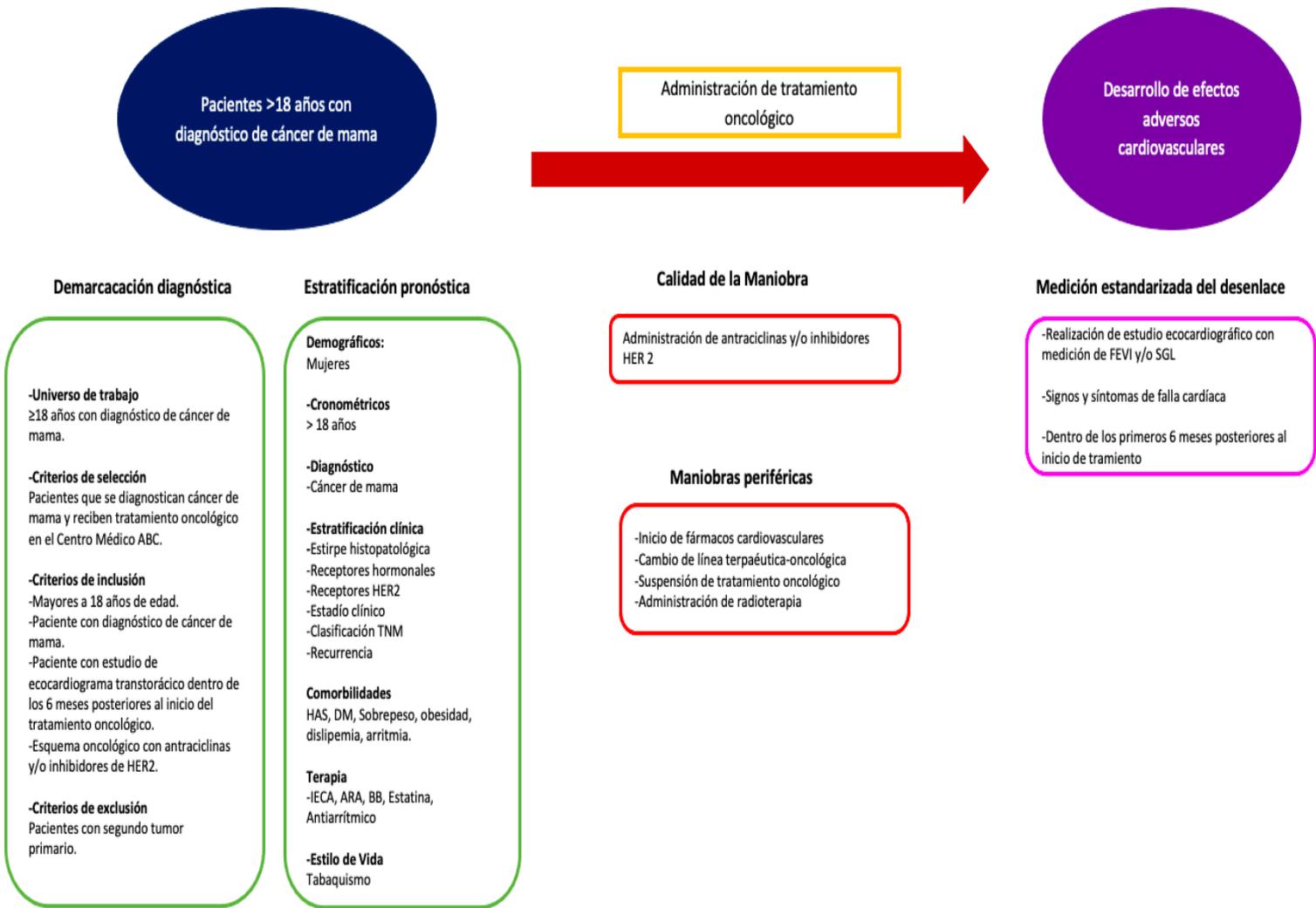


Figura 2. Modelo Arquitectónico

## Referencias

1. INEGI 2021.
2. Maffuz A., Labastida S., Espejo A., Rodríguez S., Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cirugía y cirujanos*. 2017; 85 (3): 201-207.
3. Santoro C., Esposito R., Lembo M., Sorrentino R., De Santo I., Luciano F., et al. Strain Oriented strategy for guiding cardioprotection initiation of breast cancer patients experiencing cardiac dysfunction. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2019. (20) 1345-1352.
4. Demissei B., Adusumalli S., Hubbard R., Denduluri S., Narayan V., et al. Cardiology involvement in patients with breast cancer treated with trastuzumab. *JACC: Cardio oncology*. 2020; 2 (2) 179-189.
5. Afifi A., Saad A., Al-Hussein M., Osama A., Northfelt D., et al. Causes of death after breast cancer diagnosis: A US population – based analysis. *Cancer*. 2020; 126 (7) 1559-1567.
6. Herrmann J., Lenihan D., Armerian S., Barac A., Blaes A., Cardinale D., Carver J., et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International cardio-oncology Society consensus statement. *European Heart Journal* 2022. (43) 280-299.
7. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL & Kohli M 2014 Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clinic Proceedings* 89 1287–1306.
8. Herrmann J & Lerman A 2014 An update on cardio-oncology. *Trends in Cardiovascular Medicine* 24 285–295.

9. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F, et al. 2012 Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 23. (Supplement 7) vii155–vii166.
10. Ewer MS & Ewer SM 2010 Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nature Reviews Cardiology* 7 564–575.
11. Ewer MS & Lippman SM 2005 Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *Journal of Clinical Oncology* 23 2900–2902.
12. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL & Kohli M 2014 Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clinic Proceedings* 89 1287–1306.
13. Santos A., Brezden C., Okwuosa T. Redefining heart failure in breast cancer. *JAAC: Cardio-oncology*. 2022; 4 (1) 66-68.
14. Yu A., Moskowitz C., Lee K., Yang J., Dang C., et al. Cardiotoxicity surveillance and risk of heart failure during HER2 target therapy. *JAAC: Cardio oncology*. 2020; 2 (2) 166-175.
15. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–220.
16. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131: 1981–1988.

17. Rushton M, Lima I, Tuna M et al. Impact of stopping trastuzumab in early breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112:1222–1230.
18. Copeland-Halperin RS, Al-Sadawi M, Patil S et al. Early trastuzumab interruption and recurrence-free survival in ERBB2-positive breast cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6:1971–1972.
19. Celutkiene J, Pudill R., López T., Grapsa J., Nihoyanopoulos P., Bergler J., Coehn A., et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the heart failure association, the European association of cardiovascular imaging and the Cardio-oncology council of the European society of cardiology. 2020; 22 (9), 1504-1524.
20. <http://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>
21. Zamorano J., Lancellotti P., Rodríguez D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., et al. Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under auspices of the ESC committee for practice guidelines. *ESC 2016. EHJ* 2016; 37: 2768-2801.
22. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wieggers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and bio- markers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with an- thracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5:596–603.
23. Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, Kropotova Y, Lippman M, Bishopric NH. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors,

pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188(1):21–36.

24. Omland T., Lagethon S., Gulati G. The role of cardioprotection in cancer therapy cardiotoxicity. *JACC: Cardioncology.* 2022;4:1:19-37.
25. Lyon A., Dent S., Stanway S., Earl H., Brezden C., Cohen A. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European Journal of Heart Failure.* 2020; 22: 1945-1960.
26. López-Fernández T., Martín A., Santaballa A., Montero A., García R., Mazón P. et al. Cardio Oncohematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Revista española de cardiología.* 2017;70:6: 474-486.