



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

TESIS

**EFFECTOS CARDIOTÓXICOS DEL TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER
DE MAMA HER 2 POSITIVO EN NEOADYUVANCIA
NÚMERO DE REGISTRO: R-2022-3504-028**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. ADRIANA JESSICA CASTILLO MORALES.

ASESORA

DRA. JAQUELINE AGUIRRE GÓMEZ .

CO ASESOR

DR. ALBERTO ALFONSO ÁLVAREZ PÉREZ.

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2023.



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.

**EFFECTOS CARDIOTÓXICOS DEL TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO EN NEOADYUVANCIA
NÚMERO DE REGISTRO: R-2022-3504-028**

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud

Dra. Verónica Quintana Romero
Jefa de División de Educación en Salud

Dr. Juan Antonio García Bello
Jefe de División de Investigación en Salud

Dra. Jaqueline Aguirre Gómez
Investigadora responsable y asesora de Tesis

DICTAMEN DE APROBACIÓN

28/11/22, 8:58

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3504**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 009 2018072**

FECHA **Lunes, 28 de noviembre de 2022**

Dr. Jaqueline Aguirre Gomez


PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EFFECTOS CARDIOTÓXICOS DEL TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO EN NEOADYUVANCIA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2022-3504-028

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Rosa María Arca Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Nombre:	Dra. Jaqueline Aguirre Gómez
Área de adscripción:	Servicio de Oncología Médica
Domicilio:	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900
Correo electrónico:	jaqui_agj@hotmail.com
<u>Matrícula IMSS</u>	98072072

INVESTIGADOR(ES) Y ASOCIADO(S)

1.- Nombre:	Dr. Alberto Alfonso Álvarez Pérez
Área de adscripción:	Servicio de Anestesiología
Domicilio:	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	57245900
Correo electrónico:	dr_alvarez07@live.com
<u>Matrícula IMSS</u>	97365355

2.- Nombre:	Dra. Adriana Jessica Castillo Morales
Área de adscripción:	Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" del Centro Médico Nacional "La Raza"
Domicilio:	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono:	5579229707
Correo electrónico:	jesscastillom@hotmail.com
<u>Matrícula IMSS</u>	96152386

UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO.

Unidad:	Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" del Centro Médico Nacional "La Raza"
Delegación:	Norte DF.
Dirección:	Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Ciudad:	Ciudad de México
Teléfono	(55) 5724 5900

DEDICATORIA

Me gustaría dedicar esta Tesis a toda mi familia.

Para mis padres Martha y Alfredo, por su comprensión y ayuda en momentos malos y menos malos, por sus palabras de ánimo y amor y por mostrarme que con un gran corazón y perseverancia el éxito se encuentra en nosotros mismos. Me han enseñado a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento. Me han dado todo lo que soy como persona con una gran dosis de cariño y sin pedir nunca nada a cambio.

A mi hermano Lalo que sin su rizas, su admirable compañía y su corazón lleno de diversión, pasión y extroversión no estaría en este mundo rodeada de alegría y eufórica de la dicha que me hace ser tu hermana mayor.

A mi esposo Alberto especialmente le dedico esta Tesis por su paciencia, su comprensión, su empeño, su fuerza, su amor, por ser tal y como es. Es la persona que más directamente ha sufrido las consecuencias del trabajo realizado y a quien le agradezco la dicha de ser su compañera de vida para festejar los triunfos y aprender de los errores que la vida misma nos tiene preparados, te amo.

A todos ellos, muchas gracias de todo corazón.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Jaqueline Aguirre Gómez por aceptar guiarme con su experiencia y gran profesionalismo en la realización de este trabajo así como por su paciencia y tiempo dedicado, muchas gracias.

Dr. Alberto Alfonso Álvarez Pérez por su apoyo, conocimiento y guía en el proceso para llevar a cabo la finalización exitosa de nuestro estudio.

A mis maestros quienes sin ningún otro interés más que el de la enseñanza compartieron sus conocimientos durante estos cuatro años para mi desarrollo como especialista.

A los amigos, especialmente a Nancy, que durante este pesado camino te volviste mi apoyo emocional, mi confidente y mi segunda familia, das luz al alma.

A todos los que han contribuido de diferentes maneras para mi crecimiento personal y profesional Muchas Gracias.

ÍNDICE

Apartado	Página
Resumen	10
Marco Teórico	12
Justificación	28
Planteamiento del Problema	28
Pregunta de Investigación	28
Objetivo General	29
Objetivos Específicos	29
Objetivos Secundarios	29
Hipótesis	30
Métodos	31
Criterios de Selección	31
Aspectos Estadísticos	33
Aspectos Éticos	37
Recursos Humanos, materiales, Financieros y Físicos	39
Resultados	42
Discusion	54
Conclusiones	57
Referencias Bibliográficas	58
Anexos	62

Abreviaturas.

Factor de crecimiento epidérmico del receptor humano 2 (HER2), Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI), Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional “La Raza” (UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza), Breast Cancer (BRCA), Cáncer Lobular in situ (CLIS), Imagen de Resonancia Magnética (IRM), Carcinoma ductal in situ (CDIS), Receptor de Estrógenos (RE), Receptor de Progesterona (RP), Inmunohistoquímica (IHQ), Hibridación Fluorescente in situ (Fish), Docatel, carboplatino y trastuzumab (Tch).

EFFECTOS CARDIOTÓXICOS DEL TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO EN NEOADYUVANCIA

Dra. Jaqueline Aguirre Gómez, Dr. Alberto Alfonso Álvarez Pérez, Dra. Adriana Jessica Castillo Morales.

RESUMEN

Antecedentes: En las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo el manejo de primera línea es con trastuzumab reportando efectos cardiacos, es de gran importancia el dar a conocer la presencia de cardiotoxicidad por medio de los resultados de las valoraciones de la FEVI ya que no se cuentan con registros ni reportes de dichos resultados en los últimos años en México y a nivel mundial. Lo que permitirá una temprana intervención mejorando la sobrevida global.

Objetivo: Identificar el porcentaje de pacientes femeninos con cáncer de mama Her2 positivo en una edad comprendida entre 18 y 90 años que presentan insuficiencia cardiaca secundaria al tratamiento neoadyuvante con trastuzumab por medio de la medición de la FEVI inicial y 3 meses posteriores en pacientes tratadas en La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza en el periodo de Enero del 2018 a Enero del 2020.

Material y Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, longitudinal. Se estudió la población con cáncer de mama Her2 positivo en el periodo comprendido del mes de Enero del 2018 a Enero del 2020 atendida en La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza. Se incluyó a mujeres de 18 a 90 años con cáncer de mama Her2 positivo, bajo tratamiento neoadyuvante con trastuzumab, que contó con FEVI previo inicio de tratamiento y tres meses posteriores, dadas de alta definitiva del servicio de Oncología Médica. Se recolectaron: edad, género, HER 2, tratamiento médico, factores de riesgo, insuficiencia cardiaca congestiva, fracción de eyección del ventrículo izquierdo previo a inicio de tratamiento (FEVI inicial), ciclos de tratamiento, tiempo de suspensión de tratamiento y término de tratamiento. Las variables cuantitativas se describen con medias y desviación estándar o medianas con rangos intercuartiles; y las cualitativas con frecuencias y porcentajes. Se usó paquete estadístico SPSS versión 26.

Resultados: Fueron incluidos 150 expedientes. Todas las pacientes entre 33 y 86 años. El 48% presentaban hipertensión arterial sistémica más diabetes mellitus tipo 2, el 19.3% hipertensión arterial sistémica, el 14.7% diabetes mellitus tipo 2, el 8% hipotiroidismo y el

10% no presentaron ningún factor de riesgo. El 2% desarrollaron ICC. La FEVI Inicial oscilo entre el 59% a 75%. El tiempo de suspensión del tratamiento fue de cuatro semanas en el 100% observandose una regresión de la FEVI del 100% y la finalización del mismo en el 100%.

Conclusiones: La frecuencia de insuficiencia cardiaca en el grupo estudiado es baja y corresponde a los esperado como efecto secundario del empleo del trastuzumab. Se encontró una regresión de la FEVI en toda la población estudiada.

Palbaras clave: Cáncer de mama, Her2 positivo, trastuzumab, FEVI.

MARCO TEÓRICO.

Definición de Cáncer de Mama.

Se define como la proliferación descontrolada de las células del epitelio glandular formando una masa denominada tumor, el cual puede ser benigno o maligno pudiendo diseminarse a tejidos o áreas circundantes del cuerpo. ⁽¹⁾

Epidemiología.

La OMS considera el cáncer de mama como uno de los padecimientos predominantes a nivel mundial detrás del cáncer de pulmón y representa más de dos millones de casos cada año. Es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres y en todo el mundo, las tasas más altas en América del Norte, Australia, Nueva Zelanda y en Europa occidental y septentrional y las más bajas en Asia y África subsahariana. Estas diferencias internacionales probablemente estén relacionadas con cambios sociales como resultado de la industrialización. ⁽²⁾

En México se ha reportado que el cáncer de mama en la actualidad constituye un problema prioritario de salud pública; en los últimos 30 años se ha observado una tendencia exponencial respecto a la incidencia y mortalidad, lo que también ha mostrado diferencias importantes en varias entidades federativas.

No obstante, en nuestro país han sido publicados escasos artículos científicos para reportar las características clínico patológicas de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama. Algo que ciertamente podría ser explicado por la dificultad que representa la obtención de datos de esta naturaleza, pero que son de suma importancia, entre otras cosas, para determinar el grado de avance o agresividad de la propia enfermedad, el manejo clínico y la toma de decisiones respecto a qué método de tratamiento elegir, al igual que establecer el pronóstico y posibilidades de supervivencia de las mujeres, lo cual es posible determinar mediante estudios específicos sobre el grado y variedad histológica, el estatus de los receptores hormonales, o bien, el estadio clínico al momento del diagnóstico. ^(3,4)

Las tasas de mortalidad por cáncer de mama han ido disminuyendo desde la década de 1970, debido a la mejora en la detección del cáncer de mama y a las mejoras en la terapia adyuvante.

En países con programas establecidos de detección del cáncer de mama, la mayoría de las pacientes se presentan debido a una mastografía anormal. Sin embargo, hasta el 15% de las mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama debido a la presencia de un tumor mamario que no se detecta en las mastografías y otro 30 % presenta un tumor en el intervalo entre mastografías. ^(3,4)

Factores de Riesgo para Cáncer de Mama.

El índice de casos aumenta con la edad y la mayoría se diagnostica después de los 50 años. Alteraciones genéticas en BRCA-1 y BRCA-2 representan el 5-10% de los casos. Antecedentes personales de cáncer de mama aumenta el riesgo de padecer un nuevo cáncer en la otra mama, historia familiar de Cáncer en familiares de primer grado, densidad mamaria elevada en mastografías, menarquia precoz y menopausia tardía, nuliparidad y embarazo tardío, tratamiento hormonal sustitutivo y la combinación de estrógeno con progesterona postmenopausia aumentan el riesgo de cáncer de mama. Exposición a radiación ionizante a temprana edad, el consumo de alcohol aumenta el riesgo del 7-10% por cada 10g al día en promedio, la obesidad y aumento de peso en la postmenopausia, la Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica e Hipotiroidismo. ⁽⁵⁾

Características del Cáncer de Mama

Las características clásicas de una lesión cancerosa incluyen una lesión dominante dura, inmóvil con bordes irregulares. Los signos de enfermedad locorregional más avanzada incluyen adenopatía axilar o hallazgos cutáneos como eritema, engrosamiento o formación de hundimientos en la piel suprayacente lo que sugiere cáncer de mama inflamatorio. Los síntomas del cáncer de mama metastásico dependen de los órganos afectados y los sitios más comunes son hueso, hígado y pulmones. Los hallazgos mastográficos clásicos de cáncer de mama incluyen la presencia de un tumor de mayor densidad y microcalcificaciones agrupadas. La característica más específica es un tumor espiculado de alta densidad y casi el 90% representa un cáncer invasivo. ⁽⁶⁾

Las imágenes por resonancia magnética se utilizan generalmente para evaluar a mujeres con alto riesgo de cáncer de mama. Presentando tumores con márgenes irregulares o espiculados de lesión, realce interno y heterogéneo o realce de tabiques internos. El realce con contraste también puede aumentar la sospecha de una lesión invasiva, particularmente si el realce está asociado a una lesión focal o exhibe una distribución segmentaria. ⁽⁶⁾

Hay varios tipos histológicos de carcinoma de mama que difieren en apariencia microscópica y comportamiento biológico. La mayoría de las neoplasias malignas de mama surgen de elementos epiteliales y se clasifican como carcinomas lo cuales son un grupo diverso de lesiones que difieren en apariencia microscópica y comportamiento. Los carcinomas de mama in situ son ductales o lobulillares. Esta distinción se basa principalmente en el patrón de crecimiento y las características citológicas de las lesiones, más que en su ubicación anatómica del sistema lobulillar ductal mamario. ⁽⁶⁾

Los carcinomas de mama invasivos constan de varios subtipos histológicos, los porcentajes estimados provienen de una serie basada en la población de 135,157 mujeres con cáncer de mama informadas a la base de datos de vigilancia epidemiológica y resultados finales del Instituto Nacional de Cancerología entre 2000 a 2020: ductal infiltrante: 76%, lobulillar invasor: 8%, ductal/lobulillar: 7%, mucinoso (coloide): 2.4%, tubular: 1.5%, medular: 1.2%, papilar: 1%. ⁽⁷⁾

Cabe mencionar que se descarta de la clasificación el cáncer lobular in situ (CLIS) como maligna pasando a rubro de lesión premaligna. Otros subtipos, incluidos el cáncer de mama metaplásico y el cáncer de mama micropapilar invasivo, representan menos del 5% de los casos. ⁽⁷⁾

Subtipo de acuerdo con el Consenso de Colima 2021	Aproximación por inmunohistoquímica
Luminal A	RE +, RP >20%, Ki 67 <20% GH* 1 o 2 y HER-2 –
	(HER-2 negativo)
Luminal B	RE +, HER-2 –, RP <20% o Ki 67 >20% GH* 3
	(HER-2 positivo)
	RE +, HER-2 +, RP y Ki 67 cualquier valor
HER-2	HER-2 +, RE – y RP –
Triple negativo	RE –, RP – y HER-2 –

*GH grado histológico

Fuente: Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, 2021, novena edición, pag 35. GH: Grado Histológico

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Signos y Síntomas.

Hasta el 15% de las mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama debido a la presencia de una masa mamaria que no se detecta en la mastografía (enfermedad mastográficamente oculta), y otro 30% presenta una masa mamaria en el intervalo entre mastografías de detección y las mujeres más jóvenes menores de 49 años que no se someten a mastografías de detección de rutina pueden presentar una tumor mamario o axilar con o sin cambios en la piel. Las características clásicas de una lesión cancerosa incluyen una lesión única dominante dura, inmóvil, con bordes irregulares. Sin embargo, estas características no pueden distinguir de manera confiable un tumor benigno de uno maligno.

Enfermedad localmente avanzada: incluyen adenopatías axilares (que sugiere enfermedad locorregional) o hallazgos cutáneos como eritema, engrosamiento o formación de hundimientos en la piel suprayacente (piel de naranja), lo que sugiere cáncer de mama inflamatorio. ⁽⁸⁾

Enfermedad Metastásica: Los síntomas del cáncer de mama metastásico dependen de los órganos afectados y los sitios más comunes de afectación son el hueso y pulmones. (3, 8)

Hallazgos por imagen.

Los hallazgos mastográficos clásicos de cáncer de mama incluyen la presencia de microcalcificaciones agrupadas. La característica más específica es una masa espiculada de alta densidad. La ecografía mamaria es utilizada a menudo para distinguir una lesión benigna de una maligna. Las características ecográficas de malignidad incluyen hipocogenicidad, calcificaciones internas, sombreado de una lesión más alta que ancha y márgenes espiculados, indistintos o angulares. Las imágenes por resonancia magnética (IRM) se utilizan generalmente para evaluar a mujeres con alto riesgo de cáncer de mama. Aunque casi todos los cánceres de mama invasivos mejoran en la resonancia magnética con contraste con gadolinio, la IRM no es lo suficientemente específica como para evitar la necesidad de biopsia. (9)

Importancia de los ganglios linfáticos intramamarios.

Los ganglios linfáticos intramamarios se detectan en 1 a 28% de los pacientes con cáncer de mama, los ganglios benignos a menudo se pueden distinguir de los ganglios linfáticos intramamarios metastásicos o infiltrados por su aspecto mamográfico o ecográfico, pero la evaluación definitiva a menudo requiere un estudio histopatológico. (8,9)

Carcinoma ductal in situ (CDIS).

Se caracteriza por la proliferación de células epiteliales presuntamente malignas dentro del sistema ductal mamario, sin evidencia de invasión en el estroma circundante. El método tradicional para clasificar las lesiones en CDIS se basa principalmente en el patrón de crecimiento del tumor y reconoce cinco tipos principales:

1.- El tipo comedón: se caracteriza por una necrosis prominente en el centro de los espacios involucrados. El material necrótico con frecuencia se calcifica, las calcificaciones pueden detectarse mastográficamente, característicamente como calcificaciones lineales ramificadas. Las células tumorales son grandes y muestran polimorfismo nuclear, la actividad mitótica puede ser prominente. El tipo comedón se asocia más a menudo con

invasión, y el grado de necrosis de comedón en pacientes con CDIS parece ser un fuerte predictor del riesgo de recurrencia de mama ipsilateral después del tratamiento. (1, 3, 10)

2.- El tipo cribiforme: se caracteriza por la formación de glándulas sin estroma intermedio. Las células que comprenden este subtipo son típicamente de tamaño pequeño a mediano y tienen núcleos hipercromáticos relativamente uniformes. Las mitosis son poco frecuentes y la necrosis se limita a células individuales o agrupaciones de células pequeñas.

3.- El tipo micropapilar: presenta pequeñas células que se orientan perpendicularmente a la membrana basal de los espacios involucrados y se proyectan hacia la luz. La región apical de estas pequeñas papilaciones es con frecuencia más ancha que la base, lo que les confiere una apariencia en forma de masa. Las micropapilas carecen de núcleos fibrovasculares. Las células que comprende este tipo de CDIS suelen ser de tamaño pequeño a mediano y los núcleos muestran hipercromasia difusa: las mitosis son poco frecuentes. (1, 3, 10)

4.- El tipo papilar: muestra proyecciones intraluminales de células tumorales que a diferencia de la variante micropapilar, presentan núcleos fibrovasculares y por lo tanto constituyen verdaderas papilaciones. Una variante de CDIS papilar, el carcinoma papilar intraquístico, se caracteriza por células tumorales que están presentes principales o exclusivamente en un único espacio quísticamente dilatado.

5.- El tipo sólido: presenta células tumorales que llenan y distienden los espacios afectados y carecen de necrosis, fenestraciones o papilaciones significativas. Las células tumorales pueden ser grandes, medianas o pequeñas. (1, 3, 10)

De los tipos histológicos anteriores se pueden encontrar los siguientes tipos de lesión:

- a) Lesiones de alto grado: típicamente exhiben aneuploidía, carecen de receptores de estrógenos y progesterona y tienen una alta tasa de proliferación, sobreexpresión del oncogén del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), mutaciones del gen supresor de tumores de la proteína tumoral p53 (p53) con acumulación de su producto proteico y angiogénesis en el estroma circundante.

- b) Lesiones de bajo grado: son típicamente diploides, receptores de estrógeno y progesterona positivos, tiene una tasa de proliferación baja y rara vez muestran anomalías de los oncogenes HER/neu o p53.
- c) Lesiones de grado intermedio: también son intermedia entre las lesiones de alto y bajo grado en cuanto a la frecuencia de alteraciones en estos marcadores biológicos.

Estos sistemas de clasificación parecen correlacionarse con marcadores de pronóstico biológicos y predicen grupos de pacientes que probablemente tendrán una recurrencia del cáncer después de la terapia conservadora de la mama. ^(1, 3, 10)

Carcinoma Ductal Infiltrante.

Es el tipo más común de cáncer de mama invasivo y representa del 70 al 80% de las lesiones invasivas. Estas lesiones son típicamente tumores arenosos duros, de color blanco grisáceo que invaden el tejido circundante de manera desordenada para crear la característica forma estrellada irregular. Se caracterizan microscópicamente por cordones y nidos de células tumorales con diferente cantidad de formación de glándulas. Las células malignas inducen una respuesta fibrosa a medida que se infiltran en el parénquima mamario, esta reacción es en gran parte responsable de la masa palpable clínica y macroscópica, la densidad radiológica y las características ecográficas sólidas de los carcinomas invasores típicos. ^(3, 10)

Los carcinomas ductales infiltrantes se dividen en tres grados según una combinación de características arquitectónicas y citológicas, que generalmente se evalúan utilizando un sistema de puntuación basado en tres parámetros:

1. Bien diferenciado (grado 1): tiene células que se infiltran en el estroma como nidos sólidos de glándulas. Los núcleos son relativamente uniformes con poca o ninguna evidencia de actividad mitótica.
2. Moderadamente diferenciado (grado 2): tienen células que se infiltran como nidos sólidos con cierta diferenciación glandular. Hay pleomorfismo nuclear y una tasa mitótica moderada.

3. Poco diferenciado (grado 3): tienen nidos sólidos de células neoplásicas sin evidencia de formación de glándulas. Hay una marcada atípic nuclear y una considerable actividad mitótica. ^(3, 10)

En la mayoría de los casos está presente una cantidad variable de carcinoma ductal in situ asociado, la extensión es un factor pronóstico importante en pacientes tratadas con terapia conservadora de mama en las que el objetivo quirúrgico es la escisión completa del carcinoma intraductal e invasivo. ^(3, 10)

Carcinoma Lobular Infiltrante.

Son el segundo tipo más común de cáncer de mama invasor y representa alrededor de 5 al 10 por ciento de las lesiones invasivas. Se ha identificado que la falta de tinción inmunohistoquímica para E-cadherina para distinguir el carcinoma lobulillar invasivo del carcinoma ductal invasivo.

Se caracterizan microscópicamente por células pequeñas que infiltran insidiosamente el estroma mamario y el tejido adiposo de forma individual y en un patrón de una sola fila, a menudo creciendo en una configuración similar a una diana alrededor de los conductos mamarios normales, lo que con frecuencia induce solo una reacción fibrosa mínima. El carcinoma lobulillar in situ asociado está presente en aproximadamente dos tercios de los casos: sin embargo el carcinoma ductal in situ también puede acompañar al carcinoma lobulillar invasivo. ⁽¹⁰⁾

Los carcinomas lobulillares infiltrantes tienen una mayor frecuencia de bilateralidad y multicentricidad que los carcinomas ductales infiltrantes, surgen en mujeres mayores y son tumores más grandes y mejor diferenciados, son receptores de estrógenos positivos, con lesiones variantes que muestran una expresión variable ocasional, tienden a hacer metástasis más tarde que los carcinomas de conductos invasivos y se diseminan a ubicaciones inusuales como el peritoneo, las meninges y el tracto gastrointestinal.

Se ha observado que los cánceres de mama lobulillar ocurren en 20 a 54% de las mujeres de familias con cáncer gástrico difuso hereditario que portan mutaciones de la línea germinal *cdh1* también se puede segregar con el cáncer de mama lobulillar invasivo en ausencia de cáncer gástrico difuso. ⁽¹⁰⁾

Otros tipos Histológicos.

Carcinoma Tubular.

Representa el 10 al 20% de los cánceres invasivos. Se caracteriza por la presencia de estructuras tubulares o glandulares bien formadas que infiltran el estroma. Los túbulos tienden a alargarse y muchos tienen extremos puntiagudos, las células que componen los túbulos son de cubo a columnar y a menudo tienen protuberancias citoplasmáticas apicales, son citológicamente de bajo grado, el carcinoma ductal in situ asociado, típicamente del tipo de bajo grado, está presente en aproximadamente tres cuartas partes de los casos. Estas lesiones tienen un pronóstico relativamente favorable en comparación con los carcinomas ductales infiltrantes, la historia natural es favorable y las metástasis.⁽¹¹⁾

Carcinoma Mucinoso (coloide).

Representan entre el 1 y 2% de los cánceres de mama invasivos y parecen ser más comunes en los pacientes de mayor edad. Suelen tener un aspecto gelatinoso suave en el examen macroscópico y tienden a estar bien delimitadas. Se caracterizan microscópicamente por nidos de células tumorales dispersas en grandes grupos de moco extracelular; las células tienden a tener núcleos uniformes de bajo grado. Representan una variante del carcinoma de mama invasivo de pronóstico favorable.⁽¹¹⁾

Carcinoma Medular.

Representan del 1 al 10% de los cánceres de mama invasivos. Está bien delimitados en el examen macroscópico y a menudo son blandos y de color marrón tostado con áreas de hemorragia y necrosis. Las células tumorales están pocas diferenciadas (alto grado), crecen en un patrón sincitial y tienen un infiltrado linfoplasmocítico asociado intenso. Se presentan con más frecuencia en mujeres jóvenes, mujeres que heredan mutaciones del gen de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA 1). La mayoría de los cánceres de mama en pacientes con mutaciones del gen BRCA1 (90%) no son medulares.⁽¹¹⁾

Carcinoma Tubulolobular.

Es una variante de cáncer de mama que tiene características histológicas híbridas de carcinoma lobular invasivo y con las mismas células que comprenden las glándulas bien formadas contiguas con infiltración de un solo archivo de estroma. A menudo estos tumores se clasifican erróneamente como carcinoma invasivo con características mixtas ductales y lobulillares. ⁽¹¹⁾

Carcinoma Micropapilar.

Es una forma particularmente agresiva de cáncer que tiene una propensión a metástasis de ganglios linfáticos incluso cuando es pequeño en tamaño. ⁽¹¹⁾

Subtipos Moleculares.

En función de los perfiles de expresión génica, se han identificado los siguientes subtipos moleculares:

1.- Subtipos Luminales (Luminal A y Luminal B): Los Luminal A son los subtipos más comunes de cáncer de mama y constituyen la mayoría de estrógenos de cáncer de mama positivo. El nombre "luminal" se deriva de la similitud en la expresión génica entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama. Por lo general, expresan las citoqueratinas 8 y 18. ^(3, 10,11)

2.- HER2-enriquecido: El factor de crecimiento epidérmico receptor humanos 2 (HER2) subtipo enriquecida constituye alrededor del 10 al 15% de los cánceres de mama y se caracteriza por una alta expresión de HER2 y grupos de genes de proliferación y baja expresión de luminal y grupos de genes basales. Estos tumores suelen ser negativos para estrógeno (ER) y progesterona (PR). Solo la mitad de los cánceres de mama clínicos positivos para HER2 están enriquecidos con HER2 en el perfil molecular, la otra mitad puede incluir cualquier subtipo molecular, pero se compone principalmente de subtipos luminales positivos para HER2. ^(3, 10, 11)

3.- Subtipos Basales: La mayoría de estos tumores se incluyen en la categoría de cánceres de mama triple negativos porque son ER, PR y HER2 negativos.

Los cánceres de mama recién diagnosticados deben ser probados para estrógeno (ER) y la expresión del receptor de progesterona (PR) y para la sobreexpresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2).^(3, 10, 11)

El ER y el PR son factores pronósticos para el cáncer de mama invasivo, particularmente en los primeros cinco años después del diagnóstico inicial. Además, los pacientes que son positivos para ER y/o PR son candidatos para la terapia endocrina como tratamiento neoadyuvante y adyuvante. La positividad para ER se define mediante inmunohistoquímica para ER y PR en más de 1% de las células tumorales.^(3, 10, 11)

Tratamiento dirigido a HER2.

En pacientes con tumores infiltrantes mayores a 1 cm que presentan sobreexpresión del gen HER-2 neu +++ por Inmunohistoquímica (IHQ) o hibridación fluorescente in situ (FISH) +, el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab en combinación con la quimioterapia adyuvante ha permitido la obtención de beneficio tanto en la supervivencia libre de recaída como en la supervivencia global.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige al HER2. Su uso da como resultado riesgo de cardiotoxicidad de pequeño a moderado que típicamente se manifiesta por una disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y con menos frecuencia insuficiencia cardíaca clínica, la toxicidad no parece estar relacionada con la dosis acumulada. A menudo es reversible con la interrupción del tratamiento y se tolera la reexposición después de la recuperación. Las muestras de biopsia cardíaca después de la exposición con trastuzumab no muestran una destrucción significativa de miocitos.⁽¹²⁾

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Se recomienda iniciar la neoadyuvancia de trastuzumab junto con la quimioterapia con taxanos posterior al uso de antraciclinas, debido a que ésta secuencia ha demostrado ser útil y segura. No se aconseja la administración simultánea de trastuzumab con antraciclinas dado que se incrementa la cardiotoxicidad. Se debe considerar el esquema TCH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab) por seis ciclos sin empleo de antraciclinas en pacientes con

alto riesgo de enfermedad cardiovascular como es antecedentes de disfunción cardiaca, edad mayor, hipertensión, obesidad o uso previo de antraciclinas. Actualmente se aconseja que la duración del tratamiento neoadyuvante con trastuzumab sea de 1 año ya que aplicaciones por menos o más tiempo no han demostrado hasta el momento mejores resultados. En casos seleccionados con ganglios negativos y tumores pequeños menores de 3 cm, el esquema con paclitaxel semanal + trastuzumab por 12 semanas seguido de trastuzumab cada 3 semanas hasta completar 1 año puede ser una opción. En las pacientes que reciban trastuzumab deberá evaluarse la fracción de eyección del ventrículo izquierdo antes de comenzar este agente, cada 12 semanas y al finalizar el tratamiento. Todas las pacientes que reciban este medicamento deberán ser vigiladas mediante ecocardiografía o gammagrama nuclear para detectar de forma temprana una disminución de la función ventricular. En la actualidad puede considerarse también la utilización de doble bloqueo anti HER-2 neoadyuvante (trastuzumab + pertuzumab) pero sólo en pacientes con ganglios positivos. ⁽¹³⁾

La disfunción cardiaca relacionada a la quimioterapia tipo I está asociada a las antraciclinas y el tipo II no exclusivo del trastuzumab, se asocia más a menudo con una pérdida de contractilidad que es menos probable que se asocie con muerte de miocitos o insuficiencia cardiaca clínica y es altamente probable que sea reversible al suspender el tratamiento. Los ensayos aleatorios con HERA y NSABP B-31 llevados a cabo en el 2011 informaron que el trastuzumab, como tratamiento neoadyuvante, incrementó el riesgo 5 veces de toxicidad cardiaca con desarrollo de insuficiencia cardiaca sintomática en el 1 a 2 % de la población. Actualmente se estima un rango de aparición de insuficiencia cardiaca clínica sintomática de 1 a 5 % con una reducción sintomática de la FEVI en el rango de 5 a 20%. ⁽¹⁴⁾

Los factores de riesgo asociados con una mayor probabilidad de desarrollar cardiotoxicidad incluyen la edad mayor de 50 años, el uso previo o simultáneo de antraciclinas en pacientes con sobrepeso u obesos, disfunción cardiaca preexistente, terapia antihipertensiva. ⁽¹⁴⁾

El riesgo acumulativo de un evento cardiaco definido como muerte o insuficiencia cardiaca manifestada por disnea con actividad normal o en reposo y asociada con una disminución de la FEVI de más del 10% desde el inicio hasta un valor < 55% o una disminución de más del 5% a un valor por debajo del límite inferior de los normales.

La función cardíaca debe evaluarse antes del inicio de la terapia con trastuzumab tanto en el contexto adyuvante como metastásico. Cuando el tratamiento con trastuzumab sigue al uso de una antraciclina, se debe realizar una evaluación de la FEVI después de completar la antraciclina y antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab. ⁽¹⁴⁾

Los pacientes con una FEVI basal normal y sin signos o síntomas de insuficiencia cardíaca en el examen físico pueden continuar con el tratamiento con trastuzumab. Para estos pacientes, a menos que existan otros factores de riesgo cardíaco, no se administran betabloqueadores inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina / bloqueadores de los receptores de angiotensina, dadas las toxicidades y el efecto desconocido sobre la insuficiencia cardíaca clínicamente significativa o la supervivencia. Se considera una fracción de eyección normal del 50% al 75%.

Los pacientes con un riesgo moderadamente mayor de cardiotoxicidad incluyen aquellos con FEVI límite (generalmente 40 a 50%), edad mayor a 50 años e hipertensión. El tratamiento con trastuzumab generalmente es seguro en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias y enfermedad valvular. ⁽¹⁵⁾

Monitorización cardíaca.

La vigilancia óptima de la cardiotoxicidad relacionada con trastuzumab no está definida. En el entorno neoadyuvante se realiza una evaluación inicial de la función cardíaca con una repetición a los 3 meses. En pacientes tratados por enfermedad metastásica, la FEVI se monitoriza al inicio del estudio y luego solo en presencia de síntomas. Tanto en el entorno adyuvante como metastásico, los signos y síntomas clínicos, incluido el aumento de la frecuencia cardíaca o del peso (≥ 2 kg en una semana), el edema, el galope del tercer ruido cardíaco (S3) o la nueva disnea de esfuerzo, deben impulsar una evaluación adicional.

Si la FEVI disminuye 16% desde el inicio o presenta 10 a 15 % debajo del límite inferior de la normalidad, se suspende el trastuzumab durante cuatro semanas, momento en el que se vuelve a evaluar la FEVI. ⁽¹⁶⁾

Si la FEVI permanece por debajo de estos niveles, se debe suspender el tratamiento con trastuzumab.

Si el paciente tiene insuficiencia cardíaca sintomática mientras recibe trastuzumab, se debe suspender el tratamiento. La insuficiencia cardíaca sintomática se define por la presencia de:

- Síntomas (disnea, ortopnea, edema de miembros pélvicos).
- Hallazgos objetivos (presión venosa yugular elevada, taquicardia sinusal, taquipnea, galope S3, crepitaciones).
- Disminución de la FEVI o hallazgos en la radiografía de tórax de edema pulmonar o aumento de las marcas vasculares. ^(16,17)

La cardiotoxicidad relacionada con trastuzumab generalmente responde al tratamiento médico estándar para la insuficiencia cardíaca y a la interrupción del trastuzumab en la mayoría de los pacientes. Aunque el tratamiento de la cardiotoxicidad relacionada con trastuzumab no se ha estudiado formalmente en ensayos clínicos, se debe iniciar el tratamiento médico estándar para la insuficiencia cardíaca, incluidos los betabloqueantes y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ⁽¹⁷⁾

El manejo con beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejora la fracción de eyección y en muchos casos puede normalizarse la función cardíaca. ^(17,18)

Se dan las recomendaciones en el seguimiento de los pacientes con:

- Ecocardiograma o ventriculografía isotópica antes del inicio del tratamiento y tres meses posteriores de haber iniciado el mismo.
- Si hay disminución de la fracción de eyección suspender el trastuzumab y tratar falla cardíaca.
- Bajo la estrecha supervisión de cardiología es posible reiniciar el tratamiento si la fracción de eyección mejora.

La conducta a seguir para la vigilancia cardiológica y ajuste de dosis del fármaco es la siguiente: ^(19, 20)

	Disminución absoluta de FEVI		
	< 10%	10% a 15%	>15%
FEVI normal	Continuar	Continuar	Suspender (repetir FEVI en 4 semanas)
1 a 5% por debajo del límite normal de la FEVI	Continuar	Suspender (repetir FEVI en 4 semanas)	Suspender (repetir FEVI en 4 semanas)
>5% por debajo del límite normal de la FEVI	Suspender (repetir FEVI en 4 semanas)	Suspender (repetir FEVI en 4 semanas)	Suspender (repetir FEVI en 4 semanas)

Fuente: Barish R, Lynce F, Unger K, Barac A, Management of Cardiovascular Disease in Women With Breast Cancer. AHA. 2019 feb; 2019;139:1110–1112.

Dentro del historial de artículos que han encontrado porcentajes de alteraciones de la FEVI se encontraron:

Andreas Schneeweiss y Cols. En el artículo análisis de eficacia a largo plazo del estudio aleatorizado de seguridad cardíaca en la evaluación de pertuzumab y trastuzumab más regímenes de quimioterapia neoadyuvante estándar que contienen antraciclinas y sin antraciclinas en pacientes con cáncer de mama temprano positivo para HER2 reportaron que durante el seguimiento postratamiento los pacientes experimentaron disminuciones de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 10 % desde el valor inicial a menos del 50 %.⁽²¹⁾

S. M. Swain y Cols. en el estudio BERENICE en donde se analizó Pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia estándar basada en antraciclinas y taxanos para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama localizado HER2 positivo como estudio de seguridad cardíaca de fase II, abierto, multicéntrico y multinacional reportaron disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en valores iniciales a los finales del tratamiento de un 10% hasta un 50% de cambios.⁽²²⁾

George Douganotis y cols. en su artículo de Seguridad cardíaca de la quimioterapia neoadyuvante con epirubicina y ciclofosfamida seguida de docetaxel /pertuzumab/trastuzumab para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo se registró una caída asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor de 25% y ninguna disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sintomática. La FEVI disminuyó

constantemente durante el tratamiento, pero la caída no fue lo suficientemente significativa como para necesitar la interrupción del tratamiento y mejoró durante el seguimiento. ⁽²³⁾

Anthony F. Yu y Cols. en el artículo seguridad cardíaca de la terapia dual anti-HER2 en el entorno neoadyuvante para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo tenía como objetivo que los pacientes se sometieron a un control de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo al inicio del estudio, después de la ciclofosfamida y en serie durante 1 año de terapia anti-HER2 en donde encontraron en promedio que la FEVI mediana fue del 65 % al inicio y del 64 % después de la ciclofosfamida, y disminuyó en un rango de 50 al 60% a los 3,6,9 y 12 meses. Mencionando que sus hallazgos no sugieren un mayor riesgo de cardiotoxicidad por trastuzumab más pertuzumab después de un régimen basado en doxorubicina de terapia basada en trastuzumab. ⁽²⁴⁾

Yu-Tuan Wu y Cols. en el estudio de la eficacia y seguridad cardíaca del uso concurrente de Trastuzumab y quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas para el cáncer de mama HER2 positivo en una revisión sistemática y metaanálisis. Los resultados mostraron que la tasa de respuesta patológica completa fue significativamente mayor en el grupo de uso concurrente de trastuzumab y antraciclina que en el grupo de uso no concurrente), no se encontraron diferencias significativas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, que disminuyó un entre un 10 al 30% por lo que no se observa aumentos evidentes en la cardiotoxicidad en estos pacientes. ⁽²⁵⁾

JUSTIFICACIÓN.

Debido a que las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo en La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza el manejo de primera línea es con trastuzumab y por los reportes a nivel mundial de efectos cardiacos de dicho medicamento es de gran importancia el dar a conocer la presencia de cardiotoxicidad por medio de los resultados de las valoraciones de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y de esta manera reportar el grado de insuficiencia cardiaca encontrada en las pacientes con cáncer de mama bajo tratamiento con trastuzumab en nuestra población ya que no se cuenta con registros ni reportes de dichos resultados en los últimos años y el uso de primera línea con trastuzumab en estas pacientes ha permitido la obtención de beneficio tanto en la sobrevida libre de recaída así como en la supervivencia global.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza es uno de los centros de referencia nacional más importante de pacientes con Cáncer de mama debido a sus programas integrales de la mujer para la detección, manejo y resolución del mismo, en dicho hospital se realizan tanto procedimientos quirúrgicos como médicos en donde la administración de quimioterapia, terapia blanco como Trastuzumab es de uso frecuente, así como el dar seguimiento a los pacientes tratados bajo los esquemas terapéuticos otorgados de forma constante y al no contar con estudios de la presencia de cardiotoxicidad por el uso de terapia neoadyuvante con trastuzumab en nuestra población y en el Instituto, nos permitirá dar un seguimiento en las complicaciones cardiacas y asignar un pronóstico a dichas pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Qué porcentaje de pacientes presentan insuficiencia cardiaca secundaria a tratamiento neoadyuvante con trastuzumab mediante la medición de la FEVI antes de iniciado el tratamiento y tres meses posteriores en La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza en el periodo comprendido de Enero del 2018 a Enero del 2020?

OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL.

Identificar el porcentaje de pacientes femeninos con cáncer de mama Her2 positivo en una edad comprendida entre 18 y 90 años que presentan insuficiencia cardiaca secundaria al tratamiento neoadyuvante con trastuzumab por medio de la medición de la FEVI inicial y 3 meses posteriores en pacientes tratadas en La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza en el periodo de Enero del 2018 a Enero del 2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- a) Describir los factores de riesgo con mayor incidencia presentes en las pacientes en tratamiento con trastuzumab que cuentan con cambios de la FEVI tres meses posteriores a iniciado el mismo con respecto a la medición de la FEVI inicial.
- b) Reportar el porcentaje de pacientes con disminución de FEVI secundario al tratamiento con trastuzumab tres meses posteriores con respecto a la medición de la FEVI inicial.
- c) Dar a conocer el porcentaje de pacientes con regresión de los valores de la FEVI al suspender el tratamiento con trastuzumab.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- a) Reportar el número de ciclos aplicados en promedio en pacientes bajo el esquema con trastuzumab neoadyuvante.
- b) Indicar el tiempo en el que se suspendió el tratamiento con trastuzumab neoadyuvante.
- c) Indicar cuantas pacientes concluyeron el tratamiento bajo el esquema con trastuzumab.

HIPÓTESIS.

El porcentaje de insuficiencia cardíaca bajo la medición de la FEVI antes de iniciar trastuzumab y tres meses posteriores en la población con cáncer de mama Her2 positivo secundaria al tratamiento neoadyuvante con trastuzumab es menor al 3% en La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza en el periodo de Enero del 2018 a Enero del 2020.

MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Nuestro estudio se consideró por la intervención de nuestra investigación como Observacional, por el transcurso en el tiempo que se obtuvo la investigación como Retrospectivo, por la interpretación de los resultados Descriptivo, por las veces que se midieron las variables de los resultados Longitudinal.

LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO.

El lugar donde se llevó a cabo nuestra investigación fué en La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza.

UNIVERSO DE TRABAJO.

Se estudió la población con cáncer de mama Her2 positivo que cursó con tratamiento neoadyuvante de trastuzumab en La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza en el periodo comprendido del mes de Enero del 2018 a Enero del 2020. Se evaluó comparando el primer ecocardiograma y a los tres meses de iniciar el tratamiento con trastuzumab neoadyuvante. Dicho universo de trabajo fueron pacientes ya dadas de alta de forma definitiva del servicio de Oncología Médica de La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión.

Se estudió la población con cáncer de mama Her2 positivo.

Pacientes bajo el tratamiento neoadyuvante con trastuzumab durante el periodo de Enero de 2018 a Enero de 2020.

Pacientes con tratamiento neoadyuvante y con posterior manejo quirúrgico.

Pacientes que contaban con determinación de FEVI.

Edad comprendida entre 18 a 90 años.

Pacientes que contaban con seguridad social.

Criterios de no inclusión.

Pacientes con cáncer de mama Her2 negativo.

Pacientes que no contaban con seguridad social.

Criterios de exclusión.

Pacientes con antecedentes de cardiopatía diagnosticada previo al tratamiento con trastuzumab.

Pacientes con datos de insuficiencia cardiaca clínica previa al tratamiento con trastuzumab.

Pacientes embarazadas.

FORMA DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES.

En nuestro estudio para la selección de nuestros participantes se incluyeron a todas las pacientes que cumplieran con los criterios de selección y se descartaron únicamente su participación al tener características de los criterios de no inclusión o exclusión de nuestro estudio en el periodo de tiempo referido.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se llevó a cabo el análisis de pacientes en La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza con cáncer de mama Her 2 positivo bajo el tratamiento neoadyuvante con trastuzumab para lo cual se realizarán las siguientes actividades por los doctores JAG, AAAP y AJCM:

1. Búsqueda en base de datos de paciente con cáncer de mama Her2 positivo bajo el tratamiento neoadyuvante con trastuzumab, se seleccionaron a las pacientes que contaban con los criterios de inclusión y posterior de exclusión.
2. Se realizó la recolección de datos de las pacientes.
3. Se transcribieron los datos obtenidos de las pacientes a una hoja de Excel creada para posterior transcripción, análisis y comparación de datos estadísticos.
4. Se graficó y proporcionó los resultados.
5. Se generaron conclusiones de acuerdo a los resultados.
6. Se realizó la redacción del informe final.

ASPECTOS ESTADÍSTICOS.

Procesamiento de datos.

Por el tipo de estudio al ser Descriptivo, las variables cuantitativas de distribución normal se reportaron con media, desviación estándar, las variables cuantitativas de distribución no paramétrica con mediana y las cualitativas con frecuencia y porcentaje. Se identificó el porcentaje de pacientes con cáncer de mama Her2 positivo que presentaron insuficiencia cardiaca secundaria al tratamiento, se describieron los factores de riesgo con mayor incidencia presentes en las pacientes, se reportó el porcentaje de pacientes con disminución de FEVI secundario al tratamiento, se dió a conocer el porcentaje de pacientes con regresión de los valores de la FEVI al suspender el tratamiento, se reportó el número de ciclos aplicados en promedio en pacientes bajo el esquema y se indicó cuantas pacientes concluyeron el tratamiento. Se usó paquete estadístico SPSS versión 26.

Tamaño de muestra.

Dado que se estudiaron a todas las pacientes que cumplieron los criterios de selección atendidos en el periodo de tiempo propuesto no se calculó tamaño de muestra.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser humano.	Se valoró en años cumplidos.	Cuantitativa discreta	Años cumplidos en menos de un año.
Género	Conjunto de características anatómicas que diferencian al macho de la hembra.	En la especie humana son masculino y femenino.	Cualitativa Nominal	1=Masculino 2=Femenino
HER2 positivo.	Enfermedad heterogénea causada por la progresiva acumulación de alteraciones genéticas en la mama.	Cáncer de mama con mutación en el dominio transmembrana de la proteína.	Cualitativo nominal	Características inmunohistoquímica 1= Positivo 2= Negativo
Tratamiento médico	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas.	Se midió de acuerdo a su administración y no al tiempo en el que se administra.	Cuantitativa discreta	Número de días que se ha recibido el tratamiento.
Factores de Riesgo	Toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud.	Se valoró de acuerdo a las patologías agregadas que aumentan la probabilidad de complicación en el manejo de los pacientes.	Cualitativo nominal	0= ninguno. 1= HAS. 2= DM2. 3= Hipotiroidismo 4= HAS + DM2

Insuficiencia Cardíaca Congesitiva	Síndrome clínico con signos y síntomas ocasionados por cardiopatía estructural o funcional.	Se realizó un ecocardiograma con medición de la FEVI.	Cualitativa nominal	Características de alteraciones ecocardiográficas. 1=Síntomas (disnea, ortopnea, edema de miembros pélvicos) 2=Hallazgos objetivos (presión venosa yugular elevada, taquicardia sinusal, taquipnea, galope S3, crepitaciones) 3= Hallazgos paraclínicos (Disminución de la FEVI o hallazgos en la radiografía de tórax de edema pulmonar o aumento de las marcas vasculares.)
Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo previo a inicio de tratamiento (FEVI inicial)	Medición expresada como un porcentaje de la cantidad de sangre que el ventrículo izquierdo bombea hacia afuera con cada contracción antes de iniciar trastuzumab.	Una fracción de eyección de 60% es la cantidad total de sangre del ventrículo izquierdo que se bombea con cada latido cardíaco.	Cuantitativo discreta	Medición por porcentaje de sangre bombeada. 1= Normal del 50% al 75%. 2=Límite del 40 al 50%. 3= Grave menor al 40%.
Ciclos de Tratamiento	Período de tratamiento seguido por un período de descanso (sin tratamiento) que se repite con un programa regular.	Se valoró por el tiempo en el que se asigna un tratamiento de su inicio hasta el término del mismo.	Cuantitativa	Evaluación en meses : 1= 3 meses, 2= 6 meses, 4= 9 meses y 5= 12 meses.
Tiempo de suspensión de tratamiento	Periodo de tiempo en el que se deja de administrar o poner en práctica un tratamiento sin cumplir con el tiempo necesario para curar o aliviar una enfermedad.	Se midió de acuerdo al término en un periodo de tiempo de la administración de un tratamiento.	Cuantitativo discreta	Tiempo en meses de término de tratamiento en semanas.

Regresión de la FEVI al suspender tratamiento	Porcentaje de la FEVI en parametros iniciales posterior al estímulo farmacológico.	Se midió el valor de la FEVI posterior a la suspensión del tratamiento.	Cualitativo nominal	1= si 2= no
Término de Tratamiento	Periodo de tiempo en el que se deja de administrar o poner en práctica un tratamiento para curar o aliviar una enfermedad.	Se midió de acuerdo al término de un año de la administración del tratamiento.	Cualitativo nominal	1= si termino 2= no termino

ASPECTOS ÉTICOS.

El presente protocolo de investigación en seres humanos, se apega a los principios científicos y éticos para la investigación médica que se justifican conforme al artículo 100 del reglamento de la Ley General de Salud correspondiente al Título Quinto en Materia de Investigación para la salud. El estudio estuvo regido por los tres principios éticos fundamentales enunciados en el reporte de Belmont, beneficencia, respeto a la dignidad humana, y justicia. Por lo tanto no se intervino ni se modificaron las condiciones físicas, sociales, económicas, psicológicas, o de otra índole. Nuestro protocolo contó con el apego a la declaración de Helsinki y sus enmiendas basadas en los principios bioéticos de autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia.

Dado que se trató de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos de pacientes ya dados de alta en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardó de manera estricta y que hacer que acudieran las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto propusimos a los comités de ética en investigación y de investigación en salud permitiera que se llevara a cabo sin consentimiento informado. En caso de que el Comité de Ética en investigación no hubiera aprobado la realización del protocolo sin consentimiento informado, se hubiera intentado localizar a las pacientes y el mismo sería solicitado por personal ajeno a la atención médica, siempre después de que la paciente hubiera recibido la atención médica motivo de su asistencia si fuera el caso. De igual forma, los testigos no fueron personas que pudieron ser influenciadas por quien solicitó el consentimiento informado.

Las pacientes no obtuvieron ni obtendrán algún beneficio, sin embargo, como beneficio al conocimiento médico los resultados nos permitieron un mayor conocimiento acerca de los efectos cardiotoxicos del trastuzumab en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo en neoadyuvancia.

Dado que se trató de un estudio sin riesgo en el que solo se revisó de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo beneficio fué adecuado.

En todo momento se preservó y se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contienen información que

podiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro a parte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

La muestra estuvo conformada por todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección.

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES, FINANCIEROS Y FÍSICOS.

Recursos humanos.

Asesor temático, Dra. Jaqueline Aguirre Gómez, es médico especialista en Oncología Médica, egresada de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Cuenta con capacitación en metodología en el curso de Metodología de la investigación, Capítulo de cáncer de próstata en el libro de oncología para enfermería.

Sus funciones fueron orientar hacia a la problemática a estudiar y desarrollo de la interrogante de estudio, así como guía en el sustento teórico del protocolo.

Asesor metodológico, Dr. Alberto Alfonso Álvarez Pérez, es médico especialista en Anestesiología Médica con Maestría en Administración de Centros de Salud.

Sus funciones fuerón la supervisión, dirección e interpretación de resultados.

Alumno: Dra. Adriana Jessica Castillo Morales

Sus funciones fuerón, identificar los sujetos susceptibles a participar en el estudio, obtención de datos e información de los pacientes obtenido en el sistema de información del IMSS y realizó la integración de la base de datos, interpretación de los resultados y elaboración de protocolo y posteriormente tesis.

Pacientes: Derechohabientes con cáncer de mama Her2 positivo de La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza.

Recursos físicos:

Entre los recursos materiales que se utilizaron fueron hojas blancas, bolígrafos, tabla de apoyo con clip metálico tamaño carta, instrumento de recolección de datos, una computadora portátil marca Mac, I OX 10, paquete office 2011, impresora.

Área de informática y computadoras con acceso al sistema de expediente clínico electrónico.

En este estudio se utilizaron los insumos proporcionados por La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza para la atención habitual de sus derechohabientes.

Cada año se atendieron aproximadamente 160 pacientes con cáncer de mama Her2 positivo bajo tratamiento neoadyuvante con trastuzumab aproximadamente.

No se solicitó ningún tipo de financiamiento.

Factibilidad:

Cada año en La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza se atendieron aproximadamente 160 pacientes con cáncer de mama Her2 positivo con tratamiento neoadyuvante con trastuzumab, por lo que se consideró uno de los centros de concentración de dichas pacientes del país más grande e importante. De las cuales se contó con los registros de sus valoraciones previas, durante y posterior al tratamiento con neoadyuvancia. Así mismo el investigador responsable la Dra. Jaqueline Aguirre Gómez es médica especialista en Oncología Médica con más de 10 años de experiencia clínica, con tesis dirigidas y publicaciones, quien contó con los recursos materiales y físicos necesarios. Por todo lo anterior descrito fué factible la realización del protocolo de estudio, la tesis y la publicación del mismo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

EFFECTOS CARDIOTÓXICOS DEL TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO EN NEOADYUVANCIA

ACTIVIDAD	FECHAS PROGRAMADAS					
	NOV 2022	DIC 2022	ENE 2023	FEB 2023	MAR 2023	ABR 2023
Elaboración del protocolo.	P / R					
Registro protocolo.	P / R	P				
Selección de los pacientes.		P / R	P			
Recolección de la información.		P / R	P	P		
Captura de los datos		R		P		
Análisis de los datos.			R		P	
Interpretación de los resultados			R		P	
Formulación del reporte				R		P

P = Programado

R= Realizado

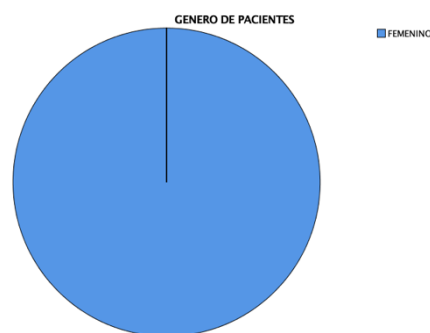
RESULTADOS

Nuestra investigación se llevó a cabo en la UMAE Hospital Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza con la información obtenida de los expedientes clínicos de las pacientes durante el periodo comprendido de Enero del 2018 a Enero del 2020. Fueron incluidos 150 expedientes de las pacientes que cumplieron con los criterios de selección para llevar a cabo la detección de los efectos cardiotoxicos del trastuzumab en pacientes con cáncer de mama her 2 positivo en neoadyuvancia.

En nuestro estudio el 100% de nuestras participantes fueron del sexo femenino, como se observa tanto en nuestra tabla número 1 como en nuestra gráfica número 1.

GENERO DE PACIENTES	DE	Frecuencia	Porcentaje
FEMENINO		150	100

Tabla 1. Género de pacientes incluidas en el estudio.

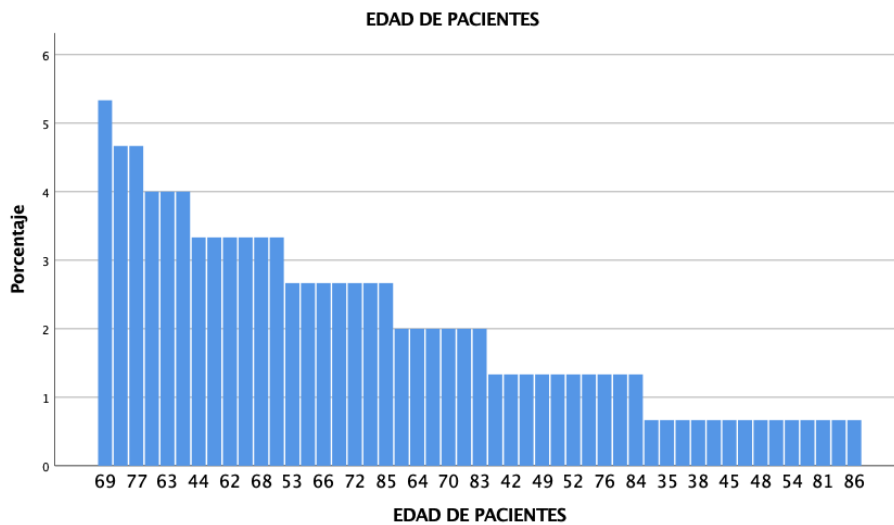


Gráfica 1. Género de pacientes incluidas en el estudio.

Las edades de las pacientes en nuestro estudio comprendieron con la edad mínima de 33 años, la máxima de 86 años con una media de 64.2 años y una desviación estándar de 12.6 años como se muestra en la tabla número 2 y gráfica número 2.

EDAD DE PACIENTES				
N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación E.
150	33	86	64.2	12.6

Tabla 2. Edad de las pacientes incluidas en el estudio

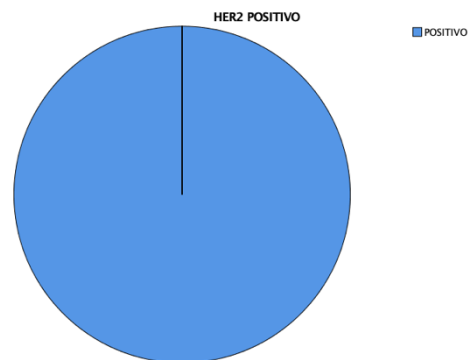


Gráfica 2. Edad de las pacientes incluidas en el estudio

Las pacientes que se incluyeron presentaron en el 100% el factor de crecimiento epidérmico receptor humano 2 (HER2) subtipo enriquecida, como se muestra en la tabla y gráfica número 3.

HER2	Frecuencia	Porcentaje
POSITIVO	150	100

Tabla 3. HER2 positivo



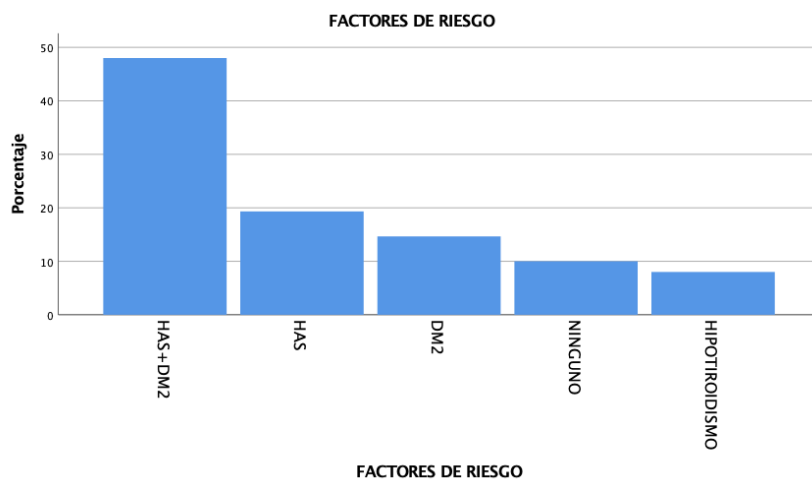
Gráfica 3. HER2 positivo

Nuestras pacientes presentaron en el estudio los siguientes factores de riesgo, del 100% de nuestro grupo, el 48% correspondiente a 72 pacientes presentaban hipertensión arterial sistémica más diabetes mellitus tipo 2, el 19.3% correspondiente a 29 pacientes

presentaban hipertensión arterial sistémica, el 14.7% correspondiente a 22 pacientes presentaban diabetes mellitus tipo 2, el 8% correspondiente a 12 pacientes presentaban hipotiroidismo y el 10% correspondiente a 15 pacientes no presentaron ningún factor de riesgo, así como se representa en la tabla y gráfica número 4.

FACTORES DE RIESGO	Frecuencia	Porcentaje
NINGUNO	15	10
HAS	29	19.3
DM2	22	14.7
HIPOTIROIDISMO	12	8
HAS+DM2	72	48
Total	150	100

Tabla 4. Factores de Riesgo de pacientes incluidas en el estudio.

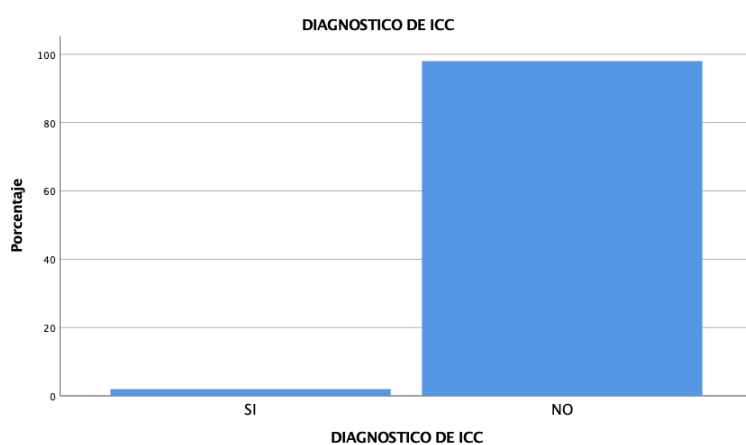


Gráfica 4. Factores de Riesgo de pacientes incluidas en el estudio.

El 2% de las pacientes de nuestro grupo de estudio desarrollaron insuficiencia cardiaca congestiva como se demuestra en la tabla y gráfico número 5.

DIAGNOSTICO DE ICC	Frecuencia	Porcentaje
SI	3	2
NO	147	98
Total	150	100

Tabla 5. Pacientes con Insuficiencia Cardiaca Congestiva

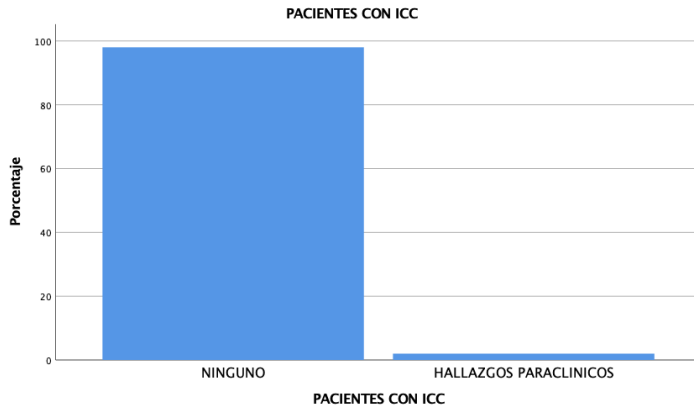


Gráfica 5. Pacientes con Insuficiencia Cardiaca Congestiva

El 2% de las pacientes con diagnóstico de ICC se diagnóstico a través de hallazgos paraclínicos como se demuestra en la tabla y gráfico número 6.

PACIENTES CON ICC	Frecuencia	Porcentaje
NINGUNO	147	98
HALLAZGOS PARACLINICOS	3	2
Total	150	100

Tabla 6. Pacientes con hallazgos paraclínicos de ICC.

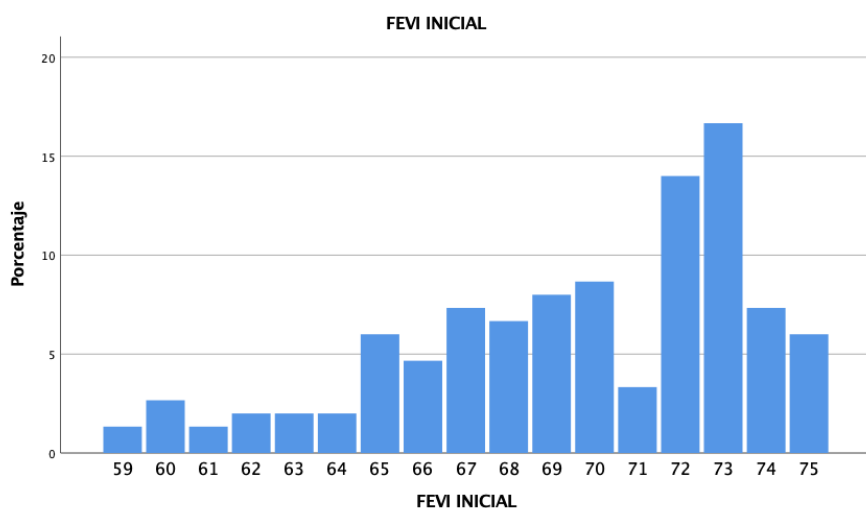


Gráfica 6. Pacientes con hallazgos paraclínicos de ICC.

En el grupo de pacientes estudiadas, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo Inicial con valor más bajo fue de 59% encontrándose con una frecuencia de dos paciente correspondientes al 1.3%, el valor más alto fue de 75% con una frecuencia de nueve pacientes los cuales corresponden al 6% como se muestra en la tabla y gráfica número 7. Dentro de los valores de la FEVI inicial encontramos una Media de 69.5 %, Moda de 70% y Mediana de 73% como se demuestra en la tabla 8.

FEVI INICIAL	Frecuencia	Porcentaje
59	2	1.3
60	4	2.7
61	2	1.3
62	3	2
63	3	2
64	3	2
65	9	6
66	7	4.7
67	11	7.3
68	10	6.7
69	12	8
70	13	8.7
71	5	3.3
72	21	14
73	25	16.7
74	11	7.3
75	9	6
Total	150	100

Tabla 7. Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo Inicial



Gráfica 7. Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo Inicial

FEVI INICIAL	
Media	69.5
Moda	70
Mediana	73

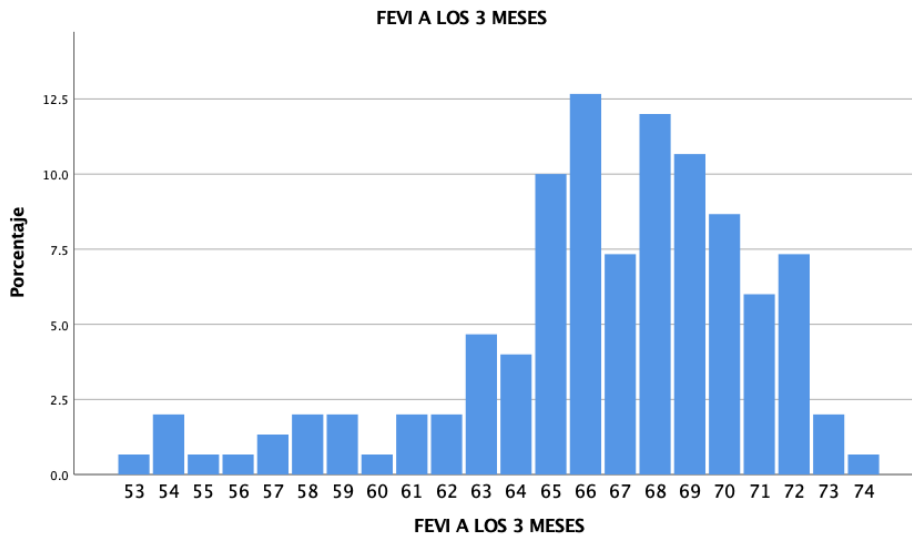
Tabla 8. Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo Inicial

En el grupo de estudio la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a los 3 meses con valor más bajo fue del 53% encontrándose con una frecuencia de un paciente correspondientes al 0.7%, el valor más alto fue de 74% con una frecuencia de un paciente el cual corresponden al 0.7% como se muestra en la tabla número 9 y gráfica número 8. Dentro de los valores de la FEVI a los 3 meses encontramos una Media de 66.4%, Moda de 66% y Mediana de 67% como se demuestra en la tabla número 9.

FEVI A LOS 3 MESES		
MESES	Frecuencia	Porcentaje
53	1	0.7
54	3	2
55	1	0.7
56	1	0.7
57	2	1.3
58	3	2
59	3	2

60	1	0.7
61	3	2
62	3	2
63	7	4.7
64	6	4
65	15	10
66	19	12.7
67	11	7.3
68	18	12
69	16	10.7
70	13	8.7
71	9	6
72	11	7.3
73	3	2
74	1	0.7
TOTAL	150	100

Tabla 9. Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo 3 meses posterior a trastuzumab



Gráfica 8. Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo 3 meses posterior a trastuzumab

FEVI A LOS 3 MESES	
Media	66.4
Mediana	67
Moda	66
Mínimo	53
Máximo	74

Tabla 10. Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo 3 meses posterior a trastuzumab

La diferencia del valor inicial de la FEVI con la FEVI tomada a los 3 meses corresponden a los cambios que se presentaron durante el tratamiento en nuestras pacientes. Se observó que el valor más bajo fue la disminución en la FEVI de 1% y el valor más alto fue la disminución en el valor de la FEVI de 14%.

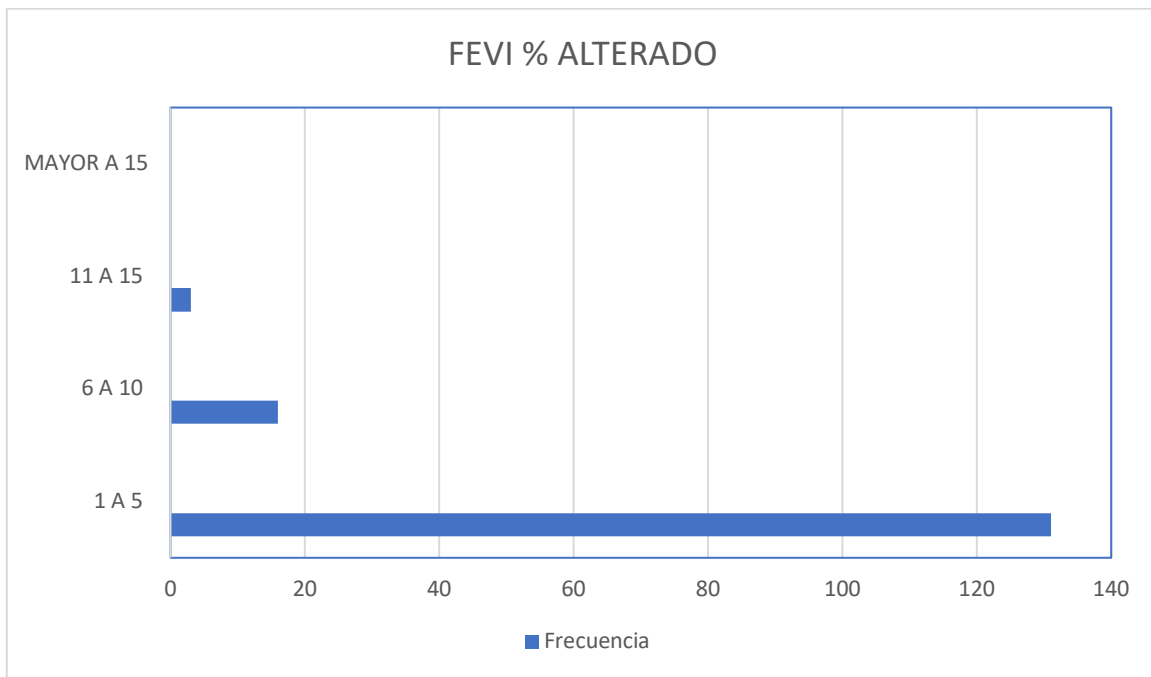
Se observó lo siguiente en los rangos de la FEVI alterada: del 1 al 5% de alteración(disminución), la presentaron 131 pacientes correspondientes al 87.4%, del 6 a 10% de alteración, la presentaron 16 pacientes correspondientes al 10.6% y del 11 a 15% de alteración, la presentaron 3 pacientes correspondientes al 2.3% de la población en estudio. Dentro de los valores de la FEVI alterada encontramos una Media de 2.97, Moda de 1 y Mediana de 2 como se demuestra en la tabla 12.

FEVI % ALTERADO	Frecuencia	Porcentaje
1 A 5	131	87.4
6 A 10	16	10.6
11 A 15	3	2.1
MAYOR A 15	0	0
TOTAL	150	100

Tabla 11. Tabla con porcentajes de disminución de FEVI, al comparar el basal con el resultado a los 3 meses.

FEVI % ALTERADO	
Media	2.97
Mediana	2
Moda	1
Mínimo	1
Máximo	14

Tabla 12. Tabla comparativa de determinaciones de FEVI

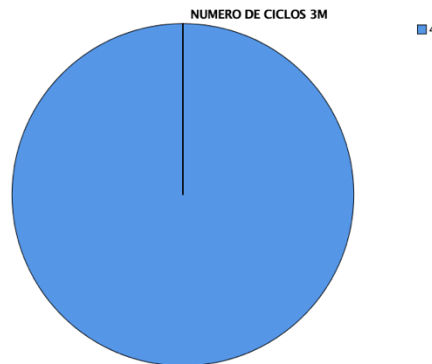


Gráfica 9. Porcentaje de FEVI alterado.

Los números de ciclos que se encontraron en nuestra población de estudio fueron de cuatro ciclos en el 100% de la población representados en la tabla número 13 y grafica número 10.

NUMERO DE CICLOS EN 3 MESES	Frecuencia	Porcentaje
4	150	100

Tabla 13. Número de ciclos administrados en 3 meses.

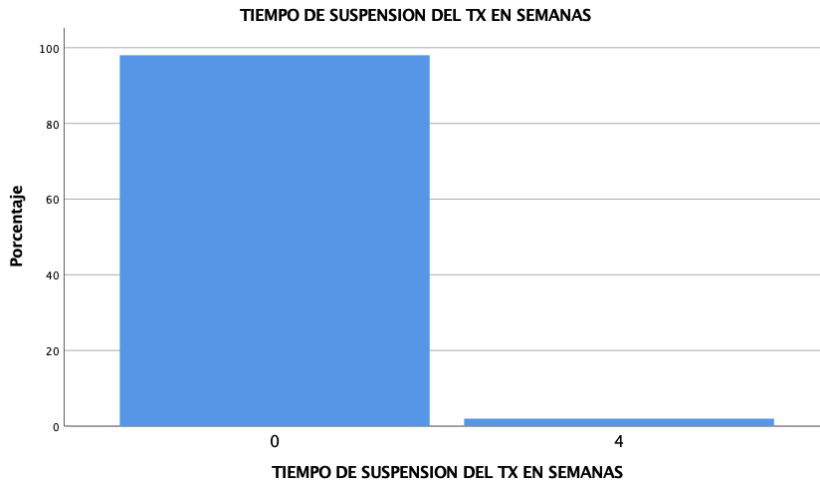


Gráfica 10. Número de ciclos administrados en 3 meses.

El tiempo de suspensión del tratamiento fue de cuatro semanas en el 2% de la población, correspondiente a 3 pacientes y 147 pacientes correspondientes al 98% no suspendieron en ningún momento el tratamiento, como se representa en la tabla número 14 y gráfica número 11.

TIEMPO DE SUSPENSION DEL TRATAMIENTO EN SEMANAS	Frecuencia	Porcentaje
0	147	98
4	3	2
Total	150	100

Tabla 14. Tiempo de suspensión del tratamiento

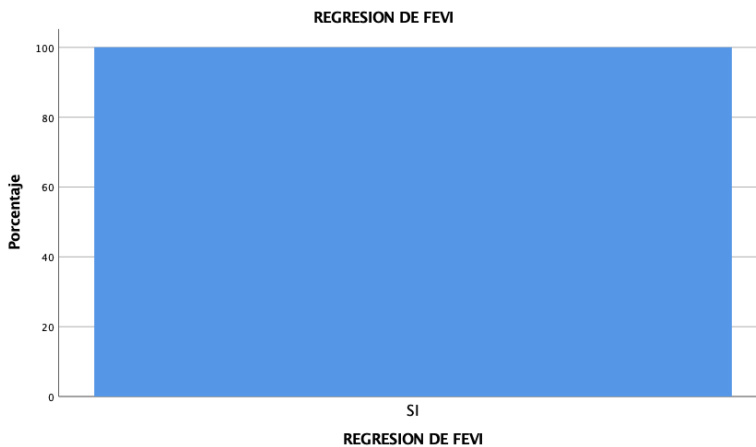


Gráfica 11. Tiempo de suspensión del tratamiento

Se encontró una regresión de la FEVI del 100% que corresponde a 150 pacientes del grupo estudiado, como se observa en la tabla número 15 y gráfica número 12. Es decir, que en ningún caso se presentaron complicaciones a largo plazo.

REGRESION DE FEVI	Frecuencia	Porcentaje
SI	150	100
NO	0	0
Total	150	100

Tabla 15. Regresión de FEVI



Gráfica 12. Regresión de FEVI

Se observó que el 100% de pacientes finalizó el tratamiento que corresponde con 150 pacientes del grupo de estudio como se observa en la tabla número 16 y gráfica número 13.

FINALIZA TX	Frecuencia	Porcentaje
SI	150	100

Tabla 16. Pacientes que finalizan el tratamiento



Gráfica 13. Pacientes que finalizan el tratamiento

DISCUSION

Nuestra investigación se llevó a cabo con la información de 150 expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de selección para llevar a cabo la detección de los efectos cardiotoxicos del trastuzumab en pacientes con cáncer de mama Her 2 positivo en neoadyuvancia.

Según el estudio de Castillo-Otiniano, et al. en el año 2019, que lleva por nombre Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus como factores de riesgo para cáncer de mama reportaron que la Diabetes Mellitus tipo 2 se halló con una frecuencia del 31% en pacientes con cáncer de mama y la Hipertensión Arterial se evidenció con una frecuencia del 37%, en nuestro estudio, del 100% de nuestra población encontramos una relación del 14.7% con la presencia de cáncer de mama Her 2 positivo y Diabetes Mellitus tipo 2 y del 19.3% de Hipertensión Arterial Sistémica, así mismo, el conjunto de la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistemica representan el 48% de la población de estudio. Por lo que se encontró similitud en los resultados de ambos estudios.⁽²⁶⁾

En relación con la presencia de hipotiroidismo en nuestras pacientes de estudio se presentó en el 8% del 100% de nuestra población, en el año 2002, en el estudio de Gerson R, et al, se reportó 4% de enfermedades tiroideas en su grupo de pacientes de estudio y de estas el 30 % correspondieron a hipotiroidismo. El resto de pacientes correspondientes al 10% de nuestro grupo de estudio no presentaron ningun factor de riesgo.⁽²⁷⁾

La frecuencia de insuficiencia cardiaca en las pacientes de nuestro grupo de estudio se reportaron en el 2% de la población analizada, similar a la literatura, en comparación con lo reportado en el estudio de Vázquez M, et al, en el año 2021, que lleva por título Rehabilitación oncológica encardiotoxicidad: rompiendo paradigmas en la atención al sobreviviente de cáncer, donde se estima un rango de aparición de insuficiencia cardiaca clínica sintomática de 1 a 5 % de su población de estudio por lo que comparando nuestros resultados la presencia de ICC en nuestras pacientes representan un valor similar a lo reportado en otros estudios.⁽²⁸⁾

En nuestro grupo de pacientes estudiadas la fracción de eyección del ventrículo izquierdo inicial con valor más bajo fue de 59% encontrandose con una frecuencia de dos pacientes correspondiente al 1.3%, el valor más alto fue de 75% con una frecuencia de nueve

pacientes los cuales corresponden al 6%, comparado con la mediana de la FEVI inicial o basal más baja que fue del 55% y la más alta del 65% según lo reportado en el artículo de Gómez A y Cols, en el año 2019, que lleva por título Cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama por lo tanto nuestros resultados se reportan en parametros similares.⁽²⁹⁾

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo a los 3 meses con valor más bajo fue de 53%, encontrándose con una frecuencia de un paciente correspondiente al 0.7%, en comparación con lo reportado en el estudio de Anthony F. Yu y Cols. en el artículo Seguridad cardíaca de la terapia dual anti-HER2 en el entorno neoadyuvante para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, donde nos indica que se reportó una disminución de la FEVI del 35% al 75% a los 3 meses, por lo que nuestro valor más bajo obtenido se encuentra en los rangos dados en dicho estudio.⁽²⁴⁾

La diferencia del valor inicial de la FEVI con la FEVI tomada a los 3 meses corresponden a los cambios que se presentaron durante el tratamiento en nuestras pacientes, se observó que el valor más bajo fue de 1% y el valor más alto fue de 14%. Se observó lo siguiente en los rangos de la FEVI alterada: del 1 al 5% de alteración, la presentaron 131 pacientes correspondientes al 87.4%, del 6 a 10% de alteración, la presentaron 16 pacientes correspondientes al 10.6% y del 11 a 15% de alteración, la presentaron 3 pacientes correspondientes al 2.3% de la población en estudio, comparado con lo reportado en el estudio de Vázquez M, et al, en el año 2021, que lleva por título Rehabilitación oncológica en cardiotoxicidad: rompiendo paradigmas en la atención al sobreviviente de cáncer, donde se estima un rango de aparición de insuficiencia cardiaca del 5 a 20% en su población, por lo cual los rangos reportados en nuestro estudio son similares.⁽²⁸⁾

Los números de ciclos que se encontraron en nuestra grupo estudiado fueron cuatro en el 100% de la población así como se reporta en el artículo de Sayan M y Cols, en el año 2019, que lleva por título Cardiotoxicidad aguda con trastuzumab y radioterapia hipofraccionada concurrentes en pacientes con cáncer de mama donde se administró trastuzumab concurrente cada 3 semanas durante un máximo de 12 meses resultando en 4 ciclos, similar a los ciclos encontrados en nuestro grupo de estudio.⁽¹³⁾

El tiempo de suspensión del tratamiento en nuestro grupo fué de cuatro semanas en el 3% de la población comparado con los reportes de 28 días a 166 días, es decir, de cuatro semanas a 24 semanas que se menciona en el artículo de Gómez A y Cols, en el año 2019, que lleva por título Cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama, por lo que se encuentra similtud en el tiempos de suspensión de los tratamientos.⁽²⁹⁾

Se encontró una regresión de la FEVI del 100% que corresponde a 150 pacientes del grupo estudiado, comparado con lo reportado en el estudio de Gómez A y Cols, en el año 2019, que lleva por título Cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama donde se reportó que la normalización de la FEVI ocurrió en el 100% de los casos, siendo iguales los resultados obstenidos.⁽²⁹⁾

Se observó que el 100% de pacientes finalizó el tratamiento que corresponde con 150 pacientes del grupo de estudio comparado con el 65.6% que corresponde a 40 pacientes en el estudio de Vicente C y Cols, en el año 2019, en el artículo que lleva por nombre Cardiotoxicidad asociada a trastuzumab en la práctica clínica asistencial, siendo nuestro reporte de tratamientos completos mayor al de dicho estudio.⁽³⁰⁾

CONCLUSIONES

La frecuencia de insuficiencia cardiaca en las pacientes con cáncer de mama her 2 positivo en neoadyuvancia en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del CMN “La Raza” se reportó con algún grado de la misma en el grupo estudiado que corresponde a lo esperado como efecto secundario del empleo del trastuzumab. Se encontró una regresión de la FEVI en toda la población estudiada así como finalización del tratamiento en todo el grupo de estudio, tal como se demuestra en la literatura universal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Santaballa A. Cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica. 2020; 1: 1-23.
- 2.- Duggan C, Dvaladze A, Rositch A, et al. The breast health global initiative 2018 global summit on improving breast healthcare through resource-stratified phased implementation: methods and overview. ACS. 2020; 126(Suppl 10): 2339-2352.
- 3.- Cárdenas J, Erazo A, Arce C, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Gac Mex Oncol. 2019; 18: 6-134.
- 4.- Castrezana CMR. Geografía del cáncer de mama en México. Instituto de Geografía. 2017; Investigaciones Geográficas. 2017; (93): 1-17.
- 5.- Sánchez J, Sánchez N. Agregación familiar y factores de riesgo de cáncer de mama en individuos afectados. Revista Finlay. 2020; 10(2): 151-157.
- 6.- Osorio N, Bello C, Vega L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2020; 36(2): 1-13.
- 7.- Madrigal A, Mora B. Generalidades de cáncer de mama para médico general. Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual. 2018; 35(1): 1-7.
- 8.- Espinosa M. Cáncer de mama. Rev méd sinerg. 2018; 2(1): 8-12.
- 9.- American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. ACS. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>. Agosto 2022.
- 10.- Valle-Solís A, Miranda-Aguirre A, Mora-Pérez J, et al. Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante inmunohistoquímica. Gac Med Mex. 2019; 155(Suppl 1): S50-S55.
- 11.- Ramírez M, García G, Lores C, Sánchez Y, Márquez C. Histología e inmunohistoquímica del cáncer de mama invasivo en la provincia de Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas. 2019; 23(1): 71-78.

- 12.- Antolín S, Acea B, Albaina L, et al. Primary systemic therapy in her2-positive operable breast cancer using trastuzumab and chemotherapy: efficacy data, cardiotoxicity al long-term follow-up in 142 patients diagnosed from 2005 to 2016 at a single institution. *Dove Med Press*. 2018; 11: 29-42.
- 13 .- Sayan M, Abou Z, Gupta A, Toppmeyer D, Ohri N, Haffty B. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and hypofractionated radiation therapy in breast cancer patients. *Front Oncol*. 2019; 9(970): 1-6.
- 14.- Barish R, Lynce F, Unger K, Barac A. Management of Cardiovascular Disease in Women with Breast Cancer. *Circulation*. 2019; 139(8): 1110–1120.
- 15.- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *ESMO*. 2020; 31(2): 171-90.
- 16.- Velázquez C, González M, Berrouet M, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2016; 23(2): 104-111.
- 17.- Morgenstern-Kaplan D, Aceves-Díaz S. Efectos del Trastuzumab como Terapia Coadyuvante para Pacientes con Cáncer de Mama Her2-Positivo. *Archivos de Medicina*. 2017; 13(3): 1-4.
- 18.- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment. *ESMO*. 2020; 31(2): 171-190.
- 19.- Schmitz K, Prosnitz R, Schwartz A, Carver J. Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors. *Cancer*. 2012; 118(Suppl 8): 2270-2276.
- 20.- Gavila J, Seguí M, Calvo L, et al. Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017; 19(1): 91-104.
- 21.- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus

standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018; 89: 27-35.

22.- Swain S, Ewer S, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol*. 2018; 29(3): 646–653.

23.- Douganiotis G, Grigoriadis S, Kontovinis L, Markopoulou E, Poupstis A, Papazisis K. Cardiac safety of neoadjuvant chemotherapy with epirubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel/pertuzumab/trastuzumab for HER2-positive breast cancer patients. *JBUON*. 2021; 26(3): 714-719.

24.- Yu A, Singh J, Wang R, et al. Cardiac Safety of Dual Anti-Her2 Therapy in the Neoadjuvant Setting for Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *AlphaMed Press*. 2017; 22: 642-647.

25.- Wu Y, Xu Z, Zhang K. Efficacy and cardiac safety of the concurrent use of trastuzumab and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dovepress*. 2018; 14: 1789–1797.

26.- Castillo-Otiniano C, Yan-Quiroz E. Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus como factores de riesgo para cáncer de mama. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA*. 2019; 12(1): 35-39.

27.- Gerson R, Serrano A, Álvarez I, Villalobos A. Alteraciones tiroideas y cáncer de mama. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2002; 65(2): 63-67.

28.- Vázquez M, Rodríguez Y, Moreno M, Palomino G. Rehabilitación oncológica en cardiotoxicidad: rompiendo paradigmas en la atención al sobreviviente de cáncer. *Rev Col Med*. 2021;31(1):58-72.

29.- Gómez A, Rebollo E, Américo C, et al. Cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama. Serie de casos. *Rev Urug Cardiol*. 2019; 34:36-43.

30.- Vicente C, Serrano N, Agustín M.J, Alonso V, Palomo P, Huarte R. Cardiotoxicidad asociada a trastuzumab en la práctica clínica asistencial. Farm Hosp. 2019;33(4):202-207.

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3
“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

Ciudad de México a _____

**“EFECTOS CARDIOTÓXICOS DEL TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE
MAMA HER 2 POSITIVO EN NEOADYUVANCIA”**

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO ANTE CLIS: _____

Por medio de la presente, se le está invitando a que participe en un estudio de investigación clínica que se realiza en La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO.

Este estudio tiene como propósito evaluar el efecto que tiene sobre el corazón de las pacientes con cáncer de mama el tratamiento con un medicamento llamado trastuzumab, que, como le comentamos cuando le solicitamos su consentimiento informado para iniciar su uso, es necesario para su tratamiento, pero puede tener como efecto indeseable, aunque raro, una disminución de su función, que, en la mayoría de los casos, no causa algún síntoma. El estudio es necesario ya que al no contar con otros estudios que reporten cambios en el corazón secundarios a éste tratamiento en nuestra población y en el Instituto, nos permitirá dar un seguimiento en la función del corazón y asignar un pronóstico de vida a las pacientes.

Usted ha sido invitada a participar en este estudio debido a que tiene las siguientes características: padeció un tipo de cáncer de mama que se llama Her2 positivo (es parte del resultado de la muestra que se envió a patología) y como parte de su tratamiento habitual por su enfermedad tuvo tratamiento con trastuzumab y mediciones de la función de su corazón por medio de un estudio llamado ecocardiograma (FEVI).

Por lo anterior pensamos que pudiera ser una buena candidata para participar en este proyecto. Al igual que usted, otras pacientes del servicio con su enfermedad serán invitadas a participar.

Además de conocer los cambios que se presentan en la función del corazón en las pacientes en tratamiento con trastuzumab, pretendemos conocer el porcentaje de pacientes que recuperan la función normal del corazón al suspender el tratamiento, y la frecuencia de los factores de riesgo que pueden llevar a las alteraciones de la función del corazón.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Ya que el tratamiento con el trastuzumab y la realización de los estudios de la función de su corazón con los ecocardiogramas ya se llevaron a cabo como parte de su atención médica que de por sí recibió por su enfermedad, lo único que vamos a hacer en el estudio es recabar esa información de su expediente. Esta información será totalmente confidencial, esto es, será conservada de forma tal que usted no pueda ser identificada.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Usted no recibirá ningún beneficio por participar en este estudio.

Los beneficios para la sociedad esperamos que sean: que las pacientes con su enfermedad que reciben trastuzumab sean evaluadas de su función cardíaca de la mejor forma posible durante el transcurso del tratamiento y, si hubiera alguna alteración, se establezca un tratamiento oportuno. De igual forma asignar un pronóstico de vida lo más confiable posible a dichas pacientes. que la información obtenida se pueda publicar y volver a realizar en otros hospitales con pacientes similares.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS.

No existen riesgos o molestias por su participación debido a que solamente se realizará la revisión de su expediente clínico y esta información será totalmente confidencial, esto es, será conservada de forma tal que usted no pueda ser identificada.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su decisión de participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que los derechohabientes reciben del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.

La información que nos proporcione no podrá ser utilizada para identificarla, será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio a menos que usted nos lo indique. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO.

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse con algún investigador a cargo de este estudio:

Nombre:	Dra. Jaqueline Aguirre Gómez
Área de adscripción:	La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del CMN La Raza. Lunes a Viernes en horario de 7:30 a 14:00 horas.
Domicilio:	Calzada Vallejo esq. Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México.
Teléfono:	(55) 5724 5900 extensión 23789
Correo electrónico:	Jaqui_agj@hotmail.com

Área de Especialidad: Oncología Médica

Matrícula IMSS 98072072

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. Código Postal 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, Lunes a Viernes en horario de 08:00 a 13:00 horas o al correo electrónico: efreen.montano@imss.gob.mx

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE.

Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente doy mi consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre del paciente

Firma

NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL ENCARGADO DE SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

*Nombre, firma y matrícula del encargado de obtener el
Consentimiento Informado*

Firma

FIRMA DEL TESTIGO

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1

Nombre, dirección, relación

Firma

FIRMA DEL TESTIGO.

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 2

Nombre, dirección, relación

Firma

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

"EFECTOS CARDIOTÓXICOS DEL TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO EN NEOADYUVANCIA"					
1.- Identificación del paciente.					
Fecha:				Folio consecutivo:	
Edad:	años.	Género:	M	F	
2.- Antecedentes y Factores de riesgo.					
HER2 positivo:	1.- positivo	2.- Negativo			
Factores de Riesgo:	0= ninguno	1= HAS	2= DM2	3=Hipotiroidismo	4=HAS+DM2
Paciente con Insuficiencia Cardiaca Congestiva	Si=	No=	1=	2=	3=
Insuficiencia Cardiaca Congestiva:	1=Síntomas (disnea, ortopnea, edema de miembros pélvicos)				
	2=Hallazgos objetivos (presión venosa yugular elevada, taquicardia sinusal, taquipnea, galope S3, crepitaciones)				
	3=Hallazgos paraclínicos (Disminución de la FEVI de más del 10% desde el inicio hasta un valor < 55% o una disminución de más del 5% a un valor por debajo del límite inferior de lo normal o hallazgos en la radiografía de tórax de edema pulmonar o aumento de las marcas vasculares).				
3.- Mediciones y valoración de la FEVI.					
Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo (FEVI)	FEVI inicial:				
	FEVI 3 meses posterior:				
	Porcentaje de FEVI alterado:				
	1= normal del 50% al 75%.				
2=límite del 40 al 50%.					
3= grave menor al 40%.					
4.- Tratamiento.					
Ciclos de Tratamiento a los 3 meses	Número de ciclos:				
Tiempo de suspensión de tratamiento:	Semanas.				
Regresión de la FEVI al suspender tratamiento:	1=si		2=no		
Termino del tratamiento:	1=si		2=no		