



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR EDUARDO LICEAGA “
CARDIOLOGÍA**

**“DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO ASOCIADA AL DAÑO
MIOCÁRDICO INDUCIDO POR TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA, VALORADO POR ECOCARDIOGRAFÍA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

PRESENTA:

DRA ESTEFANIA BADILLO VARGAS

ASESORES:

DR VICTOR OCHOA PEREZ
DRA EMMA ROSAS MUNIVE

CIUDAD DE MEXICO AGOSTO 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.

Oficio No.: DECS/JPO-1963-2023
Num. Ident. Protocolo: (1274-185/23)

Ciudad de México a 17 de agosto del 2023

Dra. Estefanía Badillo Vargas

Servicio de Cardiología
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado:
Disfunción sistólica del ventrículo derecho asociada al daño miocárdico inducido por Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama, valorado por ecocardiografía...
como:

APROBADO (con cambios sugeridos)

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-1963-2023

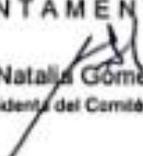
En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, este **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. *De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos.*

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dra. Rocío Natalia Gómez López
Presidenta del Comité

Ccp - Anne
cgr

INDICE

I. RESUMEN:.....	4
II. ANTECEDENTES.....	6
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
IV. JUSTIFICACIÓN	8
V. HIPÓTESIS.....	9
VI. OBJETIVOS.....	10
VII. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO:.....	10
VIII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	20
IX. RECURSOS , FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	21
X. RESULTADOS	22
XI. DISCUSION	24
XII. CONCLUSIÓN.....	26
XIII. REFERENCIAS Y ANEXOS	29
XIV. ANEXO 1. BIBLIOGRAFIA	32
Tabla con resumen de artículos relevantes sobre investigaciones realizadas de la influencia de quimioterapia por Trastuzumab afectando las funciones y estructura del ventrículo derecho.....	32

I. RESUMEN:

Disfunción sistólica del ventrículo derecho asociada al daño miocárdico inducido por Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama, valorado por ecocardiografía.

Antecedentes: El Trastuzumab es un cardiotóxico utilizado para el tratamiento de cáncer de mama; las consecuencias de su uso en el ventrículo izquierdo son muy conocidas (1) sin embargo en el ventrículo derecho es aún un territorio poco explorado, los estudios más significativos en este tema han reportado un deterioro importante durante los primeros 3 meses de tratamiento en la función sistólica del ventrículo derecho incluso demostrando que estos cambios aparecieron antes que la propia disfunción izquierda (2); como explicación principal se expone la diferencia anatómica de ambos ventrículos, siendo más pequeño el ventrículo derecho y con fibras más delgadas que el ventrículo izquierdo haciéndolo más susceptible al daño. (3)

Objetivos: Evaluar los cambios estructurales asociados a trastuzumab en el ventrículo derecho usando parámetros tradicionales de ecocardiografía tales como TAPSE, índice de TEI, onda S VD y CAF que permita hacer una detección temprana de lesión miocárdica.

Material y métodos: Se realizó un estudio de investigación de tipo observacional, retrospectivo y analítico en el Hospital General de México a través de la recolección de datos de expedientes clínicos de mujeres con cáncer de mama de 18 a 70 años quienes tuvieron manejo con trastuzumab durante el periodo de 01-08.2022 al 31-03-2023, en donde se tuvo el registro ecocardiográfico basal con posterior seguimiento de 3 y 6 meses. Para el análisis de datos se realizaron frecuencias y proporciones para variables cualitativas, medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas, X² para determinación de dependencia entre variables categóricas o T de Student para variables numéricas, tomando una $p < 0.05$ para la significancia estadística.

Resultados: El valor mayormente afectado al momento de la valoración de función sistólica del ventrículo derecho fue el caso del TAPSE 21.1 ± 2.5 vs 20.2 ± 2.9 vs 19.4 ± 2.9 (3m p=0.023 y 6 m p=0.0037) siendo representativo desde los 3 meses hasta en un 28 % de los casos; le sigue el valor de Onda S VD con descenso representativo también desde los 3 primeros meses 11.6 ± 2.2 vs 10.9 ± 1.6 vs 10.3 ± 1.8 (3m p=0.03 y 6m p = 0.017) hasta en un 25%. En cuanto a la valoración de FAC su descenso fue representativo hasta los 6 meses en un 17 % con 46.6 ± 7.9 vs 45 ± 6.6 vs 41.4 ± 5.6 (3m p = 0.17 6m p = 0.0045) Por su parte el incremento del índice de TEI tisular tricúspideo también fue representativo hasta los 6 meses en un 15 % con 0.41 ± 0.07 vs 0.43 ± 0.07 vs 0.45 ± 0.089 (3m p = 0.18 y 6 m p= 0.011). Se encontraron cambios estructurales en ventrículo derecho significativos hasta los 6 meses únicamente en su porción basal, sin embargo encontrándose dentro de parámetros normales con 31.9 ± 4.1 vs 33.1 ± 4.3 vs 34.2 ± 5.8 (3m p= 0.16 y 6 m p= 0.045) No siendo el caso del TSVD proximal, donde no se encontraron alteraciones con 31.3 ± 1.9 vs 31.4 ± 2.4 vs 31.9 ± 2.4 (3m p = 0.16 y 6m p=0.15). Se evidenció como hallazgo un aumento de la estimación de PSAP mostrándose con tendencia a incrementar desde los 3 primeros meses sin entrar en rangos de probabilidad intermedia o alta para hipertensión arterial pulmonar con 28.7 ± 7.1 vs 30.5 ± 5.8 vs 31.8 ± 6.2 (3m p=0.085 y 6m p = 0.037). No se reportó crecimiento auricular significativo izquierdo ni derecho obteniendo un volumen auricular izquierdo indexado de 24 ± 5.9 vs 25.2 ± 6.4 vs 24.5 ± 5.3 (3m p = 0.15 y 6 m p=0.40). Un volumen derecho de 18.6 ± 4.9 vs 18.6 ± 4.9 vs 18.3 ± 4.9 (3m p =0.32 y 6m p = 0.45)

Conclusiones: Con este protocolo se demostró un deterioro en los índices ecocardiográficos del ventrículo derecho durante la quimioterapia en un período relativamente corto. Los parámetros básicos obtenidos en estudios ecocardiográficos como TAPSE, onda S, CAF e índice de TEI se determinaron como parámetros útiles y podrían ser indicadores de deterioro cardíaco causado por el tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama

III.- PALABRAS CLAVE

Trastuzumab, Cardiotoxicidad, Ventrículo derecho, ecocardiografía.

“Disfunción sistólica del ventrículo derecho asociada al daño miocárdico inducido por Trastuzumab en pacientes con cáncer de Mama valorado por ecocardiografía”

II. ANTECEDENTES

El cáncer de mama representa una de las enfermedades malignas más prevalentes y de las causas más frecuentes de mortalidad en las mujeres de todo el mundo; aproximadamente del 15 al 25 % de los tumores de mama sobre expresan el receptor HER2 relacionado con peor pronóstico (4) ya que desencadena una cascada de señalización que conduce a la expresión de genes involucrados en la proliferación, migración y diferenciación celular (1,5) La Sociedad Americana de Oncología recomienda como terapia estándar la utilización de anticuerpos monoclonales como monoterapia o en combinación con antraciclinas (6) . El Trastuzumab, ha sido el tratamiento implicado y mejor estudiado, que ha demostrado mejoría en mujeres con cáncer de mama positivos para HER2, se trata de un anticuerpo monoclonal que bloquea la activación del receptor HER2/neu. (7,8) que ha demostrado la reducción de recurrencias hasta el 50 % y disminución de la mortalidad hasta en un 30 %. (9)

Sin embargo, nos encontramos frente a un problema dual, ya que, al enfrentarse a este tipo de cáncer y terapia farmacológica, las pacientes tienen hasta el 20 % de probabilidad de desarrollar cardiotoxicidad asociada al uso de este tipo de medicamentos, problemática que concluirá en el abandono del tratamiento y aumento de la mortalidad tanto por causas cardiacas como propias del cáncer de mama. (10) Su efecto cardiotóxico es secundario a que se inhibe la señalización entre el receptor HER2y el ligando neuregulina. La vía de señalización del ligando receptor neuregulina-ERBB2 es crucial para el crecimiento normal del miocito y su sobrevida aunado a que el trastuzumab estimula el estrés oxidativo y provoca apoptosis ; que finalmente puede llevarnos a la complicación más temida que es la cardiotoxicidad definida como las alteraciones provocadas principalmente en ventrículo izquierdo como lo son : la mecánica ventricular , la fracción de eyección , las alteraciones estructurales como aumento en volúmenes auriculares y la disfunción diastólica (11).

Son ya conocidos y ampliamente estudiados los criterios para su diagnóstico en ventrículo izquierdo, en términos generales la reducción de más del 10 % de FEVI o rangos menores o igual a 40 a 49 % y una disminución de strain longitudinal de más del 5 % dan lugar a suspensión del tratamiento por cardiotoxicidad .(12)

Por otra parte, la afectación del ventrículo derecho es un territorio poco conocido y más controversial, ya que son pocos los estudios que dirigen su interés a su afectación inicial. Generalmente la mayoría de ellos realiza un seguimiento de 3, 6, 9 y 12 meses de exposición. De los más recientes se puede mencionar Lange et al (13) quien estudió en el 2012 el remodelado cardiaco de pacientes femeninas expuestas a trastuzumab durante 3 y 6 meses reportando que no había ningún cambio en la funcionalidad sistólica ni diastólica al menos del ventrículo derecho , esto con tan solo 42 casos y con sesgos de abandono de seguimiento por parte de los pacientes , posteriormente Grover (14) por su parte estudio un grupo de 46 casos registrando cambios en la fracción de eyección y en TAPSE durante los primeros 2 meses esto apoyado por otro protocolo realizado por Kilicaslan (2) donde se reportó un deterioro ventricular derecho importante durante los primeros 3 meses de tratamiento principalmente en el aumento del volumen sistólico final derecho , disminución de fracción de eyección del ventrículo derecho , disminución significativa de TAPSE y del índice de TEI , incluso demostró que estos cambios aparecieron antes que la propia disfunción sistólica del ventrículo izquierdo Todo esto bajo explicaciones de principio anatómico donde se puede vislumbrar el momento de afectación de cada uno de los ventrículos, iniciando por sus diferencias morfológicas , teniendo en cuenta que el ventrículo derecho tiene un promedio de masa indexada de 25 a 45 gramos y el ventrículo izquierdo aproximadamente 150 gramos, provocando que menor masa muscular sea afectada durante el mismo tiempo y con la misma intensidad (15) , además de la disposición y conformación de sus fibras musculares , siendo que el ventrículo izquierdo tiene fibras musculares más gruesas y más numerosas que el ventrículo derecho. Por su parte el ventrículo derecho tiene fibras musculares más delgadas longitudinales o en espiral dispuestas en un patrón circular. Que podrían verse afectadas más rápido (3)La evaluación ecocardiográfica pese a que resulta complicada por la

geometría y la posición anatómica del ventrículo derecho , permite de acuerdo a estudios antes mencionados (2) demostrar que con parámetros tradicionales tales como TAPSE , índice de TEI , onda S VD y CAF e incluso más actuales tales como strain longitudinal del ventrículo derecho siendo una de las herramientas más consistentes y con menores índices de error (16) se pueden evaluar alteraciones inducidas por Trastuzumab incluso de manera anticipada al daño ventricular izquierdo , además de ser marcadores subclínicos de remodelado ventricular derecho, insuficiencia cardiaca y eventos adversos cardiovasculares mayores. (17)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha buscado una valoración que permita la detección oportuna de cambios estructurales asociados a trastuzumab; actualmente la mayoría de protocolos han sido dirigidos para valoración temprana enfocada en disfunción del ventrículo izquierdo, en la actualidad ya conocidos y usados ampliamente. Sin embargo, son pocos los estudios que han optado por valorar la afectación inicial del ventrículo derecho, habiendo hoy en día muy pocos datos al respecto. Por tal motivo este protocolo pretende evaluar los cambios estructurales tempranos asociados a trastuzumab en el ventrículo derecho usando ecocardiografía con parámetros de medición cotidiana que se encuentran registrados en todo reporte ecocardiográfico básico , mismo que permita, en su caso, hacer una detección más asequible y anticipada de posibles afecciones cardíacas derivadas del tratamiento quimioterapéutico.

Comentado lo anterior se propone la siguiente pregunta de investigación.

¿Existe un deterioro prematuro significativo del ventrículo derecho a la exposición del tratamiento con trastuzumab, siendo factible su demostración ecocardiográfica usando parámetros de función sistólica?

IV. JUSTIFICACIÓN

En general, dentro del área de oncología médica y cardiología clínica, se tiene una relación poco estrecha respecto a la prevención y seguimiento de pacientes con cáncer de mama vulnerables a cardiotoxicidad.

Por la parte de Cardiología clínica el protocolo actual está enfocado en encontrar disfunción ventricular izquierda , por lo que si se confirmaran alteraciones cardiacas estructurales y funcionales más tempranas que la información que nos proporciona el ventrículo izquierdo , como los protocolos enfocados a disfunción sistólica del ventrículo derecho, se podría lograr un seguimiento encaminado y oportuno para aquellos pacientes que aún no tienen diagnóstico de cardiotoxicidad pero que presentan alto riesgo de padecerlo.

Por lo que a través de este protocolo se explorara una alternativa poco investigada sobre la evaluación ecocardiográfica a pacientes expuestas, que nos permita identificar alteraciones cardiacas tempranas principalmente de cavidades derechas , se pretende detectar de forma subclínica datos de disfunción ventricular , teniendo como principal beneficio hacer intervenciones más anticipadas y coordinadas en caso de ser necesarias, estableciendo protocolos claros de comunicación y colaboración entre las áreas Cardiológica clínica y Oncología médica, en la búsqueda de un mejor tratamiento enfocado a la prevención de lesiones cardiacas mayores derivadas de exposición a cardiotóxico.

V. HIPÓTESIS

Existe un deterioro prematuro significativo del ventrículo derecho, evidenciado antes que el ventrículo izquierdo, a la exposición del tratamiento con trastuzumab durante los primeros meses de uso, y es factible su demostración ecocardiográfica usando parámetros de función sistólica tales como desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo, fracción de acortamiento, velocidad tisular sistólica lateral de anillo tricúspideo, índice de TEI y la deformación longitudinal de pared libre del ventrículo derecho.

VI. OBJETIVOS

Objetivo general

- Evidenciar el daño ventricular derecho causado por la exposición a Trastuzumab, evaluado mediante ecocardiografía transtorácica durante 3 y 6 meses de exposición.

Objetivos específicos

- Identificar relación entre comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad renal, tabaquismo con desenlaces de cardiotoxicidad.

- Identificar relación entre tratamientos farmacológicos como IECA y ARA y la disminución del riesgo de cardiotoxicidad.

- Comparar la afectación ventricular derecha e izquierda por exposición a Trastuzumab mediante ecocardiografía transtorácica durante 3 y 6 meses de exposición.

VII. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO:

Tipo y diseño del estudio

Se realizó un estudio de investigación de tipo clínico.

De acuerdo con el momento de obtención de datos: retrospectivo

De acuerdo con la asignación de la maniobra del investigador: Observacional

De acuerdo con el análisis de las variables: analítico

De acuerdo con la cantidad de mediciones: longitudinal

El cual se llevó a cabo en el Hospital General de México mediante la recolección de datos en expedientes clínicos que tuvieron el registro de cáncer de mama HER2 positivo en tratamiento con Trastuzumab y que contenían los reportes ecocardiográficos, basal y de seguimiento de 3 y 6 meses de tratamiento quimioterapéutico durante el periodo comprendido del 01-08-2022 al 31-03-2023.

Población

Expedientes de mujeres con cáncer de mama HER2 positivo que recibieron tratamiento con quimioterapia a base de trastuzumab, durante agosto del 2022 a marzo 2023, en donde de forma inicial se les realizó un ecocardiograma basal y para corroborar la existencia de cardiotoxicidad temprana, al menos dos ecocardiogramas de seguimiento 3 y 6 meses posteriores al inicio de quimioterapia.

Tamaño de la muestra

Tipo de muestreo: de acuerdo con las características del estudio se realizó el cálculo de tamaño de muestra para una población finita no aleatorio de casos consecutivos, basados en el estudio de keramida et al (18) donde p fue con un valor de 0.05 y una precisión de error del 0.05%, el tamaño mínimo de muestra fue de un total de 60 expedientes. Dado que existe en la base de datos del Hospital General de México 164 expedientes con las características comentadas se consideró que el estudio será factible siguiendo la siguiente ecuación para el cálculo de la muestra representativa

$$n = \frac{z^2 * p * q * N}{e^2 * (N + 1) + (z^2 * p * q)}$$

Donde:

z: Valor estadístico

crítico de distribución normal para una $\alpha=0.05$

p: Probabilidad a favor del evento analizado

q: Probabilidad en contra del evento analizado

N: Tamaño de la población (164 expedientes de cáncer de mama atendidos con Trastuzumab)

e: Error de muestreo

n: Tamaño de muestra estadísticamente significativa

$$n = \frac{1.96^2 * 0.5 * 0.5 * 164}{0.1^2 * (164 + 1) + (1.96^2 * 0.5 * 0.5)} = 60$$

Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión

- Expedientes de mujeres del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con reciente diagnóstico de cáncer de mama HER 2 positivo durante el periodo de 01-08-2022 al 01-03-23.
- Expedientes de mujeres mayores de 18 años y menores de 70 años quienes recibieron tratamiento con Trastuzumab.
- Expedientes con notas que evidenciaron tratamiento activo con Trastuzumab o en caso de termino de tratamiento, que contenían los ciclos cumplidos.
- Expedientes que brindaban un registro de ecocardiograma basal y seguimientos de 3 a 6 meses.

•Criterios de exclusión

- Expedientes en los que se evidencio insuficiencia cardiaca de etiología distinta a cardiotoxicidad o FEVI <40 % inicial.
- Expedientes que mostraron hospitalización previa por insuficiencia cardiaca con clase funcional NYHA II o más.
- Expedientes con registro de enfermedad valvular moderada a severa y antecedente de miocarditis.
- Expedientes de pacientes que presentaban abandono de tratamiento o seguimiento.
- Expedientes incompletos

Operacionalización de las variables a evaluar y formas de medirlas

1)Variables relacionadas a datos del paciente

VARIABLE	Definición conceptual	UNIDAD DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE	Codificación
----------	-----------------------	------------------	------------------	--------------

Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento	años	cuantitativa	no aplica
Peso	medición del peso del individuo	kilogramos	cuantitativa	no aplica
Talla	estatura de una persona medida desde la planta del IFE hasta el vértice de la cabeza	centímetros	discontinua	no aplica
IMC	medida que relaciona el peso y la talla	kg/ m2	cuantitativa continua	
Diabetes Mellitus	Glucemia en ayunas igual o mayor de 126 mg/dL y glucemia casual, igual o mayor a 200 mg/dL	Presente /ausente	nominal	Presente /ausente
Hipertensión arterial sistémica	La relación existente entre la fuerza de la sangre en contra de las paredes arteriales con el valor máximo va de 130 a 139 mm Hg y el valor mínimo está entre 80 y 89 mm Hg	Presente / ausente	nominal	Presente /ausente
Enfermedad renal crónica	Pérdida gradual de la función renal, estimada en la TFG se considera bajo de 60 ml min 1.73 durante 3 meses o mas	Presente / ausente	nominal	Presente /ausente
cardiopatía isquémica conocida o síntomas	Condición que provoca oclusión total o parcial de las arterias coronarias asociado a enfermedad aterotrombótica provocando disfunción cardiaca y síntomas	Presente / ausente	nominal	Presente /ausente
Tabaquismo	Inhalar tabaco a partir de pipas, cigarros, contenido de nicotina, monóxido de carbono, y otras sustancias tóxicas en relación con el número de paquetes año	presente / ausente	nominal	Presente ausente
Clase funcional NYHA	Evalúa la severidad de la Insuficiencia cardiaca NYHA clase I: Pacientes sin limitaciones en la actividad física. La actividad física ordinaria no causa fatiga	I, II; III; IV	Cualitativo	presente ausente

	<p>excesiva, palpitaciones o disnea (falta de aire). NYHA clase II: Pacientes con una ligera limitación en la actividad física. Están cómodos en reposo, pero la actividad física ordinaria causa fatiga, palpitaciones o disnea. NYHA clase III: Pacientes con una limitación marcada en la actividad física. Están cómodos en reposo, pero la actividad física inferior a la ordinaria causa fatiga, palpitaciones o disnea. NYHA clase IV: Pacientes que son incapaces de llevar a cabo cualquier actividad física sin malestar. Los síntomas de la insuficiencia cardíaca están presentes en reposo, y la actividad física aumenta el malestar.</p>			
Tratamiento farmacológico previo	Tratamiento asociado por patologías de base	IECA / ARA Espironolactona diuréticos Beta bloqueadora Estatinas	cualitativo	no aplica

2) Variables relacionadas a padecimiento oncológico

Estadio clínico (TNM)	IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV	cuantitativo discreto
Trastuzumab	Presente / ausente	nominal
Número de ciclos	numero	cuantitativo discreto

3.- Variables basales y de seguimiento por ecocardiograma

DIMENSIONES Y VOLUMENES EN GENERAL	definición conceptual			RANGOS NORMALES	Umbral de anormalidad
------------------------------------	-----------------------	--	--	-----------------	-----------------------

Masa	<p>Masa VI = $0.8 \times 1.04 \times [(IVS+LVID+PWT) \times 3 LVID3] + 0.6 \text{ g}$ Donde IVS es septum interventricular; LVID es diámetro interno del ventrículo izquierdo, y PWT es el grosor de la pared inferolateral.</p> <p>Las mediciones lineales internas del VI deben ser adquiridas desde un enfoque paraesternal perpendicular al eje mayor del VI, y medido a nivel de la punta de las valvas de la válvula mitral. Las mediciones en modo M deben ser obtenidas desde eje corto paraesternal selectivo o desde una vista paraesternal eje largo. Todas las medidas se deben tomar en fin de diástole.</p>	g /m2	cuantitativo continuo	44 a 88 g	
Diámetro telediastolico VI	el primer cuadro después del cierre de la válvula mitral, o el cuadro del ciclo cardiaco en el que la respectiva medida de la dimensión / volumen del VI sea la más grande.	mm	cuantitativo continuo	45 a 48	
Diámetro telesistólico VI	Telesístole se define mejor como el cuadro tras el cierre de la válvula aórtica o el cuadro en el que la dimensión / volumen cardíaco sea la más pequeña.	mm	cuantitativo continuo	28 a 31	
Volumen telediastolico VI	Las mediciones volumétricas se basan generalmente en los trazados de la interfaz entre el miocardio compactado y la cavidad VI. A nivel de la válvula mitral, el contorno se cierra conectando los dos tramos opuestos del anillo	ml m2	cuantitativo continuo	76 a 91	

	mitral con una línea recta. La longitud del VI se define como la distancia entre la bisectriz de esta línea y el punto apical del contorno VI, que es el más distante a la misma. Se recomienda el uso de la longitud del VI más larga entre las vistas apicales de 2 y 4 cámaras.				
Volumen telesistólico VI		ml m2	cuantitativo continuo	28 a 31	
Volumen aurícula izquierda	El tamaño de la AI se debe medir al final de la sístole del VI, cuando la cámara AI esté en su mayor dimensión. Durante la adquisición de imágenes para medir el tamaño y el volumen de la AI,	ml m2	cuantitativo continuo	16 a 34	
Volumen aurícula derecha		ml m2	cuantitativo continuo		
Función sistólica del ventrículo derecho					
TAPSE	Excursión longitudinal del anillo tricúspideo por modo M (mm), medido entre fin de diástole y pico sistólico. La alineación del cursor en modo M con la dirección de la excursión longitudinal debe lograrse desde un enfoque apical.	mm	cuantitativo continuo	24 a 27	menos de 17
FACVD	Trazado manual del borde endocárdico de VD desde, el anillo tricúspide lateral, a lo largo de la pared libre hasta el ápex y regresando al anillo tricúspideo medial por el septum interventricular en fin de sístole y fin de diástole se incluyen trabeculaciones, músculos	%	cuantitativo continuo	49 a 56	menos de 35

	papilares y banda moderadora están incluidas en el área de la cavidad				
ONDA S VD	Velocidad pico sistólica del anillo tricúspideo por DTI onda pulsada (cm/s), obtenida desde un enfoque apical, en la vista, en la vista que se logra la alineación paralela del haz ultrasónico con la excursión longitudinal de la pared libre del VD, Excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo	cm/s	cuantitativo continuo	14 a 17	menos de 9.5
Índice de TEI	es un índice de rendimiento global del VD. El tiempo de contracción isovolumétrico, el tiempo de relajación isovolumétrico (TRIV) y los intervalos de tiempo eyectivo se deben medir en el mismo latido cardíaco utilizando Doppler espectral PW o la velocidad TDI del anillo tricúspide lateral		cuantitativo continuo	0. 38	más de 0.54
PSAP	Calculada utilizando el jet de regurgitación tricúspidea (RT) y la estimación de la presión AD basado en el tamaño y colapsabilidad de la vena cava inferior (VCI) Cuando sea posible, los parámetros adicionales tales como el volumen del VD	mmHg	cuantitativo continuo		
Diámetro basal Diámetro medio Diámetro longitudinal	Dimensión lineal basal de VD (RVD1) = máxima distancia transversal en el primer tercio del tracto entrada de VD en fin de diástole y en una vista centralizada de VD	mm	cuantitativo continuo	25 a 41 19 a 35 59 a 83	

	<ul style="list-style-type: none"> • Dimensión lineal medio ventricular (RVD2) = diámetro transversal del VD en el tercio medio de tracto entrada de VD, aproximadamente a la mitad entre el diámetro basal y el ápex, a nivel de los músculos papilares y en fin de diástole 				
FUNCIÓN SISTÓLICA Y MECÁNICA IZQUIERDA					
FEVI	<p>se calcula a partir del VFD y VFS, usando la siguiente fórmula: $FE = (VFD - VFS) / VFD$</p> <p>Las mediciones de volumen se basan generalmente en el trazado de la interfaz sangre tejido en las vistas apical 4 y 2 cámaras. A nivel de la válvula mitral, el contorno se cierra por la conexión de los dos extremos opuestos del anillo mitral con una línea</p>	%	cuantitativa discreta	54 a 74	30 a 40
SGL izquierdo	<p>Ventrículo izquierdo cambio en la longitud de un objeto en una dirección determinada en relación con su longitud basal:</p> <p>$Strain (\%) = (L_t - L_0) / L_0$</p> <p>donde L_t es la longitud en el tiempo y L_0 la longitud inicial en el tiempo. </p>	%		menos de 20 %	

Procedimiento

Se solicitaron los expedientes que cumplían con el diagnóstico de cáncer de mama quienes fueron tratadas con trastuzumab en el Hospital General de México durante el periodo de 1° de agosto del 2022 al 31 de mayo del 2023 en donde se revisaron características clínicas incluyendo género, edad mayor de 18 años y menor de 70 años , diagnóstico , factores de riesgo tales como

diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica , tratamiento farmacológico actual y protocolo quimioterapéutico completo .

Se revisaron los expedientes solicitados dirigidamente al historial de reportes ecocardiográficos contemplando un estudio basal y de seguimiento a 3 y 6 meses, mismos que ya habían sido realizados durante el mes de agosto del 2022 a marzo del 2023 interpretados por cardiólogos ecocardiografistas del Hospital General de México con el equipo PHILIPS EPIC 7C quienes no tuvieron información acerca del tratamiento de los pacientes ni el plan de este estudio.

Análisis estadístico

Se utilizaron hojas prediseñadas de Excel con la finalidad de capturar de forma ordenada la información recopilada en el instrumento de recolección de datos para registro de variables sociodemográficos, antecedentes y medidas ecocardiográficas.

El análisis estadístico univariado se realizó aplicando medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar) a variables numéricas, además de frecuencias y proporciones para las variables cuantitativas.

Con la finalidad de determinar la dependencia entre variables y su asociación se realizaron pruebas estadísticas χ^2 para las variables cualitativas, considerando un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

A continuación, se presenta una tabla resumen de las variables que permitieron evaluar el deterioro prematuro significativo del ventrículo derecho provocado por la exposición a trastuzumab.

Tabla de especificación de variables para análisis estadístico

Variable	Evaluación	Implicación
TAPSE	Disminución del 5% a los 3 meses	Afectación miocárdica subclínica
Onda S del VD	Disminución del 5% 6 meses	Afectación miocárdica subclínica

CAF	Disminución del 5-10% 3 meses	Afectación miocárdica
Índice de TEI	Sin cambios en los primeros 3 meses, disminución del 5% a los 6 meses	Afectación miocárdica subclínica

Cronograma de actividades

FECHA	ACTIVIDAD	CUMPLIMIENTO
OCT-DIC 2022	Redacción de ideas generales	Realizado
ENE-FEB 2023	Búsqueda de información sobre el tema seleccionado.	Realizado
MAR-JUN 2023	Redacción inicial del protocolo	Realizado
JUN-JUL 2023	Revisión por tutor y envió de protocolo para autorización	Realizado
JUL-AGO 2023	Primera recaudación de datos si protocolo autorizado	Realizado
SEP-OCT 2023	Análisis de datos y publicación de resultados	Realizado

VIII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente estudio no tuvo implicaciones de bioseguridad, ya que no utilizó material biológico infectocontagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo; animales y/o células y/o vegetales; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; o cualquier otro material que pusiera

en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud del Hospital General de México.

Respecto a los aspectos éticos de privacidad, los datos requeridos para la investigación fueron recolectados mediante uso de expediente clínico tal y como se encontraron en el formato físico del hospital, datos que se almacenaron en los ordenadores del investigador y que fueron utilizados únicamente para fines académicos y de investigación. Los datos obtenidos durante la investigación sólo fueron accesibles para asesores de investigación y médico responsable de la misma.

Relevancia y expectativas

Este protocolo se realizó bajo la premisa de encontrar parámetros ecocardiográficos que nos hicieran evidenciar lesión miocárdica temprana, prevenir el abandono del tratamiento oncológico y por ende mejorar la sobrevida. Se busca que con este protocolo se pueda dar mayor importancia en nuestro hospital al seguimiento de este tipo de pacientes en nuestra consulta, donde se pueda tener una conexión en el servicio de Oncología médica ginecológica y Cardiología en pro de la salud de las pacientes.

IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos:

- 1 médico residente de Cardiología
- 3 personales administrativos encargados de registros epidemiológicos, controles de quimioterapia y resguardo de expedientes clínicos.

Recursos materiales

- Los recursos materiales utilizados son propiedad del servicio de Oncología médica y del servicio de Cardiología del Hospital general de México.
- Los componentes necesarios para el vaciamiento de datos son impresiones, equipo de cómputo y sistema de red informática del Hospital General de México.
- Equipo de cómputo del investigador principal.

Recursos financieros

- Para el presente estudio no se utilizaron recursos monetarios externos a los materiales disponibles del servicio de Cardiología y Oncología médica del Hospital General de México

- **RECURSOS NECESARIOS**

Todos los necesarios se encontraron cubiertos por los disponibles.

X. RESULTADOS

Se analizaron un total de 60 expedientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio. Las características basales de la población en dichos expedientes se describen en la tabla 1.

La edad promedio del diagnóstico de cáncer de mama fue de 53 ± 9.3 años. El 51 % fue diagnosticada en estadio clínico T3N2M0, donde el manejo de base fue con Trastuzumab.

Dentro de los factores de riesgo cardiovascular, la mayoría de los pacientes en los expedientes analizados se encontraban con sobrepeso con un IMC promedio de 28.16 ± 4.83 , presentaron hipertensión arterial sistémica en el 46.6 % de los casos, diabetes mellitus en un 30 %, hipotiroidismo en 5 % y un total de 21 % eran fumadoras. Hasta un 23 % de los pacientes se encontraban recibiendo tratamiento con IECA o ARA como fármacos de protección cardiovascular.

En cuanto a características ecocardiográficas estructurales evaluadas en los reportes contenidos en los expedientes clínicos seleccionados, respecto a dimensiones y masa indexada del ventrículo izquierdo valorado a través de su registro basal con posterior evaluación a 3 y 6 meses, cursaban con un GPR promedio de 0.44 ± 0.09 vs 0.45 ± 0.09 vs 0.45 ± 0.07 (3m $p=0.12$ y 6m $p=0.15$), con masa indexada promedio de 76.6 ± 17 vs 76.6 ± 15.7 vs 76.6 ± 13.1 (3m $p=0.18$ y 6m $p=0.19$) sin cambios estructurales significativos a través del tiempo valorado, integrando en su mayoría remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo en su 60%, geometría normal en un 30 % y un 10 % con hipertrofia concéntrica.

Un 26 % de la muestra desarrolló afección única del ventrículo derecho (16 expedientes) , misma que apareció en el 75 % a los 6 meses de inicio del tratamiento con Trastuzumab concordante con el ciclo 3-5 en el 56 % de los casos, mismos que cursaban con sobrepeso 28.6 ± 5.45 , bajo diagnóstico de diabetes mellitus en 45 % , fumadoras y con hipertensión arterial el 37 % , solo el 18 % utilizaba IECA/ ARA.

Los reportes ecocardiográficos que evidenciaron afectación biventricular sin llegar a límites de cardiotoxicidad fueron el 16 % (10 estudios) , mismos que contenían registros en el límite del sobrepeso con IMC de 29.09 ± 5.7 , diabéticas hasta en un 50 % , hipertensión arterial en un 30 % , tabaquismo positivo el 20 % y solo el 10 % utilizaron IECA / ARA. Se reportó afectación inicial del ventrículo derecho en el 40% de los casos con aparición dentro de los primeros 6 meses de tratamiento . Tabla 2 Comparación entre grupos

El valor mayormente afectado al momento de la valoración de función sistólica del ventrículo derecho fue el caso del TAPSE 21.1 ± 2.5 vs 20.2 ± 2.9 $\pm 19.4 \pm 2.9$ (3m $p=0.023$ y 6 m $p=0.0037$) siendo representativo desde los 3 meses hasta en un 28 % de los casos; le sigue el valor de Onda S VD con descenso representativo también desde los 3 primeros meses 11.6 ± 2.2 vs 10.9 ± 1.6 vs 10.3 ± 1.8 (3m $p=0.03$ y 6m $p=0.017$) hasta en un 25%. En cuanto a la valoración de FAC su descenso fue representativo hasta los 6 meses en un 17 % con 46.6 ± 7.9 vs 45 ± 6.6 vs 41.4 ± 5.6 (3m $p=0.17$ 6m $p=0.0045$) Por su parte el incremento del índice de TEI tisular tricúspideo también fue representativo hasta los 6 meses en un 15 % con 0.41 ± 0.07 vs 0.43 ± 0.07 vs 0.45 ± 0.089 (3m $p=0.18$ y 6 m $p=0.011$). Se encontraron cambios estructurales en ventrículo derecho significativos hasta los 6 meses únicamente en su porción basal , sin embargo encontrándose dentro de parámetros normales con 31.9 ± 4.1 vs 33.1 ± 4.3 vs 34.2 ± 5.8 (3m $p=0.16$ y 6 m $p=0.045$) No siendo el caso del TSVD proximal , donde no se encontraron alteraciones con 31.3 ± 1.9 vs 31.4 ± 2.4 vs 31.9 ± 2.4 (3m $p=0.16$ y 6m $p=0.15$) . Se evidencio como hallazgo un aumento de la estimación de PSAP mostrándose con tendencia a incrementar desde los 3 primeros meses sin entrar en rangos de probabilidad intermedia o alta para hipertensión arterial pulmonar con 28.7 ± 7.1 vs 30.5 ± 5.8 vs 31.8 ± 6.2 (3m $p=0.085$ y 6m $p=0.037$) . No se reportó crecimiento auricular significativos

izquierdo ni derecho obteniendo un volumen auricular izquierdo indexado de 24 ± 5.9 vs 25.2 ± 6.4 vs 24.5 ± 5.3 (3m p = 0.15 y 6 m p=0.40). Un volumen derecho de 18.6 ± 4.9 vs 18.6 ± 4.9 vs 18.3 ± 4.9 (3m p =0.32 y 6m p = 0.45) Tabla 3 Comparativa de variables específicas ecocardiográficas al inicio y durante el seguimiento

Hubo total de 11 expedientes evaluados que desarrollaron cardiotoxicidad siendo el 18 % de la muestra total. El 85 % de los casos tuvo al menos 1 factor de riesgo cardiovascular siendo el de mayor frecuencia diabetes mellitus en el 63% , hipertensión arterial en el 54 % , tabaquismo 40 % , hipotiroidismo en el 9 % con el único rango de IMC dentro de los grupos que presentaba mayor tendencia a la obesidad con un IMC 30.29 ± 3.44 . En la comparación entre grupos su presencia se asoció a mayor riesgo de padecer cardiotoxicidad. De este grupo tuvo afectación ventricular derecha inicial en el 45 % de los casos evaluados , apareciendo en su mayoría hasta los 6 meses , encontrándose en el ciclo 3-5 de Trastuzumab en un 81 % asociado a mayor exposición al fármaco, siendo los parámetros ya conocidos y esperados de Strain Longitudinal con un descenso registrado desde los 3 primeros meses -19.9 ± 2 vs -18.8 ± 3.2 vs -18.6 ± 2.2 (3m p=0.025 6m p=0.005) así como la repercusión significativa en FEVI hasta los 6 meses de tratamiento que ameritaron suspensión de fármaco quimioterapéutico 65 ± 5.3 vs 62.4 ± 12 vs 61.4 vs 10.2 (3m p=0.15 y 6 m p=0.025)

Se comenta que los estudios ecocardiográficos evaluados como sin afectación ventricular asociada a tratamiento fue del 38 % (total de 23 expedientes) mismos que cursaban con el menos sobrepeso registrado de 26.4 ± 5.45 y utilizaban hasta en el 26 % IECA/ARA sin embargo igual presentaron antecedentes de hipertensión arterial hasta en un 43% y diabetes mellitus hasta en un 34 % y tabaquismo en un 21 % de los casos.

XI. DISCUSION

En este protocolo se observó una tendencia al deterioro del ventrículo derecho una vez iniciado el tratamiento con trastuzumab. Una disminución en la función sistólica demostrada mediante el uso de parámetros ecocardiográficos básicos como TAPSE, índice de TEI , FAC Y Onda S V D, en un período de tiempo relativamente corto. Algunos índices TDI se redujeron agudamente después del

primer ciclo de la terapia (3 meses) existiendo una correlación con la disminución en la excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo (TAPSE) y posteriormente con la fracción de acortamiento del ventrículo derecho (RVFAC) en un promedio de hasta 6 meses de quimioterapia, mientras que solo se observó un deterioro sistólico mínimo en los parámetros ecocardiográficos del ventrículo izquierdo (Strain Longitudinal) sin entrar en rangos de cardiotoxicidad sino hasta los 6 meses (FEVI) , con daño preliminar derecho hasta en un 45 % de los expedientes evaluados y en aquellos con afectación biventricular hasta en un 40 %.

Los resultados de este estudio son concordantes con los resultados de Barış Kılıçaslan , ya que la excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo (TAPSE) y la Onda S del VD presentaron una tendencia decreciente durante el proceso de quimioterapia aunque manteniéndose en rangos normales , posteriormente con una afectación en la fracción de acortamiento del ventrículo derecho (RVFAC) y el índice de TEI tisular tricúspideo ambos no significativos en los 3 primeros meses sino hasta los 6 meses, posiblemente porque el índice Tei es una medida combinada del rendimiento sistólico y diastólico en pacientes con disfunción miocárdica sistólica primaria. El índice Tei reflejan las funciones cardíacas de manera global, mientras que TAPSE o S' de TDI reflejan más bien el desplazamiento o las velocidades miocárdicas regionales.

A pesar de la disminución registrada en la función sistólica ventrículo derecho, es importante recalcar que la mayoría de los parámetros evaluados se mantuvieron dentro de los rangos normales establecidos en las guías recientes de la Sociedad Americana de Ecocardiografía para la evaluación ecocardiográfica del corazón derecho.

No hubo una asociación con fármacos cardioprotectores con la nula aparición de cardiotoxicidad representativa ya que solo el 26% tenían tratamiento con IECA/ARA , posiblemente porque no se valoro el tiempo de uso de los mismos , ni el apego al tratamiento . Sin embargo si hubo una asociación negativa con la aparición de cardiotoxicidad ya que solo el 9% se encontraba bajo tratamiento con IECA/ARA comparado con el grupo previo. Se detecto empeoramiento o

aparición de disfunción sistólica biventricular en aquellos con comorbilidades principalmente diabetes mellitus, tabaquismo y obesidad.

Se detecto una ligera disminución significativa en el tiempo de aceleración pulmonar y un ligero aumento en la presión estimada de la arteria pulmonar, aunque no se alcanzó el umbral ecocardiográfico para la hipertensión pulmonar.

No se detectaron alteraciones estructurales significativas en corazón derecho ya que los cambios detectados en el protocolo fueron sutiles y la geometría del ventrículo derecho no se vio afectada representativamente excepto en los diámetros basales hasta los 6 meses y apareciendo aun en rangos normales.

XII. CONCLUSIÓN

El tratamiento con trastuzumab generalmente causa complicaciones cardíacas asintomáticas que deben ser monitoreadas de cerca. La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo en cuanto a sus funciones sistólica y diastólica están bien estudiadas, pero la implicación del ventrículo derecho durante o después del tratamiento con trastuzumab no ha sido estudiada adecuadamente.

Con este protocolo se demostró un deterioro en los índices ecocardiográficos del ventrículo derecho durante la quimioterapia en un período relativamente corto. Los parámetros básicos obtenidos en estudios ecocardiográficos como TAPSE, onda S, CAF e índice de TEI se determinaron como parámetros útiles y podrían ser indicadores de deterioro cardíaco causado por el tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama.

Dado que el ventrículo derecho se adapta mejor a la sobrecarga de volumen y puede tolerarla durante más tiempo, los datos clínicos relacionados con el fallo del ventrículo derecho podrían aparecer más tarde que los signos de fallo del ventrículo izquierdo. Aunque el deterioro del ventrículo derecho no cambia el régimen de tratamiento del paciente ni cambia el curso del mismo, es importante comprender que trastuzumab podría afectar a ambos ventrículos. Alterando el curso clínico, y alterando el pronóstico del paciente.

Esta investigación puede generar atención sobre el corazón derecho en pacientes con cáncer de mama comenzando desde las fases relativamente tempranas del tratamiento y puede llevar a ensayos más grandes que también evalúen la posible asociación de cambios a corto plazo en los índices ecocardiográficos del corazón derecho con afectación en el pronóstico a largo plazo.

Tabla 1 características basales de la población

Variable	N= 60
Edad del diagnóstico cáncer de mama	52 ± 9
índice de masa corporal	28.16 ± 4.83
Área corporal	1.66 ± 0. 16
Hipertensión arterial sistémica	46.6%
Diabetes mellitus tipo II	30%
Hipotiroidismo	5%
Tabaquismo	21%
Uso previo de IECA/ARA	23%
ESTADIO CLÍNICO	
I	5%
II	26%
III	52%
IV	16%
Ciclo trastuzumab	
Entre 3-5 ciclos	50 %

Tabla 2 Comparación entre grupos

VARIABLE	Pacientes con afectación solo del ventrículo derecho. N=16	Pacientes sin afectación N=23	Pacientes con cardiotoxicidad N=11	Pacientes con afectación biventricular sin llegar a cardiotoxicidad N= 10
Edad	49.2 ± 8.7	53.6 ± 9.1	54.4±9.8	55.6 ± 9.5
Índice de masa corporal	28.6 ±5.45	26.4 ± 4.14	30.29± 3.44	29.09± 5.7
Hipertensión arterial sistémica	37%	43%	54%	30%
Diabetes mellitus	43%	34%	63%	50%
Hipotiroidismo	6%	4%	9%	20%
Tabaquismo	37%	30%	40%	20%
Uso previo de IECA/ARA	18%	26%	9%	10%

ESTADIO CLÍNICO				
I	0%	0%	0%	0%
II	31%	30%	36%	40%
III	50%	43%	54%	50%
IV	18%	26%	9%	10%
Ciclo trastuzumab				
Entre 3-5 ciclos	56%	34%	81%	43%
Daño inicial del VD	100%	0%	45%	40%
Mes de daño				
3 meses	25%	0%	40%	25%
6 meses	75%	0%	60%	75%

Tabla 3 Comparativa de variables específicas ecocardiográficas al inicio y durante el seguimiento

El valor p para todas las pruebas de hipótesis de comparación en la siguiente tabla es de $p=0.05$

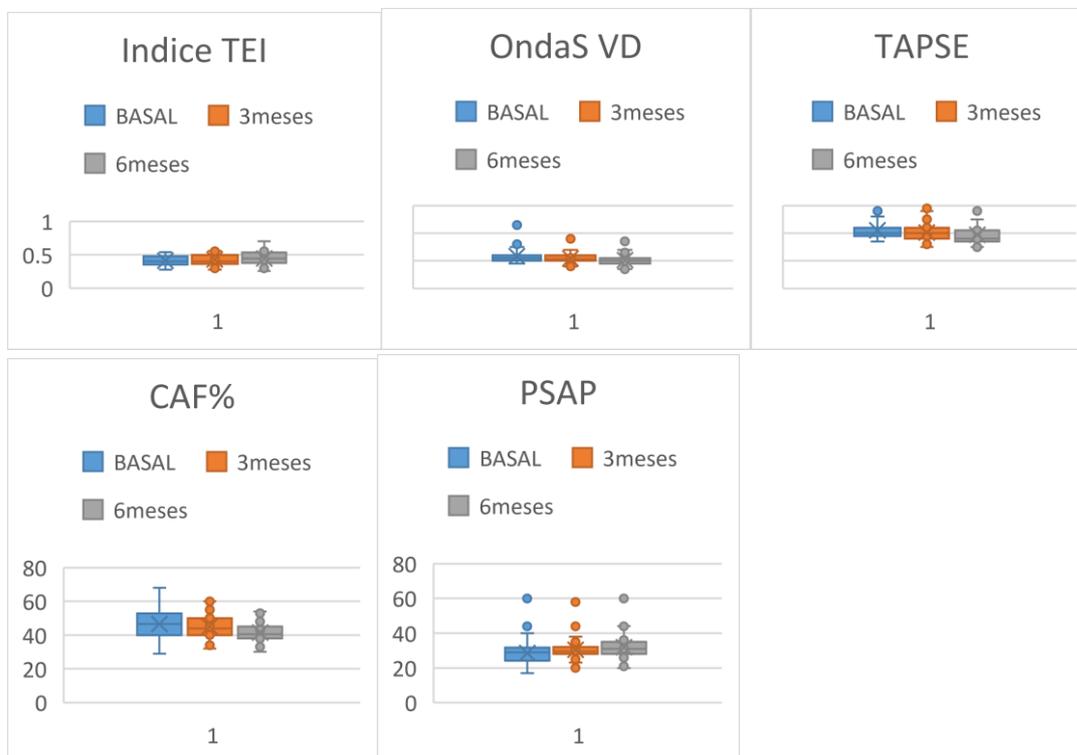
Donde H_0 : NO hubo cambios significativos del parámetro en cuestión en el periodo dado.

H_a : SI hubo cambios significativos del parámetro en cuestión en el periodo dado.

Variable	Basal	3 meses	6 meses	Cambios significativos Basal-3 meses	Cambios significativos Basal-6 meses
VENTRÍCULO IZQUIERDO					
Masa /m ²	76.6 ±17	76.6 ± 15.7	76.6 ±13.1	p=0.18	p=0.19
GPR	0.44 ±0.09	0.45±0.09	0.45±0.07	p=0.12	p=0.15
DTDVI mm	42.6±4.7	42.8 ±5.3	42.8 ±4.5	p=0.17	p=0.18
DTSVI mm	28.05± 4.1	28.08±4.4	28-3±4.3	p=0.16	p=0.16
AI ml/m ²	24±5.9	25.2±6.4	24.5±5-3	p=0.15	p=0.40
FEVI	65±5.3	62.41±12	61.4±10.2	p=0.15	p= 0.020
STRAIN	-19.9± 2	-18.8±3.2	-18.6± 2.2	P=0.025	P=0.005
VENTRÍCULO DERECHO					
TAPSE	21.1±2.5	20.2±2.9	19.4±2.9	p=0.023	p=0.0037
FAC	46.6±7.9	45 ±6.6	41.4±5.6	p=0.17	p=0.0045
Onda S VD	11.6±2.2	10.9±1.6	10.3±1.8	p=0.03	p=0.017
TEI tisular tricúspideo	0.41±0.07	0.43±0.07	0.45±0.089	p=0.18	P=0.011
Volumen AD	18.6±4.9	18.6±4.9	18.3±4.9	p=0.32	p=0.45
Diámetro Basal Vd	31.9±4.1	33.1±4.3	34.2±5.8	p=0.16	p=0.045
Diámetro medio VD	24.6±4.7	25.17±4.5	25.92±6.9	p=0.18	p=0.16

Diámetro longitudinal VD	60.9±6.2	61.2±5.9	60.9±7.1	p=0.12	p=0.13
TSVD proximal	31.3±1.9	31.4±2	31.9±2.4	p=0.16	p=0.15
PSAP	28.7±7.1	30.5±5.8	31.8±6.2	p=0.085	p=0.037

Gráficos de dispersión de las variables de interés a lo largo del tiempo :



XIII. REFERENCIAS Y ANEXOS

1. Ramakrishna N, Anders CK, Temin S. Management of Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Guideline Update Q and A. *JCO Oncol Pract.* 2022 Nov;18(11):756–8.
2. Kılıçaslan B, Özdoğan Ö, Pişkin GD, Eren NK, Dursun H. Echocardiographic signs of right ventricle changes after trastuzumab treatment in breast cancer patients with erb-2 overexpression. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi.* 2015;15(2):143–51.
3. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. Vol. 117, *Circulation.* 2008. p. 1717–31.

4. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in Breast Cancer. *Adv Anat Pathol*. 2014 Mar;21(2):100–7.
5. Burstein HJ. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. *New England Journal of Medicine*. 2005 Oct 20;353(16):1652–4.
6. Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L, et al. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer – a systematic review. *Breast Cancer Research*. 2015 Dec 17;17(1):140.
7. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010 Apr;23(4):351–69.
8. Tadic M, Cuspidi C, Ivanovic B. How does trastuzumab treatment affect the right ventricle in females with breast cancer? Vol. 15, *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. AVES İbrahim KARA; 2015. p. 149–50.
9. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015 Sep;26:v8–30.
10. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010 Dec 29;10(1):337.
11. Baron KB, Brown JR, Heiss BL, Marshall J, Tait N, Tkaczuk KHR, et al. Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy: Incidence and Associated Risk Factors in an Inner-City Population. *J Card Fail*. 2014 Aug;20(8):555–9.
12. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klei J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Nov 1;43(41):4229–361.

13. Lange SA, Ebner B, Wess A, Kögel M, Gajda M, Hitschold T, et al. Echocardiography signs of early cardiac impairment in patients with breast cancer and trastuzumab therapy. *Clinical Research in Cardiology*. 2012 Jun 17;101(6):415–26.
14. Grover S, Leong DP, Chakrabarty A, Joerg L, Kotasek D, Cheong K, et al. Left and right ventricular effects of anthracycline and trastuzumab chemotherapy: A prospective study using novel cardiac imaging and biochemical markers. *Int J Cardiol*. 2013 Oct;168(6):5465–7.
15. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I. *Circulation*. 2008 Mar 18;117(11):1436–48.
16. Keramida K, Farmakis D. Right ventricular involvement in cancer therapy–related cardiotoxicity: the emerging role of strain echocardiography. *Heart Fail Rev*. 2021 Sep 3;26(5):1189–93.
17. Kawut SM, Barr RG, Lima JA, Praetgaard A, Johnson WC, Chahal H, Ogunyankin KO, Bristow MR, Kizer JR, Tandri H, Bluemke DA. Right ventricular structure is associated with the risk of heart failure and cardiovascular death: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)--right ventricle study. *Circulation*. 2012 Oct 2;126(14):1681-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.095216. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22932258; PMCID: PMC3532921.
18. Keramida K, Farmakis D, Bingcang J, Sulemane S, Sutherland S, Bingcang RA, et al. Longitudinal changes of right ventricular deformation mechanics during trastuzumab therapy in breast cancer patients. *Eur J Heart Fail*. 2019 Apr 27;21(4):529–35.
19. Calleja A, Poulin F, Khorolsky C, Shariat M, Bedard PL, Amir E, et al. Right Ventricular Dysfunction in Patients Experiencing Cardiotoxicity during Breast Cancer Therapy. *J Oncol*. 2015;2015:1–10.
20. Nakano S, Takahashi M, Kimura F, Senoo T, Saeki T, Ueda S, et al. Cardiac magnetic resonance imaging-based myocardial strain study for evaluation of cardiotoxicity in breast cancer patients treated with trastuzumab: A pilot study to evaluate the feasibility of the method. *Cardiol J*. 2016 Jun 30;23(3):270–80.

ANEXOS

XIV. ANEXO 1. BIBLIOGRAFIA

Tabla con resumen de artículos relevantes sobre investigaciones realizadas de la influencia de quimioterapia por Trastuzumab afectando las funciones y estructura del ventrículo derecho

Referencia	Población	Edad	Tipo de cáncer	Quimioterapia	Técnica de imagen	Función sistólica del VD	Función diastólica del VD
Calleja(19)	60	54-68	Mama	Trastuzumab Antraciclinas	ecocardiografía y medicina nuclear	Empeoramiento de CAF y fracción de eyección	No evaluado
Lange(13)	42	35-73	Mama	Trastuzumab	ecocardiografía	Sin cambios índice de Tei y TAPSE	No evaluado
Grover(14)	46	55-65	Mama	Antraciclinas trastuzumab	Resonancia magnética y ecocardiografía	Empeoramiento de la fracción de eyección	No evaluado
Kilicaslan (2)	42	50-61	Mama	Trastuzumab	ecocardiografía	Empeoramiento del TAPSE, índice de TEI y Onda s VD	No evaluado
Nakano (20)	9	62-74	Mama	Trastuzumab	Resonancia magnética y medicina nuclear	Sin cambios	Empeoramiento del Strain

ANEXO 2.

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

“Disfunción sistólica del ventrículo derecho asociada al daño miocárdico inducido por Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama, valorado por ecocardiografía”

DATOS GENERALES DE PACIENTE

EXPEDIENTE	SEXO	EDAD	PESO [kg]	TALLA [m]	IMC [kg/m ²]	AREA DE SUPERFICIE CORPORAL
					<input type="radio"/> Bajo <input type="radio"/> Optimo <input type="radio"/> Sobrepeso <input type="radio"/> Obesidad	

CRONICO DEGENERATIVOS

DM	HAS	CARDIOPATIA ISQUEMICA	NYHA	Tabaquismo	IECAS/ARAS
			I, II, III, IV		
<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No		<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	

DATOS SOBRE PROCESO ONCOLOGICO

ESTADIO CLINICO TNM	QUIMIOTERAPEUTICO	NUMERO DE CICLO

DATOS ECOCARDIOGRAFICOS CAVIDADES DERECHAS

PARAMETRO DIMENSIONAL	DIAMETRO BASAL VD	DIAMETRO MEDIO VD	DIAMETRO LONGITUDINAL	AREA AURICULA DERECHA
BASAL				
3 MESES				
6 MESES				

PARAMETRO FUNCION SISTOLICA	TAPSE	ONDA S VD	CAF	INDICE DE TEI
BASAL				
3 MESES				
6 MESES				

DATOS ECOCARDIOGRAFICOS CAVIDADES IZQUIERDAS

PARAMETRO DIMENSIONAL	DIAMETRO DIASTOLICO FINAL	DIAMETRO SISTOLICO FINAL	SEPTUM	PARED POSTERIOR	VOLUMEN AURICULA IZQUIERDA (LAVI)
BASAL					
3 MESES					
6 MESES					

PARAMETRO FUNCION SISTOLICA	STRAIN VI	FEVI	PARAMETRO GPR	MASA INDEXADA
BASAL			BASAL	
3 MESES			3 MESES	
6 MESES			6 MESES	

Anexo 3. Flujograma sobre procedimiento tras la aprobación del protocolo de investigación.

