



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL U.M.A.E.
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI**

TESIS:

***PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA
CARDIOTOXICIDAD POR TRASTUZUMAB EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO
METASTÁSICO TRATADAS EN EL CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI***

**PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:
*CARDIOLOGÍA***

PRESENTA:

DANIELA LETICIA LEOCACHÍN PARRA

TUTOR DE TESIS:

***DRA. MONTSERRAT CARRILLO ESTRADA
DRA. ROCÍO CRYSTAL GRAJALES ÁLVAREZ***



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. FEBRERO 2024.



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO:

PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA CARDIOTOXICIDAD POR TRASTUZUMAB
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO METASTÁSICO TRATADAS EN EL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESISTA:

Dra. Daniela Leticia Leocachín Parra

Residente de Cardiología, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Contacto: 5516008019. Correo: daniela.leocachin5@gmail.com

TUTORES DE TESIS:

Dra. Rocío Crystal Grajales Álvarez.

Médico Adscrito Clínica de cáncer de mama. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tel. 56276900 Ext. 22410. Correo: chiograjales@yahoo.com.

Matrícula: 99377451.

Dra. Montserrat Carrillo Estrada.

Médico Adscrito – Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares. Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tel. 56276900 Ext. 22100. Correo: monts85@hotmail.com.

Matrícula: 99168779

Dra. Jessica Berenice Bocado Galván.

Médico Adscrito – UMAE No. 71, IMSS.

Tel. 56276900 Ext. 22164.

Correo: jessicabocado88@gmail.com

Matrícula: 98385828

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco muy profundamente a mis tutoras, la **Dra. Montserrat, Rocío y Jessica**, por su dedicación y paciencia, sin su guía y orientación precisa no hubiese podido lograr llegar a esta instancia tan anhelada. Gracias por su apoyo y todos sus consejos, sin ustedes y sus virtudes, su trabajo y constancia no habría logrado tan grato resultado. Gracias por enseñarme lo que es trabajo en equipo y como son tan ciertas las palabras “si quieres ir rápido ve solo, si quieres ir lejos ve acompañado”.

Son muchos los docentes que han sido parte de mi camino profesional, y a todos ellos les quiero agradecer por transmitirme los conocimientos necesarios para hoy poder estar aquí. Agradezco aún más a aquellos que no solo me enseñaron academia, si no, que me regalaron consejos de vida, que fungieron como ejemplos y motor en mi caminar profesional. Aquellos que creyeron en mí, se llevan un lugar especial en mi corazón por darme ese empujón que a veces necesitamos.

Agradezco a mis padres, mis hermanos y mis amigos, que estuvieron siempre conmigo, algunos cerca, algunos a la distancia, pero apoyando mis pasos, celebrando mis logros y compartiendo mis derrotas, gracias infinitas por el amor y el cariño que me demuestran a diario.

Por último agradecer a la institución, el Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI y al Instituto Mexicano del Seguro Social, que me han exigido tanto, pero al mismo tiempo me ha permitido desarrollarme profesional y personalmente mejor que ningún otro lugar en el país. Agradezco a cada directivo por su trabajo y por su gestión, sin lo cual no estarían las bases ni las condiciones para aprender conocimientos y desarrollar las habilidades que hoy en día presumo orgullosamente.

-Daniela.

**PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA CARDIOTOXICIDAD POR TRASTUZUMAB EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO METASTÁSICO TRATADAS EN EL CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

DR. GUILLERMO SATURNO CHIU

Director de la UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. SERGIO RAFAEL CLAIRE GUZMÁN

Director Médico UMAE Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIERREZ

Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. KARINA LUPERCIO MORA

Jefa de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. MONTSERRAT CARRILLO ESTRADA

Tutor de Tesis
UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. ROCIO CRYSTAL GRAJALES ÁLVAREZ

Tutor de Tesis
UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

29 Febrero 2024.



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3602.
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 057

Registro COMISIÓN COORDINADORA DE ÉTICA 00 CEI 022 2017082

FECHA Lunes, 07 de noviembre de 2022

Dra. Rocio Crystal Grajales Alvarez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título **CARDIOTOXICIDAD POR TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO METASTÁSICO EN CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI** 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-2022-3602-040

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

Mtro. Rafael Médrano Guzman
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Impresor

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **36028**.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 057**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082**

FECHA **Jueves, 20 de octubre de 2022**

Dra. Rocío Crystal Grajales Alvarez

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARDIOTOXICIDAD POR TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO METASTÁSICO EN CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI** 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 **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

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

M.C. María Teresa de Jesús Cervantes Díaz
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36028

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
ANTECEDENTES (MARCO TEÓRICO).....	10
JUSTIFICACIÓN.	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN PRINCIPAL.	20
OBJETIVOS.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	27
RESULTADOS.	28
TABLAS Y GRÁFICAS.....	30
DISCUSIÓN.	32
CONCLUSIONES.	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	38
ANEXOS.....	39

RESUMEN.

Prevalencia y características clínicas de la cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico tratadas en el Hospital de Oncología y Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Grajales-Álvarez R., Carrillo-Estrada M., Bocardo-Galván B., Leocachín-Parra D.

Antecedentes. El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer dentro del panorama mundial. En México, representa la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres y hasta el 52% de pacientes con cáncer de mama son diagnosticadas en etapa metastásica. Hasta el 20-25% de mujeres con cáncer de mama, cuentan con sobreexpresión del receptor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2), lo cual está asociado con un fenotipo clínico agresivo, por lo que en las últimas décadas se ha mostrado un interés especial por las terapias dirigidas a este receptor, en donde el trastuzumab cobra la mayor relevancia. Dentro de los efectos adversos más frecuentes y relevantes que se presentan con dicha terapia, se encuentra un aumento de hasta 4 veces la tasa de disfunción miocárdica en comparación con las pacientes que no reciben dicho tratamiento de acuerdo con la literatura mundial. Sin embargo, existen revisiones escasas en la población mexicana, sobretodo en el contexto metastásico. Por esta razón, se pretende realizar una revisión en la población nacional, incluyendo así, a las pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo que han recibido tratamiento con trastuzumab, que permita determinar las principales características de dicha disfunción miocárdica, utilizando la definición de disfunción cardíaca propuesta por la Sociedad Internacional de Cardio-oncología (ICOS) del 2021, así como su prevalencia actual.

Objetivo. Determinar la prevalencia y características clínicas de la cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico tratadas en el Hospital de Oncología y Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y métodos. Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo. Se incluyeron expedientes de pacientes mayores de 18 años diagnosticadas con cáncer de mama metastásico HER2 positivo entre enero del 2017 a diciembre del 2022 atendidas en la consulta externa de la clínica de cáncer de mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como en el servicio de ecocardiografía y cardio-oncología del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que hayan recibido tratamiento con trastuzumab y que cuenten con una determinación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) antes del tratamiento con trastuzumab y con

al menos dos determinaciones de la FEVI durante el tratamiento con trastuzumab, reportados en expediente clínico físico o electrónico para determinar presencia o ausencia de cardiotoxicidad. La FEVI pudo haber sido determinada por MUGA (Multigated Acquisition Scan) en el Hospital de Oncología o mediante ecocardiograma en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Resultados. Se incluyeron 103 pacientes en el análisis, la edad promedio de las pacientes incluidas fue de 55 ± 12.5 años. La prevalencia encontrada de cardiotoxicidad fue del 30.09%. Dentro de las características clínicas más frecuentes de estas pacientes se encontraron la obesidad en el 32.2% [n= 10], hábito tabáquico en el 12.9% [n= 4], y diabetes tipo 2 en el 9.7% [n= 3]. El diagnóstico del padecimiento oncológico en etapa metastásica fue del 48.4% [n= 15]. El antecedente de cardiopatía isquémica estaba presente en el 3.2% [n= 1] y se reportó una frecuencia de 12.9% [n= 4] de pacientes con FEVI limítrofe (50-54%) en el estudio basal y únicamente en el 3.2% [n= 1] se documentó una FEVI basal < 50%. La mediana de ciclos de trastuzumab otorgados fue de 14 ciclos durante el seguimiento, la terapia con antraciclinas se documentó en la mayoría de las pacientes, y la exposición previa a radioterapia en tórax y/o mediastino con una dosis superior a los 30 Gy se encontró en el 35.5% [n= 11]. La referencia al servicio de cardiología y/o cardio-oncología fue del 51.6% [n= 16]. La interrupción del tratamiento anti-HER2 se llevó a cabo en 3 pacientes (2.9%).

Conclusiones. Demostramos una prevalencia de cardiotoxicidad por agentes anti HER-2 en nuestra población semejante a la reportada en la literatura internacional. Son necesarios estudios multicéntricos para definir con mayor exactitud la prevalencia en la población mexicana, además de estudios prospectivos para demostrar la asociación entre factores de riesgo cardiovascular y características clínicas con el desarrollo de disfunción cardíaca relacionada con la terapia contra el cáncer.

ANTECEDENTES (MARCO TEÓRICO).

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer dentro del panorama mundial. En México, representa la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres [1]. De acuerdo con la información del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), de 2010 A 2019 ha habido un incremento en la incidencia del cáncer de mama, siendo en 2019 la tasa de incidencia más alta en mujeres (35.24 casos por cada 100 mil mujeres de 20 años o más), con una tasa de mortalidad de 17.19 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años o más [2]. Desafortunadamente, más de la mitad de las pacientes puede presentar un diagnóstico tardío, con un reporte de hasta el 52% de los casos identificados en estadio IV en nuestro país [3]. De forma adicional, es importante reconocer que, de todos los casos de cáncer de mama a nivel mundial, hasta el 20-25% cuentan con sobreexpresión del receptor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2), lo cual está asociado con un fenotipo clínico agresivo, en el que destacan tumores de alto grado y tasas de crecimiento aumentadas, con la contraparte de tasas de supervivencia disminuidas, así como de estados libres de enfermedad y metástasis tempranas [4].

Dado este contexto, en las últimas décadas se ha mostrado un interés especial en terapias dirigidas contra dicho receptor, mismo que actúa a nivel de la tirosina cinasa que se encarga de modular a nivel molecular, funciones de señalización tanto en células normales, como en aquellas células epiteliales malignas [4]. El trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra receptor (HER2), ha cobrado importancia en este ámbito, mostrando resultados favorables para el pronóstico en este tipo de pacientes, con reducción de hasta el 50% de la recurrencia de enfermedad oncológica, así como un aumento de hasta el 20% de la supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo [5]. Solo, o en combinación con otros fármacos, el trastuzumab ha demostrado estos beneficios, siendo hasta el día de hoy la terapia prolongada (indefinida) con trastuzumab el tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo [6].

Sin embargo, dentro de los efectos adversos más frecuentes y relevantes que se presentan con dicha terapia, se encuentra un aumento de hasta 4 veces la tasa de disfunción miocárdica, siendo la reducción de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI), el principal espectro de esta, particularmente cuando el régimen combinado incluye antraciclinas. En el primer estudio fase 3 en el que se aleatorizó a pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 a recibir quimioterapia únicamente o quimioterapia más trastuzumab, se encontró que el 27% de

pacientes tratadas con antraciclinas, ciclofosfamida y trastuzumab presentaron disfunción cardíaca asintomática o sintomática. Los porcentajes de disfunción cardíaca fueron menores para pacientes que solo recibieron antraciclinas/ciclofosfamida, paclitaxel/trastuzumab y paclitaxel únicamente. Cabe mencionar que un porcentaje importante (16%) de pacientes con cardiotoxicidad en el grupo de antraciclinas/ciclofosfamida y trastuzumab presentaba síntomas de la clasificación New York Heart Association III o IV [4]. La incidencia de cardiotoxicidad en estudios subsecuentes (sin el uso concomitante de antraciclinas y trastuzumab) fueron menores, 2 a 4% para insuficiencia cardíaca sintomática y 3 a 19% de disfunción cardíaca (asintomática) [7].

El mecanismo por el cual el trastuzumab resulta en cardiotoxicidad no se ha explicado por completo, sin embargo, se ha logrado demostrar que existen diferencias entre la cardiotoxicidad secundaria al tratamiento con antraciclinas en comparación con la secundaria a trastuzumab, en la que puede existir recuperación de la función cardíaca después de terminado el tratamiento [8]. Entre los efectos a nivel cardíaco que se observan con el trastuzumab, se considera que al desregular el receptor HER-2, suprime la autofagia, e induce la acumulación de especies reactivas de oxígeno, altera la habilidad de reciclar sustratos celulares tóxicos, así como la habilidad para soportar las situaciones de estrés celular, lo que en parte explica la mayor susceptibilidad al daño inducido por las antraciclinas [9]. Aunado a esto, en los primeros estudios reportados, se consideró que incrementaba la apoptosis de los cardiomiocitos, actualmente se ha propuesto que el trastuzumab afecta la integridad mitocondrial, depletando el ATP y provocando disfunción contráctil, diferencia notable entre la cardiotoxicidad resultante por uso de antraciclinas [8].

A pesar de estos datos que asocian el trastuzumab con un alto riesgo de cardiotoxicidad, en la práctica clínica diaria, los beneficios demostrados en la supervivencia con esta terapia dirigida superan el riesgo de dichos eventos cardiológicos, otorgándole a la cardiotoxicidad, un lugar menos relevante en la actualidad [6]. Agregándose a los efectos deletéreos ya mencionados, se han reportado factores de riesgo compartidos entre la enfermedad cardiovascular y el cáncer de mama, los cuales se pueden clasificar en modificables, como la inactividad física, dieta pobremente balanceada, tabaquismo, la terapia de reemplazo hormonal y la obesidad, y aquellos no modificables, como la edad. Se estima que en la población mundial hasta el 75% de las mujeres entre 60-79 años sufren de enfermedad cardiovascular, y la edad media para el diagnóstico de cáncer de mama se encuentra entorno a los 62 años, por lo que es esperado que muchas de estas pacientes presenten

enfermedad cardiovascular establecida o subclínica [10]. La prevalencia de la enfermedad cardiovascular incrementa de manera directamente proporcional con la edad, y con las tasas más altas de la historia de supervivencia de cáncer de mama que se reportan en la actualidad, el riesgo de presentar de manera concomitante enfermedad cardiovascular es una preocupación creciente [10]. La enfermedad cardiovascular sigue siendo hasta el día de hoy, la principal causa de mortalidad en mujeres a nivel mundial, y entre aquellas con cáncer de mama, la enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte en pacientes > 75 años en estadio I y/o enfermedad localizada. Se ha propuesto que 7 años posterior al diagnóstico de cáncer de mama, el riesgo de mortalidad asociada con enfermedad cardiovascular es cerca del doble comparado con aquellas pacientes sin diagnóstico de cáncer de mama [11]. Se ha descrito que más de un tercio de las pacientes con cáncer de mama metastásico cuenta con dos o más factores de riesgo cardiovascular [12]. Dependiendo de la severidad de la comorbilidad cardiovascular, la supervivencia de las pacientes con etapas tempranas de cáncer de mama puede ser similar a la de aquellas pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, sugiriendo que el monitoreo de dichas comorbilidades puede resultar en una mayor supervivencia [13].

La evidencia sugiere que el riesgo de cardiotoxicidad secundaria a trastuzumab es mayor en pacientes con cáncer de mama metastásico en comparación con pacientes que reciben trastuzumab en el contexto adyuvante, lo que probablemente es debido a la exposición de dosis más altas de antraciclinas, la exposición a más terapias para el cáncer, así como una mayor edad de presentación y más comorbilidades [14]. Existen algunos estudios retrospectivos que han evaluado la cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico. Un estudio del 2006 del MD Anderson Cancer Center, incluyó a 173 pacientes con cáncer de mama metastásico con un tiempo promedio de tratamiento con trastuzumab de 21.3 meses. Cuarenta y nueve pacientes (28%) presentaron un evento cardíaco (la mayoría se encontró sin síntomas al momento de la detección). La supervivencia libre de eventos cardíacos fue de 87.3% (IC 95%, 82.5%-92.4%), 71.5% (IC 95%, 64.6% - 79.2%), y 63% (IC 95%, 53.2% - 74.7%) a 1, 3 y 5 años, respectivamente. Catorce de las 49 pacientes interrumpieron el tratamiento con trastuzumab y 11 recuperaron la función cardíaca con tratamiento específico. Los 3 restantes no recuperaron la función cardíaca y una de ellas murió de insuficiencia cardíaca [15]. Un estudio italiano del año 2016 incluyó a 681 pacientes tratadas con trastuzumab por cáncer de mama metastásico HER2 positivo. En un seguimiento de tres años, 32 pacientes experimentaron eventos cardíacos (4.7%). El riesgo acumulado fue mayor en el primer año y segundo

año, alcanzando un valor de 2.4% y 4.3%, respectivamente. En el tercer año fue de 5.3%, en el cuarto de 6.4% y en el quinto año fue de 7.2%. La presencia de un evento cardíaco incrementaba más de 3 veces el riesgo de mortalidad. Es importante mencionar que este estudio definió los eventos cardíacos adversos como hospitalización por infarto del miocardio/isquemia, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo u otras enfermedades cardíacas después de la primera administración de trastuzumab [15]. Otro estudio retrospectivo reciente incluyó a 60 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico que recibieron trastuzumab un promedio de 37 ciclos en 28 meses. De las 60 pacientes, 38% presentaron cardiotoxicidad, el tiempo promedio de presentación de la toxicidad cardíaca fue de 11 meses. La incidencia acumulada fue de 20%, 32% y 35% a 1, 2 y 3 años después del inicio del tratamiento, respectivamente. La mayoría de las pacientes se encontraron en clase funcional NYHA I. De las 23 pacientes que presentaron cardiotoxicidad, 10 interrumpieron el tratamiento de forma parcial o definitiva. En este estudio las pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad habían recibido más líneas de tratamiento oncológico, como gemcitabina y capecitabina, lo que puede traducir una enfermedad oncológica más avanzada y no necesariamente que estos fármacos estén asociados con disfunción cardíaca [6]. En este contexto es conocido que la exposición previa a antraciclinas puede estar asociada con mayor riesgo de cardiotoxicidad cuando las pacientes se exponen a trastuzumab. Otro estudio holandés reciente, incluyó 429 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo; el seguimiento promedio fue de 15 meses, con una supervivencia promedio de 42 meses. Un total de 94 pacientes desarrollaron cardiotoxicidad no severa y severa (22%). La incidencia fue de 11.7% en el primer año, 9.1% en el segundo año y 3.6% en el sexto año. El tiempo promedio para el desarrollo de cardiotoxicidad no severa y severa fue de 11 meses. Veinticinco pacientes (6%) desarrollaron cardiotoxicidad severa, su incidencia durante el primer año fue de 2.8% y se mantuvo estable en los siguientes años (1.9% en el segundo año y 2.4% en el sexto año). De acuerdo a esos resultados, las pacientes no fumadoras con una FEVI basal mayor de 60% que no presentaron cardiotoxicidad durante tratamiento neo o adyuvante con trastuzumab y/o antraciclinas después de 4 años de tratamiento con trastuzumab tuvieron una incidencia acumulada de cardiotoxicidad severa baja (3.1%) por lo que los autores sugieren que la monitorización puede omitirse en pacientes con estas características [17].

En este escenario la monitorización cardíaca antes y durante la terapia con trastuzumab en las pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo es fundamental. El uso de un estricto y apropiado monitoreo cardiovascular contribuye a maximizar el beneficio del tratamiento y apoya la

salud integral de este grupo de pacientes. El control de los factores de riesgo cardiovascular es una parte esencial de esta conducta preventiva, donde la evaluación constante de la presión arterial sistémica, el hábito tabáquico, glucemia, niveles sanguíneos de lipoproteínas y las anormalidades electrolíticas cobran relevancia [18]. La conducta de la evaluación cardiovascular incluye historial clínico completo, exploración física y determinación de la FEVI, esta última con una determinación basal (antes del inicio del tratamiento), durante y después del tratamiento [18, 19, 20]. La ecocardiografía es el método preferido para la evaluación cardíaca, antes, durante y después de la terapia oncológica, ya que está ampliamente disponible en los centros de atención hospitalarios, es reproducible, y no utiliza radiación ionizante. La ecocardiografía, además de proveer la función sistólica del ventrículo izquierdo, ofrece información acerca de las válvulas, la aorta y el pericardio. En caso de no estar disponible, la resonancia magnética cardíaca o el multi-gated acquisition scan (MUGA) pueden ser usados de manera cuidadosa en algunos casos [20]. Aunque la FEVI es un fuerte predictor de pronóstico cardiovascular, su sensibilidad para detectar cambios subclínicos en la función cardíaca (cambios en los que un tratamiento oportuno puede prevenir o revertir la progresión) es baja. Los parámetros de la deformación miocárdica, como el strain global longitudinal, han sido reconocidos como marcadores más sensibles para la detección de disfunción miocárdica subclínica, pronosticando así una subsecuente disminución significativa de la FEVI en pacientes durante y después de la terapia oncológica [19, 20, 21].

De acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) del 2020, se recomienda considerar vigilancia rutinaria con imagen cardíaca cada 3 meses en pacientes que reciben trastuzumab en el contexto adyuvante sin enfermedad metastásica; esta recomendación está alineada con los lineamientos de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos [18]. Para pacientes asintomáticas con enfermedad metastásica que reciben tratamiento con terapias anti HER2 indefinida se recomienda vigilancia de la toxicidad cardiovascular con examen físico, biomarcadores y/o imagen cardíaca de forma periódica, sin especificar el momento [18]. Así mismo, más recientemente en el 2022, la Sociedad Europea de Cardiología en conjunto con la Sociedad Internacional de Cardioncología (ICOS), la Sociedad Europea de Hematología (EHA) y la Sociedad Europea para la Terapia Radiológica y Oncológica (ESTRO) publicó las primeras guías internacionales de cardionco-oncología, donde además de destacarse la importancia de este seguimiento, se estandariza de acuerdo con protocolos de vigilancia para cada tipo de terapia y conforme al riesgo de presentar eventos cardiovasculares relacionados con las mismas.

En lo que respecta a la terapia anti-HER2, se divide el protocolo de vigilancia para aquellas pacientes con riesgo bajo a moderado de aquellas con riesgo alto para cardiotoxicidad. Entre las acciones sugeridas para las pacientes con bajo y moderado riesgo se recomienda con evidencia clase I la realización de un electrocardiograma y ecocardiograma basal, con el subsecuente control ecocardiografico cada 3, 6, 9 y 12 meses durante el tratamiento y posterior a un año de haber culminado el mismo, así como con clase IIb se sugiere la toma de biomarcadores cardiacos con la misma frecuencia. En cuanto a las pacientes de alto riesgo, se recomienda con evidencia clase I la toma de electrocardiograma, ecocardiograma y biomarcadores de manera basal, con seguimiento ecocardiográfico unicamente a los 3, 6, 9 y 12 meses durante la terapia y a los 3 y 12 meses posterior al término de la misma, y con evidencia clase IIa se sugiere el realizar los controles de biomarcadores con la misma frecuencia [24]. Para realizar la correcta clasificación de estas pacientes en aquellas de bajo, moderado y alto riesgo, en el 2020 se dió a conocer el posicionamiento de la Sociedad Europea de Cardiología en conjunto con ICOS de las herramientas de evaluación de riesgo y proformas para la estratificación basal del riesgo cardiovascular para cada tipo de terapia. En la que se refiere a los fármacos anti-HER2 destacan como características de muy alto riesgo el antecedente de insuficiencia cardiaca o alguna cardiomiopatía, así como el diagnóstico previo de cardiotoxicidad por trastuzumab, siguiendo con las de alto riesgo definidas por el antecedente de infarto del miocardio, cirugía de revascularización, angina estable, valvulopatía severa, FEVI basal <50% y la edad \geq 80 años; considerando entonces a una paciente como de muy alto riesgo en presencia de uno o mas de los factores de muy alto riesgo; como de alto riesgo en caso de contar con uno o mas factores considerados de alto riesgo, y el resto de las pacientes siendo catalogadas como de mediano y bajo riesgo [25].

Ante esto, como práctica estándar de atención de nuestra institución, en el Hospital de Oncología se realizan determinaciones de la FEVI cada 3 meses aún en el contexto metastásico en pacientes que reciben trastuzumab. En lo que respecta a los biomarcadores cardiacos (péptidos natriuréticos y troponinas) están actualmente recomendados en conjunto con el ecocardiograma, en la monitorización de pacientes con signos y síntomas de efectos cardiacos [14,19], aunque aún se necesita más evidencia para su uso en la práctica clínica de rutina [22]. En la actualidad, el prometedor uso costo efectivo de los biomarcadores como una herramienta diagnóstica en estas pacientes, ha resultado en numerosos estudios con objeto de investigación el uso de novedosos biomarcadores, incluyendo marcadores de disfunción endotelial, isquemia miocárdica, estrés

oxidativo e inflamación, sin embargo, su rol en la prevención cardiovascular en pacientes con cáncer de mama metastásico aún amerita futuras investigaciones [22].

Existen múltiples definiciones de disfunción cardiaca relacionada al tratamiento para el cáncer (CTRCD por sus siglas en inglés); todas ellas toman en cuenta un cambio en la fracción de expulsión determinada por algún método de imagen y/o la presencia de síntomas cardiovasculares, así como la elevación de biomarcadores de daño cardiaco [14,19]. Recientemente se ha publicado el consenso de la Sociedad Internacional de Cardio-oncología (ICOS) clasifica la CTRCD como asintomática o sintomática, de acuerdo con la presencia de síntomas de insuficiencia cardiaca. La siguiente tabla muestra la nueva definición de CTRCD [23].

Definición de disfunción cardiaca relacionada al tratamiento para el cáncer (ICOS) [22]			
Asintomática		Sintomática (AHA/ACC estadio C/D)	
Leve	FEVI mayor de 50% + Disminución del valor relativo de SGL de 15% y/o incremento de biomarcadores	Leve	Síntomas leves de insuficiencia cardiaca que no requieren intensificación del tratamiento
Moderada	Reducción de FEVI de más de 10% a un valor entre 40-49% Reducción de FEVI de menos de 10% a un valor entre 40-49% y una disminución del valor relativo del SGL de 15% y/o incremento de biomarcadores	Moderada	Requerimiento de intensificación del tratamiento diurético y de insuficiencia cardiaca de forma ambulatoria
Severa	Nueva reducción de FEVI a un valor menor de 40%	Severa	Hospitalización por insuficiencia cardiaca
		Muy severa	Requerimiento de soporte inotrópico, mecánico circulatorio y consideración de trasplante cardiaco

AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology; FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; ICOS: International Cardio-oncology Society; SGL: Strain global longitudinal.

Dada la amplia gama de protocolos de prevención, monitorización y evaluación actualmente utilizados, y las prometedoras técnicas en investigación, para disminuir los efectos adversos de la terapia a largo plazo con trastuzumab, así como la propuesta actual de mejoría de la función cardiovascular al retiro de la exposición con trastuzumab, queda en puerta de investigación la prevalencia y las características clínicas de la cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo en población mexicana.

JUSTIFICACIÓN.

La cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que se encuentran bajo tratamiento con trastuzumab como terapia de primera línea, se torna relevante dada la alta tasa de daño miocárdico asociado. Éste puede manifestarse de forma sintomática o asintomática y clasificarse según su gravedad, requiriendo el inicio temprano y oportuno de terapia cardiovascular dirigida, por lo que el diagnóstico de dicha disfunción miocárdica amerita un protocolo bien establecido.

Si bien las primeras descripciones de esta complicación se realizaron en pacientes con cáncer de mama metastásico, la mayor parte de la información acerca de la cardiotoxicidad por trastuzumab está descrita en estudios que incluyen pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, adicionalmente, los datos en el contexto de nuestro país son aún más escasos. A pesar de que la mayor parte de la proporción de pacientes que desarrollen cardiotoxicidad lo hará durante el primer año de tratamiento, algunas pacientes pueden desarrollar cardiotoxicidad en forma tardía. En muchas ocasiones el desarrollo de cardiotoxicidad llevará a la interrupción o suspensión definitiva del tratamiento oncológico.

Con base en lo anterior, consideramos que esta investigación permitirá conocer la prevalencia de cardiotoxicidad en la población mexicana, así como los datos más importantes acerca de características de la disfunción cardíaca secundaria a trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo, para ello, se utilizará la definición de disfunción cardíaca propuesta por la Sociedad Internacional de Cardio-oncología (ICOS) del 2021, particularmente aquella que se refiere a la disfunción cardíaca asintomática moderada y severa, así como la disfunción cardíaca sintomática.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La incidencia de cáncer de mama en nuestro país ha incrementado en los últimos años, representando aún la principal causa de mortalidad por neoplasias malignas en la mujer. Adicionalmente, en México, una gran proporción de mujeres son diagnosticadas en estadio tardío o con enfermedad a distancia. Es conocido que alrededor de una de cada cinco mujeres con cáncer de mama tendrá sobreexpresión de HER2, que ameritará tratamiento con el anticuerpo monoclonal trastuzumab, incluso en estadios tardíos, lo que permite mejorar el pronóstico de sobrevida. Este tratamiento puede mantenerse durante meses e incluso años, hasta la progresión de la enfermedad o aparición de efectos secundarios. La disfunción cardíaca continúa siendo el principal efecto adverso de este fármaco y de acuerdo con guías nacionales (institucionales) e internacionales la vigilancia de la función cardíaca se requiere cada 3 meses durante el tratamiento y posterior al mismo de acuerdo al riesgo para presentar cardiotoxicidad de manera individualizada.

A pesar de las múltiples revisiones que afirman que dicha terapia con trastuzumab se asocia con un alto riesgo de cardiotoxicidad, en la práctica clínica diaria, los beneficios demostrados en la supervivencia con esta terapia dirigida, superan el riesgo de dichos eventos cardiológicos, otorgándole a la cardiotoxicidad, un lugar menos relevante en la actualidad, por lo que es de suma importancia conocer la prevalencia y características clínicas de la cardiotoxicidad en este grupo de pacientes de acuerdo con los lineamientos más recientes de la Sociedad Internacional de Cardio-Oncología publicados en septiembre 2021, por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN PRINCIPAL.

¿Cuál es la prevalencia de cardiotoxicidad y las características clínicas de las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo tratadas con trastuzumab en el Hospital de Oncología y Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

P: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama metastásico HER2 positivo que recibieron tratamiento con trastuzumab,

I: Características clínicas.

C: No hay comparador.

O: Cardiotoxicidad.

OBJETIVOS.

Objetivo general:

Determinar la prevalencia de cardiotoxicidad y las características clínicas de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo tratados con trastuzumab en el Hospital de Oncología y Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivos específicos:

En pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo tratadas con trastuzumab en el hospital de Oncología y hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI:

Determinar la prevalencia de pacientes con cardiotoxicidad.

Describir las comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular de las pacientes que presentaron cardiotoxicidad.

Describir el tratamiento para el cáncer recibido por las pacientes con cardiotoxicidad (número de ciclos de trastuzumab así como exposición previa a antraciclinas y dosis de radioterapia en caso de haberlos recibido).

MATERIAL Y MÉTODOS.

MARCO POBLACIONAL.

Población diana: Expedientes de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama metastásico HER2 positivo que recibieron tratamiento con trastuzumab.

Población accesible: Expedientes de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama metastásico HER2 positivo en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de enero 2017 a diciembre 2022, que hayan recibido tratamiento con trastuzumab durante al menos seis meses, y que cuenten con una determinación de FEVI antes del tratamiento y con al menos dos determinaciones de FEVI durante el tratamiento con trastuzumab en el expediente clínico ya sea por ecocardiografía o MUGA (Multigated Aquisition Scan). Las determinaciones de FEVI podrán haber sido realizadas en el Hospital de Oncología y/o en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI por cualquiera de los dos métodos descritos.

Diseño muestral.

Debido fueron incluidos todos los pacientes atendidos en el periodo de tiempo establecido, no se realizó cálculo de tamaño de muestra, pues el muestreo se realizó por conveniencia de casos consecutivos de acuerdo con el cumplimiento de los criterios de selección.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Tipo de diseño: Transversal. Si bien para calcular la variable de cardiotoxicidad se incluyeron los expedientes de sujetos con al menos 2 determinaciones de FEVI, al final se concluyó como ausencia o presencia de cardiotoxicidad (variable categórica), no existió un seguimiento de los casos, sino determinar la prevalencia y las características clínicas de las pacientes con cardiotoxicidad. A partir de estos resultados se creará una línea de investigación en donde la siguiente fase puede incluir un estudio de cohorte.

Tipo de análisis: Descriptivo.

Maniobra de intervención: Observacional (no experimental).

Recolección de datos: Retrolectivo.

Área de estudio: Clínico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años diagnosticadas con cáncer de mama metastásico HER2 positivo entre enero del 2017 diciembre del 2022 atendidos en la consulta externa de la clínica de cáncer de mama del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como en el servicio de cardio-oncología del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Expedientes de pacientes que hayan recibido tratamiento con trastuzumab.
- Expedientes de pacientes que al momento de la inclusión al protocolo cuenten con una determinación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) basal antes del tratamiento con trastuzumab y con al menos dos determinaciones de la FEVI durante el tratamiento con trastuzumab por año reportados. La FEVI podría haber sido determinada por MUGA (Multigated Acquisition Scan) en el Hospital de Oncología o mediante ecocardiograma en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Criterios de exclusión:

Pacientes con diagnóstico de cardiotoxicidad no recuperada antes de iniciar tratamiento con trastuzumab.

Criterios de eliminación:

Expediente clínico incompleto.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Dependiente.				
Cardiotoxicidad (Disfunción cardíaca relacionada al tratamiento para el cáncer).	Deterioro de la función cardíaca secundaria al tratamiento para el cáncer.	Disminución de 10 o más puntos porcentuales de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo a un valor <50%, con respecto al valor basal, con o sin la presencia de síntomas de insuficiencia	Cualitativa nominal dicotómica.	Presencia o ausencia.

		cardiaca plasmados en el expediente clínico.		
Independientes.				
Características clínicas.				
Edad	Tiempo en años que ha vivido una persona.	Pacientes mayores de 18 años.	Cuantitativa discontinua.	Años.
Diabetes	Enfermedad crónica secundaria al metabolismo anormal de los carbohidratos, caracterizado por hiperglucemia.	Documentación en el expediente clínico de que el paciente tenga el antecedente de la enfermedad.	Cualitativa nominal dicotómica.	Presencia o ausencia.
Hipertensión arterial	Enfermedad crónica en la que los vasos sanguíneos tienen una tensión arterial elevada.	Documentación en el expediente clínico de que el paciente tenga el antecedente de la enfermedad.	Cualitativa nominal dicotómica.	Presencia o ausencia.
Dislipidemia	Enfermedad metabólica secundaria al metabolismo alterado de las lipoproteínas, con acumulación anormal de lípidos en la sangre.	Documentación en el expediente clínico de que el paciente tenga el antecedente de la enfermedad.	Cualitativa nominal dicotómica.	Presencia o ausencia.
Tabaquismo	Inhalación del humo de tabaco encendido.	Documentación en el expediente clínico de que el paciente tenga el antecedente.	Cualitativa nominal dicotómica.	Presencia o ausencia.
Obesidad	Se define como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	Índice de masa corporal > 30 kg/m ² documentado en el expediente.	Cualitativa continua.	Kg/m ²
Cardiopatía isquémica	Proceso patológico caracterizado por acumulación de placa aterosclerótica en las arterias epicárdicas que provoca	Documentación en el expediente clínico de que el paciente tenga el antecedente.	Cualitativa nominal dicotómica.	Presencia o ausencia.

	diferentes grados de isquemia.			
Valvulopatía moderada o severa	Enfermedad congénita o adquirida que afecte una o más válvulas cardíacas con estenosis o insuficiencia de grado moderado o mayor.	Documentación en el expediente clínico de que el paciente tenga el antecedente.	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia o ausencia
Número de ciclos de tratamiento con trastuzumab	Tratamiento sistémico dirigido que se administra como primera línea en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.	Tratamiento con trastuzumab en ciclos de 3 semanas con una dosis inicial de 8mg/kg, seguida de 6mg/kg cada 3 semanas o ciclos semanales con una dosis inicial de 4mg/kg seguida de 51 dosis de 2mg/kg.	Cuantitativa.	Número de ciclos administrados.
Tratamiento previo con antraciclina	Exposición previa a fármacos antracíclicos.	Dosis total (acumulada) que recibieron los pacientes previamente como parte del tratamiento quimioterapéutico con daunorrubicina.	Cuantitativa continua	Mg/m ²
Tratamiento con radioterapia	Es el uso de rayos X u otras partículas con alta potencia para destruir las células cancerosas.	Pacientes que recibieron radioterapia adyuvante o concomitante al tratamiento quimioterapéutico con antracíclicos.	Cuantitativa continua	Grays (Joule/kg) o rads.
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab.	Documentación en el expediente clínico de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo antes de iniciar tratamiento con trastuzumab	Cuantitativa	%

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para conocer las características generales de la población se utilizó estadística descriptiva. El análisis univariado de las variables cualitativas se expresó como frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se determinó el tipo de distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnoff, para variables cuantitativas de distribución normal se utilizó media como medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión; para las variables de distribución libre se utilizaron mediana y rangos intercuartílicos. Para calcular la prevalencia de cardiotoxicidad se colocó en el numerador el número de pacientes con cardiotoxicidad y en el denominador el total de pacientes adultos evaluados en el periodo. Se utilizó el programa SPSS en su última versión.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente estudio fue sometido a la evaluación por los comités de investigación y de ética en investigación correspondientes.

El estudio y los procedimientos de investigación se apegaron al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y a las normas éticas de la declaración de Helsinki de 1975 de acuerdo a los siguientes apartados:

Posibles beneficios: Los resultados aquí obtenidos darán un panorama acerca de la incidencia en nuestro país, de las pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 positivo bajo tratamiento con trastuzumab a largo plazo que sufren de disfunción cardiaca, ya sea sintomática o asintomática, con énfasis en la importancia que conlleva el diagnóstico y tratamiento oportuno de dichas pacientes para su pronóstico cardiovascular a mediano y largo plazo.

Posibles riesgos: De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su artículo 17, se consideró que este fue un proyecto de investigación **“sin riesgo”**. Dentro de esta categoría se encuentran aquellos estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, como es el caso. Únicamente se realizó una revisión de los expedientes clínicos de las pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Consentimiento informado: Al tratarse de una investigación sin riesgo, la Comisión de Ética dispuso la obtención de consentimiento informado, y por lo tanto en este estudio de tipo observacional no se requirió del mismo.

Confidencialidad: Se resguardaron los datos personales de cada individuo seleccionado, guardando la base de datos que se obtenga, en la que sólo el investigador responsable tuvo acceso. Los investigadores no almacenaremos datos sensibles de identificación del paciente, sino solamente un número de identificación único asignado para este protocolo de investigación. Además, el documento está cifrado con una contraseña que solo conocen los investigadores.

RESULTADOS.

Se incluyeron 103 expedientes de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico tratadas en el Hospital de Oncología y Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre enero del 2017 a diciembre del 2022. La edad promedio de las pacientes incluidas fue de 55 ± 12.5 años. Un 33% [n=32] de las pacientes presentaban obesidad al momento del inicio del tratamiento con terapia anti-HER2, el 11.6% [n= 12] tenían diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, y el 7.7% [n= 8] contaban con hábito tabáquico. Ninguna de las pacientes evaluadas contaba con antecedente de insuficiencia cardíaca o valvulopatía previo al inicio del tratamiento, sin embargo 2 de ellas [1.9%] contaban con diagnóstico de cardiopatía isquémica sin antecedente de revascularización.

En cuanto a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) previo al inicio de trastuzumab, el 91% [n=96] se mantenían con un valor $> 54\%$, el 5.8% [n=6] con una FEVI entre el 50-54% y el resto de las pacientes [3.2%] tenían una FEVI $<50\%$. **(Tabla 1).**

El diagnóstico temprano de cáncer de mama en etapas I-II se logró únicamente en el 5.8% [n=6] de las pacientes, mientras que el diagnóstico en etapa metastásica (IV), se identificó en el 48.8% [n=15] de todas las mujeres. El sitio más común de metástasis a distancia fue pulmonar en el 43.6% [n=45], seguido por la enfermedad metastásica ósea en el 41.7% [n=43]. El 31% [n=32] de las pacientes presentó progresión de la enfermedad oncológica durante el seguimiento, razón por la cual se interrumpió la terapia anti-HER 2. El tratamiento con trastuzumab se inició tan pronto como se tuvo la FEVI basal en estas pacientes; la gran mayoría de ellas, el 61.16% [n= 63] había recibido tratamiento con antraciclinas de manera previa al inicio de la terapia con anti-HER2; adicionalmente a estos fármacos, entre las terapias más frecuentemente recibidas se encontraron los taxanos, la terapia hormonal y las fluoropirimidinas. Ninguna paciente falleció durante la evaluación. **(Tabla 1).**

La prevalencia encontrada de cardiotoxicidad fue del 30.09%. Entre las pacientes que presentaron cardiotoxicidad, la edad promedio fue de 56 ± 12 años. Dentro de las características clínicas más frecuentes de estas pacientes se encontraron la obesidad en el 32.2% [n= 10], seguido del hábito tabáquico en el 12.9% [n= 4], y la presencia de diabetes tipo 2 en el 9.7% [n= 3]. El diagnóstico del padecimiento oncológico en etapa clínica IV entre las pacientes que se encontraron con cardiotoxicidad fue del 48.4% [n= 15]. En lo que respecta a historia cardiovascular, se encontró

únicamente el antecedente de cardiopatía isquémica en el 3.2% [n= 1] de las pacientes que presentaron cardiotoxicidad; así mismo se reportó una frecuencia de 12.9% [n= 4] de pacientes con FEVI limítrofe (50-54%) en el estudio basal y únicamente en el 3.2% [n= 1] de estas pacientes con cardiotoxicidad se documentó una FEVI basal < 50%. **(Tabla 2).**

En cuanto al tratamiento recibido de las pacientes con cardiotoxicidad, se encontró una mediana de 14 ciclos de trastuzumab otorgados durante el seguimiento, la terapia con antraciclinas se documentó en el 61.3% [n= 19] de las mismas, la exposición previa a radioterapia en tórax y/o mediastino con una dosis superior a los 30 Gy se encontró en el 35.5% [n= 11] y el tratamiento con otros agentes anti-HER 2 se reportó 12.9% [n= 4] de las pacientes.

La referencia al servicio de cardiología y/o cardio-oncología de las pacientes que se encontraron con cardiotoxicidad fue del 52.6% [n= 16]. La interrupción del tratamiento anti-HER2 se llevó a cabo en 3 pacientes (2.9%) **(Tabla 2).**

TABLAS Y GRÁFICAS.

Tabla 1. Características basales de las pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo metastásico tratadas con trastuzumab.	
Característica basal	Pacientes (N= 103)
Demográficas y factores de riesgo cardiovascular	
Edad, media (DE), años	55 (12.5)
Hipertensión arterial sistémica, N (%)	12 (11.6)
Diabetes tipo 2, N (%)	9 (8.7)
Obesidad, N (%)	33 (32)
Tabaquismo, N (%)	8 (7.7)
Dislipidemia, N (%)	5 (4.85)
Enfermedad cardiovascular previa	
Insuficiencia cardiaca, N (%)	0 (0)
Cardiopatía isquémica, N (%)	2 (1.9)
Valvulopatía, N (%)	0 (0)
Función ventricular izquierda basal	
FEVI <50%, N (%)	1 (3.2)
FEVI en límite 50-54%, N (%)	6 (5.8)
Valoración de FEVI por ECOTT	91 (88.3)
Valoración de FEVI por MUGA	99 (96.1)
Oncológicos	
Diagnóstico de cáncer en etapa clínica I-II, N (%)	6 (5.8)
Diagnóstico de cáncer en etapa clínica IV, N (%)	43 (41.7)
Exposición a antracíclicos, N (%)	63 (61.16)
Radioterapia en tórax/mediastino > 30 G, N (%)	43 (41.7)
Cardiotoxicidad previa recuperada, N (%)	0 (0)
Ciclos de trastuzumab, mediana (RIC)	30 (29.1)
Exposición a otros HER-2, N (%)	10 (9.7)
Progresión de la enfermedad	32 (31)
Defunción	0 (0)
Sitio de metástasis	
Pulmón	45 (43.6)
Hígado	40 (38.8)
Óseas	43 (41.7)
Sistema nervioso central	25 (24.2)
Intervención cardiológica	
Interrupción del tratamiento oncológico	3 (2.9)
Referencia cardiología/cardio-oncología, N (%)	27 (26.2)

Tabla 2. Características de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico tratadas con trastuzumab con y sin cardiotoxicidad.

Características	Cardiotoxicidad (N= 31)	Sin Cardiotoxicidad (N=72)
Demográficas y factores de riesgo cardiovascular		
Edad, media (DE), años	56 (12)	54 (13)
Hipertensión arterial sistémica, N (%)	2 (6.5)	10 (13.9)
Diabetes tipo 2, N (%)	3 (9.7)	6 (8.3)
Obesidad, N (%)	10 (32.3)	23 (31.9)
Tabaquismo, N (%)	4 (12.9)	4 (5.6)
Dislipidemia, N (%)	2 (6.5)	3 (4.2)
Enfermedad cardiovascular previa		
Insuficiencia cardiaca, N (%)	0 (0)	0 (0)
Cardiopatía isquémica, N (%)	1 (3.2)	1 (1.4)
Valvulopatía, N (%)	0 (0)	0 (0)
Función ventricular izquierda basal		
FEVI <50%, N (%)	1 (3.2)	0 (0)
FEVI en límite 50-54%, N (%)	4 (12.9)	2 (2.8)
Oncológicos		
Diagnóstico de cáncer en etapa clínica IV, N (%)	15 (48.4)	28 (38.9)
Exposición a antracíclicos, N (%)	19 (61.3)	44 (61.1)
Radioterapia en tórax/mediastino > 30 G, N (%)	11 (35.5)	32 (44.4)
Cardiotoxicidad previa recuperada, N (%)	0 (0)	0 (0)
Ciclos de trastuzumab, mediana (RIC)	14 (10)	16 (14)
Exposición a otros HER-2, N (%)	4 (12.9)	6 (8.3)
Intervención cardiológica		
Referencia cardiología/cardio-oncología, N (%)	16 (51.6)	11 (15.3)

DISCUSIÓN.

En el presente estudio se evaluó la prevalencia de cardiotoxicidad secundaria al tratamiento con trastuzumab en la población mexicana, en mujeres con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo, la cual se encontró en un 30% de la muestra, con un promedio de 14 ciclos de trastuzumab otorgados, lo cual se correlaciona de manera similar con la prevalencia definida en la literatura mundial, siendo reportada esta última en los registros más recientes que datan del 2016 hasta el 2020, en el 20-38% de la población analizada, con una mediana para la presentación de la disfunción cardíaca de 11 meses [15, 16, 17].

La evidencia sugiere que el riesgo de cardiotoxicidad secundaria a trastuzumab es mayor en pacientes con cáncer de mama metastásico en comparación con pacientes que reciben trastuzumab en el contexto adyuvante, lo que probablemente es debido a la exposición de dosis más altas de antraciclinas, la exposición a más terapias para el cáncer, así como una mayor edad de presentación y más comorbilidades [14]; misma evidencia que encontrada en nuestro estudio, donde la edad promedio de las pacientes que presentaron cardiotoxicidad supera los 50 años, más del 30% de las mismas cuenta con factores de riesgo cardiovascular como obesidad en sus diferentes grados y 12.9% con tabaquismo, así como más de la mitad de las mismas cuenta con exposición previa a antracíclicos, mismas características ya incluidas en las guías internacionales como aquellas que confieren mayor riesgo para las pacientes que se someterán a terapias anti-HER2 para desarrollar cardiotoxicidad [24].

Actualmente se reconoce que la evaluación basal de las pacientes que son candidatas para recibir terapias anti-HER 2 es fundamental para reconocer a las pacientes que se encuentran con mayor riesgo de desarrollar disfunción cardíaca, lo que permite establecer un plan de vigilancia adecuado. La diferencia más evidente entre la población mundial y la nuestra es el diagnóstico tardío de las mujeres mexicanas con cáncer de mama, mismo que se realizó en etapa metastásica casi en el 50% de la población evaluada, confiriendo un pronóstico sombrío para estas pacientes [3, 4]. A pesar de que se reportó una mortalidad del 0% en la población estudiada, es relevante destacar la dificultad para estimar estos datos, ya que no se cuenta con un registro adecuado de esta variable en las notas de atención continua de los hospitales involucrados, así como del resto de sistemas de salud de nuestro país, por lo que esta parte de los resultados deberá ser tomada con cautela y como limitación para el presente estudio.

Adicionalmente, otra de las limitaciones significativas está en la muestra poblacional, la cual fue obtenida de manera unicéntrica, así como de hospitales del tercer nivel de atención, donde existen

los recursos tanto humanos como de infraestructura y herramientas diagnósticas para la atención de este tipo de pacientes, por lo que es probable que los resultados obtenidos no demuestren de manera franca la realidad de las pacientes con cáncer de mama que se exponen a terapias anti-HER 2 en el resto del país.

Además de identificar el número de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad secundario al uso de trastuzumab, así como la descripción detallada de las características clínicas y algunas paraclínicas de las pacientes que presentaron disfunción cardíaca, pudimos observar cómo es que se lleva el seguimiento de estas pacientes en el centro estudiado, logrando resaltar la necesidad de enfatizar en la práctica clínica diaria la estratificación adecuada del riesgo basal de las pacientes previo al inicio de la terapia contra el cáncer con el fin de definir el mejor seguimiento de manera individualizada de cada una de ellas según los lineamientos internacionales más recientes [24, 25]. En nuestra población, alrededor de un cuarto de las pacientes que presentaron cardiotoxicidad fueron referidas a valoración al servicio de Cardiología o Cardio-oncología. Adicionalmente 10% de las pacientes con cardiotoxicidad requirieron de interrupción del tratamiento con agente anti-HER 2. Lo anterior resulta relevante ya que la interrupción o suspensión del tratamiento dirigido en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo puede comprometer la sobrevida libre de enfermedad [26]. Estudios recientes y guías de manejo sugieren que en las pacientes con cáncer de mama manejadas con trastuzumab y otros agentes antiHER2 que desarrollan cardiotoxicidad (con FEVI entre 40 y 50%) podría considerarse la continuación del tratamiento posterior al inicio del manejo para disfunción cardíaca [24, 27 y 28]. Esta maniobra podría permitir la continuación del manejo oncológico en este grupo de pacientes.

A que pesar de los avances en materia, conocimiento y tecnología, es evidente que la atención oportuna de las pacientes con cáncer de mama en nuestro país, así como la evaluación de los efectos cardiovasculares del tratamiento para el cáncer es deficiente, demostrado en este estudio mediante una referencia a servicios de cardiología y cardio-oncología en menos de la mitad de las pacientes, así como el seguimiento infrecuente y general para todas ellas.

CONCLUSIONES.

La prevalencia de cardiotoxicidad por agentes anti HER-2 en pacientes con cáncer de mama metastásico en nuestra población, es similar a la reportada en la literatura internacional. Son necesarios estudios multicéntricos para definir con mayor exactitud la prevalencia de cardiotoxicidad por uso de trastuzumab en la población mexicana, además de estudios prospectivos para demostrar la asociación entre factores de riesgo cardiovascular y características clínicas con el desarrollo de disfunción cardíaca relacionada con la terapia contra el cáncer. Es imperativo establecer protocolos de vigilancia para la detección temprana y referencia oportuna de estas pacientes a los servicios pertinentes previo al desarrollo de complicaciones mayores, apegados a las directrices más recientes tanto para el diagnóstico de cardiotoxicidad como para estratificación del riesgo cardiovascular y su seguimiento durante el tratamiento para el cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1) Frenk J. Aportaciones a la salud de los mexicanos. Salud Pública de México. 2017 Mar 31;59(2):202.
- 2) Comunicación social comunicado de prensa núm. 571/21 18 de octubre de 2021 página 1/5 estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre): https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/eap_luchacancer2021.pdf.
- 3) Cárdenas J, Bargalló E, Maafs E et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Rev Gamo. Quinta revisión. 2013; 12 (3): 4-55.
- 4) Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273-83.
- 5) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659- 72.
- 6) Calvillo-Arguelles O, Abdel-Qadir H, Suntheralingam S, Michalowska M, Amir E, Thavendiranathan P. Trastuzumab-Related Cardiotoxicity and Cardiac Care in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer. Am J Cardiol 2020;125:1270-1275.
- 7) Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. N Engl J Med 2016;375:1457-1467.
- 8) Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. J Clin Oncol 2005;23:7820-6.
- 9) Gajria D, Chandarlapaty S. HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. Expert Rev Anticancer Ther 2011;11:263-75.
- 10) Ewer MS, Gluck S. A woman's heart: the impact of adjuvant endocrine therapy on cardiovascular health. Cancer 2009;115:1813-26.
- 11) Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. Epidemiology 2016;27:6-13.
- 12) Chien KR. Myocyte survival pathways and cardiomyopathy: implications for trastuzumab cardiotoxicity. Semin Oncol 2000;27:9-14; discussion 92-100.
- 13) Patnaik JL, Byers T, Diguiseppi C, Denberg TD, Dabelea D. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. J Natl Cancer Inst 2011;103:1101-11.

- 14) Curigliano G, Lenihan D, Fradley M et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171-190.
- 15) Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006;24:4107-15.
- 16) Rossi M, Carioli G, Bonifazi M et al. Trastuzumab for HER2+ metastatic breast cancer in clinical practice: Cardiotoxicity and overall survival. *Eur J Cancer* 2016;52:41-9.
- 17) Bouwer NI, Steenbruggen TG, van Rosmalen J et al. Cardiotoxicity during long-term trastuzumab use in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: who needs cardiac monitoring? *Breast Cancer Res Treat* 2021;186:851-862.
- 18) Curigliano G, de Azambuja E, Lenihan D, Calabro MG, Cardinale D, Cipolla CM. Prevention, Monitoring, and Management of Cardiac Dysfunction in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Oncologist* 2019;24:e1034-e1043.
- 19) Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768-2801.
- 20) Armenian SH, Lacchetti C, Barac A et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017;35:893-911.
- 21) Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493-8.
- 22) Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5: 596–603.
- 23) Herrmann J, Lenihan D, Armenian S et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2021. ehab674, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>.
- 24) Lyon AR, et al. et al. ESC Scientific Document Group , 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): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 41, 1 November 2022, Pages 4229–4361, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.

- 25) Lyon AR, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):1945-1960. doi: 10.1002/ejhf.1920. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32463967; PMCID: PMC8019326.
- 26) Copeland-Halperin RS, Al-Sadawi M, Patil S, Liu JE, Steingart RM, Dang CT, Yu AF. Early Trastuzumab Interruption and Recurrence-Free Survival in ERBB2-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2020 Dec 1;6(12):1971-1972. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4749. PMID: 33057570; PMCID: PMC7563661.
- 27) Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, Gallagher C, Pohlmann PR, Nunes R, Herbolzheimer P, Warren R, Srichai MB, Hofmeyer M, Cunningham A, Timothee P, Asch FM, Shajahan-Haq A, Tan MT, Isaacs C, Swain SM. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-Heart study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jun;175(3):595-603.
- 28) Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, Kumar Tyagi N, Karampatos S, Barron CC, Wright D, Tandon V, Magloire P, Joseph P, Conen D, Devereaux PJ, Ellis PM, Mukherjee SD, Dhesy-Thind S. Safety of Continuing Trastuzumab Despite Mild Cardiotoxicity: A Phase I Trial. *JACC CardioOncol*. 2019 Jul 17;1(1):1-10.

BIBLIOGRAFÍA

- G. Curigliano, D. Cardinale, S. Dent, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.*, 66 (2016), pp. 309-325.
- P. Spallarossa, N. Maurea, C. Cadeddu, et al. A recommended practical approach to the management cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*., 17 Suppl 1 (2016), pp. S84-S92.
- Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, Kropotova Y, Lippman M, Bishopric NH. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Jul;188(1):21-36. doi: 10.1007/s10549-021-06280-x. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34115243.
- Nemeth BT, Varga ZV, Wu WJ, Pacher P. Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies. *Br J Pharmacol.* 2017 Nov;174(21):3727-3748. doi: 10.1111/bph.13643. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27714776; PMCID: PMC5647179.

ANEXOS.

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos generales del paciente.

Número de identificación en el protocolo:

Edad (años): _____

Talla (m): _____

Peso (kg): _____

Superficie corporal (m²): _____

Índice de masa corporal (kg/m²): _____

Antecedentes del paciente:

Hipertensión arterial: Sí () No () Diabetes: Sí () No ()

Dislipidemia: Sí () No () Cardiopatía isquémica: Sí () No ()

Tabaquismo: Sí () No () Valvulopatía Sí () No ()

Uso de fármacos cardiovasculares:

Beta bloqueadores Sí () No () Estatinas Sí () No ()

IECA o ARA 2 Sí () No () Otro: _____

Cáncer de mama: Fecha del diagnóstico (mm/aa): _____

Izquierdo () Derecho ()

Edad al diagnóstico de cáncer de mama metastásico (años): _____

Antecedente de tratamiento con antraciclinas: Sí () No ()

Tipo de antraciclina: Doxorubicina () Epirubicina ()

Dosis acumulada de antraciclinas (mg/m²): _____

Otros fármacos utilizados durante la quimioterapia:

5-Fluorouracilo () Docetaxel () Vinorelbine ()

Ciclofosfamida () Capecitabina () Gemcitabine ()

Paclitaxel () Cisplatino ()

Terapia hormonal: Si () No ()

Tamoxifeno () Inhibidor de aromatasa ()

Antecedente de tratamiento con radioterapia: Si () No ()

Dosis acumulada de radioterapia (Gray): _____

Duración de quimioterapia con trastuzumab

Número de ciclos: _____ Número de años: _____

FEVI (%)

Momento	FEVI	Método de imagen	Lugar
Antes de trastuzumab			
Trastuzumab-3 meses			
Trastuzumab-6 meses			
Trastuzumab-9 meses			
Trastuzumab-12 meses			

Cardiotoxicidad por trastuzumab: Sí () No ()

Interrupción del tratamiento: Sí () No ()

Motivo de la interrupción: _____

Inicio de tratamiento: Beta bloqueadores () IECAs ()

Otro: _____

Referencia a cardiología: Sí () No ()

Reinicio de trastuzumab: Sí () No ()

Síntomas de insuficiencia cardiaca referidos en el expediente: Sí () No ()

Estadio de insuficiencia cardiaca de acuerdo con AHA / ACC:

Estadio A____ Estadio B____ Estadio C____ Estadio D____

Recuperación de función ventricular izquierda:

Parcial () Completa () No ()

Mortalidad: Sí () No () Causa _____

Fecha: _____

Comentarios adicionales:

ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

DURACIÓN: 2022– 2023.

ACTIVIDAD	OCTUBRE- DICIEMBRE 2022	ENERO- FEBRERO 2023	MARZO-ABRIL 2023	MAYO-JUNIO 2023
REVISIÓN DE EXPEDIENTES	X			
ANÁLISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS		X		
INTEGRACIÓN DEL ESCRITO FINAL			X	
PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS				X