



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

“FRECUENCIA Y FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A EVENTOS
CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES EN PACIENTES
SUPERVIVIENTES A CÁNCER DE MAMA TRATADOS CON ANTRACICLINAS
Y/O RADIOTERAPIA”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD MÉDICA EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
JESÚS ANTONIO VIANA ROJAS

Directores de Tesis

Dra. Alejandra Armengol Alonso y Dr. Eduardo Carrillo Maravilla

Director de la Especialidad

Dr. Alfonso Gulias Herrero

Director de Enseñanza

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2019



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.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

TÍTULO DE TESIS

“FRECUENCIA Y FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A EVENTOS
CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES EN PACIENTES
SUPERVIVIENTES A CÁNCER DE MAMA TRATADOS CON ANTRACICLINAS
Y/O RADIOTERAPIA”

PRESENTA

Jesús Antonio Viana Rojas



CARGO	FIRMAS
Director de Enseñanza Dr. Sergio Ponce de León Rosales	 INCMNSZ INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "DR. SALVADOR ZUBIRAN" DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA México, D.F.
Director de la Especialidad Dr. Alfonso Gulias Herrero	
Director de Tesis Dra. Alejandra Armengol Alonso	
Director de Tesis Dr. Eduardo Carrillo Maravilla	

INDICE

ABREVIATURAS	4
I. ANTECEDENTES	5
II. JUSTIFICACIÓN	13
III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
IV. HIPÓTESIS	14
V. OBJETIVOS	14
Objetivo primario	14
Objetivos secundarios	15
VI. MATERIAL Y MÉTODO	15
VII. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	17
VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
IX. MODELAJE	22
X. FACTIBILIDAD	24
XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS	24
XII. PLAN DE TRABAJO	25
XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	25
XIV. RESULTADOS	25
XV. DISCUSIONES	33
XVI. LIMITACIONES	36
XVII. CONCLUSIONES	36
XVIII. BIBLIOGRAFÍA	37

ABREVIATURAS

TNM: Tumor/Ganglio/Metástasis

IARC: Agencia Internacional de Investigación en Cáncer

ADN: Ácido desoxirribonucleico

Gy: Gray

ECAM: Evento cardiovascular adverso mayor

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

1. ANTECEDENTES

1.1 Generalidades del cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres en el mundo representando más de 1 millón de casos cada año (1). En Estados Unidos, el cáncer de mama representa más de 250,000 casos anuales y es responsable de más de 40,000 muertes (2). El diagnóstico suele realizarse tras obtener una mastografía anormal (más comúnmente en países con un programa de cribado bien establecido) o tras presentar manifestaciones clínicas de enfermedad loco-regional, como nódulos mamarios o linfadenopatías, más comúnmente en países en desarrollo (3). El diagnóstico definitivo de cáncer de mama se realiza (usualmente) tras la obtención de una biopsia percutánea y se define de forma histopatológica por la presencia de células epiteliales malignas con evidencia de invasión estromal.

Una vez realizado el diagnóstico de cáncer de mama es importante definir de forma precisa la extensión de la enfermedad y evaluar el estado de los receptores hormonales y de HER2. La mayoría de los pacientes recién diagnosticados en programas de escrutinio no tienen evidencia de enfermedad metastásica. La estadificación de la enfermedad es clínica y se realiza con el sistema TNM (**Tabla 1**). Sin embargo, recientemente en el TNM 8 se han propuesto diferentes estadios clínicos pronósticos dependiendo de las características biológicas del tumor tales como el estado de los receptores hormonales, receptor HER2 y grado histológico. No se aconseja la realización de estudios de imagen de estadificación en búsqueda de enfermedad metastásica de forma rutinaria en pacientes asintomáticos con estadios clínicos tempranos (4-7).

El cáncer de mama no metastásico puede dividirse de forma práctica en dos categorías:

- Estadio temprano: Incluye a pacientes con estadios I, IIA y un subgrupo del IIB (T2N1). En esta categoría los pacientes son candidatos a tratamiento quirúrgico primario (lumpectomía o mastectomía) ± radioterapia. Seguido del tratamiento local está indicada la terapia adyuvante sistémica la cual se elige de forma personalizada dependiendo de las características del paciente como lo son el tamaño del tumor, grado histológico, número de adenopatías, el estado de los receptores hormonales y la expresión del receptor HER2. Algunos pacientes con subtipos biológicos específicos (como HER2 positivo o enfermedad triple receptor negativo) pueden recibir tratamiento neoadyuvante –como quimioterapia, terapia blanco y hormonoterapia– con el fin de obtener y evaluar una respuesta patológica completa.
- Estadio localmente-avanzado: Incluye pacientes del subgrupo IIB (T3N0) y los estadios IIIA, IIIB y IIIC. En esta categoría la mayoría de los pacientes son tratados con terapia neoadyuvante sistémica con el fin de inducir una respuesta tumoral suficiente previa a la cirugía. Seguido del tratamiento sistémico está indicado el tratamiento quirúrgico incluso en casos donde no se logra una respuesta clínica o radiológica completa. Los pacientes tratados con esta estrategia deben recibir tratamiento endocrino adyuvante según el estado de los receptores hormonales. Por otra parte, otros casos en esta misma categoría pueden ser llevados a cirugía primaria (sin neoadyuvancia) seguido de radioterapia posquirúrgica y tratamiento adyuvante según los resultados histopatológicos.

Tabla 1. Estadificación según el sistema Tumor/Ganglio/Metástasis (TNM)

Estadio clínico anatómico			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

1.2 Supervivencia en cáncer de mama

Según el Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos, un paciente superviviente a cáncer es aquel que ha completado un tratamiento inicial (cirugía, quimioterapia y/o radioterapia) y se encuentra sin evidencia de enfermedad **(8)**. Se estima que la supervivencia en cáncer de mama a 5 años en Estados Unidos es de aproximadamente 90% alcanzando supervivencias aproximadas al 95% en pacientes con enfermedad en etapa temprana **(9)**.

La incidencia de muerte por cáncer de mama ha disminuido desde 1970 como consecuencia del tamizaje, el tratamiento multidisciplinario y los avances en la terapia adyuvante (10-11). Según estadísticas de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) para el 2012 hubo aproximadamente 3 millones de supervivientes de cáncer de mama en Estados Unidos (12) y se prevé que esta cifra aumente considerablemente en los siguientes 10 años.

Epidemiología en México

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas representando 14% de las muertes relacionadas a cáncer. Según estimaciones para el 2030 del GLOBOCAN en México 24,386 mujeres habrán sido diagnosticadas en el país y 9,778 morirán por cáncer de mama (13).

Las tasas absolutas de mortalidad por cáncer de mama han mostrado un incremento general en México; sin embargo, este incremento ha disminuido de forma progresiva disminuyendo 10% en 1980 hasta 4% en el 2000. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología se evaluaron 4,300 mujeres tratadas por cáncer de mama. La mayoría de las pacientes tenía enfermedad localmente-avanzada al diagnóstico (53%) y 13% tenía enfermedad metastásica. A 5 años la supervivencia general de la cohorte fue del 82% –siendo 97% en aquellas pacientes con enfermedad en etapa temprana, 82% con enfermedad localmente avanzada y del 36% en aquellas con enfermedad metastásica, lo que fue similar a lo reportado internacionalmente en la literatura (14). Así mismo, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición se incluyeron a 355 pacientes (99.4% mujeres) tratados por cáncer de mama. Se evaluó el cumplimiento de indicadores de calidad emitidos por la Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama sobre el tratamiento de los pacientes tales como la evaluación clínica y por imagen completa, la discusión multidisciplinaria de los casos, tiempos de espera, tratamiento quirúrgico

apropiado y el uso de radioterapia posquirúrgica. La mayoría de los pacientes incluidos tenía etapa clínica I (32.2%) y II (34.7%) al diagnóstico, y 18.2% tenía enfermedad metastásica. La unidad multidisciplinaria de cáncer de mama del instituto demostró alcanzar las metas de calidad en cada uno de los indicadores propuestos (15).

La mejoría en las tendencias de la mortalidad por cáncer de mama en México desde finales de la década de 1990 no es bien explicada. Se cree que podría explicarse en parte por un mayor acceso al tamizaje y avances en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama. A pesar de esta mejoría el cáncer de mama en México sigue siendo más letal que en otros países (16) (Tabla 2).

Tabla 2. Incidencia y mortalidad por cáncer de mama

País	Incidencia (por 100,000 mujeres)	Mortalidad (por 100,000 mujeres)	Proporción muertes/casos nuevos
Barbados	74	29.2	0.394
México	27.2	10.1	0.371
Brasil	42.3	12.3	0.290
Argentina	74	20.1	0.271
Uruguay	90.7	24.3	0.267
Unión Europea	77.1	16.6	0.215
Estados Unidos	76	4.7	0.193
Canadá	83.2	15.6	0.187

1.3 Cardiotoxicidad crónica por quimio-radioterapia: ganar la batalla pero perder la guerra

Como consecuencia de los avances del tratamiento adyuvante en cáncer de mama el pronóstico de los pacientes ha mejorado notablemente en los últimos años (11). Debido a que la supervivencia libre de recurrencia en cáncer de mama

ha mejorado, la enfermedad cardiovascular se ha convertido en la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes supervivientes (17). Estos pacientes no sólo experimentan las comorbilidades frecuentemente encontradas durante el envejecimiento –como lo son la obesidad, dislipidemia, hipertensión, aterosclerosis y diabetes, sino también experimentan los efectos a largo plazo del tratamiento cardiotóxico del cáncer.

Cardiotoxicidad por antraciclinas

Las antraciclinas actúan uniéndose a la topoisomerasa II para bloquear la replicación de ácido desoxirribonucleico (ADN). Existen dos isoenzimas de topoisomerasa II: α y β . La topoisomerasa II- α se encuentra altamente expresada en células cancerígenas, es requerida para la división celular y es el blanco del efecto antitumoral de las antraciclinas. Sin embargo, la topoisomerasa II- β se encuentra sobre-expresada en los cardiomiocitos y se cree que su inhibición por las antraciclinas genera especies reactivas de oxígeno y produce daño mitocondrial, por lo que la interacción antraciclina-topoisomerasa II- β sería la responsable de los efectos cardiotóxicos del fármaco (18).

Cardiotoxicidad por radioterapia

La radioterapia actúa dañando de forma directa el ADN y provocando citotoxicidad, teniendo un mayor efecto en células de proliferación rápida como las neoplásicas. Sin embargo, la radiación causa daño endotelial, promueve la inflamación y acelera la aterosclerosis, por lo que con el paso del tiempo (10 a 20 años tras la exposición) confiere un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Entre los supervivientes a cáncer la incidencia de infarto al miocardio es 1.5 a 3 veces mayor en pacientes tratados con radioterapia al mediastino en comparación con pacientes sin radioterapia; y se estima un riesgo de enfermedad cardíaca de 14% por cada gray (Gy) de exposición.

Adicionalmente, la radioterapia afecta otros elementos del corazón como las válvulas, el pericardio, el sistema de conducción y el miocardio **(19)**.

Evento cardiovascular adverso mayor

El término evento cardiovascular adverso mayor es usado para expresar el compuesto de una variedad de eventos relacionados al sistema cardiovascular. Su definición exacta varía entre los diferentes estudios siendo la más común aquella que incluye muerte, infarto cardiaco no fatal y revascularización cardiaca. Ocasionalmente, el evento vascular cerebral y la insuficiencia cardiaca aguda no fatal también son incluidos en esta definición, aunque este último evento es considerado de forma menos frecuente **(20)**.

Estudios previos de cardiotoxicidad crónica en supervivientes a cáncer de mama

Un estudio publicado en 2016 por Bradshaw y cols evaluó la relación entre la supervivencia a cáncer de mama y enfermedad cardiovascular. Realizaron un estudio de casos y controles (1996 a 2009) que incluyó a 1,413 mujeres supervivientes a cáncer de mamá (≥ 5 años del diagnóstico) y 1,411 mujeres sin cáncer pareadas por edad. El riesgo de muerte fue mayor entre los pacientes supervivientes a cáncer de mama en comparación con las mujeres sin el cáncer (HR 1.8, 1.5-2.1). Un incremento en la mortalidad por enfermedad cardiovascular fue detectada 7 años a partir del diagnóstico (HR 1.8, 1.3-2.5) y un incremento en la mortalidad cardiovascular fue observada entre los pacientes supervivientes a cáncer de mama que recibieron quimioterapia (HR 1.7, 1.1-2.6) **(17)**.

Un estudio publicado en 2016 por Murtagh y cols evaluó la relación entre la quimioterapia con antraciclina a dosis baja (dosis acumulada $<300\text{mg}/\text{m}^2$) y la cardiotoxicidad crónica en pacientes supervivientes a cáncer de mama (≥ 10 años del diagnóstico). Se identificaron retrospectivamente a pacientes que hubieran participado en ensayos clínicos basados en doxorubicina (1996 a 2006) y tuvieron

un ecocardiograma basal pre-antraciclina. Se identificaron e invitaron a participar (2015) a 193 pacientes supervivientes. Aceptaron la invitación 154 pacientes supervivientes en quienes se realizó un ecocardiograma de seguimiento de forma prospectiva. La prevalencia de disfunción ventricular izquierda (FEVI<50%) fue del 1.9%. La mayoría de los pacientes estudiados (83%) tenía un riesgo cardiovascular bajo (0-1 factores) y sólo una minoría (3.2%) fueron considerados de alto riesgo cardiovascular (≥ 3 factores). La dosis acumulada de doxorubicina ≥ 240 mg/m² fue encontrada como un factor que se asoció a disfunción ventricular izquierda de forma significativa **(21)**.

Un estudio publicado en 2017 por Boerman y cols evaluó la relación entre el tratamiento con quimio-radioterapia y la disfunción ventricular entre pacientes supervivientes a cáncer de mama. Se realizó un estudio transversal (2015) que incluyó a 350 mujeres supervivientes a cáncer de mama (libres de enfermedad ≥ 5 años tratadas de 2000 a 2007) y 350 mujeres sin cáncer pareadas por edad. La prevalencia de disfunción ventricular izquierda (FEVI<54%) fue del 15.3% en pacientes supervivientes a cáncer de mama y 7% entre los controles (OR 2.4, 1.4-4.0). Además, se diagnosticó de forma más frecuente enfermedad cardiovascular entre los pacientes supervivientes en comparación con los controles **(22)**.

Finalmente, un estudio publicado en 2017 por Abdel-Rahman evaluó el riesgo de muerte cardíaca entre pacientes supervivientes (>5 años) a cualquier tipo de cáncer. Se usó una base de datos nacional (1973 a 2008) y se determinó la frecuencia de muerte cardíaca entre pacientes supervivientes a cáncer. Se analizaron 2'146,496 casos de supervivientes con los 10 tipos de cáncer más común: colorectal, pulmón, mama, próstata, útero vejiga, riñón, tiroides, melanoma y linfoma no Hodgkin. Para supervivientes a los 10 tipos de cáncer combinados, la supervivencia libre de cáncer a 10 años fue del 91.4% mientras que la supervivencia libre de enfermedad cardiovascular fue del 94.6%. Dentro de los subgrupos la mejor sobrevida libre de cáncer y libre de enfermedad cardiovascular fue reportada entre los supervivientes a cáncer de tiroides, mientras que la peor

sobrevivida libre de cáncer y libre de enfermedad cardiovascular fue reportada entre los pacientes con cáncer pulmonar y los supervivientes a cáncer pulmonar y vesical, respectivamente. Algunos factores asociados a mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular fueron la edad al diagnóstico, el sexo masculino, la raza negra y el tratamiento local con radioterapia (23).

1.4 Cardio-Oncología en supervivientes

La introducción de enfoques novedosos para el tratamiento del cáncer ha dado origen a la supervivencia como un nuevo tema en la atención oncológica. De esta forma la Cardio-Oncología –la atención cardiovascular de pacientes con cáncer– ha nacido como una nueva disciplina en la medicina (24). La Cardio-Oncología se encarga de al menos dos aspectos esenciales en la atención de pacientes con cáncer: 1) evaluar y tratar la toxicidad cardiovascular que se presenta durante la quimio-radioterapia que pudiera interferir en la seguridad y la eficacia necesaria para lograr la supervivencia y 2) la vigilancia de la toxicidad cardiovascular en pacientes supervivientes que puede surgir años después de la finalización del tratamiento (25). Este último aspecto es el de principal interés en esta tesis.

2. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en las mujeres y representa una causa frecuente e importante de morbilidad. En los últimos 20 años y como consecuencia del progreso en el tratamiento, las muertes por cáncer de mama han disminuido de forma importante. Para el año 2012 en Estados Unidos se contabilizaron alrededor de 3 millones de supervivientes y se espera que ese número vaya en aumento en los próximos años. Los pacientes que sobreviven a este cáncer se enfrentan a muchas adversidades sin embargo la principal causa de muerte es la enfermedad cardiovascular lo que resalta la importancia de un enfoque cardio-oncológico en el cuidado de estos pacientes. En nuestro instituto no contamos con datos sobre los desenlaces cardiovasculares en

pacientes supervivientes a cáncer de mama. El conocimiento de la frecuencia y de los factores asociados a eventos cardiovasculares adversos mayores en nuestros pacientes es necesario para ofrecer una mejor vigilancia cardiovascular.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia y factores clínicos asociados a eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia?

4. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

La edad, diabetes, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, dislipidemia, uso de antraciclinas y radioterapia al corazón son factores asociados al desarrollo de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMARIO

- Determinar la frecuencia y factores clínicos asociados a eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Evaluar la frecuencia general de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia.

- Evaluar la frecuencia de eventos cardiovasculares adversos mayores por subgrupos de acuerdo a edad, sexo, comorbilidades y tipo de tratamiento entre los pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia.
- Estimar los factores clínicos asociados a eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia.

5.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir la prevalencia de pacientes que superan la dosis acumulada cardiotoxica de antraciclinas entre los pacientes supervivientes a cáncer de mama.
- Describir el estado metabólico (hipertensión, dislipidemia y diabetes) entre los pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia.
- Evaluar la precisión de diferentes constructos (Framingham, Globorisk, ASCVD y SCORE) para evaluar el riesgo cardiovascular al momento del diagnóstico histopatológico entre los pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia.
- Evaluar el estado de función ventricular izquierda postratamiento por ecocardiograma y los factores clínicos asociados a éste entre los pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia.

6. MATERIAL Y METODO

6.1 METODOS

a. Diseño del estudio: Longitudinal, analítico y retrolectivo.

b. Tipo de muestra: Pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia.

c. Lugar de realización: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la Ciudad de México, México.

d. Universo: Pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia.

e. Muestreo: No probabilístico

f. Criterios de Inclusión.

1. Mujeres tratadas por cáncer de mama supervivientes al término del procedimiento quirúrgico y con seguimiento por mínimo de 2 años
2. Tratados con antraciclinas y/o radioterapia.
3. Edad ≥ 18 años.
4. Etapa clínica TNM al diagnóstico I-III

g. Criterios de Exclusión.

1. Enfermedad cardiovascular documentada en el expediente clínico previo al diagnóstico histopatológico: enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardiaca crónica y enfermedad carotídea.
2. Evento cardiovascular adverso mayor documentado en el expediente clínico previo al diagnóstico histopatológico: infarto cardiaco, insuficiencia cardiaca aguda, evento vascular cerebral y ataque isquémico transitorio.
3. Daño cardiaco estructural documentado en el expediente clínico previo al diagnóstico histopatológico: valvulopatía y disfunción ventricular (FEVI $< 40\%$).
4. Pacientes tratados con un régimen de quimioterapia incompleto por intención de tratamiento paliativo.
5. Otro cáncer ya tratado o en tratamiento, a excepción de cáncer cervicouterino in situ.
6. Cáncer de mama metastásico

h. Criterios de Eliminación

1. Expedientes incompletos/perdidos.

6.2 MATERIAL

Recursos materiales:

- Expediente físico y electrónico
- Registros de ecocardiogramas

Recursos humanos:

- Residente de medicina interna

*Se evaluó la presencia de ecocardiograma pre-tratamiento y pos-tratamiento (de seguimiento) en los pacientes.

7. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES (Tabla 3, 4 y 5)

Tabla 3. Definición operacional de las variables principales

Nombre	Significado	Escala	Valor
Variable dependiente			
Evento cardiovascular adverso mayor (ECAM)	Desarrollo de muerte CV, infarto no fatal, insuficiencia cardiaca aguda no fatal o EVC no fatal.	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0
Variables independientes			
Edad (Edad)	Años de vida	Continua	Valor en años
Diabetes mellitus (DM)	Tener diagnóstico de diabetes mellitus al momento del diagnostico histopatológico	Categórica, dicotómica	Diabético=1 No diabético=0
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	Tener diagnóstico de hipertensión arterial sistémica al momento del diagnostico histopatológico	Categórica, dicotómica	Hipertenso=1 No hipertenso=0

Trastuzumab (Trastu)	Uso de trastuzumab	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0
Radioterapia (RT)	Uso de radioterapia	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0
Campo de radioterapia (RTcamp)	Radiación de hemitórax izquierdo	Categórica, dicotómica	No hemitórax izq=1 Hemitórax izq=2
Tabaquismo actual (Tab)	Tabaquismo activo	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0
Dislipidemia (DLP)	Tener diagnóstico de hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia al momento del diagnóstico histopatológico	Categórica, dicotómica	Dislipidemia=1 No dislipidemia=0
Antraciclina (Antraci)	Uso de doxorubicina o epirubicina	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0
Dosis alta de antraciclinas (DosisAlta)	Uso de doxorubicina >240mg o de epirubicina >450mg	Categórica, dicotómica	Dosis alta=2 Dosis estándar=1 Sin antraciclina=0
Taxano (Tax)	Uso de taxano	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0

Tabla 4. Definición operacional de las variables descriptivas

Nombre	Significado	Escala	Valor
Sexo (Sex)	Fenotípico	Categórica, dicotómica	Hombre=1 Mujer=0
Consumo de tabaco (IT)	Índice acumulado de tabaquismo	Continua	Valor en paquetes/año
Consumo de alcohol (Alcohol)	Consumo de alcohol	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0
Índice de masa corporal	Índice de masa	Continua	Valor en kg/m ²

(IMC)	corporal		
Etapa clínica (EC)	Etapa clínica del cáncer	Categórica, Ordinal	I=1 II=2 III=3
Receptor estrógenos (RE)	Receptor estrógenos positivo	Categórica, dicotómica	Positivo=1 Negativo=0
Receptor progesterona (RP)	Receptor progesterona positivo	Categórica, dicotómica	Positivo=1 Negativo=0
HER2 (HER2)	HER2 positivo	Categórica, dicotómica	Positivo=1 Negativo=0
Dosis acumulada antraciclinas (DosisAcum)	Dosis acumulada de doxorrubicina o epirubicina	Continua	Valor en mg/m ²
Cardiotoxicidad aguda (CardioToxAg)	Diagnóstico de Cardiotoxicidad aguda durante la quimioterapia	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0
Cirugía (Cx)	Realización de cirugía	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0
Tipo de Cirugía (TipoCx)	Mastectomía radical o cirugía conservadora de mama	Categórica, Ordinal	Mastectomía radical=1 Cirugía conservadora=2
Dosis de radioterapia (RTdosis)	Dosis total utilizada de radioterapia	Continua	Valor en Gy
Antagonista angiotensina (AA)	Uso de IECA/ARA	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0
Beta-bloqueador (BB)	Uso de beta- bloqueador	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0
Antagonista aldosterona (Aldos)	Uso de antagonista de aldosterona	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0
Estatina (Estat)	Uso de estatina	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0

Inhibidor aromatasa/tamoxifeno (TamoxArom)	Uso de inhibidor de la aromatasa o tamoxifeno	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0
Muerte no cardiovascular (MuerteNoCV)	Muerte de origen no cardiovascular	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0
Tipo de evento cardiovascular adverso mayor (ECAMtipo)	Tipo de ECAM	Categórica, nominal	Muerte CV=1 Infarto no fatal=2 ICA no fatal=3 EVC no fatal=4

Tabla 5. Definición operacional de las variables exploratorias

Fracción de eyección basal (FEVlbas)	Fracción de eyección pre-tratamiento	Continua	Valor en %
Fracción de eyección final (FEVlfin)	Fracción de eyección pos-tratamiento	Continua	Valor en %
Valvulopatía (Valv)	Valvulopatía con repercusión moderada-grave	Categórica, nominal	Mitral=1 Aortica=2 Pulmonar=3 Tricuspidea=4
Cardiotoxicidad crónica (CardioToxCron)	Disfunción ventricular que inicia o persiste durante el seguimiento definida por disminución de la FEVI basal >10% y con un valor absoluto FEVlfin <53%	Categórica, dicotómica	Sí=1 No=0
Puntaje de riesgo de Framingham modificado (FramM)	Riesgo cardiovascular por Framingham modificado al momento del diagnóstico histopatológico	Continua	Valor en %
Puntaje de SCORE (SCORE)	Riesgo cardiovascular por SCORE de alta prevalencia al momento del diagnóstico histopatológico	Continua	Valor en %
Puntaje ASCVD	Riesgo cardiovascular por	Continua	Valor en %

(ASCVD)	ASCVD al momento del diagnostico histopatológico		
Puntaje de GloboRisk (GloboRisk)	Riesgo cardiovascular por GloboRisk México al momento del diagnostico histopatológico	Continua	Valor en %

8. ANALISIS ESTADISTICO

- Todo el análisis estadístico se realizó con el software de difusión libre R 3.2.3 (www.r-project.org).
- Estadística descriptiva para todas las variables aplicando medidas de tendencia central y dispersión, o frecuencia y porcentaje según correspondiera.
- Se evaluó la normalidad de las variables continuas utilizando la prueba de Shapiro-Wilk o gráficas de comparación de cuantiles según correspondiera.
- El análisis bivariado se realizó mediante la prueba t de Student para variables continuas y con prueba exacta de Fisher para variables categóricas.
- Se evaluó el mejor constructo para estimar el riesgo cardiovascular entre los pacientes supervivientes a cáncer de mama mediante el análisis de curvas ROC.
- Se diseñó un modelo estadístico para **predecir** los factores clínicos asociados a eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia.
- Se diseñó un modelo estadístico para **explicar** los factores clínicos asociados a función ventricular izquierda pos-tratamiento en pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia.

9. MODELAJE

Se diseñó un modelo de regresión logística para **PREDECIR** los factores clínicos asociados a eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia:

ECAM = Edad + DM + HAS + DLP + Tab + Antraci + DosisAlta + Trastu + Tax + RT + RTcamp

- ➔ Modelo con 11 grados de libertad (variables explicativas)
- ➔ Se estimó una incidencia de ECAM del 14% (**22**)
- ➔ Se calculó un tamaño mínimo de muestra aproximada para este modelo de 785 pacientes (**26**)

- 1) Los datos clínicos que posiblemente contribuían al desarrollo de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia fueron introducidos como covariables en un modelo de regresión logística.
- 2) Se analizó multicolinealidad mediante la función *vif* del paquete *car*. No se encontró evidencia de multicolinealidad entre las covariables introducidas.
- 3) Se analizó la presencia de relaciones curvo-lineales gráficamente mediante la función *gam* del paquete *mgcv*. No se encontró evidencia de relaciones curvo-lineales entre las covariables introducidas.
- 4) Se simplificó el modelo inicial paso a paso mediante una serie de pruebas de razón de verosimilitud eliminando las covariables con la probabilidad más grande de no ser significativos hasta que todos los términos fueron significativos.
- 5) Se evaluó la discriminación del modelo mediante la estadística-C
- 6) Se evaluó la bondad de ajuste del modelo mediante la prueba de le Cessie-van Houwelingen-Copas-Hosmer. No se encontró evidencia de falta de bondad de ajuste.

- 7) Se validó el modelo de forma cruzada mediante la función *CVbinary* del paquete *DAAG*.

Además, se diseñó un modelo de regresión lineal para **EXPLICAR** la relación entre los factores clínicos y la función ventricular izquierda pos-tratamiento entre los pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia:

$$\text{FEVIfin} = \text{Edad} + \text{DM} + \text{HAS} + \text{Tab} + \text{DLP} + \text{Antraci} + \text{Trastu} + \text{Tax} + \text{RTcamp} + \text{FEVIbas}$$

- ➔ Modelo con 10 grados de libertad (variables explicativas)
 - ➔ Se calculó un tamaño mínimo de muestra aproximada para este modelo de 100 pacientes (**25**)
- 1) Los datos clínicos que posiblemente contribuían a la función del ventrículo izquierdo postratamiento en pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia fueron introducidos como covariables en un modelo de regresión lineal.
 - 2) Se analizó multicolinealidad mediante la función *vif* del paquete *car*. No se encontró evidencia de multicolinealidad entre las covariables introducidas.
 - 3) Se analizó la presencia de relaciones curvo-lineales gráficamente mediante la función *gam* del paquete *mgcv*. Se encontró evidencia de una relación curvo-lineal entre la FEVI basal y la variable de respuesta por lo que se agregó el término cuadrático de FEVI basal como covariable.
 - 4) Se simplificó el modelo inicial paso a paso mediante una serie de pruebas de razón de verosimilitud eliminando las covariables con la probabilidad más grande de no ser significativos hasta que todos los términos fueron significativos.

- 5) Se evaluaron los requisitos de normalidad y homocedasticidad en el modelo de forma gráfica. Se encontró que el modelo cumplía con ambos requisitos.
- 6) Se calculó la R^2 ajustada del total del modelo y la ϵ^2 en cada una de las covariables significativas.

10. FACTIBILIDAD

Previo al inicio del estudio se solicitó al Departamento de Estadística del Archivo Clínico del instituto una lista de pacientes con el diagnóstico de “cáncer de mama” desde el año 2004 hasta la actualidad. Se encontraron 949 expedientes que fueron evaluados con la finalidad de incluir aquellos que cumplieran con los criterios de selección. Esta tesis se trató de un estudio observacional y retrolectivo. No se requirió de intervención experimental en los pacientes. Los recursos materiales necesarios para este estudio no representaron un coste adicional para el instituto o los pacientes. El bajo costo del proyecto sumado a la relevancia de la investigación y a la potencialidad de los resultados hicieron de este protocolo un proyecto de tesis factible.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio observacional de carácter retrolectivo por lo que no se requirió del consentimiento informado de los pacientes involucrados. Sin embargo, los autores de este trabajo nos comprometimos a tratar de forma confidencial los datos recabados de los expedientes.

12. PLAN DE TRABAJO

- a) Se realizó la revisión de los expedientes clínicos con diagnóstico de cáncer de mama y se seleccionaron los casos supervivientes que cumplieran los criterios de selección.
- b) Se registraron todos los datos en una base de datos en Microsoft Excel
- c) Se revisaron los estudios de ecocardiograma de todos los pacientes.

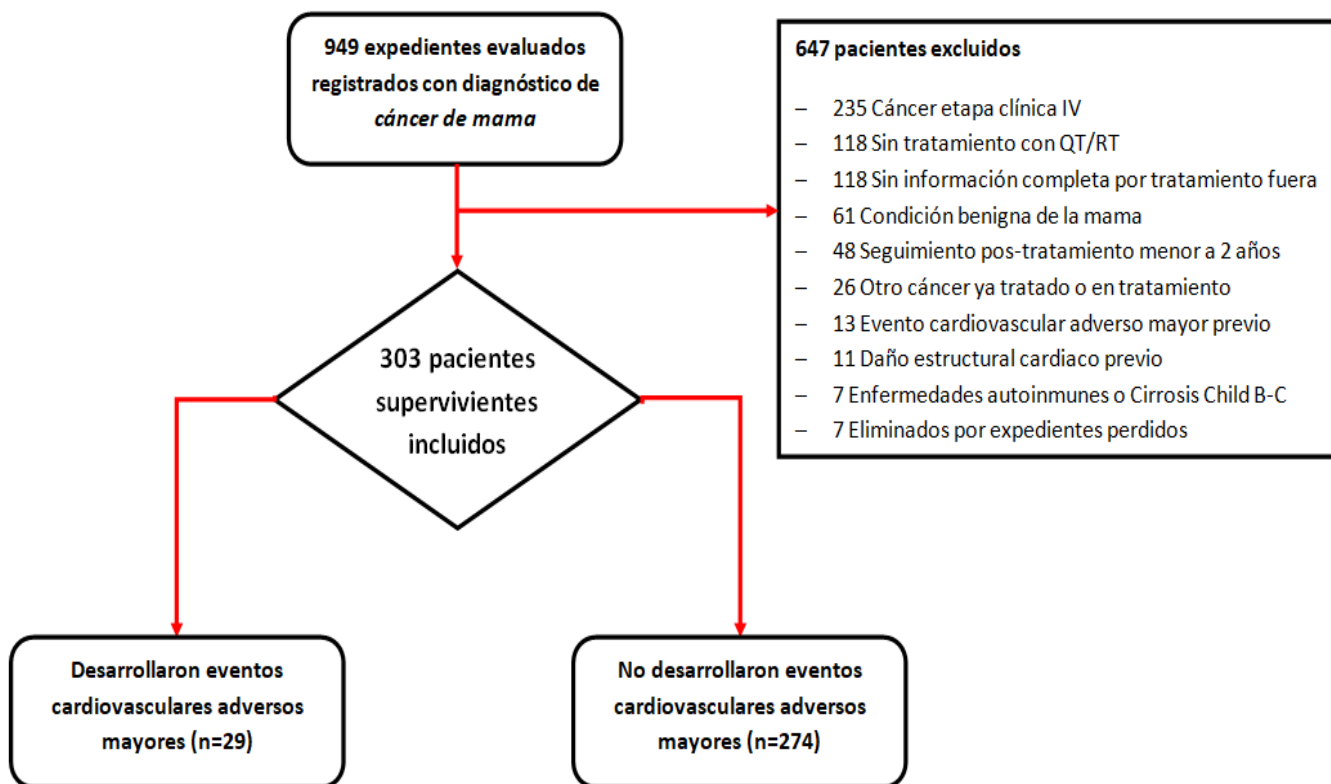
13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Octubre '17	Noviembre '17	Noviembre '17 a Abril '19	Mayo '19	Junio '19
Elaboración del protocolo					
Búsqueda de expedientes					
Recolección de datos					
Análisis de datos					
Presentación de resultados					

14. RESULTADOS

Se revisaron 949 expedientes clínicos correspondientes al periodo 2004-2017 con diagnóstico general de cáncer de mama. Se excluyeron 647 pacientes por diversos criterios (**Figura 1**). En el análisis final incluimos a 303 pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclina y/o radioterapia.

FIGURA 1. Flujograma de pacientes evaluados en nuestro estudio



Población en estudio

Incluimos 303 pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia. Los pacientes tenían una edad de 54.1 ± 10.9 años, 303 (100%) eran mujeres, 190 (62.7%) fueron tratadas con antraciclinas y 248 (81.8%) con radioterapia, y 29 (9.5%) tuvieron un evento cardiovascular adverso mayor durante un seguimiento promedio de 88 ± 43.5 meses. Otras características clínicas y socio-demográficas de la población general se muestran en la **Tabla 6**.

TABLA 6. Características generales de la población en estudio

Variable	n=303
Edad (años)	54.1 (10.9)
Sexo (femenino)	303 (100)
Tabaquismo	97 (32)
Diabetes	51 (16.8)
Hipertensión arterial	82 (27.0)
Dislipidemia	67 (22.1)
Etapa clínica	
I	95 (31.3)
II	153 (50.4)
III	55 (18.1)
Receptor estrógeno	229 (75.5)
Receptor progesterone	217 (71.6)
Receptor HER2	74 (24.4)
Antraciclinas	190 (62.7)
Dosis alta antraciclinas*	30 (15.7)
Trastuzumab	46 (15.1)
Taxanos	186 (61.3)
Tamoxifeno	166 (54.7)
Inhibidor aromatasas	149 (49.1)
RT	248 (81.8)
RT dosis (Gy) [†]	53.2 (6.8)
RT campo izquierdo [†]	139 (56.0)
Cardiotoxicidad aguda	15 (4.9)
Cirugía conservadora	171 (56.4)
FEVI basal (%) [‡]	65.4 (5.5)
FEVI final (%) [‡]	61.2 (9.3)
Framingham (%)	6.7 (5.9)
ASCVD (%)	5.7 (6.4)
SCORE (%)	1.5 (1.8)
Globorisk (%)	6.9 (7.1)
Seguimiento (meses)	88 (43.5)
ECAM	29 (9.5)

Las variables continuas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%)

DE, desviación estándar; RT, radioterapia; FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; ECAM, evento cardiovascular adverso mayor

*Proporción entre pacientes tratados con antraciclinas

[†]Estadística entre pacientes tratados con radioterapia

[‡]Estadística de 81 pacientes con una promedio entre estudios de 4.9 ± 3.2 años

Eventos cardiovasculares adversos mayores

En nuestro estudio 29 (9.5%) pacientes presentaron algún evento cardiovascular adverso mayor durante su seguimiento. Entre estos pacientes 9 (31.0%) fueron

catalogados como muerte cardiovascular, 3 (10.3%) como infarto cardiaco no fatal, 9 (31.0%) como insuficiencia cardiaca aguda no fatal y 8 (27.6%) como evento cerebro-vascular o ataque isquémico transitorio no fatal (**Tabla 7 y Figura 2**).

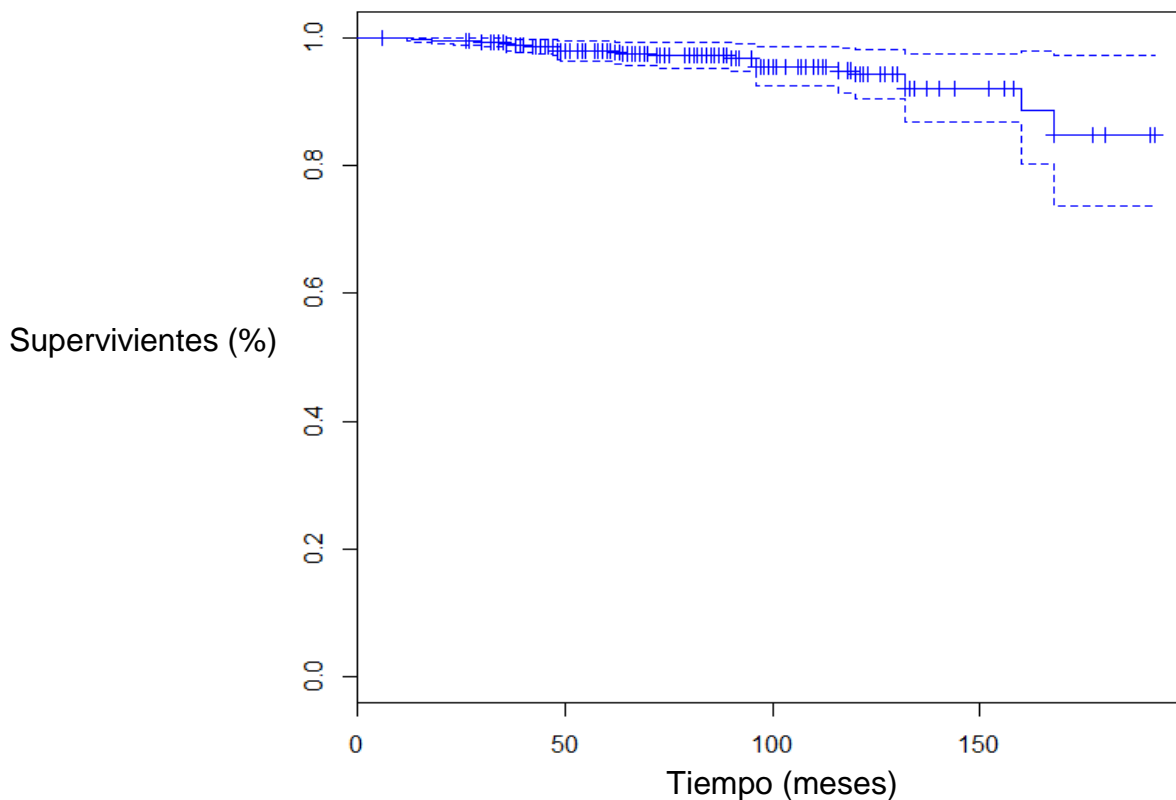
TABLA 7. Eventos cardiovasculares adversos mayores

Variable	n=29
Muerte cardiovascular	9 (31.0)
Infarto no fatal	3 (10.3)
Insuficiencia cardiaca aguda no fatal	9 (31.0)
EVC/AIT no fatal	8 (27.6)

Las variables se presentan como frecuencia (%)

EVC, enfermedad vascular cerebral isquémica; AIT, ataque isquémico transitorio

FIGURA 2. Curva Kaplan-Meier de los eventos cardiovasculares adversos mayores entre supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia



Comparación entre grupos: eventos cardiovasculares adversos mayores y controles

En comparación del grupo sin eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), los pacientes con ECAM tenían una mayor edad y una mayor proporción de tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial y dislipidemia. Además, los pacientes con ECAM tuvieron un mayor riesgo cardiovascular en cada uno de los puntajes de riesgo evaluados (Framingham, ASCVD, SCORE y Globorisk) en comparación con el grupo sin ECAM (**Tabla 8**).

TABLA 8. Comparación entre grupos

Variable	ECAM (n=29)	Sin ECAM (n=274)	P
Edad (años)	61.7 (11.6)	53.3 (10.6)	<0.001
Tabaquismo	16 (55.2)	81 (29.6)	0.01
Diabetes	14 (48.3)	37 (13.5)	<0.001
Hipertensión arterial	21 (72.4)	61 (22.3)	<0.001
Dislipidemia	14 (48.3)	53 (19.3)	<0.01
Antraciclinas	17 (58.6)	173 (63.1)	0.7
Dosis alta antraciclinas*	4 (23.5)	26 (15.0)	0.48
Trastuzumab	3 (10.3)	43 (15.7)	0.6
Taxanos	9 (31.0)	177 (64.6)	<0.001
Tamoxifeno	14 (48.3)	152 (55.5)	0.6
Inhibidor aromatasa	13 (44.8)	136 (49.6)	0.7
RT	24 (82.8)	224 (81.8)	1.0
RT dosis (Gy) [†]	51.6 (7.1)	53.3 (6.7)	0.20
RT campo izquierdo [‡]	14 (58.3)	125 (55.8)	0.8
Cardiotoxicidad aguda	1 (3.4)	14 (5.1)	1.0
FEVI basal (%) [‡]	62.1 (6.3)	65.7 (5.1)	0.02
FEVI final (%) [‡]	55.8 (13.7)	63.0 (6.5)	0.09
Framingham (%)	15.4 (6.6)	5.7 (5.0)	<0.01
ASCVD (%)	13.9 (9.9)	4.9 (5.3)	<0.001
SCORE (%)	3.0 (2.3)	1.3 (1.6)	<0.001
Globorisk (%)	17.3 (9.8)	5.8 (5.7)	<0.001
Seguimiento (meses)	69.7 (43.9)	90.9 (43.0)	<0.01

Las variables continuas se presentan como media (DE) y las categóricas como frecuencia (%)

DE, desviación estándar; ECAM, evento cardiovascular adverso mayor; RT, radioterapia; FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo;

*Proporción entre pacientes tratados con antraciclinas

[†]Estadística entre pacientes tratados con radioterapia

[‡]Estadística de 81 pacientes con una promedio entre estudios de 4.9 ± 3.2 años

Factores clínicos asociados a eventos cardiovasculares adversos mayores

Los datos clínicos que posiblemente contribuían al desarrollo de eventos cardiovasculares adversos mayores en pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia fueron introducidos como covariables en un modelo de regresión logística. El modelo final es mostrado en la **Tabla 9**. El uso de antraciclinas, la edad, diabetes, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo fueron contribuyentes independientes de riesgo para desarrollo de eventos cardiovasculares adversos mayores. Por otra parte, el uso de taxano fue un contribuyente independiente protector para desarrollo de eventos cardiovasculares adversos mayores. El modelo tuvo una adecuada bondad de ajuste, una estadística-C de discriminación de 87.7% y una precisión por validación cruzada del modelo de 91.4%. Otras covariables no fueron estadísticamente significativas.

TABLA 9. Regresión logística que muestra los factores asociados de forma independiente a eventos cardiovasculares adversos mayores

	Coeficiente β	Error estándar	OR (IC 95%)	P
Antraciclinas	1.14	0.58	3.1 (1.05-10.4)	0.04
Taxanos	-1.60	0.52	0.2 (0.06-0.5)	<0.01
Edad	0.07	0.02	1.07 (1.02-1.13)	<0.01
Diabetes	1.16	0.48	3.2 (1.2-8.2)	0.01
Hipertensión arterial	1.48	0.49	4.3 (1.7-12.0)	<0.01
Tabaquismo	1.21	0.46	3.3 (1.3-8.6)	<0.01

Covariables introducidas en el modelo: edad, diabetes, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, tabaquismo, antraciclinas, dosis alta de antraciclinas, trastuzumab, taxanos, radioterapia y campo de la radioterapia. Bondad de ajuste le Cessie-Hosmer $z=0.3$, $p=0.8$. Estadística-C de discriminación=87.7%. Precisión por validación cruzada del modelo=91.4%. OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza.

Precisión diagnóstica de diferentes puntajes de riesgo cardiovascular en el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos mayores

Se evaluó la precisión diagnóstica de 4 puntajes de riesgo cardiovascular: Framingham, ASCVD, SCORE y Globorisk. Las diferentes áreas bajo la curva de los puntajes de riesgo cardiovascular se muestran en la **Tabla 10**. No se encontraron diferencias

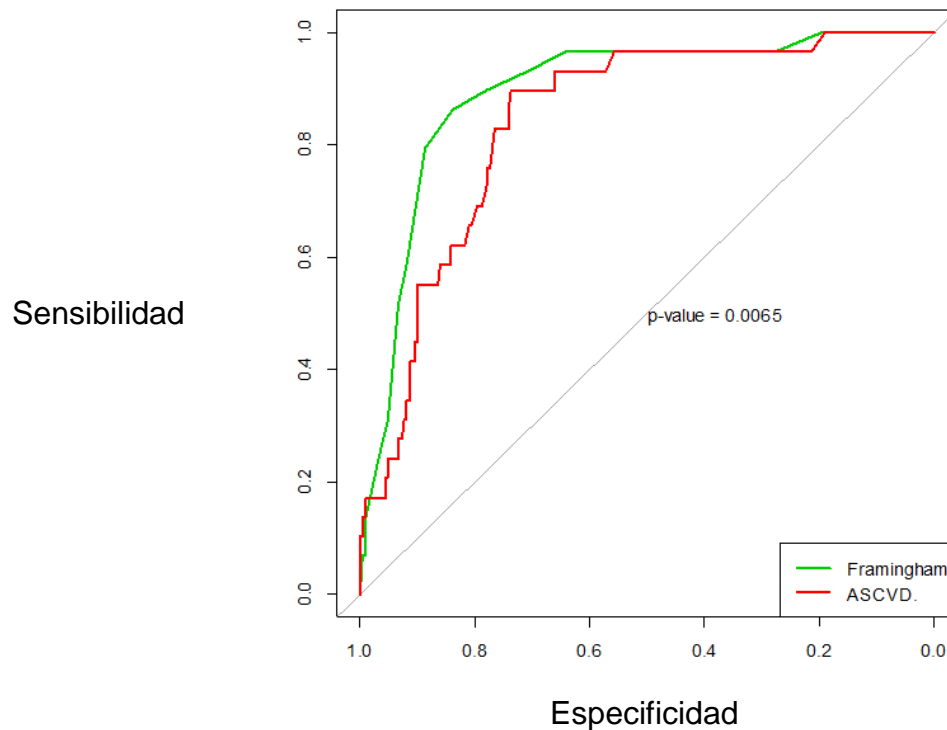
estadísticamente significativas entre las áreas bajo la curva de Framingham y Globorisk ($p=0.26$). En comparación con ASCVD, las áreas bajo la curva de los puntajes Framingham y Globorisk mostraron un mejor desempeño ($p=0.006$ y $p=0.03$, respectivamente. **Figura 3**). El puntaje SCORE tuvo la menor precisión para discriminar el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos mayores.

TABLA 10. Análisis de curva ROC entre los diferentes puntajes de riesgo cardiovascular

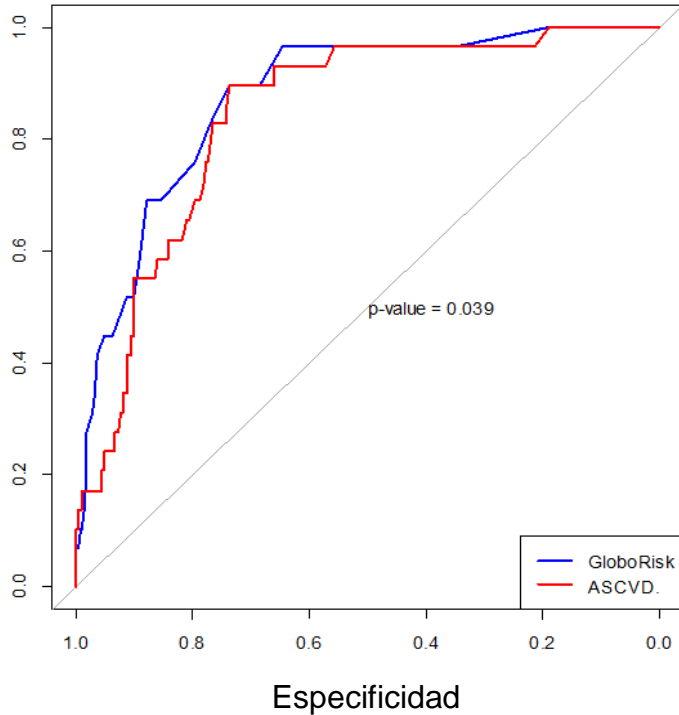
Variable	AUC (IC 95%)
Framingham	0.89 (0.83-0.94)
Globorisk	0.87 (0.80-0.93)
ASCVD	0.84 (0.76-0.90)
SCORE	0.75 (0.66-0.83)

ROC, receiver operating curve analysis; AUC, área bajo la curva

FIGURA 3. Curvas ROC comparando ASVCD con Framingham y Globorisk



Sensibilidad



Factores clínicos asociados a función ventricular izquierda postratamiento

Los datos clínicos que posiblemente contribuían a la función del ventrículo izquierdo postratamiento en pacientes supervivientes a cáncer de mama tratados con antraciclinas y/o radioterapia fueron introducidos como covariables en un modelo de regresión lineal. El promedio de años entre el ecocardiograma basal (pretratamiento) y el final (postratamiento) fue de 4.9 ± 3.2 años. Solamente 81 (26.7%) pacientes de nuestro total incluido tuvieron ambos estudios para realizar el análisis. El modelo final es mostrado en la **Tabla 11**. El uso de antraciclinas y trastuzumab, y el término cuadrático de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo basal fueron contribuyentes independientes de la función ventricular izquierda postratamiento. El modelo tuvo una R^2 ajustada de 0.15. Otras covariables no fueron estadísticamente significativas.

TABLA 11. Regresión lineal múltiple que muestra los factores asociados de forma independiente a función del ventrículo izquierdo pos-tratamiento en supervivientes

	Coeficiente β (IC 95%)	ϵ^2	P
Antraciclina	-5.0 (-9.5 a -0.5)	0.05	0.02
Trastuzumab	-4.7 (-8.8 a -0.6)	0.05	0.02
FEVI basal	0.16 (-0.18 a 0.51)	0.00	0.33
FEVI basal ²	-0.06 (-0.10 a -0.01)	0.06	0.01

Covariables introducidas en el modelo: edad, diabetes, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, dislipidemia, antraciclina, trastuzumab, taxanos y campo de la radioterapia, FEVI basal y el término cuadrático de la FEVI basal. R^2 ajustada=0.15, $p=0.003$. FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; FEVI basal², término cuadrático de FEVI.

15. DISCUSIONES

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes supervivientes a cáncer de mama. La edad avanzada, diabetes, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo y dislipidemia son factores de riesgo reconocidos que contribuyen al desarrollo de enfermedad cardiovascular en la población general. Sin embargo, recientemente se ha reconocido la toxicidad del tratamiento antineoplásico como un factor que contribuye al desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes supervivientes.

En nuestro estudio, la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores fue similar a lo encontrado en estudios previos en pacientes supervivientes a cáncer de mama (22). Estudios previos han demostrado que el tratamiento con quimioterapia aumenta el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes supervivientes (17). Por otra parte, la asociación entre radioterapia y muerte cardiovascular es controversial existiendo una mayor parte de estudios que apoyan esta asociación (27-29). En nuestro estudio, el uso de antraciclina, la edad, diabetes, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo fueron contribuyentes independientes para el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos mayores; sin embargo, contrario a lo ya mencionado la administración de radioterapia, el campo radiado y la dislipidemia no fueron contribuyentes estadísticamente significativos. Además, el uso de taxanos fue un factor protector para eventos

cardiovasculares adversos mayores. Este efecto puede ser producido debido a que los pacientes que son tratados con taxanos pueden recibir un esquema de quimioterapia sin antraciclinas, o en caso de recibirlas, pueden recibir una menor dosis a la que se utilizaría si no se recibiera el taxano. Para evaluar esta hipótesis realizamos un subanálisis de nuestros datos encontrando que los pacientes que eran tratados con taxanos recibían una menor dosis de antraciclinas (proporción tratados con dosis altas: 5.8% vs 43.1%, $p < 0.001$) en comparación con aquellos pacientes no tratados con taxanos (dato no mostrado en tablas).

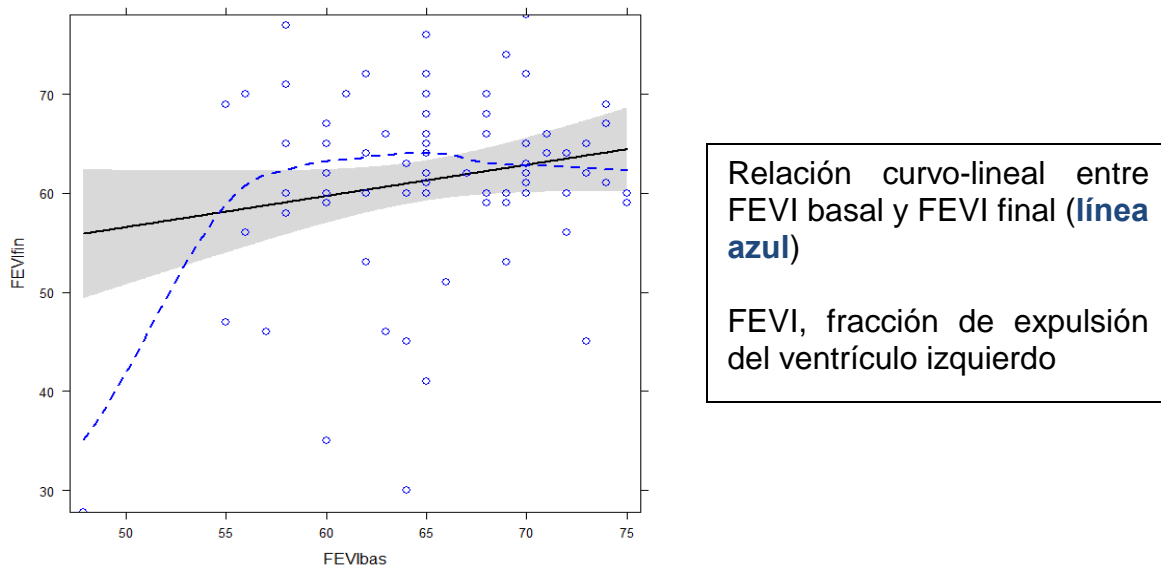
Los pacientes supervivientes a cáncer de mama tienen un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares al compararse con pacientes control (**22**). Uno de los mecanismos propuestos es que los pacientes supervivientes tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en comparación con la población general (**30**). En nuestro estudio, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como edad, diabetes, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo fueron los principales contribuyentes para el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos mayores. Además, los pacientes que desarrollaron eventos cardiovasculares en nuestro estudio tenían un mayor riesgo cardiovascular pretratamiento al ser evaluados por diversos puntajes como Framingham, ASCVD, Globorisk y SCORE en comparación con los controles.

Recientemente, se creó un puntaje representativo e individualizado para diferentes países en el mundo como China, Estados Unidos, Japón, México, entre otros. Debido a que las asociaciones entre los factores de riesgo y el desarrollo de enfermedad cardiovascular varían alrededor del mundo, la creación de este puntaje personalizado denominado Globorisk (sección México) permite una estimación más precisa del riesgo cardiovascular en lugar de los resúmenes numéricos que proporcionan las estadísticas mundiales (**31**). En nuestro estudio, el puntaje Globorisk (en conjunto con Framingham) fue el puntaje de riesgo cardiovascular más preciso para discriminar eventos cardiovasculares adversos mayores en nuestra población de mujeres supervivientes a cáncer de mama; y fue

especialmente más preciso que el puntaje ASCVD, el cual es el puntaje recomendado por las guías de la Sociedad Americana del Corazón (AHA por sus siglas en inglés) y del Colegio Americano de Cardiología (ACC por sus siglas en inglés) sobre prevención primaria de enfermedades cardiovasculares (32).

Finalmente, estudios previos han demostrado un efecto deletéreo de la edad, diabetes, hipertensión arterial sistémica y del uso de antraciclinas y trastuzumab sobre la función ventricular izquierda (21, 33). En nuestro estudio, el uso de antraciclinas y trastuzumab y el término cuadrático de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) basal fueron los únicos contribuyentes independientes que explicaban la FEVI postratamiento. Que la FEVI basal tenga un término cuadrático significa que ésta tiene una relación curvilineal con la FEVI final. Como se puede observar en la **Figura 4** cuando hay niveles reducidos de FEVI basal existen una relación lineal con FEVI final, pero esta correlación positiva termina en el punto donde a pesar del aumento de la FEVI basal ya no existe un aumento en la FEVI final. Otras variables del modelo como edad, diabetes, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, dislipidemia y uso de radioterapia no tuvieron una asociación estadísticamente significativa con la función ventricular izquierda postratamiento.

FIGURA 4. Relación entre FEVI final y el término cuadrático de FEVI basal



16.LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta las siguientes limitaciones:

- Se trata de un estudio realizado en un centro de tercer nivel de atención y con un muestreo no probabilístico por lo que nuestros resultados podrían no ser generalizados para toda la población de mujeres mexicanas.
- La regresión logística realizada podría estar sobre-parametrizada como consecuencia del tamaño de la muestra obtenida.
- Debido al porcentaje reducido de pacientes supervivientes con datos ecocardiográficos completos el análisis de regresión lineal podría no ser representativo.

17.CONCLUSIONES

- La incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores en nuestra población de pacientes supervivientes a cáncer de mama es similar a lo reportado en estudios previos.
- La edad, diabetes, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo y uso de antraciclinas son factores de riesgo independientes que contribuyen al desarrollo de eventos cardiovasculares adversos mayores.
- Los pacientes supervivientes a cáncer de mama que desarrollaron un evento cardiovascular adverso mayor durante su seguimiento tenían un mayor riesgo cardiovascular pretratamiento en comparación con aquellos que no lo desarrollaron.
- Globorisk y Framingham son los puntajes de riesgo cardiovascular que mostraron una mejor precisión diagnóstica para el desarrollo de eventos cardiovasculares adversos mayores en nuestra población.
- El uso de antraciclinas y de trastuzumab son factores de riesgo independientes que afectan negativamente la función ventricular izquierda postratamiento.

18. BIBLIOGRAFIA

1. Globocan 2012. Fast Stats. Most frequent cancers: both sexes. Revisado en: http://globocan.iarc.fr/old/bar_sex_site_prev.asp?selection=3152&title=Beast&statistic=3&populations=6&window=1&grid=1&color1=5&color1e=&color2=4&color2e=&submit=%C2%A0Execute
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2017. CA Cancer J Clin 2017;67(1):7-30.
3. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, Knauer M, Retel VP, Mook S, Glas AM, Moore DH, Linn S, van Leewen FE, van't Veer LJ. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. Breast Cancer Res Treat 2011;130:725
4. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Revisado en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
5. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T. Baseline staging tests in primary Breast cancer: a practice guideline. CMAJ 2001;164(10):1439-44.
6. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, Cardellino GG, Russo S, Andreetta C, Di Terlizzi S, Piga A. Baseline staging tests after new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. Ann Oncol 2005;16:263-6.
7. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, Papi M, Tassinari D, Arcangeli V, Milandri C, Amadori D, Bravi M, Rossi D, Fattori PP, Pasquini E, Panzini I. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. Breast Cancer Res Treat 2002;72(1):53-60.
8. Survivor. Dictionary of Cancer Term. National Cancer Institute. Revisado en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancerterms?cdrid=450125>
9. SEER Cancer Statistics Review 1975-2012. Revisado en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2012/
10. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, Boscoe FP, Cronin KA, Lake A, Noone AM, Henley SJ, Ehemann CR,

- Anderson RN, Penberthy L. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(6):djv048.
11. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med* 2016;375(15):1438-1447.
 12. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(4):252-71.
 13. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Breast cancer in Mexico: a pressing priority. *Repord Health Matters* 2008;16:113-23.
 14. Reynoso-Noverón N, Villareal-Garza C, Soto-Pérez E, Arce-Salinas C, Matus-Santos J, Ramírez-Ugalde MT, Alvarado-Miranda A, Cabrera-Galeana P, Meneses-García A, Lara-Medina F, Baragalló-Rocja E, Mohar A. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *J Glob Oncol* 2017;3(6):757-64.
 15. Amengol-Alonso A, Chávarri-Guerra Y, Cortés-González R, Medina-Franco H, Espinoza de los Monteros A, Gamboa-Domínguez A, Candanedo-González F, Flores-Balcazar C, Ramos R, Fuentes-Corona R, Chapa-Ibarguengoitia M, Balboa-González P, Bazúa-Gerez A, León-Rodríguez E. Quality indicators in breast cancer care: Experience of a breast cancer multidisciplinary unit at Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Dr Salvador Zubirán, (INCMNSZ) Mexico City [abstract]. In: Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2017 Dec 5-9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2018;78(4 Suppl):Abstract nr P4-10-22.
 16. Chávarri-Guerra Y, Villareal-Garza C, Liedke P, Knaul F, Mohar A, Finkelstein D, Goss P. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol* 2012;13:e335-43.

17. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AL, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology* 2016;27(1):6-13.
18. Yeh ET, Chang HM. Oncocardiology-Past, Present, and Future: A Review. *JAMA Cardiol* 2016;1(9):1066-1072.
19. Raghunathan D, Khilji MI, Hassan SA, Yusuf SW. Radiation-Induced Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19(5):22.
20. Gellman MD y Turner JR. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer New York 2013. Pp 331-332.
21. Murtagh G, Lyons T, O'Connell E, Ballot J, Geraghty L, Fennelly D, Gullo G, Ledwidge M, Crown J, Gallagher J, Watson C, McDonald KM, Walshe JM. Late cardiac effects of chemotherapy in breast cancer survivors treated with adjuvant doxorubicin: 10-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2016;156(3):501-506.
22. Boerman LM, Maass SWMC, van der Meer P, Gietema JA, Maduro JH, Hummel YM, Berger MY, de Bock GH, Berendsen AJ. Long-term outcome of cardiac function in a population-based cohort of breast cancer survivors: A cross-sectional study. *Eur J Cancer* 2017;81:56-65.
23. Abdel-Rahman O. Risk of cardiac death among cancer survivors in the United States: a SEER database analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(9):873-878.
24. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1):14-25.
25. Moslehi J. The cardiovascular perils of cancer survivorship. *N Engl J Med* 2013;368(11):1055-1056.
26. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*; 1996, 49(12): 1373-79.

27. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368: 987–998.
28. Harris EE, Correa C, Hwang WT, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol*. 2006;24:4100–4106.
29. Boukheris H, Rubino C, Arriagada R, et al. Long-term mortality in a cohort study of 6,800 French breast cancer patients treated between 1954 and 1983. *Acta Oncol*. 2008;47:1122–1132.
30. Weaver KE, Foraker RE, Alfano CM, et al. Cardiovascular risk factors among long-term survivors of breast, prostate, colorectal, and gynecologic cancers: a gap in survivorship care? *J Cancer Surviv*. 2013;7:253–261.
31. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, Azizi F, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:339-55.
32. McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019 (ahead of print March 2019)
33. Carver JR, Shapiro CL, Ng A et al (2007) American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 25(25):3991