



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
GESTORÍA GENERAL DE POSGRADO

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO
PREVIO PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOHEMATOLOGÍA**

TEMA:

ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS ASOCIADAS A
TRATAMIENTO CON TRASTUZUMAB EN CARCINOMA MAMARIO
HER2 POSITIVO

AUTOR:

MD. ALFONSO EDUARDO PESANTES COBO

TUTOR:

DRA. LORENA PAOLA ESTRADA GUEVARA

AÑO
2022

GUAYAQUIL – ECUADOR

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	I
RESUMEN	III
ABSTRACT	IV
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	3
1. PROBLEMA	3
1.1 Planteamiento del problema	3
1.2 Preguntas de investigación	4
1.3 Justificación.....	4
1.4 Viabilidad.....	5
Objeto de estudio.....	5
1.5 Campo de investigación.....	5
Objetivo general y específicos	6
1.7.1 Objetivo general	6
1.7.2 Objetivos específicos	6
1.6 Hipótesis.....	6
1.7 Novedad científica	6
1.10 Variables	6
1.10.1 Variables independientes	6
1.10.2 Variables dependientes.....	6
CAPÍTULO II	7
MARCO TEÓRICO	7
2.1 Teorías generales.....	7
Cáncer de mama HER2 positivo	7
Biología molecular del cáncer de mama HER2 positivo	7
2.2 Teorías sustantivas	10
Fundamentos de la terapia dirigida por Her2.....	10
Agentes disponibles	11
Elegibilidad del paciente	12

Tratamiento a base de trastuzumab	13
Información de prescripción y formulaciones.....	14
Evaluación de riesgos y beneficios del tratamiento con trastuzumab.....	17
2.3 Referentes empíricos.....	18
CAPÍTULO III.....	20
3. MATERIALES Y MÉTODOS	20
3.1 Materiales.....	20
3.1.1 Localización	20
3.1.2 Periodo de investigación	20
3.1.3 Recursos a emplear	20
3.1.3.1 Recursos humanos.....	20
3.1.3.2 Recursos físicos.....	21
3.1.4 Universo y muestra	21
3.1.4.1 Universo	21
3.1.4.2 Muestra.....	21
3.2 Métodos.....	21
3.2.1 Tipo de investigación	21
3.2.2 Diseño de investigación	21
3.2.3 Nivel de investigación.....	21
3.2.4 Operacionalización de equipos e instrumentos	22
3.2.5 Criterios de inclusión/ exclusión.....	22
3.2.5.1 Criterios de inclusión	22
3.2.5.2 Criterios de exclusión.....	22
3.2.6 Análisis de la información	22
3.2.7 Aspectos éticos y legales.....	23
3.2.8 Cuadro de operacionalización de las variables	23
3.2.9 Presupuesto	25
3.2.10 Cronograma de actividades	25
CAPÍTULO IV RESULTADOS	26
Análisis descriptivo	26
Edad y Lado afectado.....	26
Edad y comorbilidad	27

Edad y alteraciones ecocardiográficas	28
Edad y Eventos adversos.....	29
Edad y tabaquismo	30
Edad y obesidad	31
Alteraciones ecocardiográficas y tiempo de aparición.....	32
Alteraciones ecocardiográficas y comorbilidades.....	33
Alteraciones ecocardiográficas y clase funcional NYHA.....	34
Análisis comparativo inferencial	35
Comprobación de hipótesis	35
Análisis ODDS Ratio	37
Discusión, Conclusiones, Recomendaciones.....	38
BIBLIOGRAFÍA.....	40
Anexo 1. Resumen de las recomendaciones de la guía conjunta ASCO / CAP para la evaluación del estado de HER2.....	30
Anexo 2. Evaluación de HER2 para el cáncer de mama.....	33

RESUMEN

Antecedentes: El uso de trastuzumab se asocia con una mayor tasa de supervivencia en pacientes con cáncer de mama positivo para Her2; sin embargo, está relacionado con diferentes niveles de cardiotoxicidad que conducen a la interrupción del tratamiento, lo que puede privar a los pacientes de los beneficios de esta terapia. **Objetivo:** Determinar las alteraciones ecocardiográficas asociadas a tratamiento con trastuzumab en carcinoma mamario Her2 positivo. **Metodología:** Será un estudio observacional, analítico, de corte transversal y retrospectivo. La muestra analizada estará conformada por 78 pacientes con carcinoma mamario Her2 positivo del hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo que recibieron tratamiento con trastuzumab durante el periodo del 1 de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2019. Los datos serán tabulados en planillas de Excel y analizados en la plataforma estadística SPSS con un intervalo de confianza de 95% y un valor de significancia “p” menor a 1. **Resultados esperados:** El propósito de esta investigación será demostrar la presentación de alteraciones eco cardiográficas en pacientes con carcinoma mamario HER2 positivo en tratamiento con trastuzumab.

Palabras clave: cáncer mamario HER2 positivo, trastuzumab, ecocardiografía, alteraciones ecocardiográficas.

ABSTRACT

Background: The use of trastuzumab is associated with a higher survival rate in patients with Her2-positive breast cancer; however, it is associated with varying levels of cardiotoxicity leading to treatment discontinuation, which may deprive patients of the benefits of this therapy. **Objective:** To determine the echocardiographic alterations associated with treatment with trastuzumab in Her2 positive mammary carcinoma. **Methodology:** It will be an observational, analytical, cross-sectional and retrospective study. The analyzed sample will be made up of 78 patients with Her2 positive breast carcinoma from the Teodoro Maldonado Carbo specialty hospital who received treatment with trastuzumab during the period from January 1, 2019 to December 31, 2019. The data will be tabulated in Excel spreadsheets and analyzed in the statistical platform SPSS with a confidence interval of 95% and a value of significance "p" less than 1. **Expected results:** The purpose of this research will be to demonstrate the presentation of echocardiographic alterations in patients with HER2-positive breast carcinoma in trastuzumab treatment.

Keywords: HER2 positive breast cancer, trastuzumab, echocardiography, echocardiographic abnormalities.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer que se diagnostica con más frecuencia y la principal causa de muerte relacionada con el cáncer entre las mujeres en todo el mundo (Asif H, 2016). El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común que afecta a las mujeres en todo el mundo, con casi 1,7 millones de nuevos casos diagnosticados en 2012. A nivel mundial, el cáncer de mama representa más de 521 907 muertes cada año y en la actualidad Asia ha experimentado un aumento constante en la incidencia del cáncer de mama y ahora contribuye con alrededor de un tercio de la carga mundial de enfermedades (World Health Organization, 2020).

La Sociedad Estadounidense del Cáncer y el Instituto Nacional del Cáncer, reporta que el cáncer de mama subtipo HER2+ representa 18,8 nuevos casos de cáncer de mama por cada 100 000 mujeres, siendo la mayoría HR+ (HR+ = 13,3 y HR- = 5,5). En comparación con los diferentes subtipos, los cánceres de mama HER2+ solo constituyen el 14 % de todos los casos de cáncer de mama femenino (American Cancer Society and National Cancer Institute, 2019).

En el Ecuador, la incidencia de Cáncer de mama según estadísticas de Globocan 2018, hubo 28.058 casos nuevos de cáncer, en promedio existen 165 casos de cáncer en todas sus variedades por cada 100.000 mujeres. En las mujeres, representó el 18,2% (2.787) en el 2018 y el subtipo HER2 + afecta a 1 de cada 4 mujeres con cáncer de mama (Ministerio de Salud Pública, 2020).

El trastuzumab, un receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) dirigido a anticuerpos monoclonales humanizados, ha sido aprobado para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo. Sin embargo, toxicidad asociada a su aplicación clínica plantea desafíos para médicos y pacientes, cuyos mecanismos aún están en evolución.

Glassman L, reporta toxicidad pulmonar asociada al medicamento, donde la neumonitis intersticial es una complicación rara y potencialmente mortal que se puede observar en pacientes tratadas con trastuzumab por cáncer de mama HER2

positivo (Glassman L, 2018). Ishizuna K, reportó Hepatotoxicidad inducida por trastuzumab utilizado para la terapia adyuvante del cáncer de mama, con alteraciones francas de enzimas hepáticas (Ishizuna K, 2016).

El ensayo pivotal multicéntrico aleatorizado de fase III realizado por Slamon et al, mostró que la combinación de trastuzumab con antraciclinas causó disfunciones cardíacas e insuficiencias cardíacas en hasta el 27 % de las pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2 en comparación con menos del 7 % en el grupo de antraciclinas solas (Slamon et al, 2001). El análisis final del ensayo HERceptin Adjuvant también informó una tasa moderada de cardiotoxicidad con una incidencia del 7,25 % (toxicidad de clase I o II según la definición de la New York Heart Association) en el grupo de trastuzumab de 2 años y del 4,4 % en el de 1 año (Cameron et al, 2017).

El objetivo del estudio es determinar las alteraciones ecocardiográficas asociadas a tratamiento con trastuzumab en carcinoma mamario HER2 positivo de pacientes del hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2019. Los resultados describirán las características basales de las pacientes, las principales alteraciones ecocardiográficas asociadas a tratamiento con trastuzumab e identificará grupos de riesgo susceptibles a cardiotoxicidad asociadas a tratamiento con trastuzumab. Se espera contribuir con una matriz de datos actualizada que permita realizar estudios comparativos.

CAPÍTULO I

1. PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

El cáncer de mama HER2-positivo es un tipo de cáncer que da un resultado positivo para una proteína llamada receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Esta proteína fomenta el crecimiento de las células cancerosas. En aproximadamente 1 de cada 5 cánceres de mama, las células cancerosas tienen copias extra del gen que produce la proteína conocida como HER2, por lo cual tienden a ser más agresivos que otros tipos de cáncer de mama.

La cardiotoxicidad del trastuzumab es un injuria habitualmente reversible, transitoria y dosis independiente. Los principales efectos tóxicos a nivel cardiovascular ocasionados por el trastuzumab son la disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca (IC), isquemia miocárdica, hipertensión arterial, arritmias, las cuales pueden ser potenciadas por la combinación con otros fármacos como las antraciclinas. Es importante su detección precoz mediante ecocardiograma transtorácico, ya que permite la modificación de los esquemas terapéuticos e iniciar con fármacos cardioprotectores.

Las contraindicaciones más importantes del medicamento son la hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas, hialuronidasa o a alguno de los otros excipientes del producto. También se menciona la disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno

Uno de los principales problemas que se presentan al momento de iniciar la terapia con trastuzumab es que no existe el cumplimiento de protocolos de valoración cardiovascular por consulta externa, ya que muchas veces en la primera consulta con el especialista no hay registros de ecocardiografías realizadas previa a la administración del medicamento.

El problema planteado en este trabajo de titulación es la falta de estudios analíticos de nivel relacional o predictivo que evalúen la respuesta al tratamiento con trastuzumab y los efectos cardiotóxicos mediante métodos ecocardiográficos en el Ecuador. Siendo este estudio, el primero de su tipo, donde se analizará un método imagenológico no invasivo para determinar su precisión diagnóstica, que permitirá determinar los efectos cardiotóxicos del medicamento en pacientes con carcinoma mamario HER2 positivo. El presente estudio despertó interés de las autoridades, ya que es necesario proporcionar evidencia científica de los tratamientos empleados en la institución con la finalidad de ofrecer un tratamiento eficaz, de buen pronóstico y que mejore la calidad de vida del paciente.

1.2 Preguntas de investigación

1. ¿Cuáles son las características demográficas de las pacientes con carcinoma mamario HER2 positivo del del hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2019?
2. ¿Cuáles son las principales alteraciones ecocardiográficas asociadas a tratamiento con trastuzumab en carcinoma mamario HER2 positivo?
3. ¿Cuáles son los grupos de riesgo susceptibles a cardiotoxicidad asociadas a tratamiento con trastuzumab en carcinoma mamario HER2 positivo?

1.3 Justificación

A medida que crece la población de supervivientes de cáncer de mama, se ha hecho evidente que la quimioterapia tiene efectos secundarios cardiotóxicos importantes. La ecocardiografía es una herramienta de imágenes no invasiva, rentable y ampliamente disponible que está bien posicionada para servir como una modalidad primaria para monitorear la cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia.

Esta investigación proporcionará beneficio hacia el paciente y la unidad de salud, porque permitirá mejorar protocolos médicos mediante evidencia científica, lo cual se traduce en mejorar calidad de vida de los pacientes, reducción de los ingresos hospitalarios del paciente, prevenir complicaciones, modificar los esquemas de tratamiento y reducir los gastos sanitarios de la institución.

Esta investigación es conveniente porque dará una visión general del carcinoma mamario Her2 positivo en una muestra de pacientes de una institución de salud de tercer nivel de atención, sobre los grupos vulnerables o de riesgo y en base a esta información tomar directrices en cuanto a tratamiento y seguimiento a corto, mediano y a largo plazo. Al proporcionar los resultados del uso de un anticuerpo monoclonal como tratamiento, se ayudaría a mejorar el protocolo de atención de estos pacientes. Tendría un valor teórico importante ya que no hay estudios relacionados a este tema en Ecuador y también serviría de base para realizar otros estudios con la misma línea de investigación.

1.4 Viabilidad

El hospital Teodoro Maldonado Carbo es una institución de salud que tiene especialidades y es referencia a nivel de la región costa del Ecuador por lo que cuenta con gran afluencia de pacientes con esta patología, además contamos con personal multidisciplinario encargado del seguimiento de la enfermedad como oncólogos, patólogos, imagenólogos, cirujanos, radio-oncólogos y médico nuclear.

El hospital cubre el costo de todos los procedimientos y exámenes realizados durante el tratamiento de la paciente con carcinoma mamario Her2 positivo, cuenta con todos los exámenes complementarios y demás materiales necesarios para realizar el estudio. La Unidad Técnica de Oncología y la Coordinación de Investigación aprobarán el estudio y el área de Planificación y Estadística facilitará la base de datos.

Objeto de estudio

El carcinoma mamario HER2 positivo constituye un tipo agresivo de cáncer de mama, con tendencia a crecer más rápido y a la diseminación.

1.5 Campo de investigación

Efectos cardiotóxicos del trastuzumab.

Objetivo general y específicos

1.7.1 Objetivo general

Determinar las alteraciones ecocardiográficas asociadas a tratamiento con trastuzumab en carcinoma mamario HER2 positivo de pacientes del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2019.

1.7.2 Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas de las pacientes con carcinoma mamario HER2 positivo del del hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2019.
2. Identificar las principales alteraciones ecocardiográficas asociadas a tratamiento con trastuzumab en carcinoma mamario HER2 positivo.
3. Establecer los grupos de riesgo susceptibles a cardiotoxicidad asociadas a tratamiento con trastuzumab en carcinoma mamario HER2 positivo

1.6 Hipótesis

El tratamiento con trastuzumab en carcinoma mamario HER2 positivo se asocia altamente con alteraciones ecocardiográficas tempranas.

1.7 Novedad científica

La implementación de parámetros ecocardiográficos para la evaluación y control del tratamiento con trastuzumab en pacientes con carcinoma mamario HER2 positivo, lo cual permitirá un adecuado control de las dosis respuesta que permita reducir la incidencia de cardiotoxicidad inducida por el medicamento. Permitirá ayudar en la toma de decisiones, con la posibilidad de incluir la monitorización ecocardiográfica como parte de la rutina de exámenes de control durante la duración de la terapia.

1.10 Variables

1.10.1 Variables independientes

- Carcinoma mamario Her2 positivo.

1.10.2 Variables dependientes

- Alteraciones ecocardiográficas asociadas a tratamiento con trastuzumab.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Teorías generales

Cáncer de mama HER2 positivo

El cáncer de mama es uno de los cánceres con mayor incidencia, alta tasa de mortalidad y altos costos económicos y sociales. El cáncer de mama, siendo el tipo de cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo, es en realidad la proliferación descontrolada de células que alcanzan la malignidad (Stickeler et al, 2021). Recientemente, se ha demostrado que el cáncer de mama contribuye con el 11% entre todos los tipos de cáncer diagnosticados a nivel mundial sobre una base anual y es una de las principales causas de muerte entre las mujeres (Alkabban F, Ferguson T, 2021).

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) es un receptor tirosina-proteína quinasa erbB-2 que normalmente participa en la proliferación y división de las células mamarias (Cimino-Mathews A., 2021). En algunos casos anormales, el gen HER2 no funciona correctamente y hace demasiadas copias de sí mismo. Los cánceres de mama HER2 positivos (HER2 +) constituyen un tipo agresivo de cáncer de mama y tienden a crecer más rápido y es más probable que se diseminen. Sin embargo, las terapias que se dirigen específicamente a HER2, como Herceptin® (trastuzumab), son muy efectivas (Ronchi et al, 2021). Las terapias dirigidas a HER2 han mejorado significativamente el resultado terapéutico para los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

Biología molecular del cáncer de mama HER2 positivo

El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) surgió como un biomarcador molecular en el cáncer de mama, tan importante como el receptor de estrógeno (ER). Se encuentra en el cromosoma 17q21.1 y es miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento tipo I. En el cáncer de mama, HER-2 se sobreexpresa en el 20-30% de los tumores primarios (Asif H, 2016).

El comportamiento clínico del cáncer de mama humano asociado con este gen se demostró originalmente en 1987. Según el informe inicial, la amplificación del gen HER-2 podría predecir de forma independiente el tiempo de recaída de la enfermedad y la supervivencia general en pacientes con cáncer de mama (Asif H, 2016). Por tanto, este gen se considera uno de los factores pronósticos del cáncer de mama. Sin embargo, más tarde se informaron resultados contradictorios. Esto puede deberse en parte a las diferencias en las metodologías utilizadas para determinar el estado de HER-2 (Alkabban F, Ferguson T, 2021). En la actualidad, HER-2 no se considera un marcador pronóstico definitivo e independiente del cáncer de mama.

Junto con el receptor de estrógeno (ER), HER-2 es un gen importante para el tratamiento de focalización molecular del cáncer de mama. Por tanto, como predictor de la eficacia de la terapia dirigida a HER-2, varios estudios establecen el estado de HER-2. Los casos de cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2, según lo determinado por inmunohistoquímica o amplificación de genes por hibridación fluorescente in situ (FISH) mostraron una alta tasa de respuesta a la terapia dirigida a HER-2 (Cimino-Mathews A., 2021).

La familia ErbB de receptores tirosina quinasas está compuesta por cuatro receptores de superficie celular, HER1 (receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR]), HER2, HER3 y HER4. Tras la dimerización del receptor, se activa una cascada de señalización intracelular, lo que da como resultado la proliferación celular, supervivencia, invasión y angiogénesis (Cimino-Mathews A., 2021; Asif H, 2016). A diferencia de los otros miembros de la familia ErbB, no se ha identificado ningún ligando para HER2. Sin embargo, HER2 es el socio de dimerización preferido dentro de la familia ErbB, una característica que contribuye a su importancia.

El diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo se realiza mediante inmunohistoquímica (IHC), que identifica la sobreexpresión del producto del gen HER2 y el análisis de hibridación fluorescente in situ (FISH), que identifica la amplificación del gen HER2. Según las directrices del College of American Pathology (CAP), los tumores que tienen resultados indeterminados por IHC (2+)

deben someterse a una prueba de reflejos mediante FISH (Asif H, 2016; Cimino-Mathews A., 2021). Algunas instituciones utilizan FISH de forma rutinaria, ya que es menos subjetivo que la interpretación de IHC y se asocia con un mayor valor predictivo de respuesta a la terapia dirigida por HER2.

Para el tratamiento del cáncer de mama, HER-2 es útil desde 2 aspectos clínicos: como diana de los inhibidores de HER2 y como predictor de la eficacia de los agentes anticancerígenos. La inhibición de HER-2 es necesaria para tratar el cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2 (subtipo HER-2). En la actualidad, los fármacos dirigidos a moléculas contra HER-2, como trastuzumab y lapatinib, se utilizan con éxito de forma clínica habitual, aunque todavía se desconocen los resultados a largo plazo. Sin los inhibidores de HER-2, el tratamiento no sería posible para los cánceres del subtipo HER-2 (Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, , 2020; Bouwer N, Jager A, Liesting C, Kofflard M, 2020).

El HER-2 también podría usarse como predictor de la eficacia de los agentes citotóxicos. La negatividad de ER, los marcadores de proliferación y la sobreexpresión de HER-2 se pueden usar para predecir la eficacia de cualquier agente anticanceroso. Aunque no existe un predictor específico para los agentes anticancerosos individuales, HER-2 parece ser el predictor más prometedor, especialmente para las antraciclinas (Bouwer N, Jager A, Liesting C, Kofflard M, 2020; Asif H, 2016). Los metanálisis han revelado que la eficacia de la antraciclina se limita a los cánceres del subtipo HER-2

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG murino humanizado que se une al dominio extracelular de HER2. Su mecanismo de acción no se ha determinado por completo, sin embargo, se ha demostrado que reduce la señalización a través de las vías PI3K/Akt y Ras/Raf/MEK/MAPK, lo que conduce a la detención del ciclo celular, inhibición de la reparación del ADN después de la quimioterapia y inducción de apoptosis (Cimino-Mathews A., 2021).

Dos pequeños estudios clínicos han sugerido que trastuzumab puede promover la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), en la que la porción Fc del anticuerpo se une a los receptores Fc expresados por células efectoras inmunes, como las células NK. Sin embargo, un análisis reciente de muestras de ADN genómico de pacientes con cáncer de mama tratadas con trastuzumab no encontró una correlación significativa entre el genotipo FcR y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) o la supervivencia libre de progresión (SSP) y, por lo tanto, no apoyó la ADCC como un mecanismo principal de la acción de trastuzumab (Cimino-Mathews A., 2021; Asif H, 2016).

2.2 Teorías sustantivas

Fundamentos de la terapia dirigida por Her2

Aproximadamente el 20 por ciento de los cánceres de mama sobreexpresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), un receptor del factor de crecimiento epidérmico de glicoproteína transmembrana (EGFR) con actividad tirosina quinasa. Históricamente, la sobreexpresión de este receptor se asoció con un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad y un peor pronóstico en general (Fabiani I, Cipolla C, Colombo N, 2020; Ronchi et al, 2021).

Un alto nivel de sobreexpresión de HER2, según lo determinado por tinción 3+ por inmunohistoquímica para la proteína HER2 o evidencia de amplificación del gen HER2 por hibridación fluorescente in situ (índice FISH ≥ 2.0 o número de copias de HER2 ≥ 6.0), es un factor predictivo fuerte para sensibilidad a los agentes dirigidos a HER2, y estos criterios deben utilizarse para seleccionar pacientes para estos fármacos (Fabiani I, Cipolla C, Colombo N, 2020).

Los pacientes sin sobreexpresión de HER2 no parecen beneficiarse de estos fármacos. Las recomendaciones para evaluar el estado de HER2, la selección de pacientes y la discordancia del estado de HER2 entre el tumor primario y las metástasis se presentan por separado (Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, , 2020; Asif H, 2016). Es de destacar que se recomienda la biopsia de metástasis tumorales y el análisis del estado de HER2.

Las terapias dirigidas a HER2 se han convertido en agentes importantes en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y han alterado el curso natural del cáncer de mama HER2 positivo. Dado que el uso de la terapia dirigida a HER2 mejora la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, recomendamos que dichas pacientes reciban una terapia dirigida a HER2 como tratamiento de primera y última línea (Asif H, 2016; Pivot et al, 2019).

En un metanálisis de siete ensayos aleatorizados, en el que participaron 1497 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, la adición de trastuzumab al tratamiento mejoró la supervivencia general (cociente de riesgo 0,82; IC del 95%: 0,71-0,94). El trastuzumab prolongó el tiempo hasta la muerte entre cinco y ocho meses. Aunque también aumentó el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (riesgo relativo 3,49; IC del 90%: 1,88-6,47), la cardiotoxicidad fue reversible al suspender el tratamiento (Grazziotin L, Picon P, 2017).

Agentes disponibles

Hay varios agentes dirigidos a HER2 disponibles para su uso en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, ya sea en la primera línea o en la última línea (Burstein H, 2021):

- **Trastuzumab:** es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular de HER2. La información sobre la prescripción de trastuzumab, incluidas las formulaciones disponibles, se analiza por separado (Burstein H, 2021).
- **Pertuzumab:** es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio de dimerización extracelular de HER2 y evita que se una a sí mismo a otros miembros de la familia EGFR. Se administra en combinación con trastuzumab en lugar de como agente único en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo (Burstein H, 2021).
- **Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1):** también conocido comúnmente como T-DM1) es un conjugado anticuerpo-fármaco compuesto de trastuzumab, un enlazador tioéter y el agente antimicrotúbulo DM1. Los conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos a HER2 incorporan un agente citotóxico y, por lo tanto, no se agrega quimioterapia (Burstein H, 2021).

- Fam-trastuzumab deruxtecan (trastuzumab deruxtecan, o DS-8201): es un conjugado anticuerpo-fármaco compuesto por un anticuerpo anti-HER2, un enlazador escindible a base de tetrapéptido y un inhibidor citotóxico de la topoisomerasa I. Al igual que con T-DM1, este conjugado incorpora un agente citotóxico y no se agrega quimioterapia (Burstein H, 2021).
- Tucatinib: es un inhibidor de la tirosina quinasa oral que es selectivo para el dominio quinasa de HER2, con una inhibición mínima de EGFR. Se usa en combinación con capecitabina y trastuzumab (Burstein H, 2021).
- Lapatinib: es un inhibidor de la tirosina quinasa contra EGFR1 y HER2 que produce la inhibición de las vías de señalización aguas abajo de HER2, que se utiliza en combinación con trastuzumab o capecitabina (Burstein H, 2021).
- Neratinib: es un inhibidor de pan-HER irreversible que se utiliza en combinación con capecitabina (Burstein H, 2021).
- Margetuximab: es un anticuerpo monoclonal anti-receptor de HER2 diseñado por Fc que se utiliza en combinación con quimioterapia (Burstein H, 2021).

Elegibilidad del paciente

Todos los cánceres de mama recién diagnosticados se someten a pruebas de sobreexpresión de HER2 porque la terapia dirigida a HER2 es un componente fundamental del tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2 positivo (Burstein H, 2021; Sikov W, 2020; Lidbrink E, 2019). Los algoritmos de prueba para el estado del tumor HER2 fueron desarrollados por un panel de consenso conjunto convocado por la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) y el Colegio de Patólogos Estadounidenses (Anexo 1).

Los pacientes son elegibles para el tratamiento adyuvante dirigido a HER2 si tienen cáncer de mama HER2 positivo definido como (Sikov W, 2020):

- Tinción inmunohistoquímica de 3+, definida como tinción intensa uniforme de la membrana para HER2 en el 10 por ciento o más de las células tumorales, o
- Un índice de amplificación de hibridación in situ fluorescente de HER2/sonda de enumeración de cromosomas 17 (CEP17) ≥ 2.0 y señales de número de copias de HER2/célula ≥ 4 .

El enfoque para las pruebas de HER2 y la interpretación de los resultados se incluye en el algoritmo (Anexo 2) y es coherente con las directrices de la ASCO.

Tratamiento a base de trastuzumab

Beneficios

Para los pacientes que son tratados con quimioterapia adyuvante, se trata simultáneamente con trastuzumab y se continua el tratamiento para completar un año de terapia. El trastuzumab adyuvante también se usa para aquellos que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y terapia dirigida por HER2 y experimentaron una respuesta patológica completa (Burstein H, 2021).

Existen beneficios clínicos sustanciales para incluir la terapia anti-HER2 en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano. Los beneficios de agregar trastuzumab a la quimioterapia adyuvante en pacientes con tumores positivos para HER2 se confirmaron en un metanálisis de 2021 de siete ensayos de quimioterapia más trastuzumab versus quimioterapia sola en casi 14,000 pacientes (Sikov W, 2020):

- Mejoría en la recurrencia del cáncer de mama (índice de riesgo [HR] 0,66; IC del 95%: 0,62-0,71). El riesgo absoluto de recurrencia a 10 años se redujo en un 9,0 por ciento.
- La reducción de la recurrencia fue mayor en los años 0 a 1 después de la aleatorización (HR 0,53), y los beneficios persistieron durante los años 2 a 4 (HR 0,73) y 5 a 9 (HR 0,80), con poco seguimiento después del año 10. Reducciones en los riesgos de recurrencia ocurrieron independientemente de las características del paciente y del estado del receptor de estrógeno (RE) del tumor. Cuanto mayor es el riesgo del tumor, mayores son las reducciones absolutas en la recurrencia de cinco años (p. Ej., 5,7 por ciento en la enfermedad N0, 6,8 por ciento en la enfermedad N1 a N3 y 10,7 por ciento en la enfermedad N4+).
- Mejora de la mortalidad por cáncer de mama (HR 0,67; IC del 95%: 0,61-0,73). La mortalidad por cáncer de mama a 10 años se redujo en un 6,4 por ciento (Burstein H, 2021; Sikov W, 2020).

Los datos posteriores muestran que la adición de trastuzumab a la quimioterapia adyuvante produce beneficios de supervivencia duraderos para las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Esto se demostró en el análisis combinado del ensayo North Central Cancer Treatment Group N9831 y el ensayo clínico National Adjuvant Breast and Bowel Project B-31. Con una mediana de tiempo en estudio de 8,4 años, la adición de trastuzumab dio como resultado una mejora del 37% en la SG (HR 0,63, IC del 95%: 0,54 a 0,73) y una mejora del 40% en la SLE (HR 0,60, IC del 95%: 0,53- 0,68) (Yamauchi H, Bleiweiss M, 2020).

Cabe señalar que el uso adyuvante de trastuzumab también parece aumentar los riesgos de toxicidad cardíaca, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva y la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Información de prescripción y formulaciones

El trastuzumab se administra con una dosis de carga (programa semanal: 4 mg/kg; programa de tres semanas: 8 mg/kg) antes de la dosis habitual (programa semanal: 2 mg / kg; programa de tres semanas: 6 mg/kg). El tratamiento adyuvante generalmente se inicia dentro de las cuatro a seis semanas posteriores a la cirugía. El tratamiento temprano no es necesariamente mejor, pero un retraso de más de 12 semanas puede ser perjudicial (Yamauchi H, Bleiweiss M, 2020).

Para los pacientes que omiten una dosis por más de una semana (ya sea un tratamiento destinado a la administración semanal o cada tres semanas), la guía de 2015 de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) recomienda que se administre una dosis de recarga antes de la reanudación de la pauta posológica habitual (Yamauchi H, Bleiweiss M, 2020). Además, para las mujeres en edad fértil, la guía de la FDA recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos siete meses después de recibir la última dosis de trastuzumab (Yu et al, 2017).

Las formas subcutáneas (SC) de trastuzumab, así como trastuzumab y pertuzumab han recibido la aprobación de la FDA con base en tasas de respuesta patológica completa similares a las formas intravenosas (IV) de estas terapias

cuando se usan con quimioterapia en el contexto neoadyuvante (Gavila J, Seguí MÁ, Calvo L, , 2017). Sin embargo, las formulaciones intravenosas se utilizaron en todos los ensayos canónicos de terapia para el cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano y tardío. A la espera de más datos, se prefiere la formulación intravenosa sobre la SC en el entorno adyuvante/neoadyuvante cuando el viaje a un centro de infusión es factible y se considera seguro; sin embargo, la formulación SC es una alternativa disponible. Los datos adicionales se discuten en otra parte.

Duración del tratamiento

Aunque se han examinado varias duraciones del tratamiento, el ciclo estándar de trastuzumab adyuvante es de un año. Los resultados de los ensayos aleatorizados no demuestran ninguna mejora con la extensión a dos años. Por ejemplo, En el ensayo HERA, más de 5000 mujeres con cáncer de mama HER2 positivo que habían completado la quimioterapia adyuvante fueron asignadas al azar a observación o al agregado de trastuzumab durante uno o dos años. Con un seguimiento de 11 años, no hubo diferencias en la SSE (Supervivencia libre de enfermedad) a 10 años entre las mujeres tratadas con uno versus dos años de trastuzumab (69 por ciento en ambos brazos; HR 1,02, IC del 95%: 0,89 a 1,17, versus 63 por ciento entre las del brazo de observación) (Cameron et al, 2017).

Trastuzumab durante un año mejoró la SG en relación con la observación, pero no hubo más mejoría con la extensión a dos años (79 y 80 por ciento en los grupos de trastuzumab de uno y dos años, respectivamente, versus 73 por ciento entre los del brazo de observación). La incidencia de cardiotoxicidad fue menos frecuente entre los que recibieron trastuzumab durante uno o dos años (4,4 y 7,3 por ciento, respectivamente, frente al 0,9 por ciento entre los del grupo de observación) (Cameron et al, 2017).

Los ensayos de 6 versus 12 meses de trastuzumab adyuvante han mostrado resultados discordantes. Por ejemplo, En el ensayo PHARE, se asignó aleatoriamente a 3380 mujeres a un tratamiento con 6 o 12 meses de trastuzumab. Con una mediana de seguimiento de 7,5 años, los eventos de SSE ocurrieron en 20,4 y 21,2 por ciento, respectivamente, de modo que no se pudo

reclamar la no inferioridad basada en criterios preespecificados (HR 1,08, IC del 95%: 0,93-1,25, que incluye la HR preespecificada para la no inferioridad de 1,15). Las tasas de supervivencia a 7 años para los grupos de 6 y 12 meses fueron 82,3 y 80,6 por ciento, respectivamente (Pivot et al, 2019).

Si bien la disfunción cardíaca se produjo con mayor frecuencia en el grupo de 12 meses en comparación con el grupo de 6 meses, la incidencia fue baja y reversible en la mayoría de los casos después de la interrupción del trastuzumab. De manera similar, en el ensayo HORG de 481 mujeres con cáncer de mama temprano con ganglios positivos o de alto riesgo, con ganglios negativos y HER2 positivo, 6 meses de tratamiento adyuvante con trastuzumab no demostraron no inferioridad en comparación con 12 meses (SSE de tres años, 95,7 frente a 93,3 por ciento, respectivamente, HR 1,57, IC del 95% 0,86-2,10 El margen de no inferioridad se había definido en 1,53 (Mavroudis et al, 2015).

Por el contrario, en el ensayo PERSEPHONE, entre 4089 pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo, el 85 por ciento de las cuales recibieron quimioterapia adyuvante, las asignadas al azar a seis meses de trastuzumab adyuvante experimentaron tasas de SSE a cuatro años no inferiores en comparación con las que recibieron 12 meses (89,4 frente al 89,8 por ciento, respectivamente; HR 1,07, IC del 95%: 0,93 a 1,24), con menos eventos cardíacos que conducen a la interrupción del trastuzumab (3 frente al 8 por ciento, respectivamente) (Earl et al, 2019).

Una posible explicación de los diferentes resultados de estos ensayos es la diferencia en los criterios de no inferioridad preespecificados. Además, en el subconjunto del ensayo PERSEPHONE que más refleja la práctica contemporánea, con quimioterapia simultánea y trastuzumab, hubo un beneficio para 12 durante 6 meses de trastuzumab (HR 1,53; IC del 95%: 1,16 a 2,01). Además, para los pacientes en estadio II o III en los Estados Unidos, es común agregar pertuzumab adyuvante durante un año, y pertuzumab requiere la administración concurrente de trastuzumab (Earl et al, 2019).

Dadas estas consideraciones, y el hecho de que la cardiotoxicidad observada es reversible (y típicamente más baja que la observada en PERSEPHONE), se recomienda un año de trastuzumab como adyuvante. Para los pacientes que, por cualquier motivo, no pueden tolerar 12 meses de terapia, los datos de PERSEPHONE son tranquilizadores de que la mayor cantidad de beneficio se logra dentro de los primeros 6 meses (Earl et al, 2019).

Evaluación de riesgos y beneficios del tratamiento con trastuzumab

El uso de trastuzumab adyuvante mejora los resultados de supervivencia en mujeres con cáncer de mama. Sin embargo, el tratamiento se asocia con un riesgo cinco veces mayor de insuficiencia cardíaca congestiva y un riesgo dos veces mayor de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Estos riesgos cardíacos no deben evitar que los pacientes positivos para HER2 reciban trastuzumab adyuvante (Gulati G, 2016). La incidencia global de toxicidad cardíaca fue baja en los ensayos clínicos prospectivos, oscilando entre el 1 y el 4 por ciento. Además, la toxicidad cardíaca relacionada con trastuzumab también es reversible, especialmente si se detecta a tiempo, y responde bien al tratamiento médico (Huszno J, Leś D, , 2016; Kim et al, 2019).

Una discusión sobre los beneficios de la terapia debe equilibrarse con el riesgo de toxicidad cardíaca, particularmente en pacientes con un riesgo menor de recurrencia (tamaño del tumor < 1 cm). El beneficio de supervivencia y el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva asociados con trastuzumab adyuvante más quimioterapia se pueden estimar de la siguiente manera (Onitilo A, 2016):

- Para las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo de alto riesgo, trastuzumab se asocia con una reducción absoluta del riesgo (ARR) de muerte del 13,3 por ciento (tasa de mortalidad, 36,7 frente al 50 por ciento en los controles). El número de pacientes necesarios a tratar (NNT) para salvar una vida es 8. Para los pacientes con enfermedad de bajo riesgo, el ARR es del 3,3 por ciento (10 frente al 6,7 por ciento, respectivamente). El NNT es 31.
- Para los pacientes con alto riesgo de ICC antes del tratamiento con trastuzumab, el aumento del riesgo absoluto de ICC asociado con trastuzumab es del 21 por ciento (26 frente al 5 por ciento en los

controles). El número de pacientes necesarios para dañar (NND) es 5. Sin embargo, para los pacientes con bajo riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, la IRA es del 2,1 por ciento (2,6 frente al 0,5 por ciento, respectivamente). El NNH en este grupo es 48.

2.3 Referentes empíricos

Ayres et al, identificaron la incidencia de cardiotoxicidad inducida por trastuzumab (TIC) y la tasa de interrupción de trastuzumab en la práctica clínica. También se investigaron los posibles factores asociados con las TIC. Este estudio se realizó en el Hospital General de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto por la Universidad de São Paulo. Se analizó los registros de 79 pacientes. La TIC se desarrolló en 26 (32,9%) pacientes, siendo la disminución de la FEVI en $\geq 10\%$ observada en 21 (26,6%), una disminución a $< 50\%$ en cuatro (5,1%) y uno (1,2%) fue sintomático sin disminución de la FEVI. Trece (16,4%) pacientes interrumpieron definitivamente el tratamiento, tres (3,8%) interrumpieron temporalmente y 10 (12,6%) lo terminaron sin interrupción. Ninguna de las covariables influyó en la incidencia de TIC en esta población (Ayres et al, 2015).

Hussain Y, analizó los resultados cardíacos del tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y fracción de eyección ventricular izquierda reducida. Las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y disminución de la FEVI asintomática a $< 50\%$ durante el tratamiento con trastuzumab se identificaron a partir de una base de datos institucional de ecocardiogramas. Los eventos cardíacos se definieron como IC (clase III-IV de la New York Heart Association) o muerte cardiovascular. Se incluyeron 60 pacientes; la mediana de edad fue de 54 años (Hussain Y, Drill E, Dang C, 2019).

En 23 pacientes que continuaron con trastuzumab, 14 (61%) toleraron trastuzumab sin un evento cardíaco, 6 (26%) desarrollaron un empeoramiento de la FEVI (rango 25-42%) que llevó a la interrupción del trastuzumab y 3 (13%) desarrollaron un evento cardíaco (1 IC, 2 muertes cardiovasculares posibles/probables). En 37 pacientes con trastuzumab interrumpido, 15 (41%) fueron desafiados nuevamente con trastuzumab después de que la FEVI mejoró a $> 50\%$, 21 (57%) no fueron desafiados nuevamente y 1 (3%) desarrolló IC. Más

pacientes en el grupo de trastuzumab continuo tenían enfermedad metastásica (39% frente a 5%, $p = 0,002$). La FEVI final después de una mediana de seguimiento de 633 días fue similar entre los pacientes con continuación de trastuzumab versus interrupción (54% frente a 56%, $p = 0,29$) (Hussain Y, Drill E, Dang C, 2019).

Seferina et al, analizaron la cardiotoxicidad y monitorización cardíaca durante el tratamiento adyuvante con trastuzumab en un estudio del Consorcio de Cáncer de Mama del Sudeste de los Países Bajos. De 2.684 pacientes incluidos, 476 (17,7%) tenían un tumor HER2 positivo. De estos, 269 (56,9%) fueron tratados con quimioterapia adyuvante, y de estos, 230 (85,5%) también recibieron trastuzumab. Se observó cardiotoxicidad en 29 de 230 pacientes (12,6%) (Seferina et al, 2016).

Veinte de los 230 pacientes (8,7%) tenían cardiotoxicidad sintomática, definida como una caída de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales y por debajo del 50%, acompañada de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. El trastuzumab se suspendió definitivamente por supuesta cardiotoxicidad en 36 pacientes (15,6%), de los cuales solo 15 (6,5%) tuvieron una caída significativa de la FEVI. De los 36 pacientes que interrumpieron prematuramente el trastuzumab (incluidos los 29 en los que se observó cardiotoxicidad), el 84,8% lo interrumpieron en los primeros 6 meses. No se observaron muertes cardíacas (Seferina et al, 2016).

Bergamini et al, evaluaron la prevalencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI); y la relación entre la presencia de factores de riesgo cardiovascular, terapia cardíaca y/o parámetros ecocardiográficos de la función sistólica al inicio del estudio y el desarrollo de cardiotoxicidad en tales pacientes. La prevalencia de cardiotoxicidad fue del 17,6% (15,4% asintomática, 2,2% sintomática). Los pacientes que desarrollaron disfunción del VI presentaron hipertensión ($P = 0,041$) y diabetes ($P = 0,01$) y utilizaron la terapia cardíaca al inicio del estudio con más frecuencia (Bergamini C, Torelli F, Ghiselli L,).

El hábito de fumar, la edad > 50 y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) fueron predictores independientes de daño cardíaco. Además, los pacientes con disfunción del VI mostraron un volumen telediastólico del VI (VED) basal más alto que los que no lo hicieron y el VED basal (OR = 1,02; IC del 95%: 1,00-1,04; P = 0,027) predijo de forma independiente cardiotoxicidad con 58 ml / m². como mejor punto de corte (AUC = 0,65, IC del 95%: 0,55-0,75]) (Bergamini C, Torelli F, Ghiselli L,).

CAPÍTULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Materiales

3.1.1 Localización

La investigación se realizará en la Unidad Técnica de Oncología del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil, ubicado en la Avenida 25 de Julio y Calle Ernesto Albán Mosquera.

3.1.2 Periodo de investigación

La investigación se realizará del 1 de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2019 en las instalaciones del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, realizando la extracción de información de las historias clínicas.

3.1.3 Recursos a emplear

3.1.3.1 Recursos humanos

- Revisor metodológico.
- Investigador.
- Tutor académico.

3.1.3.2 Recursos físicos

- Computador personal, impresora y escáner.
- Programa estadístico SPSS versión 24-0.
- Libros y revistas de Medicina interna, Oncología, Cardiología
- Sistema informático AS-400.

3.1.4 Universo y muestra

3.1.4.1 Universo

El universo del estudio está constituido por todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario que recibieron tratamiento y control médico en la Unidad Técnica de Oncología del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo del 1 de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2019.

3.1.4.2 Muestra

Es de tipo no probabilística por conveniencia, estará conformada por 78 pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario HER2 positivo que recibieron tratamiento con trastuzumab en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo del 1 de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2019.

3.2 Métodos

3.2.1 Tipo de investigación

Según la intervención del investigador es de tipo observacional, según la planificación de la toma de datos es de tipo retrospectivo, según el número de mediciones de las variables es de tipo transversal y según el número de variables de estudio es de tipo analítico.

3.2.2 Diseño de investigación

- No experimental.

3.2.3 Nivel de investigación

- Relacional.

3.2.4 Operacionalización de equipos e instrumentos

Se confeccionará un formulario de recolección de datos que será aplicado a cada expediente clínico que recopilará los datos demográficos y clínicos de las pacientes y se registrará la información de seguimiento a los 30 días y a los 6 meses. Se seleccionarán expedientes clínicos con registros que tengan datos clínicos. Las características basales a evaluar serán: edad, sexo, comorbilidades, factores de riesgo, parámetros ecocardiográficos.

La medida de resultado principal será la incidencia y los factores asociados con la cardiotoxicidad del medicamento y la tasa de interrupción del trastuzumab en la práctica clínica. La TIC se definió como insuficiencia cardíaca sintomática o una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en $\geq 10\%$ en comparación con la primera medición de ecocardiografía o hasta $< 50\%$ en cualquier momento. Se analizaron los informes de ecocardiografía al inicio del estudio y en el seguimiento cada tres meses.

3.2.5 Criterios de inclusión/ exclusión

3.2.5.1 Criterios de inclusión

- Todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario HER2 positivos que recibieron tratamiento con trastuzumab del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo del 1 de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2019.
- Pacientes con cáncer de mama en estadio I-III diagnosticado
- Control por consulta externa completo.

3.2.5.2 Criterios de exclusión

- Historia clínica incompleta.

3.2.6 Análisis de la información

Se empleará el software estadístico SPSS versión 24.0 para analizar la información recabada de los expedientes clínicos. Se considerará que todos los valores de $p < 0,05$ representa significación estadísticamente significativa, empleando un nivel de confianza del estudio del 95%. Los pacientes se categorizaron según los cuartiles de presión del pulso y la presión arterial media.

La distribución de las características demográficas y clínicas de los pacientes se representarán con medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizará la prueba T de student para analizar a las variables continuas y la prueba de chi-cuadrado de homogeneidad para relacionar las variables categóricas.

Los análisis de los resultados primarios y las combinaciones de muerte y eventos cardiovasculares adversos se realizarán utilizando estimaciones de supervivencia de Kaplan Meier, con la prueba de rango logarítmico para la comparación de grupos. Se utilizará el modelo de riesgos proporcionales de Cox para identificar las razones de riesgo (Odd ratio) y los intervalos de confianza (IC) del 95% de los predictores independientes de eventos cardiovasculares adversos de 30 días en toda la cohorte.

3.2.7 Aspectos éticos y legales

El presente estudio será realizado con la autonomía que tienen las universidades para el fomento a la investigación y apoyándose en los aspectos legales como lo estipula la Constitución Política de la República del Ecuador en los artículos: Art. 4. Inciso 2, Art. 74. Inciso 2, y Art. 75 y se la realizará mediante la aprobación de una solicitud del autor y autorización por escrito de la Coordinación General de Investigación de la unidad de salud. La recolección de la información será manejada de forma confidencial e interinamente en el área de Planificación y Estadística del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Al ser un estudio observacional y retrospectivo no existirá intervención por parte del investigador, ya que solo se realizará observación indirecta y recolección de datos de las historias clínicas, sin influir en la evolución de la enfermedad, motivo por el cual el estudio es considerado sin riesgo.

3.2.8 Cuadro de operacionalización de las variables

Descripción	Dimensión (categorías/clasificación)	Indicadores (% - número)	Instrumentos de medición	Escala
Sexo	Masculino Femenino	Frecuencia y porcentaje de hombres y	Formulario de recolección	Categoría a Nominal

		mujeres	de datos	Dicotómica
Edad	20-40 años 41-60 años > 60 años	Frecuencia y porcentaje de personas por años cumplidos según los grupos etarios	Formulario de recolección de datos	Numérica De intervalo Ordinal
Lado afectado	Derecha Izquierda Bilateral	Frecuencia y porcentaje de personas con CA de mama según el lado afectado	Formulario de recolección de datos	Catégorica Nominal Politómica
Comorbilidades	HTA DM EPOC ERC	Frecuencia y porcentaje de comorbilidades asociadas	Formulario de recolección de datos	Catégorica Nominal Politómica
Clase funcional NYHA	Tipo I Tipo II Tipo III Tipo IV	Frecuencia y porcentaje de pacientes según la clase funcional	Formulario de recolección de datos	Catégorica Nominal Politómica
Parámetros ecocardiográfico	Tensión sistólica máxima Tensión radial Tensión circunferencial sistólica máxima Tensión longitudinal sistólica máxima	Frecuencia y porcentaje de pacientes los parámetros ecocardiográficos	Formulario de recolección de datos	Catégorica Nominal Politómica
Alteraciones ecocardiográficas	Disminución de FEVI Deformación longitudinal Deformación radial Deformación circunferencial	Frecuencia y porcentaje de pacientes según las alteraciones ecocardiográficas	Formulario de recolección de datos	Catégorica Nominal Politómica
Parámetros hemodinámicos	FE PAS PAD PAM PP	Frecuencia y porcentaje de FE, PA y PP	Formulario de recolección de datos	Numérica Continua

Evento adverso cardiovascular	IR ICC Alt. cardiovasculares Muerte	Frecuencia y porcentaje de eventos adversos	Formulario de recolección de datos	Categoría Nominal Politémica
Factores de riesgo	Edad > 45 años Sexo femenino Raza negra Tabaquismo Obesidad Hiperlipemia Comorbilidades	Frecuencia y porcentaje de factores de riesgo	Formulario de recolección de datos	Categoría Nominal Politémica

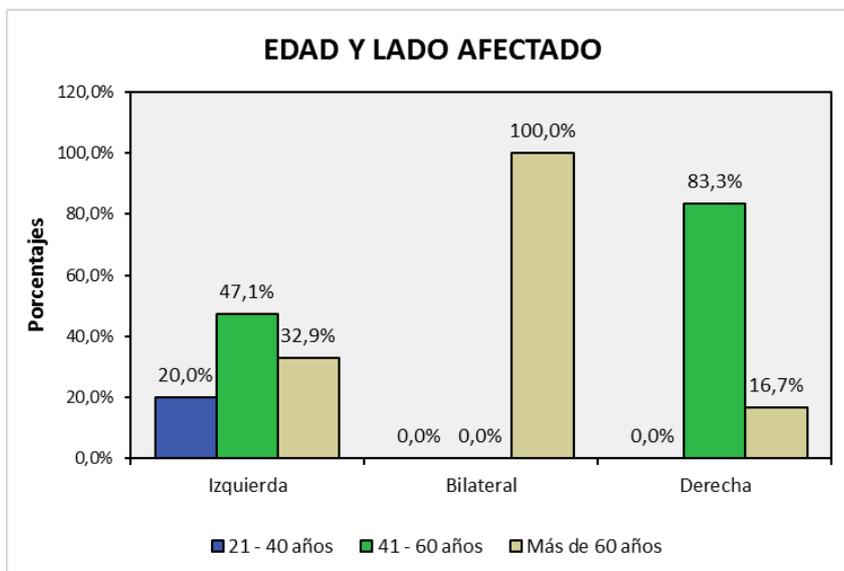
*FE: fracción de eyección, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM presión arterial media, PP: presión de pulso, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, IR: insuficiencia renal, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, ECV: evento cerebrovascular, HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

3.2.9 Presupuesto

Recursos tecnológicos y materiales	Cantidad	Valor unitario US \$	Valor total US \$
Internet	100 horas	0,03	3
Laptop	1	540	540
Impresora	1	180	180
Impresiones	400	0,03	12
Pendrive	1	15	15
CD	5	1	5
Hojas de papel bond	2 resma	2,5	5
Material bibliográfico	10	10	200
Total			960

3.2.10 Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	PERIODO 2021								PERIODO 2022											
	SEPT		OCT		NOV		DIC		ENE		FEB		MAR		ABR		MAY		JUN	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
Selección del tema	X																			
Elaboración de la sinopsis		X																		
Búsqueda de información			X	X	X	X	X	X												



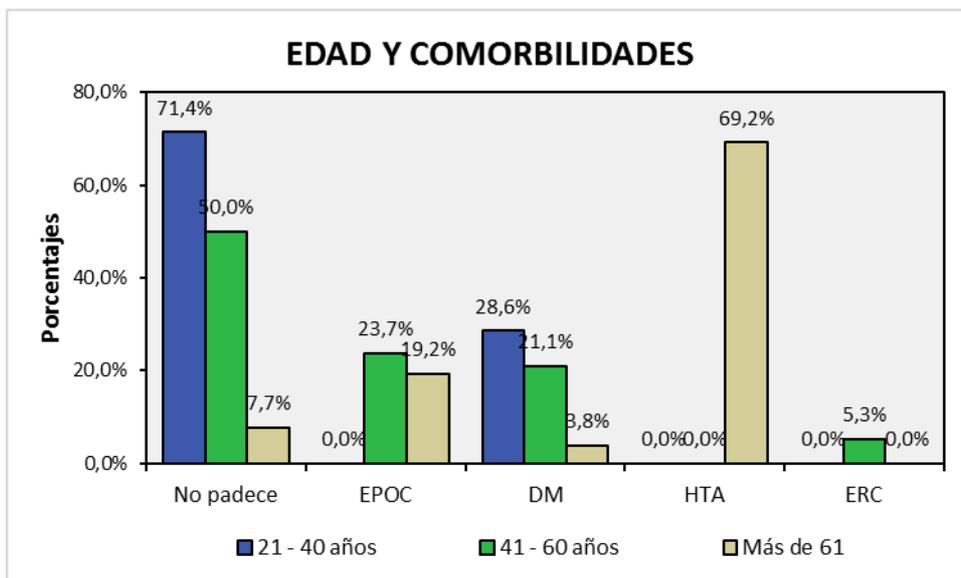
Análisis:

En la figura anterior se observa que el 80,0% de los encuestados que padecen cáncer en el seno izquierdo tienen más de 41 años de edad, mientras que el 20,0% restante corresponde para las mujeres menos de 40 años.

Edad y comorbilidad

Al efectuar la comparación de la comorbilidad con la edad de las pacientes se ha permitido obtener los siguientes resultados:

	Edad							
	21 - 40 años		41 - 60 años		Más de 61		Total	
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Comorbilidades								
No padece	10	71,4%	19	50,0%	2	7,7%	31	39,7%
EPOC	0	0,0%	9	23,7%	5	19,2%	14	17,9%
DM	4	28,6%	8	21,1%	1	3,8%	13	16,7%
HTA	0	0,0%	0	0,0%	18	69,2%	18	23,1%
ERC	0	0,0%	2	5,3%	0	0,0%	2	2,6%
Total	14	100,0%	38	100,0%	26	100,0%	78	100,0%



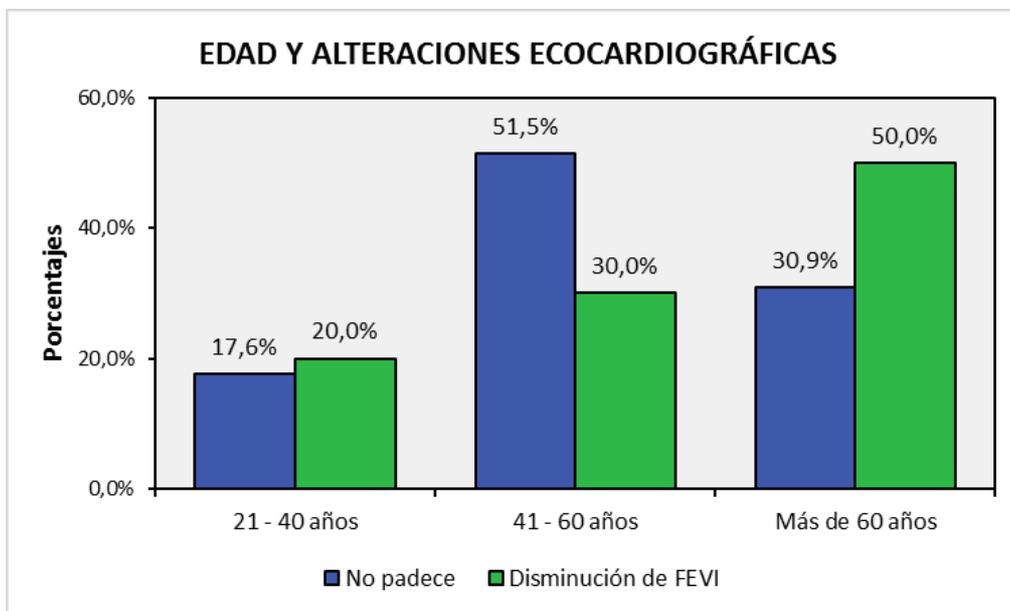
Análisis:

En la figura anterior se observa que 31 pacientes no padecen de comorbilidades, de las cuales el 71,4% tienen menos de 41 años de edad, mientras que el 69,2% de las pacientes que padecen de hipertensión arterial tienen más de 60 años de edad.

Edad y alteraciones ecocardiográficas

Los rangos de edad de las pacientes evaluadas con cáncer mamario pueden combinarse con las alteraciones ecocardiográficas, por lo cual es posible realizar una tabla en la que se presenten los resultados que se observan a continuación:

	Alteraciones ecocardiográficas					
	No padece		Disminución de FEVI		Total	
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Edad 21 - 40 años	12	17,6%	2	20,0%	14	17,9%
41 - 60 años	35	51,5%	3	30,0%	38	48,7%
Más de 60 años	21	30,9%	5	50,0%	26	33,3%
Total	68	100,0%	10	100,0%	78	100,0%



Análisis:

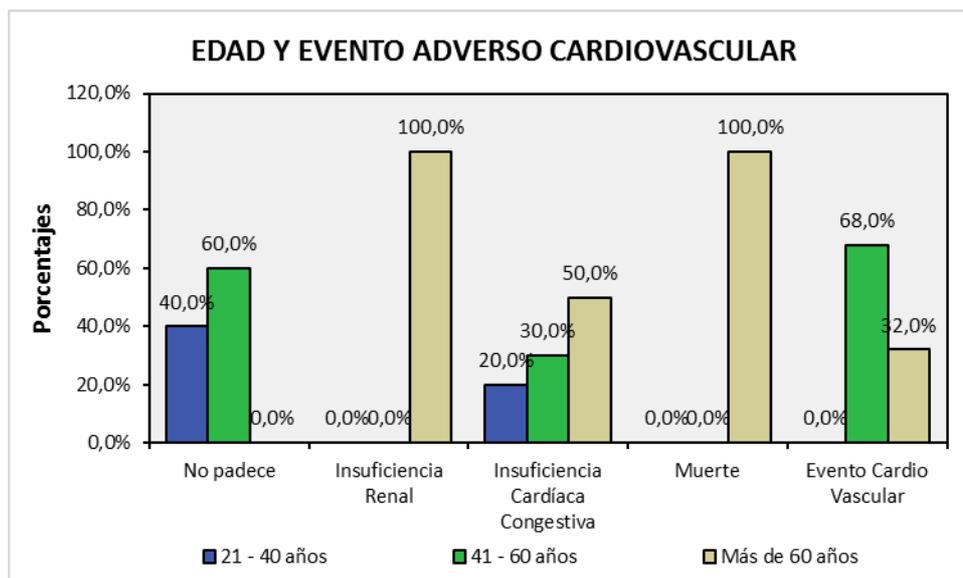
En base a los resultados obtenidos, se destaca que 68 pacientes de cáncer de seno no padecen alteraciones ecocardiográficas, sin embargo, el 50,0% de las pacientes que presentan problemas de Disminución de FEVI tienen más de 60 años de edad.

Edad y Eventos adversos

Los eventos cardiovasculares pueden ser muy diversos, los mismos que al compararse con los rangos de edad de las pacientes que padecen cáncer mamario se pueden presentar varios resultados diferentes, tal como se observa en la siguiente tabla:

	Eventos adversos												
	No padece		Insuficiencia Renal		Insuficiencia Cardíaca Congestiva		Muerte		Evento Cardiovascular		Total		
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	
E d a d	21 - 40 años	12	40,0%	0	0,0%	2	20,0%	0	0,0%	0	0,0%	14	17,9%
	41 - 60 años	18	60,0%	0	0,0%	3	30,0%	0	0,0%	17	68,0%	38	48,7%
	Más de 60 años	0	0,0%	12	100,0%	5	50,0%	1	100,0%	8	32,0%	26	33,3%
	Total	30	100,0%	12	100,0%	10	100,0%	1	100,0%	25	100,0%	78	100,0%

Por ende, en relación a los porcentajes de la tabla anterior se permite la elaboración de la siguiente figura:



Análisis

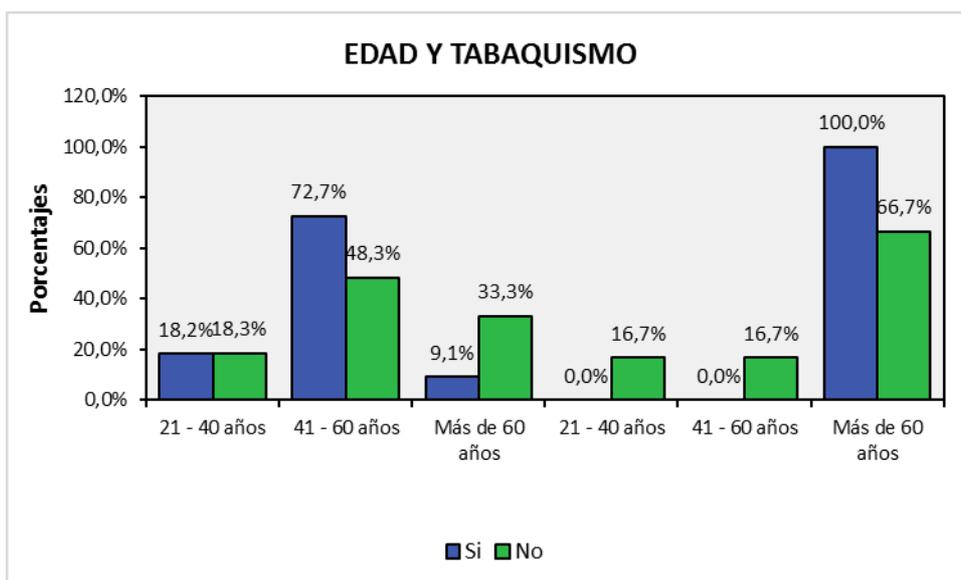
En base a la tabla y figura anterior se observa que 30 pacientes no presentan eventos adversos cardiovasculares, no obstante, el 100,0% de las mujeres con insuficiencia renal tienen más de 60 años de edad, agregando además que se tuvo una muerte en la totalidad del universo poblacional.

Edad y tabaquismo

Al establecer una relación entre la edad de la paciente con cáncer mamario y el consumo del tabaco, se permite efectuar un comparativo entre ambas dimensiones tanto para la mujer afro y no afro tal como se observa en la tabla anterior:

	Tabaquismo					
	Si		No		Total	
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Raza Mestizo						
21 - 40 años	2	18,2%	11	18,3%	13	18,3%
41 - 60 años	8	72,7%	29	48,3%	37	52,1%
Más de 60 años	1	9,1%	20	33,3%	21	29,6%

Total	11	100,0%	60	100,0%	71	100,0%
Afro						
21 - 40 años	0	0,0%	1	16,7%	1	14,3%
41 - 60 años	0	0,0%	1	16,7%	1	14,3%
Más de 60 años	1	100,0%	4	66,7%	5	71,4%
Total	1	100,0%	6	100,0%	7	100,0%



Análisis:

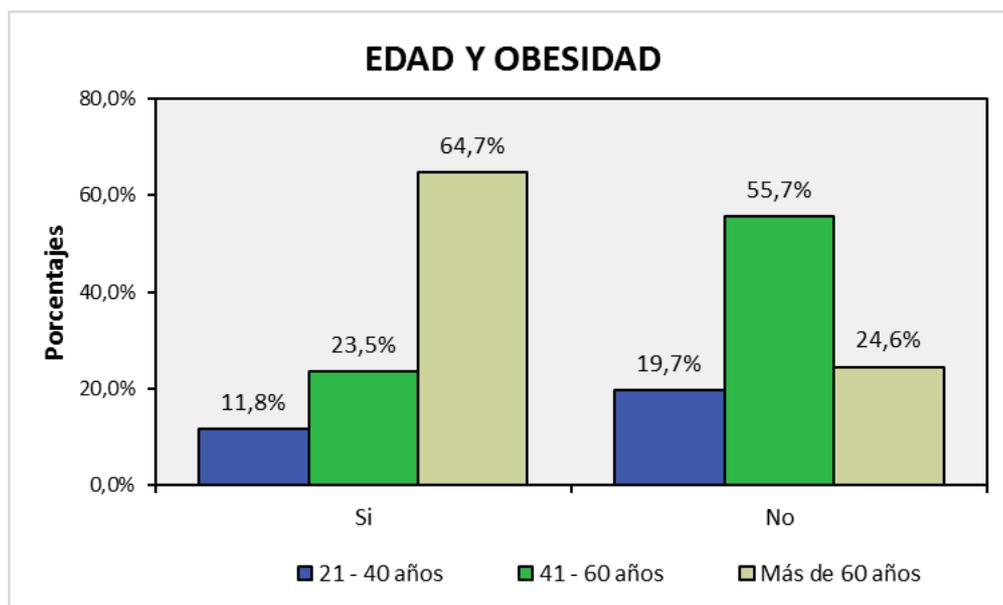
En los resultados obtenidos se registran solamente 7 mujeres afros como pacientes de la unidad de salud de las cuales solamente una de ellas padece de tabaquismo. Nótese además que el 66,6% de las pacientes que no presentan problemas de tabaquismo tienen menos de 40 años de edad y son mestizas.

Edad y obesidad

Al efectuar una relación comparativa entre los rangos de edad en las mujeres con cáncer mamario y la obesidad se permite realizar una tabla comparativa tal como se observa a continuación:

	Obesidad					
	Si		No		Total	
	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Edad 21 - 40 años	2	11,8%	12	19,7%	14	17,9%
41 - 60 años	4	23,5%	34	55,7%	38	48,7%

Más de 60 años	11	64,7%	15	24,6%	26	33,3%
Total	17	100,0%	61	100,0%	78	100,0%



Análisis:

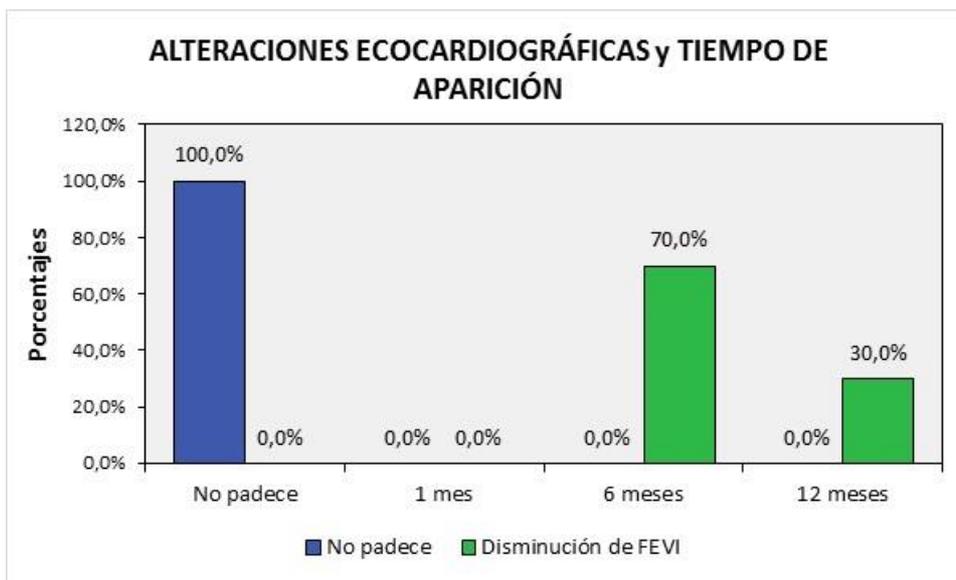
De acuerdo a los resultados de la tabla y figura anterior, se tiene que 17 pacientes padecen de obesidad de las cuales 64,7% tienen más de 60 años, no obstante, el 55,7% de las mujeres que no presentan problemas de esta enfermedad tienen entre los 41 hasta 60 años.

Alteraciones ecocardiográficas y tiempo de aparición

Al realizar la comparación de las alteraciones ecocardiográficas con el tiempo de aparición se ha permitido elaborar una tabla en la que se observan los respectivos porcentajes como se muestran a continuación:

		Alteraciones ecocardiográficas					
		No padece		Disminución de FEVI		Total	
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Tiempo de	No padece	68	100,0%	0	0,0%	68	87,2%

aparición	1 mes	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	6 meses	0	0,0%	7	70,0%	7	9,0%
	12 meses	0	0,0%	3	30,0%	3	3,8%
	Total	68	100,0%	10	100,0%	78	100,0%



Análisis:

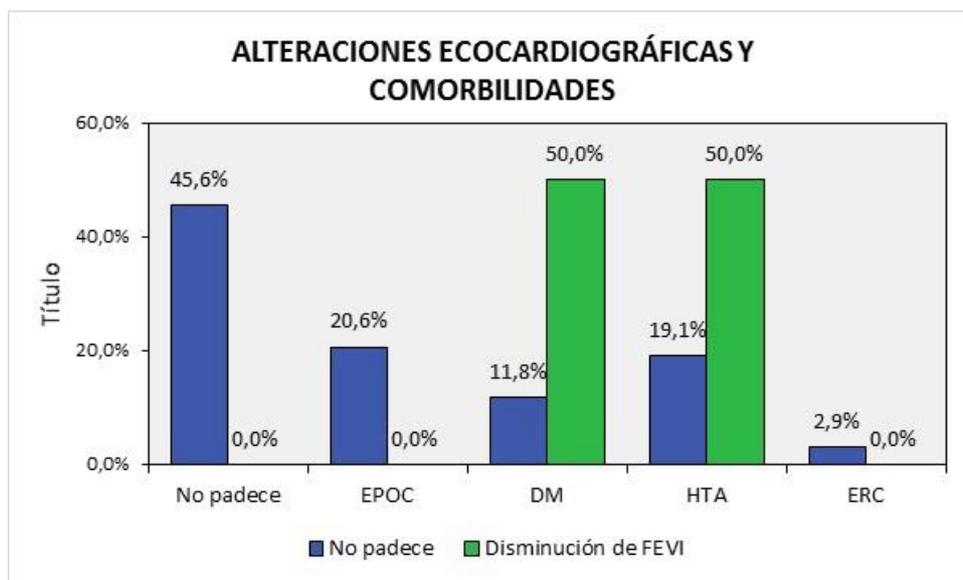
Tomando en cuenta los resultados, se destaca que 10 pacientes presentan disminución de FEVI, de las cuales el 70,0% de ellos se ha presentado a los 7 meses y el 30,0% restante a los 12 meses meses, reconocimiento además que 68 pacientes que corresponden al 87,2% del universo total no padece de alteraciones ecocardiográficas.

Alteraciones ecocardiográficas y comorbilidades

Las comorbilidades también pueden presentarse en pacientes con alteraciones ecocardiográficas, por lo que al realizar una comparación entre ambas variables se ha permitido obtener los siguientes resultados:

		Alteraciones ecocardiográficas					
		No padece		Disminución de FEVI		Total	
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Comorbilidades	No padece	31	45,6%	0	0,0%	31	39,7%
	EPOC	14	20,6%	0	0,0%	14	17,9%
	DM	8	11,8%	5	50,0%	13	16,7%

HTA	13	19,1%	5	50,0%	18	23,1%
ERC	2	2,9%	0	0,0%	2	2,6%
Total	68	100,0%	10	100,0%	78	100,0%



Análisis:

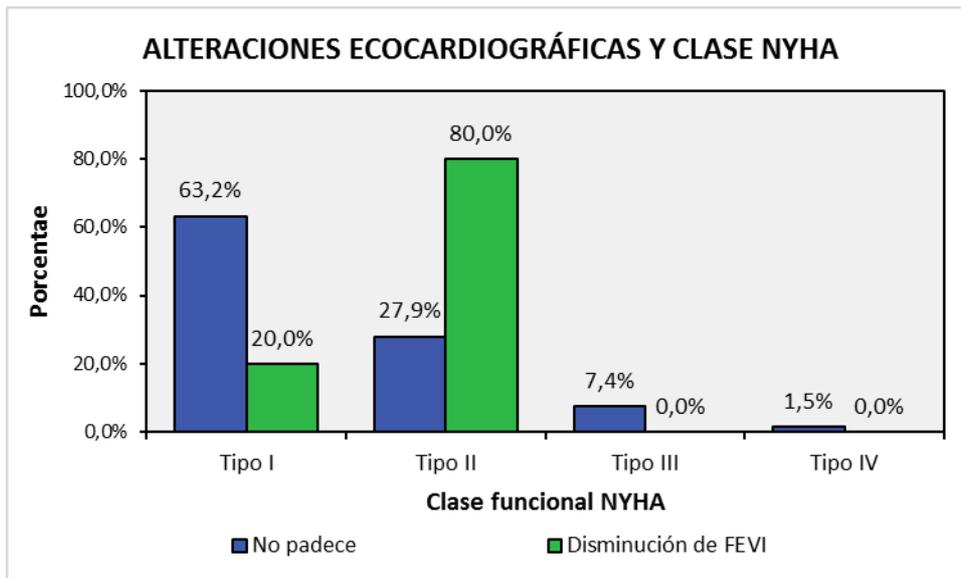
De acuerdo a los resultados, se visualiza que de los 10 pacientes que presentan Disminución de FEVI, el 50,0% padece de Diabetes Mellitus (DM) por lo que el 50,0% presenta Hipertensión Arterial (HTA). Nótese además que 31 mujeres con cáncer de seno corresponden al 39,7% del universo poblacional, las cuales no han evidenciado problemas ni de comorbilidades ni alteraciones ecocardiográficas.

Alteraciones ecocardiográficas y clase funcional NYHA

La Clasificación NYHA puede dividirse en cuatro tipos a considerar, los mismos que si se comparan con las alteraciones ecocardiográficas ha sido posible obtener los siguientes resultados:

		Alteraciones ecocardiográficas					
		No padece		Disminución de FEVI		Total	
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Clase	Tipo I	43	63,2%	2	20,0%	45	57,7%

NYHA	Tipo II	19	27,9%	8	80,0%	27	34,6%
	Tipo III	5	7,4%	0	0,0%	5	6,4%
	Tipo IV	1	1,5%	0	0,0%	1	1,3%
	Total	68	100,0%	10	100,0%	78	100,0%



Análisis:

En la figura anterior es posible visualizar que de los 10 pacientes con Disminución de FEVI, el 80,0% de ellos presenta una clasificación NYHA Tipo II, mientras que el 20,0% restante se encuentra dentro de la clase Tipo I. Se agrega también que 68 pacientes con cáncer de mama que corresponde al 87,2% de la población no padece de alteraciones ecocardiográficas.

Análisis comparativo inferencial

Comprobación de hipótesis

Para comprobar la hipótesis de investigación, es indispensable identificar tanto la hipótesis nula (H_0) tanto como la hipótesis alternativa (H_1) como se enuncian a continuación:

H_0 = El tratamiento con trastuzumab en carcinoma mamario HER2

positivo no se asocia altamente con alteraciones ecocardiográficas tempranas

H1 = El tratamiento con trastuzumab en carcinoma mamario HER2 positivo se asocia altamente con alteraciones ecocardiográficas tempranas.

Al realizar la comprobación de la hipótesis se ha considerado aplicar el chi cuadrado como estadígrafo de prueba tomando en cuenta un 0,05 punto como nivel de significancia. Para efectuar el cálculo se ha considerado utilizar una tabla 2x2, la misma que se observa a continuación:

Tabla de contingencia Cantidad Trastuzumab * Alteraciones ecocardiográficas

			Alteraciones ecocardiográficas		Total
			Si padece	No padece	
Cantidad Trastuzumab	Mayor o igual que 7	Recuento	3	27	30
		Frecuencia esperada	3,8	26,2	30,0
	Menor que 7	Recuento	7	41	48
		Frecuencia esperada	6,2	41,8	48,0
Total		Recuento	10	68	78
		Frecuencia esperada	10,0	68,0	78,0

En base a la tabla anterior, se procede a realizar los cálculos en el software estadístico SPSS, cuyos valores obtenidos se visualizan a continuación:

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,347 ^a	1	,556		
Corrección por continuidad ^b	,058	1	,810		
Razón de verosimilitudes	,357	1	,550		
Estadístico exacto de Fisher				,733	,413
Asociación lineal por lineal	,343	1	,558		
N de casos válidos	78				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,85.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

En la tabla anterior es posible observar que se tiene un valor $p = 0,556$ el cual es inferior a 0,05 puntos como nivel de significancia, por lo cual no se rechaza la hipótesis nula, es decir, el tratamiento con trastuzumab en carcinoma mamario HER2 positivo no se asocia altamente con alteraciones ecocardiográficas tempranas.

Análisis ODDS Ratio

Al analizar el ODDS ratio como un indicador con el que se evalúan las variables de investigación que corresponde al tratamiento trastuzumab en el cáncer mamario y las alteraciones ecocardiográficas, es posible elaborar una tabla con los resultados obtenidos en relación a los datos de las pacientes:

Tabla de contingencia Cantidad Trastuzumab * Alteraciones ecocardiográficas

			Alteraciones ecocardiográficas		Total
			Si padece	No padece	
Cantidad Trastuzumab	Mayor o igual que 7	Recuento % dentro de Alteraciones ecocardiográficas	3 30,0%	27 39,7%	30 38,5%
	Menor que 7	Recuento % dentro de Alteraciones ecocardiográficas	7 70,0%	41 60,3%	48 61,5%
Total		Recuento % dentro de Alteraciones ecocardiográficas	10 100,0%	68 100,0%	78 100,0%

De tal manera, al efectuar el cálculo correspondiente en el software estadístico SPSS para obtener el ODDS Ratio, mediante el programa se permite obtener los siguientes resultados:

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Cantidad Trastuzumab (Mayor o igual que 7 / Menor que 7)	,651	,155	2,739
Para la cohorte Alteraciones ecocardiográficas = Si padece	,686	,192	2,450

Para la cohorte Alteraciones ecocardiográficas = No padece	1,054	,892	1,245
N de casos válidos	78		

En resultados a los resultados que se reflejan en la tabla anterior se destaca que el valor de 0,651 es inferior a 1 y por lo tanto no es un factor de riesgo, es decir, que en base a los datos que se han recopilado se tiene que al incrementar la cantidad despachada y administrada de trastuzumab en pacientes con cáncer mamario, esto no puede ocasionar un mayor riesgo en sus alteraciones ecocardiográficas.

Discusión de los resultados

Los resultados de la investigación demuestran que el 89,7% de los pacientes padecen de cáncer mamario en el seno izquierdo, reconociendo además que el cáncer en ambos senos es muy poco frecuente, sin embargo, aproximadamente las dos terceras partes de las participantes en el estudio evidencian problemas de comorbilidades, siendo la Hipertensión Arterial (HTA) la más común en mujeres mayores de 60 años de edad.

Los datos analizados también demuestran que en base a la clasificación NYHA un 92,3% del universo poblacional de las pacientes que corresponden al Tipo I y Tipo II, reconociendo además que el Tipo III y Tipo IV es poco frecuente.

Por su parte según Ramos, Figueroa y Alcocer (2013), reconocen que existe una amplia relación entre los síntomas depresivos y los problemas cardiovasculares por lo cual se otorga al 43,2% de sus pacientes mayores de 60 años, por lo cual presentan síntomas del Tipo III de la Clasificación NYHA, por lo que se tiene una marcada limitación física.

A más de ello, en base a los resultados de la investigación del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, se tiene también que los eventos adversos cardiovasculares reflejan que las padecen las personas mayores de 60 años con insuficiencia renal en un 100,0%, aunque se registra además a 10 pacientes mayores de 30 años de edad con insuficiencia cardíaca congestiva prevaleciendo con mayor frecuencia en mujeres de la tercera edad.

De acuerdo a Echeverri, Betancour y Saldarriaba (2019) mencionan que los eventos cardiovasculares también pueden presentarse en pacientes menores de 55 años de edad a los cuales se les detecta síndromes coronarios agudos y el desarrollo de posibles enfermedades coronarias, en este mismo estudio se ha detectado también que el 80% de las pacientes el colesterol HDL era inferior a los 40mg/dl, el cual se ha catalogado como anormalmente bajo y confiere hacia un mayor riesgo de desenlaces cardiovasculares.

Los resultados del Chi Cuadrado reflejan un valor $p = 0,556$ el cual es superior al nivel de significancia de 0,05 puntos, por lo que se demuestra que no se rechaza la hipótesis alternativa, reconociendo que no existe una relación entre el tratamiento trastuzumab en el carcinoma mamario y las alteraciones ecocardiográficas en las pacientes del HTMC.

Según Gómez et al (2019), señala que el uso excesivo de trastuzumab (DV – TTZ) como tratamiento en pacientes con cáncer de mama podría ocasionar disfunción ventricular estableciendo así una manifestación de cardiotoxicidad con injuria reversible, transitoria y dosis independiente.

Conclusiones:

El presente estudio concluye que no existe una relación entre el tratamiento trastuzumab en el carcinoma mamario y las alteraciones ecocardiográficas en las pacientes del HTMC.

Algunas de las variables analizadas y comparadas coinciden con los datos de la literatura médica, tales como edad, aparición de datos de cardiotoxicidad con alteraciones ecocardiográficas, comorbilidades asociadas, eventos adversos.

El estudio demuestra la realidad local de la patología presentada y reproduce algunas falencias que pueden ser subsanadas, dependiente de sistema informático, del operador quien ingresa datos a la historia clínica y de la redacción de los informes de estudios complementarios.

Recomendaciones:

Con el presente trabajo se han podido establecer recomendaciones de mejora en el software de historia clínica el cual exige ingresar de forma manual muchos datos importantes para el análisis estadístico.

Mejorar el cumplimiento de protocolos y guías de práctica clínica en cuanto al control imagenológico basal y durante el tratamiento, de acuerdo los factores de riesgos para desarrollar cardiotoxicidad.

Desarrollar utilitarios informáticos que permitan ingresar de forma automática la información clínica del paciente, así como los resultados de exámenes de imágenes complementarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Alghafar DA, Younos I. (2020). Trastuzumab cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer patients in tertiary health care center, sultanate of Oman. *J Oncol Pharm Pract.* Vol.27(2):312-321.
- Alkabban F, Ferguson T. (2021). Breast Cancer. [Updated 2021 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>.

- American Cancer Society and National Cancer Institute. (2019). *American Cancer Society and National Cancer Institute. Statistics. Url: <https://www.cancer.org/es.html>.*
- Asif H. (2016). HER-2 Positive Breast Cancer - a Mini-Review. *Asian Pac J Cancer Prev. Vol.17(4):1609-15. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.4.1609.*
- Ayres et al. (2015). Trastuzumab induced cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients attended in a tertiary hospital. *Int J Clin Pharm. Vol.37(2):365-72. doi: 10.1007/s11096-015-0070-y.*
- Bergamini C, Torelli F, Ghiselli L, . (s.f.). Left ventricular end-diastolic volume as early indicator of trastuzumab-related cardiotoxicity in HER2+ breast cancer patients: results from a single-center retrospective study. *Minerva Cardioangiol.*
- Bouwer N, Jager A, Liesting C, Kofflard M. (2020). Cardiac monitoring in HER2-positive patients on trastuzumab treatment: A review and implications for clinical practice. *Breast. Vol.52:33-44. doi: 10.1016/j.breast.2020.04.005.*
- Burstein H. (2021). Adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer. *Uptodate. https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-systemic-therapy-for-her2-positive-breast-cancer?search=carcinoma%20mamario%20her2%20positivo&source=search_result&selectedTitle=1~72&usage_type=default&display_rank=1.*
- Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, . (2020). Trastuzumab-Related Cardiotoxicity and Cardiac Care in Patients With HER2 Positive Metastatic Breast Cancer. *Am J Cardiol. Vol.125(8):1270-1275. .*
- Cameron et al. (2017). 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet 2017; 389:1195.*
- Cimino-Mathews A., (2021). Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls. *Mod Pathol. Vol.34(Suppl 1):62-77. doi: 10.1038/s41379-020-00697-3.*
- Dokmanovic M, King KE, Mohan N. (2017). Cardiotoxicity of ErbB2-targeted therapies and its impact on drug development, a spotlight on trastuzumab.

Expert Opin Drug Metab Toxicol. Vol.13(7):755-766. doi:
10.1080/17425255.2017.1337746.

Earl et al. (2019). 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. Vol.393:2599.

Echeverri, D. A., Betancour, K., Saldarriaga, C. I., & Valencia, A. V. (20 de febrero de 2019). *Desenlaces cardiovasculares adversos mayores en pacientes con síndrome coronario agudo temprano*. Obtenido de Scielo: Revista Colombiana de Cardiología:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332019000100010

Fabiani I, Cipolla C, Colombo N. (2020). Cardioncological Approach for Trastuzumab Therapy in Breast Cancer Patients With Cardiotoxicity: Impact on Adherence and Clinical Outcome. *Front Pharmacol*. Vol.11:1190. doi: 10.3389/fphar.2020.01190.

Gavila J, Seguí MÁ, Calvo L, . (2017). Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study. *Clin Transl Oncol*. 2017 Jan;19(1):91-104. doi: 10.1007/s12094-016-1508-y.

Glassman L. (2018). *Kadcyla-induced lung toxicity years after adjuvant therapy with trastuzumab in a patient with metastatic breast cancer*. *CHEST*. Vol. 154. (4). Supl. 427A. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.389>.

Gómez, A., Rebolla, E., Américo, C., Janssen, B., Pazos, A., Castillo, C., . . . Florio, L. (20 de abril de 2019). *Cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama. Serie de casos*. Obtenido de Scielo: Revista Uruguaya de Cardiología:
http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202019000100085

Grazziotin L, Picon P. (2017). Observational study of trastuzumab-related cardiotoxicity in early and metastatic breast cancer. *J Oncol Pharm Pract*. Vol.23(4):264-272. doi: 10.1177/1078155216639755.

- Gulati G. (2016). Cancer and cardiovascular disease: the use of novel echocardiography measures to predict subsequent cardiotoxicity in breast cancer treated with anthracyclines and trastuzumab. *Curr Heart Fail Rep.* Vol.11(4):366-73. doi: 10.1007/s11897-014-0214-8.
- Hussain Y, Drill E, Dang C. (2019). Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. *Breast Cancer Res Treat.* Vol.175(1):239-246. doi: 10.1007/s10549-019-05139-6.
- Huszno J, Leś D, . (2016). 1. Cardiac side effects of trastuzumab in breast cancer patients - single center experiences. *Contemp Oncol (Pozn).* Vol.17(2):190-195. doi:10.5114/wo.2013.34624.
- Ishikawa et al. (2016). The role of HER-2 in Breast Cancer. *J Surg Sci.* Vol.2(1):4-9.
- Ishizuna K, N. J. (2016). *Hepatotoxicity induced by trastuzumab used for breast cancer adjuvant therapy: a case report. J Med Case Rep.* Vol.8:417. doi: 10.1186/1752-1947-8-417.
- Kim et al. (2019). Early Decline in Left Ventricular Ejection Fraction Can Predict Trastuzumab-Related Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer: A Study Using 13 Years of Registry Data. *Cancer Res Treat.* Vol.51(2):727-736. doi: 10.4143/crt.2018.262. .
- Lidbrink E, C. (2019). A real-world study of cardiac events in > 3700 patients with HER2-positive early breast cancer treated with trastuzumab: final analysis of the OHERA study. *Breast Cancer Res Treat.* Vol.174(1):187-196. doi: 10.1007/s10549-018-5058-6.
- Loibl S, G. L. (2017). HER2-positive breast cancer. *Lancet.* Vol.389(10087):2415-2429. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32417-5.
- Mavroudis et al. (2015). Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol.* Vol.26:1333.

- Ministerio de Salud Pública. (2020). *Cifras de Ecuador – Cáncer de Mama*. Url: <https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/>. Quito, Ecuador.
- Nowsheen et al. (2018). Trastuzumab in Female Breast Cancer Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. Vol.7(15):e008637. doi:10.1161/JAHA.118.008637.
- Onitilo A. (2016). Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *Ther Adv Drug Saf*. Vol.5(4):154-166. doi:10.1177/2042098614529603.
- Pivot et al. (2019). 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet*. Vol.393:2591.
- Ramos, B., Figueroa, C., & Alcocer, L. (20 de diciembre de 2013). *Validación del Cuestionario de la Calidad de Vida relacionada con la Salud en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca*. Obtenido de Scielo: En claves del pensamiento: <http://www.scielo.org.mx/pdf/enclav/v5n10/v5n10a10.pdf>
- Ronchi et al. (2021). Current and potential immunohistochemical biomarkers for prognosis and therapeutic stratification of breast carcinoma. *Semin Cancer Biol*. Vol.72:114-122. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.03.002.
- Seferina et al. (2016). Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring During Adjuvant Trastuzumab in Daily Dutch Practice: A Study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Oncologist*. Vol. 21(5):555-62. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0230. .
- Sikov W. (2020). Neoadjuvant therapy for patients with HER2-positive breast cancer. *Uptodate*. Available: https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-therapy-for-patients-with-her2-positive-breast-cancer?search=carcinoma%20mamario%20her2%20positivo&source=search_result&selectedTitle=2~72&usage_type=default&display_rank=2.
- Slamon et al. (2001). *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2*. *N Engl J Med*. Vol.344: 783–92.

- Stickeler et al. (2021). Update Breast Cancer 2021 Part 1 - Prevention and Early Stages. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021 May;81(5):526-538. doi: 10.1055/a-1464-0953. .
- Wang C, C. P. (2016). Echocardiography for Evaluation of Oncology Therapy-Related Cardiotoxicity. *Acta Cardiol Sin.* Vol.32(5):560-564. doi:10.6515/acs20151024a.
- World Health Organization. (2020). *Breast cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
- Yamauchi H, Bleiweiss M. (2020). HER2 and predicting response to therapy in breast cancer. *Uptodate*. Available: https://www.uptodate.com/contents/her2-and-predicting-response-to-therapy-in-breast-cancer?search=carcinoma%20mamario%20her2%20positivo&source=search_result&selectedTitle=6~72&usage_type=default&display_rank=6.
- Yu et al. (2017). Cardiac Safety of Dual Anti-HER2 Therapy in the Neoadjuvant Setting for Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Oncologist*. Vol.22(6):642-647. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0406. Vol.65(3):278-287. doi: 10.23736/S0026-4725.16.04278-X.

Anexo 1. Resumen de las recomendaciones de la guía conjunta ASCO / CAP para la evaluación del estado de HER2

Requisitos óptimos de prueba FISH
La prueba se rechaza y se repite si:
Los controles no son los esperados
El observador no puede encontrar ni contar al menos dos áreas de tumor invasivo
> 25 por ciento de las señales son desfavorables debido a señales débiles
> El 10 por ciento de las señales ocurren sobre el citoplasma
La resolución nuclear es pobre
La autofluorescencia es fuerte
Se debe escanear todo el portaobjetos de ISH antes de contar al menos 20 células o usar IHC para definir las áreas de potencial amplificación de HER2
Si hay una segunda población de células con un aumento de las señales de HER2 / célula y consta de más del 10 por ciento de las células tumorales en el portaobjetos, también se debe realizar un recuento por separado de al menos 20 células que no se superponen con esta población de células e informar
El recuento debe comparar patrones en células tumorales y mamas normales si se utiliza ISH de campo claro; Si el patrón de las células tumorales no es normal ni está claramente amplificado, se debe buscar la opinión de un experto.
Requisitos óptimos de prueba de IHC
La prueba es rechazada y repetida o probada por FISH si:
Los controles no son los esperados
Los artefactos involucran la mayor parte de la muestra
La muestra tiene una fuerte tinción de la membrana de los conductos mamarios normales (controles internos)
La interpretación sigue la recomendación de la guía
El resultado positivo de HER2 requiere un patrón circunferencial oscuro y homogéneo (malla de gallinero) en > 10 por ciento de los tumores invasivos
Los intérpretes tienen un método para mantener la coherencia y la competencia.
La muestra se somete a una prueba FISH de confirmación si es dudosa según los resultados iniciales
El informe debe incluir elementos detallados de las pautas

Requisitos óptimos de manipulación de tejidos
El tiempo desde la adquisición del tejido hasta la fijación debe ser de una hora; las muestras de las pruebas de HER2 se fijan en formalina tamponada neutra al 10 por ciento durante 6 a 72 horas; Cualquier excepción a este proceso debe incluirse en los informes.
Las muestras deben cortarse en rodajas a intervalos de 5 a 10 mm después de una inspección general adecuada y la designación de los márgenes y colocarse en un volumen suficiente de formalina tamponada neutra.
Lo ideal es que las secciones no se utilicen para la prueba de HER2 si se cortan > 6 semanas antes; esto puede variar con la fijación primaria o las condiciones de almacenamiento
El tiempo hasta la fijación y la duración de la fijación, si está disponible, deben registrarse para cada muestra.
Procedimiento óptimo de validación interna
La validación de la prueba debe realizarse antes de que se ofrezca la prueba.
Los laboratorios que realizan estas pruebas deben cumplir con todos los requisitos de acreditación.
La validación de la prueba inicial debe cumplir con las recomendaciones publicadas de la ASCO / CAP de 2010 para las pruebas IHC de los requisitos de validación de la guía de ER y RT con 20 pruebas negativas y 20 positivas aprobadas por la FDA y 40 negativas y 40 positivas para las pruebas desarrolladas en laboratorio; Los laboratorios son responsables de garantizar la fiabilidad y precisión de los resultados de sus pruebas.
Procedimientos óptimos de control de calidad interno
Validación de prueba inicial
Control de calidad continuo y mantenimiento de equipos.
Capacitación inicial y continua del personal de laboratorio y evaluación de competencias.
Uso de procedimientos operativos estándar, incluido el uso rutinario de materiales de control.
Revalidación del procedimiento si se cambia
Evaluación continua de la competencia y educación de los patólogos.
Evaluación de competencia externa óptima
Participación en un programa de pruebas de aptitud externo con al menos dos eventos de prueba (envíos por correo) / año
El desempeño satisfactorio requiere al menos un 90 por ciento de respuestas correctas en los desafíos calificados para cualquiera de las pruebas.

El desempeño insatisfactorio requerirá que el laboratorio responda de acuerdo con los requisitos del programa de la agencia de acreditación.
Acreditación de laboratorio óptima
Inspección in situ cada dos años con requisito anual de autoinspección
Revisa la validación de laboratorio, los procedimientos, los resultados y los procesos de control de calidad, los resultados y los informes.
El rendimiento insatisfactorio da como resultado la suspensión de las pruebas de laboratorio para HER2 para ese método

ASCO: Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica; CAP: Colegio de Patólogos Estadounidenses; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IHC: inmunohistoquímica; FISH: hibridación in situ fluorescente; CEP17: centrómero del cromosoma 17; QA: garantía de calidad

Anexo 2. Evaluación de HER2 para el cáncer de mama

