

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

TEMA:

REPERCUSIONES AGUDAS EN LA FEVI POR EL USO DE
TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
HER2 POSITIVO ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE
ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO
CARBO DURANTE EL PERIODO ENERO 2016 A JUNIO 2019.

AUTORES

CALERO MONTESDEOCA, LUIS ALFREDO

TIERRA RAMÍREZ, CARLOS ANDRÉS

Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de

MÉDICO

TUTOR

Dra. Bran Orellana Marina Rocío

Guayaquil, Ecuador

3 de mayo del 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **CALERO MONTESDEOCA LUIS ALFREDO**, como requerimiento para la obtención del Título de **MÉDICO**.

TUTORA

f. _____

Dra. Bran Orellana Marina Rocío

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.

Guayaquil, a los 3 del mes de mayo del año 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **TIERRA RAMÍREZ CARLOS ANDRÉS**, como requerimiento para la obtención del Título de **MÉDICO**.

TUTORA

f. _____

Dra. Bran Orellana Marina Rocío

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.

Guayaquil, a los 3 del mes de mayo del año 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **CALERO MONTESDEOCA LUIS ALFREDO**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **REPERCUSIONES AGUDAS EN LA FEVI POR EL USO DE TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE EL PERIODO DE ENERO DEL 2016 A JUNIO DEL 2019** previo a la obtención del Título de **MÉDICO**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 3 del mes de mayo del año 2020

EL AUTOR

f. _____

CALERO MONTESDEOCA LUIS ALFREDO



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **TIERRA RAMÍREZ CARLOS ANDRÉS**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **REPERCUSIONES AGUDAS EN LA FEVI POR EL USO DE TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE EL PERIODO DE ENERO DEL 2016 A JUNIO DEL 2019** previo a la obtención del Título de **MÉDICO**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 3 del mes de mayo del año 2020

EL AUTOR

f.

TIERRA RAMÍREZ CARLOS ANDRÉS



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **CALERO MONTESDEOCA LUIS ALFREDO**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **REPERCUSIONES AGUDAS EN LA FEVI POR EL USO DE TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE EL PERIODO DE ENERO DEL 2016 A JUNIO DEL 2019**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 3 del mes de mayo del año 2020

EL AUTOR

f.

CALERO MONTESDEOCA LUIS ALFREDO



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **TIERRA RAMÍREZ CARLOS ANDRÉS**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **REPERCUSIONES AGUDAS EN LA FEVI POR EL USO DE TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE EL PERIODO DE ENERO DEL 2016 A JUNIO DEL 2019**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 3 del mes de mayo del año 2020

EL AUTOR

f.

TIERRA RAMÍREZ CARLOS ANDRÉS

REPORTE URKUND



Urkund Analysis Result

Analysed Document:	TESIS CALERO TIERRA FINAL (1).docx (D67695122)
Submitted:	4/6/2020 9:26:00 PM
Submitted By:	ctierraramirez97@gmail.com
Significance:	1 %

CALERO MONTESDEOCA LUIS ALFREDO

TIERRA RAMÌREZ CARLOS ANDRÉS

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por ser la base en todo lo que me ha brindado y sobre todo a mis padres que están día a día conmigo, acompañándome y brindándome su apoyo en todo momento por ser esa luz que ilumina mi camino, ser esa fuerza que necesito y aún más en esta parte final de la carrera que ha sido completamente difícil. Como siempre se los he dicho que ellos son mi vida. También a mi pequeño hermano, aunque no te lo demuestre mucho te quiero mucho. Gracias a todos quienes aportaron un granito de arena en mi vida.

Carlos Tierra Ramírez.

Quiero agradecer a Dios por permitirme culminar mi carrera y por darme a unos extraordinarios padres a los que les estoy infinitamente agradecido por todo el esfuerzo que han hecho para que pueda terminar mi carrera, llenándome de orgullo porque me han enseñado que a pesar de las dificultades que pueden existir todo se puede superar con esfuerzo y perseverancia. También me gustaría darle las gracias a mi hermano por todos los consejos y apoyo que me ha dado a lo largo de la carrera. No me queda más que darles las gracias por todo lo que han hecho por mí.

Alfredo Calero Montesdeoca

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres, mis tías por su apoyo incondicional quienes se encuentran aquí y quienes viven lejos ven la manera de que nunca me haga falta nada. También a mis queridos abuelos que partieron muy temprano siempre estuvieron al pendiente de mí. Mención especial a mi abuela Juanita y mi tío Julio quienes partieron dejándome un vacío muy grande pero hoy todo esto va para ustedes. De igual forma a todos mis amigos, docentes, personal del Hospital que me brindó su apoyo, aunque no lo sepan aportaron algo a mi vida.

Carlos Tierra Ramírez.

Me gustaría dedicar este trabajo y toda mi carrera a mis padres a quienes amo tanto, que lo han dado todo por mí, para que no me haga falta nada. A mi hermano que ha sido mi ejemplo en esta larga carrera al cual le deseo lo mejor, que pueda cumplir las metas y objetivos que se proponga en la vida, que sea un excelente profesional y sé que lo conseguirá. También se lo dedico a cada integrante de mi familia que han aportado su granito de arena, a mis amigos que han estado compartiendo conmigo momentos alegres y no tan alegres, pero siempre han estado ahí. Quisiera dedicarle de manera muy especial todo esto a Sol, mi mejor amiga que con su apoyo diario y sus consejos me ha ayudado en todo este camino estando en las buenas y en las malas, a quien amo y siempre la tendré en mi corazón.

Alfredo Calero Montesdeoca



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA
TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

Dr. Ayón Genkuong Andrés Mauricio

f. _____

Dr. De Vera Alvarado Jorge Eliecer



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

CALIFICACIÓN

TUTOR

f. _____

Dra. Bran Orellana Marina Rocío

ÍNDICE	
INTRODUCCIÓN.....	2
OBJETIVOS	4
HIPÓTESIS	4
MARCO TEÓRICO.....	5
CAPÍTULO 1: CÁNCER DE MAMA	5
DEFINICIÓN	5
EPIDEMIOLOGÍA.....	5
FACTORES DE RIESGO	5
SIGNOS Y SÍNTOMAS	6
TIPOS DE CÁNCER DE MAMA	6
EXÁMENES DE DETECCIÓN	7
ESTADIFICACIÓN	10
TRATAMIENTO	15
SEGUIMIENTO.....	18
CAPITULO 2: TRASTUZUMAB.....	20
DEFINICIÓN	20
FARMACOCINÉTICA.....	20
FARMACODINAMIA	20
INDICACIONES	20
EFECTOS ADVERSOS	21
CARDIOTOXICIDAD.....	21
MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
TIPO DE ESTUDIO	25
POBLACIÓN	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	25
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	25

VARIABLES	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35
ANEXOS	39

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Resultados descriptivos	27
TABLA 2. Prueba t para FEVI previo al tratamiento con Trastuzumab y posterior al mismo	30
TABLA 3. Test de Mann Whitney U para disminución del FEVI.....	30
TABLA 4. Correlación de Pearson para disminución de FEVI.....	31
TABLA 5. ANCOVA para disminución de FEVI.....	31

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Frecuencia de tratamiento con Antraciclinas	29
--	----

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama constituye un importante problema de salud ya que es una de las principales causas de muerte en mujeres. En las últimas décadas ha existido aumento en la tasa de supervivencia debido a los programas de detección precoz y mejoramiento del tratamiento.

Objetivo: Evaluar la relación entre el uso de Trastuzumab y la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con Cáncer de Mama HER2 Positivo en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo de enero del 2016 hasta junio 2019.

Materiales y método: Estudio de corte retrospectivo, observacional y analítico en donde se recolectan datos secundarios por historias clínicas de pacientes atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo del 1 de enero 2016 al 30 de junio 2019. El análisis de datos obtenidos de la base de datos del AS-400 del HTMC se realizará en el programa Excel 2013, SPSS v25.0

Conclusión: La población de estudio fue de 150 pacientes con Cáncer de Mama HER2+ atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo. El tratamiento con Trastuzumab disminuyó significativamente la FEVI en este estudio ($p= 0.000$) al igual que el uso de radioterapia durante el tratamiento con Trastuzumab ($p= 0.000$).

PALABRAS CLAVES: FEVI; TRASTUZUMAB; CÁNCER DE MAMA; HER2.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is an important health issue since it is one of the main causes of death in women. In the last decades there has been an increase in the survival rate due to early detection programs and treatment improvement.

Objective: Evaluate the relationship between the use of Trastuzumab and the reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with HER2 Positive Breast Cancer at Hospital Teodoro Maldonado Carbo during the period from January 2016 to June 2019.

Materials and methods: An observational, retrospective and analytical study in which secondary data is collected from the medical records of patients treated at the Oncology area of the Teodoro Maldonado Carbo Hospital from January 1, 2016 to June 30, 2019. The analysis of the obtained data from the HTMC AS-400 database will be performed with Excel 2013 program, SPSS v25.0

Conclusion: The study population was 150 breast cancer HER2 + treated at the Teodoro Maldonado Carbo Hospital. Treatment with Trastuzumab significantly decreased LVEF in this study ($p= 0.000$) as well as the use of radiotherapy during treatment with Trastuzumab ($p= 0.000$).

KEYWORDS: LVEF; TRASTUZUMAB; BREAST CANCER; HE

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el crecimiento descontrolado de células del tejido mamario. Existe una gran variedad de tipos de cáncer de mama el cual dependerá de las células que se transformen cancerosas (1). Según el INEC entre el 2014 y 2017 fallecieron 2760 personas por cáncer de este tipo, donde se incluye hombres y mujeres. Ocupa el décimo segundo lugar de las principales causas de muerte en mujeres. (2)

Alrededor del 80% de todos los cánceres de seno son ER-positivos. Eso significa que las células cancerosas crecen en respuesta al estrógeno. Alrededor del 65% de estos también son PR-positivos los cuales crecen en respuesta a la progesterona. En aproximadamente el 20% de los cánceres de seno, las células producen demasiada proteína conocida como HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico 2). Estos cánceres tienden a ser agresivos y de rápido crecimiento. Para las mujeres con cánceres de seno HER2 positivos, se ha demostrado que el medicamento dirigido Trastuzumab reduce drásticamente el riesgo de que el cáncer recidive. (3)

El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 que se acopla en a la proteína HER2 y bloquea el receptor. Esto evita que las células se dividan y crezcan (4). La reacción de cada persona al tratamiento del cáncer es diferente, algunas personas tienen muy pocos efectos secundarios, mientras que otras pueden experimentar efectos secundarios más graves (5). Se ha evidenciado la existencia de efectos secundarios producidos por el uso del Trastuzumab, dentro de los cuales el efecto secundario más severo es la cardiotoxicidad (6–8). Entre otros efectos secundarios que se han logrado observar esta la infiltración pulmonar, fatiga, cefalea, diarrea, náuseas, artralgia, vómitos, entre otros (9). En casos de que se presente cardiotoxicidad se debe interrumpir el tratamiento y buscar otra alternativa viable para el tratamiento. (6,10). Dentro de los eventos cardiotóxicos agudos que más se da se ha visto un descenso asintomático de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en los pacientes pero que además puede provocar en menor parte insuficiencia cardiaca congestiva (11,12). Se ha utilizado

históricamente a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como un marcador predictivo para valorar la función sistólica y mantener un monitoreo clínico del paciente durante su tratamiento oncológico. Existen muchos métodos para la valoración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como por ejemplo el uso de ecocardiografía con y sin contraste, resonancia magnética cardíaca, ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple (MUGA). Además de valorar la FEVI se puede valorar la cardiotoxicidad por medio de otras técnicas como strain basal bidimensional y la medición de troponinas. (13)

OBJETIVOS

Objetivo General: Evaluar la relación entre el uso de Trastuzumab y la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con Cáncer de Mama HER2 Positivo en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo de enero del 2016 hasta junio 2019 realizando una recolección de información mediante el uso de base de datos.

Objetivos específicos:

- Clasificar la población de estudio en base a los factores de riesgo presentados para disminución de la FEVI.
- Identificar la relación de reducción de la FEVI en conjunto con la radioterapia en pacientes tratados con Trastuzumab.
- Indicar la prevalencia histológica de Carcinoma Ductal Infiltrante de Mama en pacientes HER 2 Positivo.

HIPÓTESIS

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se ve afectada como consecuencia del uso de Trastuzumab en pacientes con Cáncer de Mama HER 2 Positivo.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1: CÁNCER DE MAMA

DEFINICIÓN

El cáncer de mama resulta de la proliferación descontrolada de las células del epitelio glandular formando una masa denominada tumor, el cual puede ser benigno llegando a crecer, pero no a diseminarse o maligno creciendo e invadiendo tejidos circundantes o áreas distantes del cuerpo. (14)

EPIDEMIOLOGÍA

En el país, según los datos presentados por el Globocan del 2018, la incidencia del cáncer de mama representa el 18.2% por cada 100.000 mujeres, además el más frecuente en mujeres de la ciudad de Guayaquil. (15) (16). Durante los años 2016 y 2017, la tasa de mortalidad en menores de 75 años llegó a ser de 6,22 % y 5,85% respectivamente por cada 100.000 mujeres presentando tendencia al incremento anual en mujeres de 60 – 74 años. (16) Ocupando el décimo segundo lugar de muertes femeninas. (17)

FACTORES DE RIESGO

No se ha identificado la etiología, pero se reconocen múltiples factores de riesgo asociados a esta patología:

- El índice de casos aumenta con la edad y la mayoría se diagnostica después de los 50 años. (18)
- Alteraciones genéticas en BRCA-1 y BRCA-2 representan el 5-10% de los casos. (19)
- Antecedentes personales de cáncer de mama aumenta el riesgo de padecer un nuevo cáncer en la otra mama. (19)
- Historia familiar de cáncer en familiares de primer grado. (14)
- Densidad mamaria elevada en mamografías. (14)
- Menarquia precoz y Menopausia Tardía. (14)
- Nuliparidad y Embarazo Tardío. (14)

- Tratamiento hormonal sustitutivo y la combinación de estrógeno con progesterona postmenopausia aumentan el riesgo de cáncer de mama.
- Exposición a radiación ionizante a temprana edad. (19)
- El consumo de alcohol aumenta el riesgo del 7-10% por cada 10g por día en promedio. (19)
- Obesidad y aumento de peso postmenopausia. (16)

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Es variable en cada persona, puede llegar a presentarse sin ningún signo o síntoma y se puede descubrir a través de una mamografía de rutina.

Los signos más frecuentes:

- Masa o bulto de reciente aparición en la mama o la axila. (14)
- Enrojecimiento, retracción de la piel de la mama. (18)
- Secreción anómala del pezón. (14)
- Hinchazón del brazo. (14)

TIPOS DE CÁNCER DE MAMA

De acuerdo con el lugar:

IN SITU

- Carcinoma Ductal In situ: Del 70-80% de los casos. (19)
Puede o no progresar a cáncer invasivo. (19)
- Carcinoma Lobulillar in situ: Del 5 al 10% de los casos. (19)
Representar un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer invasivo. (19)
- Otros menos frecuentes como el medular, papilar, mucinoso. (19)

INFILTRANTE

El 80% del cáncer de mama son de este tipo, donde han penetrado las paredes de los conductos y lóbulos y se han diseminado al tejido circundante de la mama. (19)

Carcinoma Ductal Infiltrante, Carcinoma Lobulillar Infiltrante, Tubular, Mucinoso, entre otros.

De acuerdo con la caracterización molecular:

Se identifican utilizando marcadores biológicos determinando la expresión de receptores hormonales – HR (estrógenos y progesterona) y también los niveles excesivos del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). (19)

Los cuatros subtipos:

Luminal A (HR+/HER2-): De crecimiento lento y menos agresivo por lo que se encuentran asociados a pronóstico favorable. Sensibles a la terapia anti hormonal. (19)

Luminal B (HR+/HER2+): Altamente positivo para Ki67 y se asocia con peor supervivencia que el Luminal A. (19)

HER2 (HR-/HER2+): De crecimiento agresivo y se asocia con peor pronóstico en relación a los de tipo hormonal. Sin embargo, el uso de la terapia especificado ha brindado buenos resultados. (19) De acuerdo con los resultados de inmunohistoquímica se considera negativo con resultados de 0 a 1+, equivoco: 2+ y positivo para HER2: 3+.

Triple Negativo (HR-/HER2-): Asociado a peor pronóstico a corto plazo. (19)

EXÁMENES DE DETECCIÓN

Mamografía:

El uso de la mamografía ha resultado importante en el diagnóstico temprano de cáncer de mama, favoreciendo las opciones terapéuticas y llegando a reducir en un 20% la mortalidad por esta patología. (19)

Según la Sociedad Americana del Cáncer recomienda que entre los 40 a 44 años las mujeres tienen la opción de realizarse una mamografía anual, de 45 a 54 años se debería realizar de manera anual y de 55 o mayores podría ser bianual o continuar de manera anual. A veces la mamografía conduce a

exámenes complementarios en ausencia de cáncer arrojando falsos positivos.
(19)

El Sistema BI-RADS permite clasificar, estandarizar y categorizar las lesiones identificadas en las mamografías estableciendo el grado de sospecha y la conducta a seguir. (20)

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE BI-RADS MAMOGRÁFICO. (20)

	Lesión detectada	Conducta	Riesgo de Cáncer
CATEGORÍA 0	Poco concluyente.	Imágenes adicionales. Exámenes anteriores.	-
CATEGORÍA 1	Estudio negativo.	Mantener seguimiento anual.	0%
CATEGORÍA 2	Ganglio linfático intramamario. Fibroadenoma hialinizado. Calcificaciones benignas.	Mantener seguimiento anual.	0%
CATEGORÍA 3	Nódulos bien circunscritos. Asimetrías focales. Microcalcificaciones puntiformes o redondeadas.	Seguimiento estricto 6-12-18-36 meses.	<2%

CATEGORÍA 4 4A BAJA SOSPECHA MALIGNIDAD 4B MEDIA SOSPECHA 4C ALTA SOSPECHA	Nódulos de contornos mal definidos. Microcalcificaciones pleomórficas.	BIOPSIA.	2-10% 10-50% 50-95%
CATEGORIA 5	Nódulos estrellados. Microcalcificaciones vermiculares.	BIOPSIA.	>95%
CATEGORIA 6	Malignidad comprobada.	Tratamiento adecuado.	Diagnóstico establecido.

Fuente: Revista Médica Sinergia ISSN 2215-4523 Vol.2 Num: 1 Enero 2018
pp:8 – 12. (20)

Autoexamen de mama:

Se recomienda la autoexploración de las mamas y reportar al médico cualquier anomalía. (19)

Otras modalidades de detección:

Ecografía: Utilizada para estimar el diagnóstico de masas palpables o hallazgos anormales en la mamografía. En el estudio J-START resultó que la mamografía en adición con la ecografía aumenta la detección de cáncer de mama. (21)

Favorece la valoración de lesiones quísticas o sólidas, además del hallazgo que la mamografía no logra identificar principalmente en mamas densas. (20)

IRM: Está indicada para la evaluación de tumoraciones palpables postquirúrgica o postradioterapia, detección de cáncer de mama desapercibido por mamografía y ecografía en pacientes con metástasis ganglionar axilar. (21)

Se promovieron para detectar cáncer de mama en mujeres de alto riesgo de presentar cáncer por mutaciones BRCA 1 -2, antecedentes familiares de cáncer de mama y síndromes genéticos. (21)

El diagnóstico decisivo de esta patología se hace por confirmación anatomopatológica a través de la biopsia obtenida a través de la metodología trucut, escisional o mastectomía. (22)

ESTADIFICACIÓN

The American Joint Commite on Cancer a través de la Clasificación TNM basado en el tumor, ganglios linfáticos y metástasis, además permite determinar la etapa clínica y patológica definiendo los diferentes estadios del cáncer de mama. (22)

- Etapa patológica: Se determina a través de la muestra obtenida tras la cirugía siendo de aporte para conocer la extensión de la enfermedad y poder establecer pronóstico. (22)
- Etapa clínica: Si no se encuentra indicada la cirugía se opta esta opción basado en los resultados obtenidos del examen semiológico, biopsia e imágenes. (22)

TABLA 2. DEFINICIONES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE TUMOR PRIMARIO. (23)

Categoría T	Criterios T
Tx	Tumor primario no evaluable. (23)
T0	Sin indicios de tumor primario. (23)
Tis	CDIS. (23)
T1	Tumor que mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión. (23)
T1mi	Tumor que mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión. (23)
T1a	Tumor que mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión. (23)

T1b	Tumor que mide >5mm, ≤10 mm en su mayor dimensión. (23)
T1c	Tumor que mide >10 mm, ≤ 20 mm en su mayor dimensión. (23)
T2	Tumor que mide >20 mm, ≤50 mm en su mayor dimensión. (23)
T3	Tumor que mide >50mm en su mayor dimensión. (23)
T4	Tumor de cualquier dimensión con diseminación directa a la pared torácica o a la piel. (23)
T4a	Tumor con diseminación a la pared torácica. (23)
T4b	Ulceración, nódulos satélites macroscópicos ipsilaterales o edema en la piel. (23)
T4c	T4a + T4b. (23)
T4d	Carcinoma inflamatorio. (23)

FUENTE: Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, pp. 4-96. (23)

TABLA 3. DEFINICIONES CLÍNICAS DE GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (cN). (23)

Categoría cN	Criterios cN
cNX	Ganglios linfáticos no evaluables. (23)
cN0	Sin metástasis en ganglios regionales. (23)
cN1	Metástasis en uno o más ganglios axilares móviles ipsilaterales de nivel I o II. (23)
cN1mi	Micrometástasis. (23)
cN2	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales de nivel I o II que están fijos o metástasis en

	ganglios mamarios internos ipsilaterales. (23)
cN2a	Metástasis en ganglios mamarios ipsilaterales de nivel I o II adheridos entre sí o a otras estructuras. (23)
cN2b	Metástasis en un solo ganglio mamario interno ipsilateral. (23)
cN3	Metástasis en 1 o más ganglios supraclaviculares, infraclaviculares, mamarios internos ipsilaterales con o sin compromiso axilar. (23)
cN3a	Metástasis en 1 o más ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales. (23)
cN3b	Metástasis en 1 o más ganglios mamarios internos o axilares ipsilaterales. (23)
cN3c	Metástasis en 1 o más ganglios supraclaviculares ipsilaterales. (23)

FUENTE: Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, pp. 4-96. (23)

TABLA 4. DEFINICIONES PATOLÓGICAS DE GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (pN). (23)

Categoría pN	Criterios pN
pNX	Ganglios regionales no evaluables. (23)
pN0	Sin metástasis en ganglios regionales o sólo se identificaron células tumorales aisladas. (23)
pN0(i+)	Sólo se identificaron ITC en uno o más ganglios regionales. (23)
pN0(mol+)	Resultados positivos en la prueba RCP-RT. (23)

pN1	Micrometástasis o metástasis en 1-3 ganglios axilares, acompañados o no de micro o macro metástasis en ganglios mamarios internos detectados por biopsia. (23)
pN1mi	Micrometástasis. (23)
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios axilares. (23)
pN1b	Metástasis en uno o más ganglios mamarios ipsilaterales. (23)
pN1c	pN1a+pN1b. (23)
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios axilares o metástasis en ganglios mamarios internos ipsilaterales sin metástasis axilar. (23)
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios axilares. (23)
pN2b	Metástasis en ganglios mamarios internos detectados en la evaluación clínica. (23)
pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios axilares o metástasis en ganglios infraclaviculares o supraclaviculares o mamarios internos ipsilaterales. (23)
pN3a	Metástasis en ≥ 10 ganglios axilares o metástasis en ganglios infraclaviculares. (23)
pN3b	pN1 o pN2a acompañados de cN2b. (23)
pN3c	Metástasis en ganglios ipsilaterales supraclaviculares. (23)

FUENTE: Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, pp. 4-96. (23)

TABLA 5. DEFINICIÓN DE METÁSTASIS A DISTANCIA (M). (23)

Categoría M	Criterios M
--------------------	--------------------

M0	Sin indicios clínicos o radiológicos de metástasis a distancia. (23)
cM0(i+)	Sin indicios M0, pero en evaluación microscópica o molecular se detectan células tumorales <0.2mm en sangre, médula o ganglios no regionales. (23)
cM1	Metástasis detectada por evaluación clínica o radiología. (23)
pM1	Cualquier metástasis en órganos distantes confirmadas en pruebas histológicas, o cualquier metástasis en ganglios no regionales que mide >0.2mm. (23)

FUENTE: Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, pp. 4-96. (23)

TABLA 6. DEFINICIÓN DE GRADO HISTOLÓGICO. (23)

G	Definición de G
GX	Grado no evaluable. (23)
G1	Grado histológico combinado bajo (favorable), puntaje SBR de 3-5 puntos. (23)
G2	Grado histológico combinado intermedio (moderadamente favorable), puntaje SBR de 6-7 puntos. (23)
G3	Grado histológico combinado alto (desfavorable), puntaje SBR de 8-9 puntos. (23)

FUENTE: Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, pp. 4-96. (23)

TABLA 7. DEFINICIONES DE GRUPOS DE ESTADÍO ANATÓMICO. (23)

ESTADÍO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1´	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	N0,N1,N1mi,N2,N3	M1

FUENTE: Adaptado de AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, pp. 4-96. (23)

TRATAMIENTO

Luego de realizado la correcta estadificación basada en la clasificación TNM de la AJCC, permitirá seleccionar la mejor opción terapéutica, tasar el pronóstico individual y comparar resultados. (24) Se dispone de factores pronósticos que prevén que pacientes tienden a recaer o morir los cuales tenemos:

- Tamaño tumoral. (24)
- Afectación ganglionar. (24)

- Grado y Tipo Histológico. (24)
- Invasión Vascular. (24)
- Índice de Proliferación. (24)
- HER2. (24)
- Receptores Hormonales. (24)

Los factores predictores incluyen al HER2 y los receptores hormonales que indican la posible respuesta al tratamiento de manera eficaz y con pocos efectos secundarios. (24) De igual manera no son fidedigno estos factores ya que pacientes con criterios favorables terminan recidivando o quienes tienen criterios desfavorables no lo hacen. (24)

El tratamiento se fundamenta en la combinación de cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia de acuerdo las características ya descritas. (24)

Se distinguen 2 tipos de tratamiento:

ENFERMEDAD LOCALIZADA

Se incluye la cirugía y radioterapia sobre la mama y cadenas ganglionares, pero también se ayudan de tratamiento sistémico. (24)

Cirugía:

Ha ido evolucionando al punto de sólo llegar a realizarse cirugía conservadora y de ganglio centinela, también existe evidencia que junto con la radioterapia se consigue la misma supervivencia que la mastectomía. (24)

Radioterapia:

Su indicación tras cirugía conservadora es estándar, el esquema utilizado es de 46-50 Gy en fracciones de 2Gy de 4.5 a 5.5 semanas; posterior a la mastectomía puede estar indicada de manera complementaria en tumores de >5cm, con infiltración de la piel, tórax o en tumores inflamatorios. (24)

Quimioterapia:

- **Adyuvante:** Basados en los datos del metaanálisis Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group esta terapia informa la disminución en las tasas de recurrencia y muerte en menores de 70 años; además de la superioridad de las Antraciclinas frente a la ciclofosfamida, metotrexato pero es preferible no utilizarlas en mayores de 65 años, en hipertensión arterial, cardiopatías por su cardiotoxicidad. (24)
- **Neoadyuvante:** Permite evaluar las respuestas patológicas correlacionando los datos de supervivencia libre de enfermedad, mejora la identificación de factores pronósticos y predictores de respuesta y asciende el número de cirugías conservadoras. (24)

Hormonoterapia

Forma parte del primer tratamiento frente a receptores hormono dependientes en concreto. Su mecanismo de acción se basa en:

- Supresión ovárica en premenopáusicas y con inhibidores de la aromatasas en menopáusicas. (22)
- Bloqueo de los estrógenos a su respectivo receptor. (22)
- Agentes antiestrogénos puros. (24)

En la mujer premenopáusica el tratamiento estándar es el tamoxifeno a dosis de 20 mg por 5 años con RE+, reduce la mortalidad y recidiva en menores de 50 años, además de favorecer a nivel óseo y cardiovascular; pero incrementa el riesgo de cáncer de endometrio y alteraciones tromboembólicas. (24)

En la mujer menopáusica destaca el uso de inhibidores de la aromatasas, pero dentro de sus efectos secundarios tenemos la osteoporosis aumentando el riesgo de fracturas. (24)

Trastuzumab:

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al receptor HER2, se evidencian datos de pacientes que recibieron tratamiento por un año con este fármaco mostrando mejoría de supervivencia libre de enfermedad. (24) Además, muestra datos bajos de cardiotoxicidad, reversible no acumulativa a diferencia de las Antraciclinas. (24)

ENFERMEDAD AVANZADA

El tratamiento es paliativo, individualizado dependiente de las características del paciente y el comportamiento del tumor. (24)

Quimioterapia:

Se prefiere el uso de la monoterapia secuencial frente a la combinada por motivos de evitar la toxicidad, los fármacos utilizados son los taxanos y las Antraciclinas. (24)

Hormonoterapia:

Considerada de elección en pacientes oligosintomáticas y con tumores hormono sensibles. (24)

Tratamientos locales:

- **Cirugía del tumor primario:** La mastectomía debe ser valorada en pacientes con tumores ulcerados, con carácter paliativo. (24)

Radioterapia:

De carácter paliativo con intención antiálgica. (24)

SEGUIMIENTO

Se debe realizar cada 4- 6 meses los primeros cinco años luego de forma anual incluyendo correctos datos semiológicos acompañado de mamografía restante y de la mama contralateral, se debe consultar periódicamente e informar novedades tras el uso de la medicación por los principales efectos

secundarios específicos sean cardiotoxicos, disminución de la densidad ósea entre otras. (1)

CAPITULO 2: TRASTUZUMAB

DEFINICIÓN

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2). Se obtiene a través de una línea celular de ovario de hámster chino, conseguida a través de la ingeniería genética. (10)

FARMACOCINÉTICA

Estudios sobre la farmacocinética preclínicos del Trastuzumab ha demostrado una excreción sérica lenta de <0.7 ml/kg/hora y además una vida media terminal larga menos de una semana. Se ha establecido que una concentración sérica entre 10-20 mg/ml era necesaria para poder obtener una respuesta terapéutica. Se ha evidenciado un incremento de la vida media y una disminución de la eliminación mientras más alto era el nivel de dosis. (4,10)

FARMACODINAMIA

Se ha evidenciado una notable inhibición del crecimiento de los tumores de mama e inclusive erradicar los tumores bien establecidos. Se ha sugerido que existen mecanismos principales como lo son:

- Antagonismo de las propiedades constitutivas de señalización del crecimiento de la red de HER2. (4,10)
- Rapidez de la internalización y la degradación de los receptores de proteína HER2. (4,10)
- Atacando y erradicando células tumorales diana mediante el reclutamiento de células inmunes por medio de citotoxicidad mediada por células dependientes del anticuerpo. (4,10)
- Regulando la baja del factor de crecimiento endotelial vascular y además otros factores angiogénicos. (4,10)

INDICACIONES

El Trastuzumab está indicado en:

- Cáncer de mama precoz HER2 positivo. (10)

- Cáncer de mama metastásico HER2 positivo. (10)
- Cáncer de estómago metastásico. (10)

EFECTOS ADVERSOS

Se ha establecido que el efecto más severo por el uso de Trastuzumab es la cardiotoxicidad. Además de la cardiotoxicidad se ha evidenciado otros efectos como la infiltración pulmonar, fatiga, cefalea, diarrea, artralgia, pirosis, nasofaringitis, náuseas, tos, vómito y edema y así otros más. En casos en que se presenten efectos adversos graves como la cardiotoxicidad que puede llegar a desarrollar insuficiencia cardíaca se debe interrumpir el tratamiento y buscar otra línea de tratamiento. (6,9)

CARDIOTOXICIDAD

Se define como cardiotoxicidad a la toxicidad que compromete al corazón ya sea de forma directa o indirecta. De forma directa se refiere al daño causado en la estructura del corazón y de forma indirecta mediante los estados trombogénicos y alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo. (6,8)

De acuerdo con el tiempo, se puede clasificar el daño miocárdico en:

- Agudo o subagudo: cuando se presentan desde el inicio o hasta dos semanas luego del tratamiento haya terminado. (6)
- Crónico: cuando se presenta la toxicidad un año luego de completar el tratamiento. (6)

Existen diferentes tipos de cardiotoxicidad de acuerdo con su mecanismo de acción de los agentes antineoplásicos. Se pueden clasificar de dos tipos:

- Tipo I: Mecanismo cardiotóxico similar a las Antraciclinas. La toxicidad cardíaca va a depender de la dosis y es causante de un daño en el corazón de manera irreversible. (6)
- Tipo II: Mecanismo cardiotóxico similar al Trastuzumab. Consiste en un daño en el corazón de manera reversible que permite tener una recuperación de la funcionalidad. Esto es posible gracias a que no existen cambios ultraestructurales en los miocitos. (6)

Agentes Tipo I – Efecto Antraciclinas

Son medicamentos usados para el tratamiento de neoplasias como: los sarcomas, linfomas, leucemias y cáncer de mama. Se puede presentar de forma aguda o crónica, de forma aguda será independiente de la dosis y de manera transitoria relacionado con la hipersensibilidad tipo 1, en cambio de manera crónica será dependiente de la dosis acumulada. (6–8)

Agentes Tipo II – Efecto Trastuzumab

El Trastuzumab es uno de los agentes biológicos principales relacionados a la cardiotoxicidad usado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, uniéndose al dominio extracelular del HER2 internalizándolo. Este factor de crecimiento epidérmico es un receptor tirosin quinasa transmembrana que funciona como protooncogén y relacionándose con la regulación del crecimiento celular, se sabe sobre expresar en el 25% del cáncer de mama y asociándose a un mal pronóstico; se asocia en el corazón con la neuregulina que es un ligando peptídico de HER3 y HER4 el cual al acoplarse con HER4 logra una heterodimerización con HER2 con subsecuente fosforilación y activa varias vías de señalización que incrementan: el acoplamiento mecánico, el contacto celular y promueve la sobrevida y la función contráctil, que son indispensables para el desarrollo y la supervivencia de los miocitos. (6–8)

Cardiotoxicidad en relación con la FEVI

Según el comité de evaluación y revisión cardiaca (Cardiac Review and Evaluation Committee) estableció que se considera cardiotoxicidad si se presenta condiciones como la disminución de menos del 5% de la FE con valores menores a 55% con síntomas o signos de insuficiencia cardiaca o si existe disminución de menos del 10% de la FE con valores menores a 55% sin presentar síntomas o signos en pacientes que recibieron tratamientos oncológicos. (25)

Es considerado un factor de riesgo para presentar falla cardiaca tener una FEVI menor al 54%. Por este motivo se recomienda antes de empezar con el uso de Trastuzumab: (8)

- Con ecografía 3D o 2D tener una FEVI basal. (8)
- Por ecocardiografía de rastreo de moteado o Speckle Tracking evaluar el Strain Longitudinal Global (SLG). (8)
- Medir la Troponina I. (8)

Tener en cuenta que:

Remitir a Cardiología si:	Seguimiento cada 3 meses durante el tratamiento si:
Presenta FEVI menor al 53%. (8)	Presenta FEVI mayor al 53%. (8)
La SLG es menor del límite inferior normal. (8)	La SLG es mayor del límite inferior normal. (8)
Troponina +. (8)	Troponina -. (8)

La ecocardiografía define como disfunción cardiaca por toxicidad a una caída del 10% a una FEVI menos del 53% en estadios subclínicos, pero que sin embargo estos cambios suelen presentarse de manera sutil y detectados en etapas tardías a pesar de ser el método de elección para la evaluación de pacientes oncológicos usando Trastuzumab. Es por esto por lo que se ha visto otros métodos de evaluación como es el caso del rastreo de moteado (Speckle Tracking) por ecocardiografía el cual permite identificar daños al miocardio en etapas tempranas debido a que es altamente sensible de la función cardiaca. Otro método que sirve para evaluar la cardiotoxicidad es la detección de troponinas ya que detectan la isquemia celular en etapas tempranas logrando ayudar a predecir la morbilidad y la mortalidad subclínica y clínica, pero a pesar de eso su uso es limitado por el requerimiento de controles seriados. (8)

Técnicas para la valoración cardiotóxica

Ecocardiograma bidimensional: Técnica no invasiva evitando el uso de radiación. Dentro de los datos que nos aporta esta la FEVI, función diastólica

y valvular, la morfología del corazón y las dimensiones de las cámaras cardiacas. (13)

Ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple: Existe exposición a la radiación y la información de la función diastólica y la estructura del corazón es limitada. Pero en la valoración de la FEVI existe una menor variabilidad entre los observadores y no usa modelización geométrica. (13)

Resonancia magnética cardiaca: La RMC se usa como referencia para valorar la FEVI, los volúmenes y la masa cardiaca a pesar de esto su uso es limitado por su baja disponibilidad y alto costo. (13)

Ecocardiografía con contraste: A diferencia de la ecocardiografía sin contraste, la ecocardiografía con contraste disminuye las variabilidades entre los observadores con respecto a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo que es medido de acuerdo con los patrones establecidos. (13)

Ecocardiografía tridimensional: Es una técnica rápida, reproducible y exacta para la valoración del volumen del ventrículo izquierdo y para calcular la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. (13)

Strain basal bidimensional: Esta técnica se encarga de medir la función del eje longitudinal global a través de imágenes de escala de grises siendo una técnica automática y cuantitativa. Por medio de fotograma a fotograma se valora la deformación tisular longitudinal por medio de la técnica speckle tracking viendo todo el ciclo cardiaco. (13)

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio de corte retrospectivo, observacional y analítico. Los datos se extrajeron de las historias clínicas en el sistema clínico AS400 del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, periodo enero 2016 a junio 2019. La base de datos y el análisis se realizaron en el programa SPSS v25.0.

POBLACIÓN

Se incluyó un total de 150 pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo enero 2016 a junio 2019 que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama HER2+.
- Pacientes con medición del FEVI previo al tratamiento con Trastuzumab y posterior al mismo.
- Pacientes con edad mayor a 18 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que fallecen durante estancia hospitalaria.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia previo al tratamiento con Trastuzumab.

VARIABLES

Se utilizó como variables demográficas la edad. Se emplearon como variables clínico/analíticas los antecedentes personales, la histología del tumor y los ciclos y tiempo de tratamiento con Antraciclinas, Trastuzumab y radioterapia. En el Anexo 1 se encuentra la tabla de operacionalización de las variables.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas de distribución normal se reportaron con la media \pm desviación estándar, las variables cuantitativas de distribución no paramétrica con mediana \pm rango intercuartil y las cualitativas con frecuencia y porcentaje.

En primera instancia se evaluó la normalidad de la FEVI previo al tratamiento con Trastuzumab y la FEVI posterior al mismo (ver tabla 2). Se continúa un análisis de comparación de medias, el cual dependía de la distribución de normalidad de las variables. Con esto se tiene se empleó el test T de prueba pareada para establecer si existe una significancia entre la FEVI previa y la posterior al tratamiento con Trastuzumab. Posteriormente, para medir el grado de tendencia del resto de variables sobre la FEVI se empleó el test de Mann-Whitney U, en caso de variables cualitativas, y correlación de Pearson, para variables cuantitativas paramétricas o no paramétricas respectivamente. Para las pruebas se empleó un nivel de confianza del 95% con un valor crítico de 0.05.

Finalmente, para medir el grado en el que las covariables afectan al FEVI, se empleó una prueba de ANCOVA para cada covariable, tendiendo un nivel de confianza del 95% con un valor crítico de 0.05.

RESULTADOS

TABLA 1. Resultados descriptivos

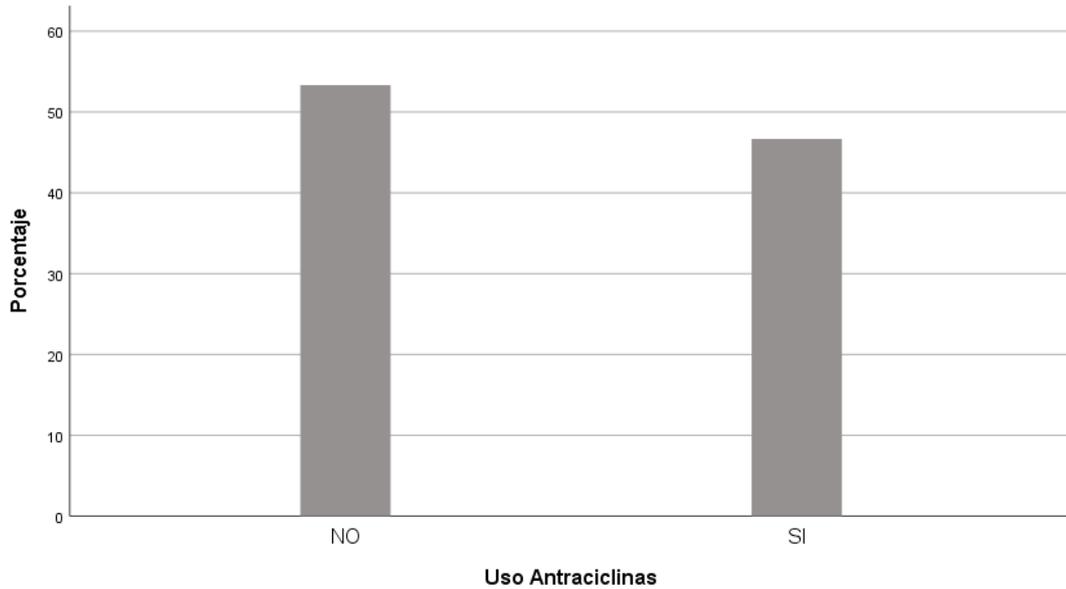
Variable	Valor
Edad (años)	60.92 ± 11.29
Antecedentes personales	
HTA (n, %)	9 (6.00%)
DM2 (n, %)	31 (20.70%)
Hipotiroidismo (n, %)	2 (1.3%)
HTA + DM2 (n, %)	2 (1.3%)
No refiere (n, %)	106 (70.70%)
Grado Histológico	
GI (n, %)	34 (22.70%)
GII (n, %)	110 (73.30%)
GIII (n, %)	6 (4%)
Radioterapia durante tratamiento con Trastuzumab (n, %)	7 (4.70%)
Ciclos previos al tratamiento con Trastuzumab de Antraciclinas (n)	2.43 ± 2.70
Tiempo de tratamiento con Antraciclinas (días)	56.66 ± 74.23
Ciclos de Trastuzumab (n)	18 (9 – 21)
Tiempo de tratamiento con Trastuzumab (días)	501.99 ± 117.28
Pérdida de FEVI	0.03 ± 0.03

Las variables cualitativas están expresadas como porcentaje; las variables continuas de distribución normal como media \pm desviación estándar y las de distribución no paramétrica como mediana (rango intercuartil). Fuente: Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo periodo enero 2016 – junio 2019. Autores: Tierra Carlos. Calero Alfredo.

Se incluyó un total un total de 150 pacientes con Cáncer de Mama HER2+ atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo de enero del 2016 a junio del 2019. Las características descriptivas de las variables estudiadas se encuentran descritas en la tabla 1. De las pacientes atendidas se obtuvo una edad poblacional media de 60.92 años. De los antecedentes patológicos personales se obtuvo que la mayor parte no presentó alguna comorbilidad (70.70%). Siguiendo, las dos principales comorbilidades obtenidas en la población de estudio fueron diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, 20.70% y 6.00% respectivamente.

En cuanto al análisis histopatológico, el grado con mayor frecuencia encontrado fue del tipo GII, en un 73.30% de la población, siguiéndole el tipo GI y el GIII, en 22.70% y 4% de la población respectivamente. En cuanto a la modalidad de tratamiento, se obtuvo datos acerca de tratamientos previos al uso de Trastuzumab, entre los que se tomó en consideración los pacientes que recibieron radioterapia durante el tratamiento de Trastuzumab y los que recibieron terapia con Antraciclinas previo a la administración de Trastuzumab. De los primeros, se obtuvo que únicamente el 4.70% de los pacientes recibieron radioterapia (tabla 1), mientras que un total de 80 pacientes, correspondiente al 53.30% de la población, no recibieron tratamiento previo con Antraciclinas (ver gráfico 1).

Gráfico 1. Frecuencia de tratamiento con Antraciclinas



De manera, se recolectó la cantidad de ciclos y la duración del tratamiento de tanto Antraciclinas como de Trastuzumab. Con el primero, se encontró que en promedio la población de estudio tuvo 2.43 ciclos con 56.66 días de duración del tratamiento. Para el Trastuzumab, los números aumentaron, con al menos el 50% de la población habiendo recibido 18 ciclos de tratamiento con una duración media de 501.99 días. Finalmente se obtuvo que el porcentaje de pérdida de FEVI de los pacientes, posterior al tratamiento con Trastuzumab, fue en promedio de 3% (tabla 1).

Se estudió la FEVI de la población previo al tratamiento con Trastuzumab y posterior al mismo. Se obtuvo que tanto la FEVI antes como la posterior a Trastuzumab son paramétricas (ver anexo 2). Con esto se dio que la FEVI de los pacientes disminuye significativamente posterior al tratamiento con Trastuzumab, $t(149) = 13.33$, $p = 0.00$ (ver tabla 2).

TABLA 2. Prueba t para FEVI previo al tratamiento con Trastuzumab y posterior al mismo

	FEVI antes	FEVI posterior	<i>t</i>	<i>p</i>
Media	67.81	64.08	13.33	0.00

A pesar que existe un descenso significativo de la FEVI posterior al uso de Trastuzumab, se pudo encontrar que la población que usó radioterapia tiene mayor tendencia a mayor pérdida del FEVI. De igual forma, se encontró que a mayor tiempo de tratamiento con Trastuzumab y mayor edad de los pacientes se tiende a mayor pérdida de FEVI. Sin embargo, los ciclos de Antraciclinas y el tiempo del mismo junto a los ciclos de Trastuzumab no presentan una tendencia significativa a cambiar la FEVI de los pacientes (ver tabla 3 y tabla 4).

TABLA 3. Test de Mann Whitney U para disminución del FEVI

	SI	NO	<i>p</i>
Radioterapia (rango promedio)	128.57	72.90	0.000

TABLA 4. Correlación de Pearson para disminución de FEVI

Variable	R²	P
Edad	0.20	0.01
Ciclos de Antraciclinas	-0.04	0.59
Tiempo de tratamiento de Antraciclinas	-0.04	0.57
Ciclos de Trastuzumab	0.09	0.24
Tiempo de Trastuzumab	-0.17	0.04

Una vez controlado para covariables, se pudo obtener que la duración del tiempo de Trastuzumab y la edad no generan cambios en el porcentaje de pérdida del FEVI. Caso contrario con el uso de radioterapia que, si terminó conllevando a una disminución significativa del FEVI controlando para la edad y el tiempo de Trastuzumab, $R^2= 11.9$; $p= 0.000$ (ver tabla 5).

TABLA 5. ANCOVA para disminución de FEVI

Variable	R²	P
Edad	73.9	0.140
Tiempo de Trastuzumab	31.3	0.489
Uso de radioterapia	11.9	0.000

DISCUSIÓN

Existe varia evidencia que establece una clara relación entre la disminución del FEVI posterior al tratamiento con Trastuzumab, ya sea como efecto propio del Trastuzumab (26), o como efecto conjunto al uso de Antraciclinas (27, 28). A pesar de ser un tema extensamente revisado, dentro de Latinoamérica se encuentran pocos estudios que corroboren esto (29), en Ecuador no se han realizado estudios sobre el tema.

Como mayor aporte, este estudio pudo demostrar que existe una tendencia estadísticamente significativa de presentar disminución del FEVI en pacientes en tratamiento con Trastuzumab ($t(149) = 13.33$, $p = 0.000$), con una disminución media del 3% (ver Tabla 1). Esta tendencia a la reducción del FEVI concuerda con lo expuesto por Jacquinet et al, con una población examinada de mil seiscientos noventa y ocho en donde se pudo observar una disminución media de la FEVI de un 10% (30).

Otro dato de interés obtenido en nuestro estudio fue que el tratamiento con radioterapia durante el uso de Trastuzumab influye en la reducción final del FEVI de los pacientes ($R^2 = 11.9$; $p = 0.000$). Sayan M et al (31) pudo obtener resultados diferentes a los de nuestro estudio, encontrando que no existió una diferencia de media significativa entre los pacientes que desarrollaron disminución del FEVI y los que no lo hicieron posterior al tratamiento concomitante, con una $p = 0.354$. Resultados similares a los obtenidos por Sayan M et al fueron replicados por Essadi I et al (32) y Bonzano E (33) con 41 y 15 pacientes respectivamente. Esto muestra una tendencia que a que mayor población de estudio se puede encontrar que los efectos concomitantes de radioterapia y Trastuzumab si generan un impacto significativo en el FEVI, con lo que se plantean realizar estudios con una mayor densidad poblacional para corroborarlo.

Finalmente, lo que más sorprendió fue que los resultados de nuestro estudio mostraron que el uso de Antraciclinas, tanto sus ciclos como el tiempo de duración del tratamiento no se asociaron significativamente a una FEVI

reducida. Prashar M et al (34) reportaron resultados diferentes a los nuestros, teniendo como posible explicación en primera instancia la reducida población en comparación con la nuestra (45 vs 150) y al hecho que el estudio de Prashar M et al empleó de manera concomitante el tratamiento con Antraciclinas y Trastuzumab, no así el nuestro en el que se empleó primero Antraciclinas y posterior Trastuzumab. En contraste, Goel S et al (35) obtuvo resultados similares a los nuestros, con una población mayor a la usada en este estudio (217 pacientes) y con una metodología similar examinando a los pacientes que recibieron Antraciclinas previo al uso de Trastuzumab. Estos resultados ponen en manifiesto dos cosas. En primera instancia da a entender que podría existir un efecto sinérgico con el uso concomitante de Trastuzumab y Antraciclinas que desaparece con el uso previo de uno de los dos. En segundo lugar, entra la duda de si el efecto del uso de las Antraciclinas previamente al Trastuzumab de no reducir la FEVI, sólo ocurre de manera aguda como en el caso de nuestro estudio.

CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

De este estudio se pudo obtener que entre los pacientes que desarrollaron Cáncer de Mama HER2+, la edad promedio de los pacientes oscila alrededor de los 60 años y que el tipo histológico más común encontrado en esta población es el de tipo GII, siguiéndole el GI. De igual manera se pudo encontrar que la si bien al menos el 50% de la población no presentó ningún antecedente personal, los pacientes con carcinoma ductal infiltrante suelen asociar DM2 como comorbilidad principal. Se logró comprobar la hipótesis del estudio, teniendo que el uso de Trastuzumab se encuentra relacionado con la reducción del FEVI posterior al tratamiento ($t(149) = 13.33, p = 0.000$). Un dato importante es que de igual forma se pudo encontrar que el uso de radioterapia durante el tratamiento con Trastuzumab también reduce el FEVI de los pacientes con carcinoma ductal infiltrante de manera independiente ($R^2 = 11.9; p = 0.000$). Entre las recomendaciones sugeridas se establece que se debería evaluar en posteriores estudios ecuatorianos si la reducción de la FEVI, con el uso de Trastuzumab, se da crónicamente y si se da de manera parecida dependiendo de los grados histológicos o de los antecedentes de los pacientes. De igual manera, se recomienda que se pudiera emplear Antraciclinas previo al uso de Trastuzumab para que no exista un efecto sinérgico de cardiotoxicidad bajo supervisión médica. También se deberían realizar estudios para crear scores para el uso concomitante de radioterapia por el elevado riesgo de reducción de FEVI ($p = 0.000$; ver Tabla 5) al mismo tiempo que el llevar un seguimiento semestral de FEVI a los que se les imponga esta terapéutica conjunta. Así mismo se plantea que se debería realizar seguimiento a este tipo de pacientes en un tiempo de 5 a 10 años para evaluar efectos tardíos del tratamiento de Antraciclinas previo al uso de Trastuzumab.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valle-Solís AE., Miranda-Aguirre AP., Mora-Pérez J., Pineda-Juárez JA., Gallardo-Valencia LE., Santana L., et al. Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante inmunohistoquímica: Un estudio retrospectivo. *Gac Mexico*. 3 de abril de 2019;155(91):2041.
2. Salud.gov.ec. (2019). Cifras de Ecuador – Cáncer de Mama – Ministerio de Salud.
3. Ureña AM., Rosenkranz BM. Generalidades de cáncer de mama para médico general. 2018; 35:8.
4. Balduzzi S., Mantarro S., Guarneri V., Tagliabue L., Pistotti V., Moja L., et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. 2014;48.
5. Loibl S., Gianni L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet*. junio de 2017;389(10087):2415-29.
6. Gómez A., Rebollo E., Américo C., Janssen B., Pazos A., Castillo C., et al. Cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama. Serie de casos. 2019;8.
7. Hameau R., Gabrielli L., Garrido M., Guzmán AM., Retamal I., Vacarezza MJ., et al. Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos. Fundamentos para la implementación de equipos de Cardio-Oncología. *Rev Médica Chile*. enero de 2018;146(1):68-77.
8. Velásquez CA., González M., Berrouet MC., Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol*. marzo de 2016;23(2):104-11.
9. Cardona CMC. Efectos del Trastuzumab como Terapia Coadyuvante para Pacientes con Cáncer de Mama Her2-Positivo: Una Revisión Sistemática. *Arch Med*. 2017;13(3):5.
10. Garnock-Jones KP, Keating GM., Scott LJ. Trastuzumab: A Review of its Use as Adjuvant Treatment in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer. *Drugs*. enero de 2010;70(2):215-39.

11. Vicente C., Serrano N., Agustín MJ., Alonso V., Palomo P., Huarte R. Cardiotoxicidad asociada a trastuzumab en la práctica clínica asistencial. *Farm Hosp.* 1 de julio de 2009;33(4):202-7.
12. Camejo N., Schiavone A., Díaz M., Reborido N., Castillo C., Parma G, et al. Cardiotoxicidad inducida por Trastuzumab en pacientes uruguayas portadoras de cáncer de mama HER positivo. *Archivos de Medicina Interna.* noviembre de 2015;37(3):109-13.
13. Plana JC. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol.* 1 de mayo de 2011;64(5):409-15.
14. Cancer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 26 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
15. Censos IN de E y. El cáncer de mama en Ecuador [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/el-cancer-de-mama-en-ecuador/>
16. Vernaza IJJ. SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR – SOLCA Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”. :12.
17. Cifras de Ecuador – Cáncer de Mama – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/>
18. Información general cáncer de mama – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 28 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/cancer-de-mama/>
19. Street W. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. :44.
20. Aibar L., Santalla A., Criado MSL., González–Pérez I., Calderón MA., Gallo JL, et al. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 1 de julio de 2011;38(4):141-9.
21. Exámenes de detección del cáncer de seno (mama) (PDQ®)–Versión para profesionales de salud [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2013

- [citado 28 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/deteccion-seno-pdq>
22. Tratamiento del cáncer de seno (mama) en adultas (PDQ®)–Versión para profesionales de salud [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2020 [citado 28 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq>
23. Juan AD, Calera L, Gutiérrez L. Actualización del tratamiento del cáncer de mama. :12.
24. Gavila J., Seguí MÁ., Calvo L., López T., Alonso JJ., Farto M., et al. Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study. *Clin Transl Oncol.* enero de 2017;19(1):91-104.
25. Reynolds TD., Mohan V., Roy M., Manghat N., Adamali H., Gunawardena H. An unusual flare of anti-synthetase syndrome during concurrent trastuzumab therapy given for recurrent breast cancer. *Eur J Rheumatol.* 2017 Dec 19;4(4):278–80.
26. Thavendiranathan P., Amir E. Left Ventricular Dysfunction With Trastuzumab Therapy: Is Primary Prevention the Best Option? *JCO.* 2017 Mar 10;35(8):820–5.
27. Rossi M., Carioli G., Bonifazi M., Zambelli A., Franchi M., Moja L., et al. Trastuzumab for HER2+ metastatic breast cancer in clinical practice: Cardiotoxicity and overall survival. *European Journal of Cancer.* 2016 Jan; 52:41–9.
28. Gamba L., Murillo J., León W., Romero V. Pronóstico de cáncer de mama en mujeres con sobreexpresión del gen HER 2/neu en tratamiento con trastuzumab en monoterapia vs combinado con paclitaxel. Metaanálisis de ensayos clínicos y análisis de supervivencia. [Facultad de ciencias de la salud]: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A; 2016.
29. Jacquinot Q., Meneveau N., Chatot M., Bonnetain F., Degano B., Bouhaddi M., et al. A phase 2 randomized trial to evaluate the impact of a supervised exercise program on cardiotoxicity at 3 months in patients with HER2 overexpressing breast cancer undergoing adjuvant treatment by

- trastuzumab: design of the CARDAPAC study. *BMC Cancer*. 2017 Dec;17(1):425.
30. Sayan M., Abou Yehia Z., Gupta A., Toppmeyer D., Ohri N., Haffty BG. Acute Cardiotoxicity With Concurrent Trastuzumab and Hypofractionated Radiation Therapy in Breast Cancer Patients. *Front Oncol*. 2019 Oct 1; 9:970.
 31. Essadi I., Lalya I., Elomrani A., Khouchani M., Belbaraka R. Combination of Trastuzumab and Radiotherapy in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer: A Single Center Experience and Focus on the Cardiac Safety. *J Nucl Med Radiat Ther [Internet]*. 2018 [cited 2020 Mar 15];09(01).
 32. Bonzano E., Guenzi M., Corvò R. Cardiotoxicity Assessment After Different Adjuvant Hypofractionated Radiotherapy Concurrently Associated with Trastuzumab in Early Breast Cancer. *In Vivo*. 2018;32(4):879–82.
 33. Prashar M., Soneji D., Viswanath S., Singh S. Cardiotoxicity with sequential use of Anthracycline and Trastuzumab in carcinoma breast patients in a North Indian tertiary care centre. *J NTR Univ Health Sci* 2019; 8:83-8.
 34. Goel S., Liu J., Guo H., Barry W., Bell R., Murray B., et al. Decline in Left Ventricular Ejection Fraction Following Anthracyclines Predicts Trastuzumab Cardiotoxicity. *JACC: Heart Failure*. 2019 Sep;7(9):795–804.

ANEXOS

Anexo 1. Tabla de operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo de variable	Valores	Medición
Edad	Años transcurridos desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Edad en años	Historia clínica
APP	Comorbilidad patológica de base de pacientes	Cualitativa nominal	0 = ninguno 1 = HTA 2 = DM2 3 = Hipotiroidismo 4 = HTA + DM2	Historia clínica
Histología tumoral	Clasificación tumoral en base a la histología	Cualitativa ordinal	0 = GI 1 = GII 2 = GIII	Historia clínica
Radioterapia	Uso de radioterapia durante tratamiento con Trastuzumab	Cualitativa nominal	0 = NO 1 = SI	Historia clínica
Ciclos de Antraciclinas	Número de ciclos de Antraciclinas previo a tratamiento con Trastuzumab	Cuantitativa discreta	0 1 2 3 4 5 6	Historia clínica
Tiempo de Antraciclinas	Duración de tratamiento con Antraciclinas	Cuantitativa discreta	Medida en días	Historia clínica
Ciclos de Trastuzumab	Número de ciclos de tratamiento con Trastuzumab	Cuantitativa discreta	De 6 – 18	Historia clínica
Tiempo de Trastuzumab	Duración de tratamiento	Cuantitativa discreta	Medida en días	Historia clínica

	con Trastuzumab			
Pérdida FEVI	Pérdida de FEVI desde inicio de tratamiento con Trastuzumab hasta final del tratamiento con el mismo	Cuantitativa continua	Medida en proporción	Historia clínica



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **TIERRA RAMIREZ CARLOS ANDRÉS**, con C.C: # 0925795569 autor del trabajo de titulación: **REPERCUSIONES AGUDAS EN LA FEVI POR EL USO DE TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE EL PERIODO DE ENERO DEL 2016 A JUNIO DEL 2019**, previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 3 de mayo de 2020

f. _____

TIERRA RAMIREZ CARLOS ANDRÉS

C.C: **0925795569**



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **CALERO MONTESDEOCA LUIS ALFREDO**, con C.C: # 0930526058 autor del trabajo de titulación: **REPERCUSIONES AGUDAS EN LA FEVI POR EL USO DE TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE EL PERIODO DE ENERO DEL 2016 A JUNIO DEL 2019**, previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 3 de mayo de 2020

f. _____

CALERO MONTESDEOCA LUIS ALFREDO

C.C: **0930526058**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	REPERCUSIONES AGUDAS EN LA FEVI POR EL USO DE TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER 2 POSITIVO EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE EL PERIODO DE ENERO DEL 2016 A JUNIO DEL 2019		
AUTOR(ES)	Tierra Ramírez Carlos Andrés Calero Montesdeoca Luis Alfredo		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dra. Bran Orellana Marina Rocío		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	3 de mayo de 2020	No. DE PÁGINAS:	39
ÁREAS TEMÁTICAS:	Salud Pública		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	FEVI; TRASTUZUMAB; CÁNCER DE MAMA; HER2/LVEF; TRASTUZUMAB; BREAST CANCER; HER2.		
RESUMEN			
<p>Introducción: El cáncer de mama constituye un importante problema de salud ya que es una de las principales causas de muerte en mujeres. En las últimas décadas ha existido aumento en la tasa de supervivencia debido a los programas de detección precoz y mejoramiento del tratamiento. Objetivo: Evaluar la relación entre el uso de Trastuzumab y la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en pacientes con Cáncer de Mama HER2 Positivo en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo de enero del 2016 hasta junio 2019. Materiales y método: Estudio de corte retrospectivo, observacional y analítico en donde se recolectan datos secundarios por historias clínicas de pacientes atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo del 1 de enero 2016 al 30 de junio 2019. El análisis de datos obtenidos de la base de datos del AS-400 del HTMC se realizará en el programa Excel 2013, SPSS v25.0. Conclusión: La población de estudio fue de 150 pacientes con Cáncer de Mama HER2+ atendidos en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo. El tratamiento con Trastuzumab disminuyó significativamente la FEVI en este estudio ($p= 0.000$) al igual que el uso de radioterapia durante el tratamiento con Trastuzumab ($p= 0.000$).</p>			
ABSTRACT			
<p>Introduction: Breast cancer is an important health issue since it is one of the main causes of death in women. In the last decades there has been an increase in the survival rate due to early detection programs and treatment improvement. Objective: Evaluate the relationship between the use of Trastuzumab and the reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF) in patients with HER2 Positive Breast Cancer at Hospital Teodoro Maldonado Carbo during the period from January 2016 to June 2019. Materials and methods: An observational, retrospective and analytical study in which secondary data is collected from the medical records of patients treated at the Oncology area of the Teodoro Maldonado Carbo Hospital from January 1, 2016 to June 30, 2019. The analysis of the obtained data from the HTMC AS-400 database will be performed with Excel 2013 program, SPSS v25.0. Conclusion: The study population was 150 breast cancer HER2 + treated at the Teodoro Maldonado Carbo Hospital. Treatment with Trastuzumab significantly decreased LVEF in this study ($p= 0.000$) as well as the use of radiotherapy during treatment with Trastuzumab ($p= 0.000$).</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



SENESCYT

Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593 68995111; +593 994483636	E-mail: ctierraramirez97@gmail.com lcaleromontesdeoca@gmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Dr. Ayón Genkuong Andrés Mauricio	
	Teléfono: 0997572784	
	E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec	
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA		
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):		
Nº. DE CLASIFICACIÓN:		
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		