

**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

Factores asociados al perfil biológico para cardiotoxicidad asintomática de los pacientes con cáncer de mama del 2013 al 2016 en el hospital SOLCA de Guayaquil.

AUTOR (ES):

Balda Cañizares Sebastian Eduardo

Leone Berry Thomas Anthony

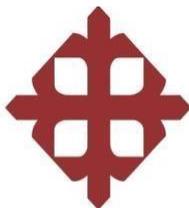
Trabajo de titulación previo a la obtención del título de MÉDICO.

TUTOR:

Dr. Vásquez Cedeño Diego Antonio

Guayaquil, Ecuador

1 de mayo del 2023



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 **Sebastian Eduardo Balda Cañizares** y **Thomas Anthony Leone Berry**, como requerimiento para la obtención del título de **MÉDICO**

TUTOR (A)



Firmado electrónicamente por:
**DIEGO ANTONIO
VASQUEZ CEDENO**

f.

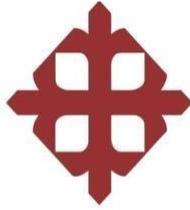
Dr. Vasquez Cedeño Diego

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis

Guayaquil, al día 01 del mes de mayo del año 2023



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotros, **Balda Cañizares, Sebastian Eduardo;**

Leone Berry ThomasAnthony

DECLARAMOS QUE:

El Trabajo de Titulación: **Factores asociados al perfil biológico para cardiotoxicidad asintomática de los pacientes con cáncer de mama del 2013 al 2016 en el hospital SOLCA de Guayaquil**, 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 obibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, al día 01 del mes de mayo del año 2023

EL AUTOR:

EL AUTOR:



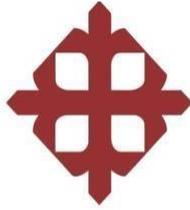
Firmado electrónicamente por:
SEBASTIAN EDUARDO
BALDA CAÑIZARES

f.

f.

Balda Cañizares, Sebastian Eduardo

Leone Berry Thomas Anthony



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

AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Balda Cañizares, Sebastian Eduardo;**
Leone Berry Thomas Anthony

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la publicación en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Factores asociados al perfil biológico para cardiotoxicidad asintomática de los pacientes con cáncer de mama del 2013 al 2016 en el hospital SOLCA de Guayaquil**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, al día 01 del mes de mayo del año 2023

EL AUTOR:



f.

Por medio de la siguiente URL:
SEBASTIAN EDUARDO
BALDA CANIZARES

Balda Cañizares, Sebastian Eduardo

EL AUTOR:

f.

Leone Berry Thomas Anthony

REPORTE URKUND



Document Information

Analyzed document	tesis balda leone.docx (D164288485)
Submitted	4/18/2023 5:13:00 AM
Submitted by	
Submitter email	sbalda19@gmail.com
Similarity	0%
Analysis address	diego.vasquez.ucsg@analysis.urkund.com

Sources included in the report

Entire Document

INCLUDEPICTURE "http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/99/Logo_UCSG.svg/2000px-Logo_UCSG.svg.png" * MERGEFORMATINET FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS CARRERA DE MEDICINA
TEMA: FACTORES ASOCIADOS AL PERFIL BIOLOGICO PARA CARDIOTOXICIDAD TERAPEUTICA DE LOS PACIENTES CON CANCER DE MAMA DEL 2013 AL 2016 EN EL HOSPITAL SOLCA DE GUAYAQUIL
AUTOR (ES): BALDA CAÑIZARES SEBASTIAN EDUARDO LEONE BERRY THOMAS ANTHONY
Trabajo de titulación previo a la obtención del título de MEDICO GENERAL
TUTOR: DR. VASQUEZ CEDEÑO DIEGO

MARCO TEÓRICO

1. CÁNCER DE MAMA El cáncer de mama (CM) es la malignidad más frecuente en el sexo femenino y es una enfermedad muy heterogénea a nivel molecular (1). La incidencia global del CM ha ido aumentando constantemente con incrementos anuales del 3.1%, iniciando con 641,000 casos en 1980, subiendo hasta más de 1.6 millones de personas en el año 2010. Actualmente, se estima que, en promedio, el 25% de las mujeres desarrollarán cáncer de mama a lo largo de su vida. Y su riesgo aumenta considerablemente en caso de tener mutaciones genéticas heredadas como BRCA1, BRCA2 y p53. (2) Se estima que cada año se diagnostican 2.3 millones de casos nuevos de manera global, haciendo de esta enfermedad la quinta causa de muerte relacionada al cáncer según los datos del GLOBOCAN 2020. (3) Donde la mayoría de estas muertes se reportan con una tasa de incidencia 88% más alta en países en vía de desarrollo. (4) El CM puede ser dividido en perfiles biológicos; los cuales están compuestos con sus propias características clínicas, sensibilidad frente a distintos tipos de terapia y diferentes pronósticos.



Firmado electrónicamente por:
**DIEGO ANTONIO
VASQUEZ CEDENO**

Agradecimiento

Primero agradecemos haber sido compañeros de tesis, puesto a que conociéndonos desde pequeños hacemos un gran equipo que se complementó en cada momento a pesar de tener distintos horarios y obligaciones dentro y fuera de la vida hospitalaria del interno.

A nuestro tutor, el Dr. Diego Vásquez, por su gran dirección y compromiso con nosotros durante todo el proceso. Gracias también al Dr. John Cuenca Trujillo, por brindarnos una guía y perspectiva invaluable desde la construcción inicial de este trabajo. También queremos agradecer al Dr. Mario Leone Pignataro por habernos dado apoyo incondicional y guiarnos durante el proceso de tabulación en el hospital. Gracias de igual manera a todos los luchadores de SOLCA que formaron parte de nuestro estudio y pelean cada día enseñándonos a nunca rendirnos.

Finalmente, quisiéramos agradecer a todos nuestros amigos, familiares y colegas que han aportado a lo largo de toda nuestra carrera e internado para formar parte de nuestro proceso en camino a convertirnos en mejores personas, médicos y profesionales.

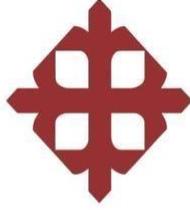
Dedicatoria

Le dedico este trabajo a mis amigos con los que entré a la carrera y a los que hice en el camino; con ustedes las alegrías se multiplicaron y los pesos se dividieron. A mis padres Lucy Berry y Francisco Leone a quienes les debo todo lo que soy y llegaré a ser en esta vida por su amor y sacrificio. A mis hermanos Panchito, Sergio y Dome por todo lo que han hecho por mi desde que nací, tuve los mejores ejemplos a seguir. A mi tío Mario que me inspiró a seguir una carrera en medicina, enseñándome a vivir con curiosidad, coraje y disciplina aplicando el código del guerrero del camino. Y finalmente a todas las personas que padecen de cáncer en el mundo que luchan día a día para sobrevivir manteniendo su felicidad en frente de la adversidad.

- **Thomas**

A mis padres Javier Balda y Maria Pia Cañizares que me han ayudado a convertirme en la persona que soy y de quienes heredo muchos de mis rasgos físicos y de personalidad. A mis abuelos Reinaldo Cañizares y Magdalena Pesantes de Cañizares por su amor incondicional, apoyo y sacrificio para hacer posible mi formación académica. A mis amigos, quienes me han brindado su amistad, ánimo y ayuda durante estos años de estudio. Es raro conocer a alguien y permanecer juntos desde los primeros recuerdos que tienes en esta vida, y ese es el caso con mis amigos que desde el preescolar hasta el final del internado en la carrera de medicina por el que estoy muy agradecido. A mi director de tesis, por su guía, paciencia y conocimientos que me han ayudado a alcanzar este logro. A todas las personas que participaron en mi investigación, por su valiosa colaboración y contribución al éxito de este proyecto. Soy consciente de que no son números en un análisis estadísticos son personas, familiares y seres amados por otros que luchan por su vida. Por eso su información conlleva un inmenso valor y responsabilidad.

- **Sebastian**



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

f. _____

Dr. AGUIRRE MARTÍNEZ, JUAN LUIS
DIRECTOR DE LA CARRERA



Firmado electrónicamente por:
**DIEGO ANTONIO
VASQUEZ CEDENO**

f. _____

Dr. VÁSQUEZ CEDEÑO, DIEGO ANTONIO
COORDINADOR DEL ÁREA

f.

(NOMBRES Y APELLIDOS)

OPONENTE

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	2	
CAPÍTULO 1.....	3	
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	3	
1.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....3	
1.2	OBJETIVOS	3
1.2.1	<i>OBJETIVO GENERAL.....</i>	3
1.2.2	<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</i>	3
1.3	HIPÓTESIS.....	3
1.4	JUSTIFICACIÓN	4
CAPÍTULO 2.....	5	
MARCO TEÓRICO	5	
2.1	FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	5
2.1.1	CÁNCER DE MAMA	5
2.1.2	CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE PERFIL BIOLÓGICO	6
2.1.3	<i>MARCADOR KI 67.....</i>	7
2.1.4	<i>RECEPTOR HER2 +.....</i>	8
2.1.5	<i>RECEPTOR HORMONAL.....</i>	9
2.1.6	<i>TRIPLE NEGATIVO.....</i>	10
2.1.7	TRATAMIENTO Y CARDIOTOXICIDAD.....	11
2.1.8	DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDAD.....	12
2.1.9	EFFECTIVIDAD DE TRATAMIENTO	12
2.1.10	<i>ANTRACICLINAS, TAXANOS Y TRASTUZUMAB.....</i>	13
2.1.11	<i>TERAPIA ENDOCRINA.....</i>	13
2.1.12	<i>RADIOTERAPIA.....</i>	14
2.1.13	<i>OTRAS TERAPIAS ONCOLÓGICAS.....</i>	14
CAPÍTULO 3.....	15	
METODOLOGÍA, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	15	
3.1	TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	15

3.2	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN.....	15
3.3	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	16
3.3.1	<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	16
3.3.2	<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	16
3.3.3	<i>MÉTODO DE MUESTREO</i>	17
3.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
3.5	OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	19
	CAPÍTULO 4.....	24
	DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y LMITACIONES.....	24
4.1	DISCUSIÓN	24
4.2	CONCLUSIÓN.....	26
4.3	LIMITACIONES DE ESTUDIO	26
3.6	ANEXOS	27
	BIBLIOGRAFÍA.....	32

RESUMEN

Antecedentes. El cáncer de mama (CM) es la malignidad más frecuente en el sexo femenino y puede ser dividido en perfiles biológicos: Luminal A, Luminal B, HER-2 B, HER-2 Sobreexpresado y Triple negativos. La cardiotoxicidad es una de las principales complicaciones en estos pacientes; y su riesgo depende del tipo de tratamiento recibido, del perfil biológico y de las características basales del paciente. **Objetivo:** Determinar cuales son los factores más significativos para desarrollar cardiotoxicidad asintomática asociados al perfil biológico de pacientes con cáncer de mama tratados en el hospital de SOLCA entre los años 2013 y 2016. **Metodología:** El presente es un estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, longitudinal, analítico y descriptivo. La población engloba a pacientes con cáncer de mama tratados únicamente en SOLCA Guayaquil durante el periodo de 2013-2016 seguidos por 3 años desde la fecha de su Ecocardiograma basal. Se estudiaron 360 pacientes, de los cuales 158 fueron pacientes con más de un ecocardiograma basal donde pudimos evaluar la cardiotoxicidad. El impacto que la cardiotoxicidad generó en estos pacientes fue analizado con la sobrevida a los 3 años, supervivencia libre de enfermedad a los 3 años, visitas a la emergencia y hospitalización. **Resultados:** Se identificaron los factores de riesgo más significativos: el perfil biológico ($p = 0,009$) y las quimioterapias específicas como paclitaxel ($p < 0,001$; OR 0,251), adriamicina ($p = 0,014$; OR 0,356), docetaxel ($p = 0,018$; OR 2,198) y tamoxifeno ($p = 0,022$; 0,278). Se demostró que la cardiotoxicidad tiene un efecto significativo sobre las visitas a emergencia ($p = 0,017$) y estas se asocian a más hospitalizaciones: ($p = 0,005$). La supervivencia se relacionó más al porcentaje de Ki-67 ($p = 0,007$), y en aquellos pacientes que fallecieron su sobrevida se relacionó significativamente a la dosis acumulada de antraciclinas ($p < 0,001$). **Conclusión:** El factor más significativo en la cardiotoxicidad asintomática de los pacientes fue la división por inmunohistoquímica dentro de perfiles biológicos, FEVI Basal y quimioterapia específica con Docetaxel, Paclitaxel, Tamoxifeno y Adriamicina. Los triples negativos tuvieron mayor riesgo a cardiotoxicidad, mortalidad y a que su cáncer progrese con recidivas o metástasis. La cardiotoxicidad se asocia a mayores visitas a la emergencia y hospitalizaciones.

Palabras clave: Cáncer de mama, Luminal A, Luminal B, Triple Negativo, HER-2 B, HER-2 Sobreexpresado, Cardiotoxicidad, Perfil biológico.

ABSTRACT

Background. Breast cancer is the most frequent malignancy in the female sex and can be divided into biological profiles: Luminal A, Luminal B, HER-2 B, HER-2 Overexpressed and Triple negative. Cardiotoxicity is one of the main complications in these patients; and its risk depends on the type of treatment received, the biological profile and the baseline characteristics of the patient. **Objective:** To determine the most significant factors for asymptomatic cardiotoxicity associated with the biological profile of patients with breast cancer treated at the SOLCA hospital between 2013 and 2016. **Methodology:** This is a retrospective, observational, cohort study. Longitudinal, analytical, and descriptive. The population includes patients with breast cancer treated only in SOLCA Guayaquil during the period of 2013-2016 followed for 3 years from the date of their baseline Echocardiogram. 360 patients were studied, of which 158 were patients with more than one baseline echocardiogram where we could assess cardiotoxicity. The impact that cardiotoxicity generated in these patients was analyzed with 3-year survival, 3-year disease-free survival, visits to the emergency room, and hospitalization. **Results:** The most significant risk factors were identified: the biological profile ($p = 0,009$) and specific chemotherapies such as Paclitaxel ($p < 0,001$; OR 0,251), Adriamycin ($p = 0,014$; OR 0,356), Docetaxel ($p = 0,018$; OR 2,198) and Tamoxifen ($p = 0,022$; OR 0,278). Cardiotoxicity was shown to have a significant effect on emergency visits ($p = 0.017$) and these are associated with more hospitalizations: ($p = 0,005$). Survival was more related to the percentage of Ki-67 ($p < 0.001$), and in those patients who died, their survival was significantly related to the accumulated dose of anthracyclines ($p < 0.001$). **Conclusion:** The most significant factors that had the greatest impact on the asymptomatic cardiotoxicity of the patients was the division by immunohistochemistry within biological profiles, baseline LVEF, and specific chemotherapy with Docetaxel, Paclitaxel, Tamoxifen, and Adriamycin. Triple negatives had a higher risk of cardiotoxicity, mortality, and their cancer progressing with recurrences or metastases. Cardiotoxicity is associated with more visits to the ER and Hospitalizations.

Key words: Breast cancer, Luminal A, Luminal B, Triple Negative, HER-2 B, Overexpressed HER-2, Cardiotoxicity, Biological profile

INTRODUCCIÓN

A parte de ser el segundo tipo de cáncer con mayor incidencia y prevalencia; el cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más común en la población femenina, independientemente del origen racial y étnico (1). Tan solo en el año 2020, el número de pacientes diagnosticados con cáncer de mama fue un estimado de 2,3 millones de personas, con una mortalidad global de 685,000 (1).

El tratamiento y pronóstico de este tipo de malignidad varía de manera muy amplia entre los pacientes según el perfil biológico al que corresponda (2)(3). En la conferencia internacional de St. Gallen se decretó una nueva definición de subtipos moleculares de cáncer de mama según su inmunohistoquímica y su positividad para receptores: estrogénicos, de progesterona, de receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2) (4) y de Ki67, que es un indicador de proliferación celular(5).

Según lo descrito anteriormente, cada grupo o perfil presenta un distinto comportamiento oncológico, con sus propios pronósticos, riesgos de recurrencia y esquema de tratamiento personalizado (3)(5)(6). Se conoce que cada tipo de terapia conlleva un diferente grado de cardiotoxicidad (3), la cual es medida por lo general en disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda y de observación de cambios estructurales cardíacos evidenciados en el ecocardiograma transtorácico(7)(8)(9).

CAPÍTULO 1

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al perfil biológico por IHC más significativos para desarrollar cardiotoxicidad asintomática en los pacientes con cáncer de mama en SOLCA entre los años 2013-2016?

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores más significativos para el desarrollo de cardiotoxicidad asintomática asociados al perfil biológico de pacientes con cáncer de mama tratados en el hospital SOLCA entre los años 2013 y 2016

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Relacionar el valor de FEVI basal con la cantidad de visitas a la sala de emergencias.
2. Determinar los factores de riesgo más significativos para desarrollar cardiotoxicidad asintomática: antecedentes de importancia, IHC y tratamiento antineoplásico.
3. Comparar los resultados del tratamiento: visitas a la emergencia, hospitalización, supervivencia a los 3 años y supervivencia libre de enfermedad a los 3 años dentro de cada perfil biológico por IHC.
4. Evidenciar el beneficio del uso de antraciclinas en CM.
5. Comparar los niveles de Ki-67 con la supervivencia en CM.

1.3 HIPÓTESIS

Los pacientes del perfil biológico triple negativo presentan más cardiotoxicidad asintomática.

El cáncer es una de las causas principales de muerte a nivel global. Tan solo en el 2018, hubo 18,1 millones de casos nuevos y 9,5 millones de muertes por cáncer en el mundo. Entre los tipos de cáncer, el de mama corresponde aproximadamente al 25% de todas las malignidades diagnosticadas anualmente (6). Se anticipa que en el año 2040 el número de casos nuevos de cáncer por año aumentará a 29,5 millones y el número de muertes a 16,4 millones (10). No obstante, en los últimos años se ha descrito un incremento de supervivencia en pacientes con cáncer de mama gracias al desarrollo de nuevas terapias oncológicas (2)(3). Pero este incremento de supervivencia está acompañado de complicaciones relacionadas al tratamiento de este tipo de neoplasia debido a efectos adversos provocados por los antineoplásicos más comúnmente empleados (1)(2)(3).

Es fundamental determinar el perfil biológico de los pacientes con cáncer de mama debido a que este influye en el pronóstico y esquema terapéutico, al igual que en las complicaciones (2) y recidivas (4)(5)(6). Los esquemas de tratamiento clínico actualmente utilizados en SOLCA para el Ca de mama incluyen a las antraciclinas, terapias dirigidas, hormonales y radioterapia (2)(3). Estos conllevan una cardiotoxicidad que puede variar en su reversibilidad (11), tiempo de aparición y severidad (2)(3); dependiendo principalmente de los antineoplásicos utilizados y sus combinaciones (2)(3)(12).

En la guía de la ESC 2022 de cardiología oncológica establecen en sus conclusiones que existe una deficiencia significativa de estudios para guiar las decisiones del manejo de pacientes oncológicos con complicaciones cardiovasculares. Principalmente para: refinar los factores de riesgo cardiovascular en diferentes poblaciones, estudiar la cardiotoxicidad en perfiles biológicos específicos y optimizar la vigilancia en pacientes con radioterapia mediastinal y antraciclinas a largo plazo (13).

El desarrollo de la enfermedad cardiovascular en el cáncer ha ganado interés recientemente y hay muchas áreas en donde faltan estudios y evidencia para su avance. Se requieren investigaciones con enfoques en: la interacción de la radiación con terapia cardiotoxica específica, la predisposición genética de ciertos tipos de cáncer para la cardiotoxicidad, el rol de la genética en la estratificación del riesgo paracardiotoxicidad y los principales factores de

riesgo relacionados al tratamiento y al paciente (13).

El cáncer y la enfermedad cardíaca son problemas mayores del sistema de salud con gran impacto económico y social. También aumenta la mortalidad en pacientes con cáncer y obliga a interrumpir el tratamiento (13).

CAPÍTULO 2 MARCO TEÓRICO

2.1 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1.1 CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama (CM) es la malignidad más frecuente en el sexo femenino y es una enfermedad muy heterogénea a nivel molecular (14). La incidencia global del CM ha ido aumentando constantemente con incrementos anuales del 3.1%, iniciando con 641,000 casos en 1980, subiendo hasta más de 1.6 millones de personas en el año 2010. Actualmente, se estima que, en promedio, el 25% de las mujeres desarrollarán cáncer de mama a lo largo de su vida. Y su riesgo aumenta considerablemente en caso de tener mutaciones genéticas heredadas como BRCA1, BRCA2 y p53 (15).

Se estima que cada año se diagnostican 2.3 millones de casos nuevos de manera global, haciendo de esta enfermedad la quinta causa de muerte relacionada al cáncer según los datos del GLOBOCAN 2020 (16). Donde la mayoría de estas muertes se reportan con una tasa de incidencia 88% más alta en países en vía de desarrollo (17).

El CM puede ser dividido en perfiles biológicos; los cuales están compuestos con sus propias características clínicas, sensibilidad frente a distintos tipos de terapia y diferentes pronósticos. Entre ellos están el tipo histológico y la clasificación inmunohistoquímica (18).

Sobre el tipo histológico podemos mencionar que se clasifican en carcinoma *in situ* y en carcinoma invasor o infiltrante. *In situ* haciendo referencia a que las células se han convertido en cancerosas, pero no se han propagado al tejido mamario circundante, sino que permanecen en el lugar de origen. Mientras que en el carcinoma infiltrante si existe diseminación de células malignas a tejidos contiguos, con peor pronóstico (19).

La clasificación histológica actual del CM no refleja la verdadera heterogeneidad de los tumores en cuanto a cómo se comportan biológicamente, y tampoco permite saber de manera precisa qué pacientes tendrán una mejor respuesta con las diferentes terapias antineoplásicas. Actualmente se conoce que el estudio genético y los análisis de los perfiles de expresión génica son la manera más eficiente de individualizar el pronóstico y el tratamiento de los pacientes para lograr una atención más personalizada en cuanto al comportamiento de su neoplasia y cómo combatirla de manera más eficiente basándose en perfiles de expresión génica obtenidos por microensayos de ADN. En las últimas dos décadas, los conceptos frente al tratamiento de esta patología se han

enfocado más en esta heterogeneidad genética (20) (21).

Pero el método de análisis de perfiles de expresión génica resulta ser muy limitado debido a razones prácticas y económicas para poder ser utilizado de manera general. Debido a esto, la mayor parte de diagnósticos se realiza mediante la inmunohistoquímica (IHC); una práctica que combina inmunología con histología. Esta se basa en la determinación de antígenos celulares teniendo en cuenta su presencia y localización microanatómica a través del reconocimiento antígeno-anticuerpo (22).

La inmunohistoquímica se utiliza para caracterizar proteínas intracelulares o varias superficies celulares en todos los tejidos. Se pueden usar marcadores individuales o paneles de varias proteínas marcadoras para caracterizar varios subtipos de tumores, confirmar su tejido de origen, distinguir un tumor primario de uno metastásico y proporcionar información que puede ser relevante para el pronóstico. Al igual que para predecir la respuesta a la terapia o evaluar el tumor residual postoperatorio (23).

Está claro que el papel de la IHC en la detección de expresión de biomarcadores en patología depende en gran medida de los estudios de investigación que demuestren diferenciales de expresión inmunohistoquímica y otros estudios que evidencien una buena correlación entre la expresión positiva y la respuesta a nuevas terapias. Aunque un estudio genético es una técnica sensible, carece de especificidad para distinguir diferentes células, y puede contaminarse con otras células (24).

Los marcadores inmunohistoquímicos más comúnmente utilizados para indicar el pronóstico y tratamiento apropiado en cáncer de mama incluyen: Receptores estrogénicos (RE), receptores HER2, Ki-67 y p53 (25).

2.1.2 CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE PERFILBIOLÓGICO

En base a la clasificación por IHQ, el Cáncer de mama se divide en las categorías siguientes:

- **Luminal A** (RE+ y/o RP +, HER 2 -, Ki67 <20%)
- **Luminal B** (RE+ y/o RP +, HER 2 -, Ki67 ≥ 20%)
- **HER-2 B** (RE+ y/o RP +, HER 2 +)
- **HER-2 sobreexpresado** (RE -, RP -, HER 2 +)
- **Triple negativo** (RE -, RP -, HER 2 -) (7)

Esta clasificación sirve para estudiar cada subtipo específico de cáncer de mama debido a que

existe un grado propio de agresividad , recidiva , mortalidad y morbilidades asociados con su IHC. Por lo que, determinar el perfil biológico y estadío de cada paciente con CM es fundamental. Además, la selección del tratamiento apropiado para cada cáncer de mama depende de la expresión de los receptores mencionados previamente (22).

Los que expresan el receptor HER 2 +++ se benefician de la terapia con el anticuerpo monoclonal anti-HER2 conocido como trastuzumab o Herceptin. Mientras que aquellos sin la expresión de este receptor no presentan efectos terapéuticos benéficos (25).

Lo mismo ocurre con los Luminales A y B que expresan receptores estrogénicos y/o progesteronales positivos, por lo que se benefician de la administración de terapia hormonal (como los inhibidores de la aromatasa y Taxanos). Los inhibidores de la aromatasa -como su nombre lo indica- inhiben la enzima encargada de catalizar la creación de estrógenos y progesterona, mientras que los taxanos interrumpen los procesos celulares necesarios para que las células se dividan, con lo cual se retrasa la progresión del cáncer o se destruye las células cancerosas (26) (27).

En el caso de los HER 2B, subgrupo de los Luminales B, al expresar tanto receptores HER2 como hormonales positivos estos se benefician de ambas terapias y responden positivamente al tratamiento con terapia dirigida y hormonal. Por el contrario, los triple negativos (TN) son lo opuesto, estos no expresan ninguno de los receptores previamente mencionados por lo cual todavía faltan regímenes de tratamiento estandarizados de TN y el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento de TN se ha convertido en una necesidad clínica urgente (28).

2.1.3 MARCADOR KI 67

La proteína Ki-67 se ha utilizado ampliamente como marcador de proliferación de células tumorales humanas durante décadas. En estudios recientes, se ha logrado comprender de mejor manera sus múltiples funciones moleculares; Ki-67 tiene funciones tanto en la interfase como en las células mitóticas, y su distribución cambia dramáticamente durante la progresión del ciclo celular (29).

Por ejemplo, durante la interfase, se requiere Ki-67 para la distribución celular normal de los antígenos de heterocromatina y para la asociación nucleolar de heterocromatina. Durante la mitosis, Ki-67 es esencial para la formación de la capa pericromosómica, una vaina de

ribonucleoproteína que recubre los cromosomas condensados, esencial para la reproducción celular. En esta estructura, Ki-67 actúa para evitar la agregación de cromosomas mitóticos, manteniendo así su integridad (29).

Como es de conocimiento general, la proliferación descontrolada es un sello distintivo de las células cancerosas, pero no todos los tumores crecen al mismo ritmo; el espectro varía de leve a agresivo. La capacidad de determinar la tasa de proliferación nos proporciona información importante sobre el pronóstico de un paciente e incluso para guiar las decisiones terapéuticas.

Entre varios métodos para evaluar la proliferación de células cancerosas, la evaluación del índice Ki-67 es probablemente el más conocido. Este se determina usando un anticuerpo monoclonal para la tinción IHC de la proteína nuclear Ki-67 en células tumorales para determinar el porcentaje de células KI67-positivas entre la población total de células tumorales en secciones incluidas en parafina fijadas con formalina obtenidas de una muestra de biopsia (29).

Hoy en día existen principalmente 3 usos clínicos para la IHC de Ki67:

1. Estimar el pronóstico de la respuesta quimioterapéutica adyuvante en las etapas tempranas de la enfermedad
2. Predecir la efectividad del tratamiento seleccionado
3. Verificar la progresión de la enfermedad durante o después del esquema elegido, para decidir si se debería optar por un régimen alternativo (30).

Los tumores se clasifican según tengan un índice Ki-67 alto o bajo en función de un punto de corte preespecificado. Los tumores con un índice alto tienen una mayor cantidad de células en proliferación y, por lo tanto, es probable que crezcan más rápidamente.

En diciembre de 2020, el International Ki-67 in Breast Cancer Working Group (IKWG) estableció recomendaciones para establecer la validez analítica para la evaluación IHC para medir Ki-67. Pero el panel de expertos en cáncer de mama dijo que la evidencia de la utilidad clínica de Ki-67 se limita a ser un biomarcador de pronóstico, con puntos de corte específicos, para determinar si los pacientes con enfermedad positiva para el receptor de estrógeno (RE) en etapa temprana deben recibir quimioterapia adyuvante (21).

2.1.4

RECEPTOR HER2 +

El receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 o HER 2 (también conocido como neu, c-erbB-2 o erbB2) es un miembro de la familia de receptores transmembrana de factor de crecimiento de tirosin-quinasa, el cual se compone de cuatro receptores homólogos. Esta proteína lleva su nombre por las siglas en inglés: human epidermal growth factor receptor 2 (31).

La familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) juega un papel central en la patogénesis de varios cánceres humanos. Regulan el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación celular a través de múltiples vías de transducción de señales y participan en la proliferación y diferenciación celular.

La familia está compuesta por cuatro miembros principales: HER-1, HER-2, HER-3 y HER-4, también llamados ErbB1, ErbB2, ErbB3 y ErbB4, respectivamente. Los cuatro receptores HER comprenden un sitio de unión de ligando extracelular rico en cisteína, un segmento lipofílico transmembrana y un dominio intracelular con actividad catalítica de tirosina quinasa (32).

Al ser un producto de un protooncogen específico, es un gen que tiene el potencial para producir cáncer. Cuando se habla de cantidades normales de la proteína HER2, esta desempeña su rol en el desarrollo y crecimiento de una gran variedad de células, las que reciben la denominación de células epiteliales. Dichas células son las que conforman el revestimiento interno y externo de nuestro organismo al igual que el del tejido glandular. Son así entonces, los tejidos de las glándulas mamarias ejemplos básicos de células epidérmicas con presencia de estos receptores.

Las reacciones de inmunohistoquímica para HER-2 se califican mediante HercepTest, donde las puntuaciones 0 y 1+ son negativas, 2+ es débilmente positivo y 3+ es positivo. Un resultado positivo de HER-2 consiste en una tinción uniforme e intensa de la membrana de más del 30 % de las células tumorales y no es necesaria una evaluación adicional para los cánceres invasivos que se tiñen definitivamente positivos o negativos. Los casos débilmente positivos o equívocos o 2+ deben someterse a pruebas de amplificación génica mediante FISH. Un resultado positivo con este método indica más de 6 copias del gen HER-2 por núcleo de célula tumoral o una relación entre el gen HER-2 y el cromosoma 17 de más de 2,2.

HER-2/neu fue uno de los primeros oncogenes estudiados en muestras de cáncer de mama

invasivo y se identifica en 10%-20% de los pacientes con cáncer de mama. Es un marcador para sensibilidad a Herceptin (trastuzumab) y resistencia a tamoxifeno (33).

A pesar de que el uso de Trastuzumab es la principal terapia dirigida en este tipo de CM gracias a su acción de anticuerpos monoclonales anti-HER2, está descrito que su terapéutica es limitada, y se han descrito muchos casos en donde se revela una resistencia (34) (13).

El subtipo molecular de cáncer de mama HER2-positivo se caracteriza por la sobreexpresión de HER2 combinada con la ausencia de RP y RE. Este factor se encuentra sobreexpresado en alrededor de los 20-30% de casos de CM invasivos, lo que nos hace inferir un mal pronóstico por la agresividad de este subtipo de inmunohistoquímica(15).

2.1.5 RECEPTOR HORMONAL

Los receptores de hormonas esteroides funcionan como ligandos activadores de factores de transcripción nuclear que regulan la expresión génica. Aproximadamente el 75% de los cánceres de mama expresan receptor de estrógeno y/o receptores de progesterona (15). Esto los convierte en los tipos de CM mayormente diagnosticados a nivel mundial.

La terapia endócrina que inhibe la señalización de los receptores hormonales está indicada para cáncer de mama ER primario positivo y metastásico. (35). El tamoxifeno es el fármaco más antiguo utilizado para tratar los CM RE/RP positivos desde el año 1977 cuando fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos para el CM metastásico (15).

La terapia hormonal tiene el propósito de prevenir la interacción entre los estrógenos y las vías dependientes de estrógenos para estimular las células neoplásicas. Se puede realizar a través dos maneras:

1. Bloqueando la producción de estrógenos mediante la inhibición ovárica:
 - Quirúrgica: por medio de una ooforectomía
 - Radiológica
 - Química: utilizando análogos hormonales
 - Farmacológica: Por medio de Inhibidores de la aromatasa (enzima de conversión de

precursores de andrógenos en estrógenos).

2. Bloqueando la acción de los estrógenos sobre las células tumorales:

- SERM: Moduladores selectivos de receptores estrogénicos. Actúan como agonistas de estrógenos, antagonistas o ambos, dependiendo del objetivo tisular.

Ejemplo: Tamoxifeno, Toremifeno, Raloxifeno

SERD: Los degradadores orales selectivos de los receptores de estrógeno. Son un grupo actualmente en desarrollo de medicamentos para el CM con RE positivos. Tienen como función la inhibición de la actividad de RE: fulvestrant, antagonista de ER sin efectos agonistas de estrógeno.

Los pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos con positividad para receptores de estrógeno (RE) y/o receptores de progesterona (RP) representan una población candidata con un pronóstico relativamente bueno para la terapia coadyuvante endocrina.

Dado que estos pacientes tienen mayor tiempo de vida debido a la efectividad terapéutica, es más probable que presenten otras comorbilidades o que tengan otras causas de muerte, como enfermedades cardiovasculares, incluidas la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular, en lugar de por el cáncer de mama (36).

2.1.6 TRIPLE NEGATIVO

El cáncer de mama triple negativo (CMTP), un subtipo específico de cáncer de mama que no expresa el receptor de estrógeno (RE), el receptor de progesterona (RP) o el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2), tiene características clínicas que incluyen alta invasividad, alto potencial metastásico, propensión a la recaída y mal pronóstico. Este tipo de CM representa alrededor del 10-25% de los casos diagnosticados en neoplasias de mama (15).

Debido a que los tumores triple negativos carecen de expresión de RE, RP y HER2, no son sensibles a la terapia endocrina o al tratamiento con HER2, y todavía faltan regímenes de tratamiento estandarizados para CMTP. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento de TNBC se ha convertido en una necesidad clínica urgente (34).

Desde puntos de vista histopatológicos, la mayoría de los TNBC tienen características de mayor

grado, como un alto grado nuclear, aumento de la actividad mitótica, mayor relación nuclear-citoplasmática y mayor tasa de proliferación tumoral, aunque un pequeño porcentaje de TNBC muestra una característica de grado inferior (34) (37).

Los datos epidemiológicos muestran que el CMTN ocurre principalmente en mujeres jóvenes premenopáusicas menores de 40 años; estas representan aproximadamente el 15-20% de todas las pacientes con CM. (38) Recientes estudios a nivel mundial indican que el CMTN está altamente asociado con el sobrepeso y la obesidad (15).

En comparación con otros subtipos de cáncer de mama, el tiempo de supervivencia de los pacientes con TNBC es más corto, y la tasa de mortalidad es del 40% dentro de los primeros 5 años posteriores al diagnóstico (28).

Debido a que el CMTN no es sensible a la terapia endocrina o molecularmente dirigida, la quimioterapia es el principal tratamiento sistémico, pero la eficacia de la quimio- radioterapia postoperatoria convencional adyuvante es en su mayoría deficiente (28).

Sin embargo, se ha descrito que la combinación de quimioterapia estándar con otros fármacos quimioterapéuticos como las sales de platino pueden evocar una respuesta de remisión completa. Por lo tanto, el uso de cisplatino y carboplatino es amplio como un tratamiento opcional para CMTN en la práctica clínica (15).

Desde el año 1990 la supervivencia de los pacientes con cáncer ha ido aumentando, pero con el incremento de supervivencia han aumentado secuelas al tratamiento oncológico principalmente la cardiotoxicidad. Por lo que, se creó el servicio de cardio-oncología para brindar un manejo especializado. En el año 2022 se creó la primera guía de la sociedad europea de cardiología oncológica la cual describe cómo debería ser el cuidado cardio-oncológico de los pacientes antes, durante y después del tratamiento. (13) El nivel de afectación cardiaca por el tratamiento antineoplásico varía de acuerdo con el tipo de cáncer, estadio, quimioterapia, dosis y comorbilidades del paciente. Además, que ciertas interacciones entre droga-droga o droga-radioterapia poseen un sinergismo y se potencia su actividad cardiotóxica (37).

El riesgo absoluto para desarrollar cardiotoxicidad depende del riesgo cardiológico de base y sus cambios posteriores al tratamiento cardiotóxico. Para evaluar el riesgo cardiológico de base se utiliza el EKG, Ecocardiograma, presencia de hipertensión arterial, talla, presencia de DM2, peso, IMC e historial del paciente. En el récord del paciente evaluamos terapia oncológica previa, el tipo de cáncer actual, pronóstico, tipo de tratamiento, intensidad y duración. Por ejemplo, se considera como un paciente con riesgo de cardiotoxicidad elevado si tiene más de 250 mg/m² de doxorubicina o su equivalente en otras antraciclinas (13).

La cardiotoxicidad relacionada al tratamiento oncológico se divide en sintomática y asintomática, las cuales se clasifican como muy severa, severa, moderada y leve en el caso de la cardiotoxicidad sintomática. En el caso de la cardiotoxicidad asintomática se clasifica como severa, moderada y leve. Se considera cardiotoxicidad sintomática muy severa cuando el paciente requiere de: terapia inotrópica de apoyo, un trasplante cardíaco o asistencia mecánica circulatoria; severa cuando el paciente requiere hospitalización por síntomas cardiológicos; moderada cuando requiere intensificación de tratamiento cardiológico y leve cuando presenta síntomas cardiológicos que no ameritan modificar el tratamiento. La cardiotoxicidad asintomática severa ocurre cuando hay una nueva fracción de eyección por debajo del 40%, moderada cuando hay una reducción del 10% en comparación con el ecocardiograma de base (13).

El riesgo de desarrollar cardiotoxicidad es mayor en pacientes con hipertensión previa,

enfermedad cardiovascular , terapia previa con antraciclinas , edad avanzada y obesidad. Se consideran de alto riesgo a aquellos con: terapia oncológica de alto riesgo, disfunción cardíaca por biomarcadores o imágenes , síntomas cardíacos moderados a severos y pacientes con un riesgo de base elevado. Entre las condiciones que se consideran como riesgo de base elevado se encuentran: la radioterapia > 15 Gy MHD , Doxorubicina > 250 mg/m² , combinación de doxorubicina > 100 mg/m² con radioterapia > 15 Gy MHD (13).

Los factores de riesgo principales para desarrollar cardiotoxicidad para antraciclinas son edad avanzada , dosis elevadas de antraciclinas , exposición a la radiación , hta y DM. Los pacientes con un riesgo de base alto desarrollan cardiotoxicidad a los 2 primeros años (13).

Los factores de riesgo que se deben controlar para disminuir el riesgo de cardiotoxicidad son la HTA , DM2 , obesidad y síndrome metabólico (24). Cada vez más pacientes con cáncer tienen sobrepeso u obesidad al momento del diagnóstico y con la terapia oncológica ganan aún más peso. La obesidad se asocia con empeoramiento del síndrome metabólico, empeoramiento del riesgo cardiovascular, mal pronóstico para el cáncer, aumenta la recurrencia , reduce la supervivencia total y libre de enfermedad (15).

2.1.8 DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDAD

La frecuencia con la que se debe monitorear a los pacientes en riesgo deben ser adaptados de acuerdo a su riesgo de base estimado. Los ecocardiogramas se deben realizar siempre que aparezca un nuevo síntoma cardiológico. La detección temprana de cardiotoxicidad permite a los médicos iniciar medidas preventivas para disminuir la afectación cardíaca que afectaría la continuidad del tratamiento y la supervivencia de los pacientes. El ecocardiograma transtorácico está recomendado como principal herramienta para diagnosticar y manejar la cardiotoxicidad asintomática (13).

La medición de la fracción de eyección del ventrículo base es necesaria en todos los pacientes previo a una terapia oncológica cardiotóxica especialmente en el caso de las antraciclinas o trastuzumab. En los casos en donde la ecografía 3D no sea una opción, el método de Simpson modificado es el recomendado. El strain longitudinal todavía no se recomienda rutinariamente

porque la evidencia para apoyar su uso es insuficiente(13).

El uso de biomarcadores séricos no se ha establecido debido a la variabilidad de los resultados entre distintos laboratorios y que los mismos pueden ser alterados por edad, sexo , función renal , obesidad , infecciones y otras comorbidades (13).

El diagnóstico de cardiotoxicidad por antraciclinas se da por nueva sintomatología cardíaca , anormalidades en imágenes. La interrupción de la terapia de antraciclinas está indicada en pacientes con síntomas moderados. Para el tratamiento de estos síntomas se recomienda utilizar dosis para insuficiencia cardíaca de IECA , ARA 2 , inhibidores SGL2, ahorradores de K; Acompañado de ejercicio aeróbico como terapia de protección cardíaca (13).

2.1.9 EFECTIVIDAD DE TRATAMIENTO

Los dos pilares principales del manejo del cáncer de mama son el tratamiento locorregional y la terapia sistémica; las características histológicas y moleculares del cáncer de mama influyen en gran medida en las decisiones de tratamiento (14).

El tratamiento del cáncer de mama incluye terapias locales (cirugía, radioterapia) y sistémicas (quimioterapia, terapia hormonal, terapia dirigida.) La elección del tratamiento sistémico se realiza en función del riesgo de recurrencia establecido a través de la puntuación pronóstica de cada paciente (39).

2.1.10 ANTRACICLINAS, TAXANOS Y TRASTUZUMAB

En la actualidad, las antraciclinas y los taxanos son las dos principales clases de medicamentos para el tratamiento del CM. Las antraciclinas se encuentran entre los fármacos más utilizados y efectivos. En los últimos 30 años, se han convertido en un componente importante adyuvante y terapia paliativa (40) (41).

Las antraciclinas pertenecen a una clase de antibióticos antineoplásicos, que interfieren con la replicación celular actuando sobre el ADN a varios niveles, mostrando un efecto en cada fase del ciclo celular. Doxorubicina y epirubicina siendo las de uso común en la práctica clínica (41).

El uso de antraciclinas y trastuzumab ha llevado a mejoras en la supervivencia del cáncer de

mama, pero también se asocia con un mayor riesgo de toxicidad cardiovascular, incluyendo la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la miocardiopatía y la insuficiencia cardíaca (IC) (13).

El uso de Trastuzumab está asociado con un riesgo 1,6 veces mayor de ICC y Disminución de la FEVI con la exposición previa a antraciclinas (29). Sin embargo, apesar de la gravedad del problema, se ha intentado utilizar herramientas de diagnóstico para identificar o predecir qué pacientes experimentaron cardiotoxicidad luego de recibir este tratamiento. Reconocer a los pacientes en riesgo antes de una lesión cardíaca potencialmente irreversible o una insuficiencia cardíaca manifiesta podría conducir al inicio temprano de estrategias cardioprotectoras, prevenir interrupciones de dosis y retrasos en la terapia del cáncer y reducir la morbilidad cardiovascular y oncológica (13).

La cardiotoxicidad por antraciclinas es dosis dependiente, pudiendo ser asintomático o sintomática. La estratificación del riesgo de cardiotoxicidad permite implementar estrategias individualizadas para su prevención (40). La terapia con anticuerpos monoclonales anti HER2 son parte crucial para el tratamiento de pacientes HER2 positivos. Actualmente los fármacos de esta clase aprobados son trastuzumab, pertuzumab, emtasine y neratinib (41) (42).

Usualmente la terapia dirigida anti-HER2 se utiliza en combinación con quimioterapia a base platino, capecitabine y 5 - fluoracilo. Se conoce que en pacientes con terapia anti-HER2 hay disfunción del ventrículo izquierdo en un 15 al 20% de los casos (15).

La combinación de antraciclinas, taxanos y anti-HER2 ha demostrado disminuir la incidencia de cardiotoxicidad en varios estudios. El uso de terapia neurohormonal durante ciclos con antraciclinas y/o trastuzumab han demostrado reducir el riesgo de disminuir significativamente la fracción de eyección (43) (44).

2.1.11

TERAPIA ENDOCRINA

Se recomienda el uso de moduladores de receptores estrogénicos selectivos tales como el tamoxifeno o inhibidores de aromatasa como letrozole, anastrozole o exemestazane en casos de Cáncer de mama en estadios tempranos. Su uso aumentó el riesgo de infarto agudo de miocardio

y falla cardiaca. No hay datos publicados acerca del riesgo que conlleva la terapia estándar de tamoxifeno utilizada en cáncer de mama (20 mg QD) (13).

2.1.12 RADIOTERAPIA

El corazón se considera un órgano en riesgo debido a que es sensible a la radiación y no hay dosis segura por lo que la radioterapia se debería manejar con la menor dosis posible. La radioterapia se asocia a un riesgo elevado para enfermedad cardiovascular y enfermedad arterial periférica. La incidencia de eventos cardíacos después de recibir radioterapia varía de acuerdo a los factores de riesgo del paciente y la combinación de radioterapia con quimioterapia aplicada. Actualmente no hay terapias para prevenir la cardiotoxicidad por radioterapia (13).

2.1.13 OTRAS TERAPIAS ONCOLÓGICAS

La cardiotoxicidad por 5 fluorouracilo se presenta comúnmente como angina, hipertensión y síndrome de takotsubo y signos isquémicos en el EKG a consecuencia de vasoespasmo coronario e injuria tisular. La ciclofosfamida induce disfunción miocárdica y falla cardíaca principalmente en pacientes que reciben dosis altas (>140mg/dl), está normalmente ocurre días después de la administración. La quimioterapia que contiene platino ocasiona daño vascular durante el tratamiento y aumenta el riesgo coronario a largo plazo (13).

CAPÍTULO 3

METODOLOGÍA, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente es un estudio de Diseño Cohorte Retrospectivo Tipo Observacional Transversal y Analítico

3.2 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

Utilizamos la base de datos del hospital SOLCA GUAYAQUIL con los códigos CIE-10 de Cáncer de mama (C50) de los pacientes con diagnóstico del año 2013 al 2016 siguiéndolos tres años posteriores al ecocardiograma basal para recabar los datos de cada uno de los pacientes acerca de los factores de riesgo para cardiotoxicidad del CM de acuerdo con su perfil biológico de inmunohistoquímica (IHC). Las variables principales de nuestro estudio son la IHC y cardiotoxicidad. Debido a esto, lo primero que revisamos fueron los receptores de: estrógenos, progesterona y Ki67 en donde solo se toma como datos válidos aquellos que reportan un valor cuantitativo del mismo. Basados en esa información se agrupó cada paciente acorde al subgrupo correspondiente a su IHC. Posterior a excluir a los que no cumplen esos criterios, revisamos que posean un ecocardiograma o más y excluimos a aquellos que no cumplieran este criterio. Dentro de los que tenían ecocardiogramas reportados, se dividió la población entre los que contaban únicamente con el ecocardiograma basal y en los que tenían 1 o más controles por ecocardiograma. Los números de cada población durante este proceso se expresan en la figura 1.

Se tomaron en cuenta las características de la población como la edad, alteraciones en el electrocardiograma, índice de masa corporal, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Con el grupo que se realizó más de un ecocardiograma de base, se analizó la cardiotoxicidad demostrada por ecografía como una disminución de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) de más del 10 % comparada con el basal o una FEVI menor al 50%.

El índice de masa corporal lo obtenemos dividiendo el peso por la talla al cuadrado. En la quimioterapia (QT) calculamos la dosis acumulada de antraciclinas por medio de la fórmula la siguiente fórmula:

La superficie corporal la obtuvimos a partir del peso y la talla con la fórmula de Boyd. El estadio de los pacientes se obtuvo de acuerdo a la guía de la AJCC 8va edición para el CM, donde revisamos el grado nuclear histológico de acuerdo a la escala de Bloom Richardson, TNM clínico y la IHC (Tabla 1).

Se estudió a la población por tres años a partir de la fecha del ecocardiograma basal debido a que este se toma posterior al diagnóstico y previo al inicio de la terapia oncológica. Dentro de este periodo se recopiló información sobre cada paciente acerca de la presencia y el tipo de: Radioterapia (dosis en Gy), Quimioterapia (tabla 2) y Cirugía (Mastectomía radical o conservadora).

Para el análisis de los resultados del tratamiento tomamos como indicadores: el número de visitas a la emergencia, la incidencia de cardiotoxicidad, número de hospitalizaciones, supervivencia a los 3 años y supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (Tabla 3). La supervivencia libre de enfermedad en el cáncer se define como el período de tiempo después de que finaliza el tratamiento primario para un cáncer en el que el paciente sobrevive sin recidiva y ningún signo o síntoma de ese cáncer (16).

Por medio del programa IBM SPSS V29 se realizaron tablas, figuras y los cálculos estadísticos para el análisis de los factores de riesgo para cardiotoxicidad asociados al perfil biológico. Se calculó la correlación de Pearson con chi cuadrado a un intervalo de confianza del 95% con una p de 0,05 para las variables de: IHC, quimioterapia, estadio en relación a la cardiotoxicidad. También se calculó con el mismo método la correlación de IHC con supervivencia y recidiva.

No existe entidad alguna que haya participado en el financiamiento de este estudio, ya que es de carácter voluntario y sin fines de lucro. Presenta la aprobación del departamento de docencia e investigación del SOLCA Guayaquil.

3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La Población de nuestro son aquellos pacientes con diagnóstico definitivo de cáncer de mama que cumplieran con los criterios de inclusión. La recopilación de las variables de estudio fue realizada mediante la revisión de sus historias clínicas en la base de datos del hospital SOLCA Guayaquil.

3.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes femeninos con diagnóstico definitivo de cáncer de mama
- Pacientes diagnosticados entre los años 2013 a 2016
- Pacientes con IHC reportado cuantitativamente
- Pacientes tratados únicamente dentro del Hospital Solca Guayaquil

3.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no completaron los tres años de seguimiento dentro de la institución SOLCA Guayaquil
- Pacientes sin ecocardiogramas de base
- Pacientes con IHC no reportada o reportada cualitativamente
- Pacientes que reciben Quimioterapia fuera de la institución SOLCA Guayaquil
- Pacientes con HERCEPT test ++ sin prueba FISH reportada

3.3.3 MÉTODO DE MUESTREO

El método de muestreo es no aleatorio. Se incluirán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. Por tanto, la población es igual a la muestra

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se realizaron pruebas de estadística descriptiva e inferencial. Para la estadística descriptiva de las variables categóricas se calcularon frecuencias y porcentajes. Las variables continuas fueron analizadas mediante el siguiente proceso: primero, se evaluó la normalidad de las distribuciones de las variables continuas. Para dicho análisis se usó la prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov. Segundo, las variables normalmente distribuidas fueron expresadas como media y desviación estándar. Para las variables continuas con

distribución anormal se emplearon la mediana y rango intercuartil (RIC). Tercero, para evaluar diferencias entre variables categóricas utilizamos la prueba de chi-cuadrado de Pearson. Consideramos como estadísticamente significativo el valor $P < 0.05$. Finalmente, para evaluar la cardiotoxicidad se realizó un análisis univariado mediante una prueba de regresión logística binaria. Se obtuvo un Odds ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Se consideró estadísticamente significativo el valor $p < 0.05$.

Los perfiles biológicos por IHC estuvieron compuestos por: Triple Negativos (26,1%), HER-2 Sobreexpresado (17,5%), Luminal A (16,7%), Luminal B (23,3%) y HER-2 B (16,4%). Se comprobó que existe una relación significativa entre la IHC y los resultados del tratamiento (Tabla 4). Implicando un mayor grado de relación entre el perfil biológico con la probabilidad de presentar cardiotoxicidad. También se demostró que los factores más asociados al desarrollo de cardiotoxicidad son la quimioterapia con: Tamoxifeno OR=0,278 ($p = 0,22$), Adriamicina OR=0,356 ($p = 0,014$), Paclitaxel OR= 0,251 ($p = 0,018$) y Docetaxel OR= 2,198 ($p = 0,018$) (Tabla 5). Durante los 3 años de seguimiento: el 15,7% de los pacientes seguidos falleció, el 40,9% progresó su enfermedad y el 26,6% tuvo cardiotoxicidad. La dosis acumulada de antraciclinas fue superior a 250 mg/m² en el 97,6% de las personas que usaron antraciclinas.

Las variables normalmente distribuidas fueron edad (desviación estándar de 12,55 media de 52,37) y días de supervivencia en los pacientes que fallecieron. (desviación estándar de 261,786 y media de 469,64)

Las variables anormalmente distribuidas son visitas a ER (mediana de 2 y RIC de 4), hospitalización (mediana de 0 y RIC de 1), dosis acumulada de radioterapia (mediana de 45,5 y RIC de 56), dosis acumulada de antraciclinas (mediana de 312,14 y RIC de 130,90), IMC (mediana de 27,8 y RIC de 7,21), y FEVI basal (mediana de 69 y RIC de 6).

Las alteraciones en el EKG, HTA, DM2, radioterapia, mastectomía, estadio, edad, Fluorouracilo, Ciclofosfamida y Trastuzumab no resultaron en una asociación positiva para cardiotoxicidad puesto que la significancia bilateral supera el valor de 0,05 en el estudio del chi cuadrado de Pearson. En el caso del Letrozole, Vinorelbine, Bevacizumab, Carboplatino, Capecitabina, Gemcitabina y Vincristina la muestra era muy pequeña para hacer análisis de correlación significativos.

Del total de pacientes que tuvieron mínimo un eco de control (158), se encontró una mayor incidencia de cardiotoxicidad asintomática en el grupo de los triple negativos. (n=36). Fueron 15 personas quienes presentaron cardiotoxicidad siendo este el 41,7% dentro del subgrupo, conformando el 35,7% de cardiotoxicidad en todo el estudio. (Tabla 3)

Mientras que en los HER-2 Sobreexpresados (n =44) 15 pacientes dentro del subgrupo presentaron cardiotoxicidad; que equivale al 34,1% y el 35,7% de cartoxicidad total del estudio. Luminal A no presentaron cardiotoxicidad asintomática 0%. Luminal B (n = 24) presentó cardiotoxicidad en 3 casos , que representa el 12,5% dentro del subrupoy 7,1% dentro de todos los casos de cardiotoxicidad. Finalmente HER-2 B (N = 39) presentó 9 casos de cardiotoxicidad, 23,1% dentro del subgrupo y 21,4% dentro de todo el estudio como se ilustra en la figura 2.

El análisis estadístico demostró que existe una proporcionalidad inversa entre la fracción de eyección del ecocardiograma basal y el número de visitas a la emergencia (Figura 3). Se calculó una p menor que 0,001 entre el ecocardiograma basal y la cardiotoxicidad. Además, se encontró que la mediana de los porcentajes de Ki-67 era 55 en el grupo que tuvo el desenlace de defunción, mientras que el grupo de supervivencia tuvo una media de 35 (Figura 4). Adicionalmente, se calculó la correlación bivariada para KI-67 y supervivencia en donde se encontró con una p de 0,007.

La p fue menor a 0,001 entre dosis acumulada de antraciclinas y los días que sobrevivieron los pacientes que fallecieron por cáncer de mama dentro de los 3 años de seguimiento, por lo que se realizó un gráfico de dispersión con R2 Lineal de 0,205 evidenciando el beneficio que provee su uso (Figura 5).

La cardiotoxicidad se correlaciona con más visitas a la emergencia con una p de 0,017y más hospitalizaciones con una p menor a 0,005. Lógicamente las visitas a la emergencia se asocian a hospitalización con una p menor a 0,001. Y la supervivencia a Visitas a la emergencia y Hospitalización ambas con una p menor a 0,001.

3.5 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	INDICADOR	VALOR FINAL	TIPO DE VARIABLE
Año del Diagnóstico	Año con diagnóstico definitivo de cancer de mama	Año del Diagnóstico	Categórica Nominal Politómica
Ki-67	Porcentaje de positividad Ki-67	Porcentaje de positividad	Numérica Discreta
IHC	Porcentaje de positividad de receptores de estrógeno Porcentaje de positividad de receptores de progesterona Positividad de receptores HER-2 Porcentaje de positividad de receptores de Ki-67	Triple negativo HER-2 sobreexpresado Luminal A Luminal B HER 2-B	Categórica Nominal Dicotómica
FEVI Basal	FEVI Basal	Fracción de eyección del ventrículo Izquierdo	Numérica Discreta
FEVI Control	FEVI Control	Fracción de eyección del ventrículo Izquierdo	Numérica Discreta
Edad	Edad que tuvo el paciente cuando le realizaron el diagnóstico de cancer de mama	Años	Cuantitativa discreta
Dosis Acumulada de Antraciclina	Dosis acumulada por superficie corporal de antraciclina	Mg/m ²	Cuantitativa continua
IMC	Indice de Masa Corporal	Kg/m ²	Cuantitativa continua
EKG	Reporte de electrocardiograma en HC	Alterado No alterado	Categórica nominal dicotómica
HTA	Hipertensión arterial diagnosticada como antecedente en la HC	Hipertenso No hipertenso	Categórica nominal dicotómica
Quimioterapia previa	Ciclos de quimioterapia previa a las recibidas por CM	QT previa No QT previa	Categórica nominal dicotómica

DM2	Diabetes Mellitus tipo 2 diagnosticado como antecedente en la HC	DM2 previa NoDM2 previa	Categórica nominal dicotómica
Estadío	Estadío del tumor según la AJCC 8va edición	IA IB IIA IIB IIIA IIIBIIICIV	Categórica nominal politómica
Adriamicina	Presencia de ciclos de quimioterapia con Adriamicina	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Fluoracilo	Presencia de ciclos de quimioterapia con Fluouracilo	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Ciclosfosfamida	Presencia de ciclos de quimioterapia con Ciclofosfamida	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Paclitaxel	Presencia de ciclos de quimioterapia con Paclitaxel	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Docetaxel	Presencia de ciclos de quimioterapia con Adriamicina	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Exemetasane	Presencia de ciclos de quimioterapia con Adriamicina	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Tamoxifeno	Presencia de ciclos de quimioterapia con Tamoxifeno	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Vincristina	Presencia de ciclos de quimioterapia con Vincristina	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Metotrexate	Presencia de ciclos de quimioterapia con Metotrexate	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Carboplatino	Presencia de ciclos de quimioterapia con Carboplatino	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Gemcitabina	Presencia de ciclos de quimioterapia con Gemcitabina	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica

Capecitabina	Presencia de ciclos de quimioterapia con Capecitabina	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Vinerolbine	Presencia de ciclos de quimioterapia con Vinerolbine	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Trastuzumab	Presencia de ciclos de quimioterapia con Trastuzumab	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Bevacizumab	Presencia de ciclos de quimioterapia con Bevacizumab	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Letrozole	Presencia de ciclos de quimioterapia con Letrozole	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Radioterapia	Presencia de terapia radiológica	Si recibe No recibe	Categórica nominal dicotómica
Mastectomia	Presencia de cirugía de extirpación de mama	Radical Conservadora No se operó	Categórica nominal politómica
Supervivencia libre de enfermedad	Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años	Si recivida No recidiva	Categórica nominal dicotómica
Supervivencia	Sobrevida durante el tiempo de estudio desde el Eco Basal	Supervivencia Defunción	Categórica nominal dicotómica
Supervivencia Días	Días de sobrevida durante el tiempo de seguimiento desde la fecha del Eco Basal	Días	Numérica discreta
Hospitalización	Hospitalizaciones en SOLCA en HC	Número de hospitalizaciones	Numérica discreta
Visitas a la Emergencia	Visitas a sala de emergencias de SOLCA en HC	Número de visitas a ER	Numérica discreta
Variable en estudio	Indicador	Valor final	Tipo de variable
Cardiotoxicidad asintomática	Diferencia del $\geq 10\%$ entre basal y control	SI/NO	Categórica Nominal Dicotomica

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y LIMITACIONES

4.1 DISCUSIÓN

Entre los factores del perfil biológico analizados de los pacientes con cáncer de mama, se encontró que la división por inmunohistoquímica es el factor de riesgo más importante para cardiotoxicidad; en el cual los triple negativos fueron los más afectados. El segundo factor de riesgo para cardiotoxicidad más significativo es la FEVI de ecocardiograma basal. En nuestro estudio el 26,6% de pacientes con controles por ecocardiograma tuvo cardiotoxicidad.

En cuanto a la supervivencia de los pacientes con CM, el porcentaje de Ki-67 se presentó con una mediana más alta en el grupo de las personas que fallecieron dentro de los 3 años de estudio en comparación con los que no. Reafirmando la teoría del rol que tiene el marcador de proliferación Ki-67 como estimador de pronóstico de la efectividad al tratamiento. Por el contrario, las antraciclinas aumentaron la supervivencia inclusive de aquellos pacientes que murieron durante los tres años de seguimiento, y es por esto que es un pilar del tratamiento de cáncer de mama actual. Su uso está aconsejado actualmente y seguirá estándolo en el futuro cercano. Esto se puede evidenciar en nuestra población viendo que de 360 pacientes, 327 utilizaron antraciclinas. Sin embargo, el efecto cardiotóxico de las mismas está muy bien documentado y la cardiotoxicidad se relaciona a visitas recurrentes a la ER y al aumento de hospitalizaciones.

Es importante mencionar que la dosis acumulada de antraciclinas media encontrada en los 5 subgrupos superó los 250 mg/m², por lo que se consideran como pacientes en alto riesgo para generar cardiotoxicidad de acuerdo a las guías de Cardiología oncológica de la ESC 2022 (13). Para casos de alto riesgo se recomienda un ecocardiograma de control cada dos ciclos de quimioterapia hasta el sexto ciclo y luego un control a los 3 y 12 meses. Esta recomendación no se cumplió en ninguno de los casos, probablemente por la falta de recursos y/o personal. Se recomienda aumentar el número de cardiólogos y de equipos de ecocardiografía para satisfacer esta necesidad en el caso de los pacientes de cáncer de mama. Además es necesario prestar

especial atención a la FEVI de los ecocardiogramas basales y sus resultados de IHC. Por ejemplo, los triple negativos fueron los más afectados tanto en cardiotoxicidad, mortalidad a los tres años y supervivencia libre de enfermedad. Del mismo modo al ser los que más recursos de la emergencia consumen al acudir más veces y ser hospitalizados con mayor frecuencia. En consecuencia, tiene un sentido económico y médico invertir en el área de cardiología oncológica para disminuir el consumo de recursos con controles óptimos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El Departamento de Emergencias (ER) es la red de seguridad para las necesidades de salud imprevistas o mal tratadas. Los pacientes con cáncer son usuarios importantes de los recursos del servicio de urgencias ya que tienen mayor número de emergencias y una estadía más prolongada. (45) Las visitas a ER por parte de los pacientes con cáncer son el resultado de síntomas insoportables o condiciones que atentan contra su vida. (46) Razonadamente, en nuestro análisis se encontró que entre más visitas a la ER tiene un paciente, incrementa el riesgo de ser hospitalizado. La visita a la ER en los pacientes oncológicos es un indicador de: mal pronóstico para la supervivencia (46), difícil acceso al tratamiento (47) y de la calidad de atención médica recibida (20). Esto es debido a que las visitas a la ER pueden resultar en hospitalizaciones y aumento de los costos de la atención, interrupciones en el tratamiento, y afectar negativamente la calidad de vida y la supervivencia general. (45)

La práctica actual en el manejo de los pacientes con cáncer que visitan la ER por síntomas agudos denota una deficiencia en el entendimiento de las necesidades de un paciente oncológico. Asimismo en las intervenciones efectivas basadas en evidencia científica y en la implementación de protocolos para evitar el uso de la emergencia (48). De los pacientes con cáncer que visitan el ER el 46,8 % mueren durante el seguimiento y el 61,2 % de las muertes ocurrió en el primer mes (46). Para mejorar es necesario entender los factores relacionados a la visita a ER (49).

En USA el cuidado de complicaciones agudas del cáncer en el ER constituyen la mitad de todos los costes en los primeros 6 meses posteriores del diagnóstico de cáncer (50). Los pacientes con cáncer son dos veces más propensos a visitar la emergencia que pacientes sin cáncer (51); Los pacientes con cáncer que visitan ER tienen menor supervivencia que aquellos que acuden por cuestiones no relacionadas al cáncer (21). La supervivencia a largo plazo era menor y los costos mayores en pacientes que fueron readmitidos en el hospital (52), por esto es necesario

identificar los factores de riesgo previo al tratamiento del cáncer y proveer una profilaxis apropiada para disminuir las visitas a la emergencia (53). En nuestro estudio el factor de riesgo que necesita mayor inversión en un diagnóstico temprano es la cardiotoxicidad por todo lo expuesto previamente.

4.2 CONCLUSIÓN

Entre los factores de riesgo que mayor impacto tuvieron en la cardiotoxicidad asintomática de los pacientes estuvo la división por IHC dentro de perfiles biológicos. La cardiotoxicidad se relaciona a más visitas a la emergencia, hospitalizaciones. Las visitas a la emergencia y hospitalización se asocian a mayor mortalidad. Dentro los cuales fueron los triples negativos tuvieron mayor cardiotoxicidad, mortalidad y mayor incidencia a que su cáncer progrese con recidivas o metástasis; cómo se evaluó en la supervivencia libre de enfermedad durante los 3 años de seguimiento.

Los CM Luminales tuvieron un mejor desarrollo y pronóstico en comparación con los otros grupos; debido a que el tamoxifeno con un OR de 0,278 y paclitaxel con un OR de 0,251 que recibían actuaron como factor protector contra la cardiotoxicidad. Esto puede ser porque, aunque son cardiotóxicos, lo son en menor medida que las otras quimioterapias; y al optar por ellos se disminuye el uso de las otras en ciclos o dosis. La adriamicina también se presentó como un factor protector con un OR de 0,356 esto puede ser debido a que su uso se asocia frecuentemente con otras quimioterapias lo cual reduce su potencial efecto cardiotóxico. Aunque los Luminales B si presentaron cardiotoxicidad esto se puede deber a que el Docetaxel tiene un OR de 2,198 y los Luminales B reciben ese tratamiento con mas frecuencia que los Luminales A.

El estudio que realizamos aporta datos relevantes para los posibles factores de riesgo más relevantes presentes en pacientes con CM para que exista cardiotoxicidad asintomática y las implicaciones que esto tiene sobre su supervivencia, supervivencia libre de enfermedad y visitas a la emergencia las cuales infieren una afectación en la calidad de vida de los pacientes y el aumento del consumo de recursos. Además buscamos dar énfasis en la importancia de la cardiología oncológica y la necesidad de su aplicación por su importancia médica y recomendamos invertir en el área de cardiología oncológica para que sea posible aplicar las recomendaciones de la ESC 2022 en la vigilancia de los pacientes en riesgo para cardiotoxicidad adecuadamente. Lo cual beneficiaría a futuras investigaciones en el área al proporcionar datos más robustos, mejoraría la calidad de atención a los pacientes y disminuiría el consumo de recursos del hospital en emergencias y hospitalizaciones.

4.3 LIMITACIONES DE ESTUDIO

La pérdida del seguimiento de pacientes durante los 3 años, los reportes de IHC y el número de ecocardiogramas basales y de control fueron subóptimos; por lo cual limitó en la cantidad de pacientes en los que se podía evaluar la cardiotoxicidad asintomática de manera objetiva, reduciendo la muestra de nuestro análisis.

La fracción de eyección se mide en múltiples ocasiones y ventanas durante un mismo estudio, siendo reportado el promedio de estos valores; Sin embargo, por su naturaleza los ecocardiogramas son exámenes operador dependiente.

3.6 ANEXOS

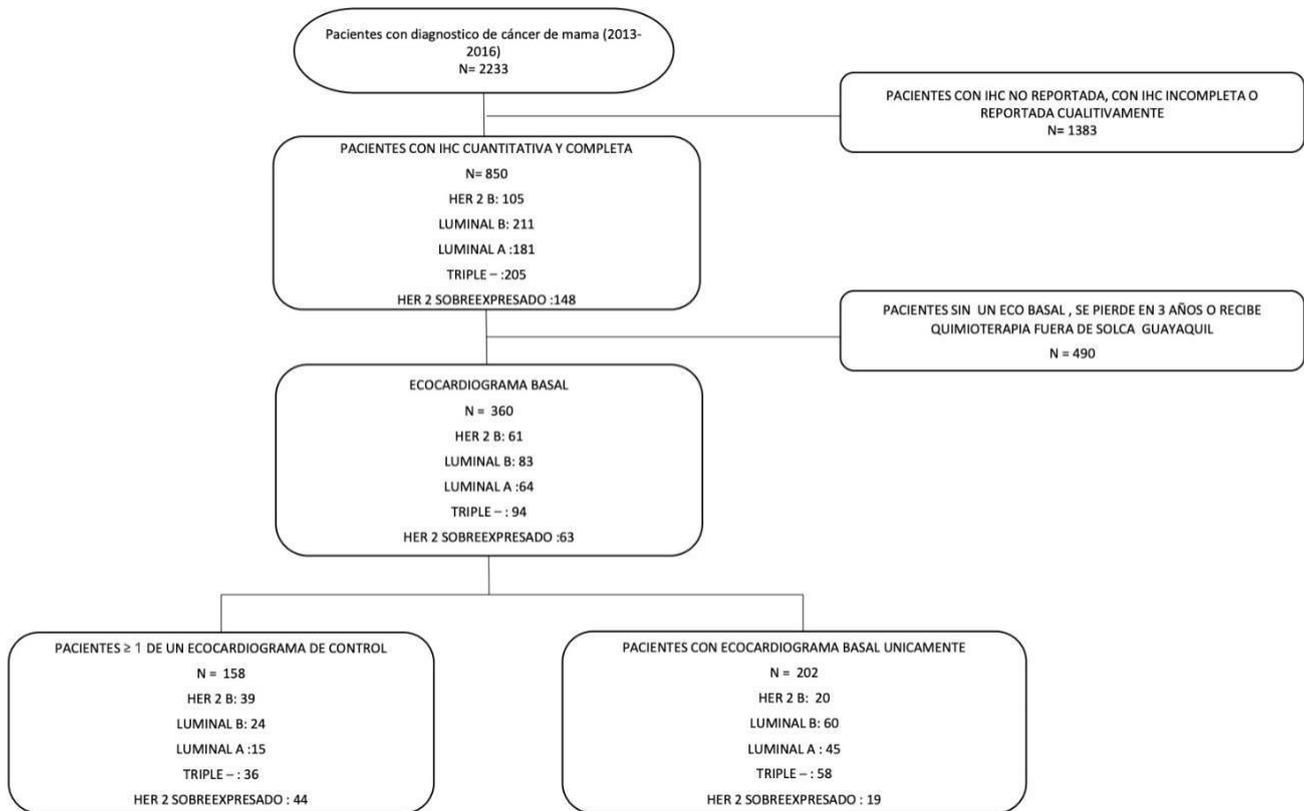


Figura 1. Diagrama de flujo de obtención de la muestra. CM = Cáncer de mama
Cardiotoxicidad Asintomática

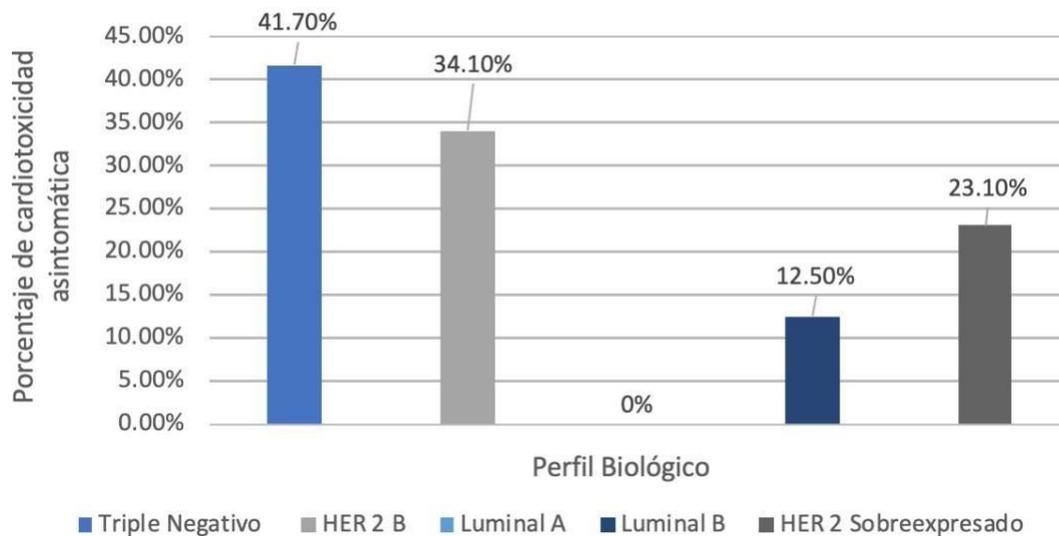


Figura 2. Gráfico de barras con porcentajes de cardiotoxicidad asintomática por cada perfil biológico. Porcentaje calculado de casos con al menos un control por ecocardiograma.

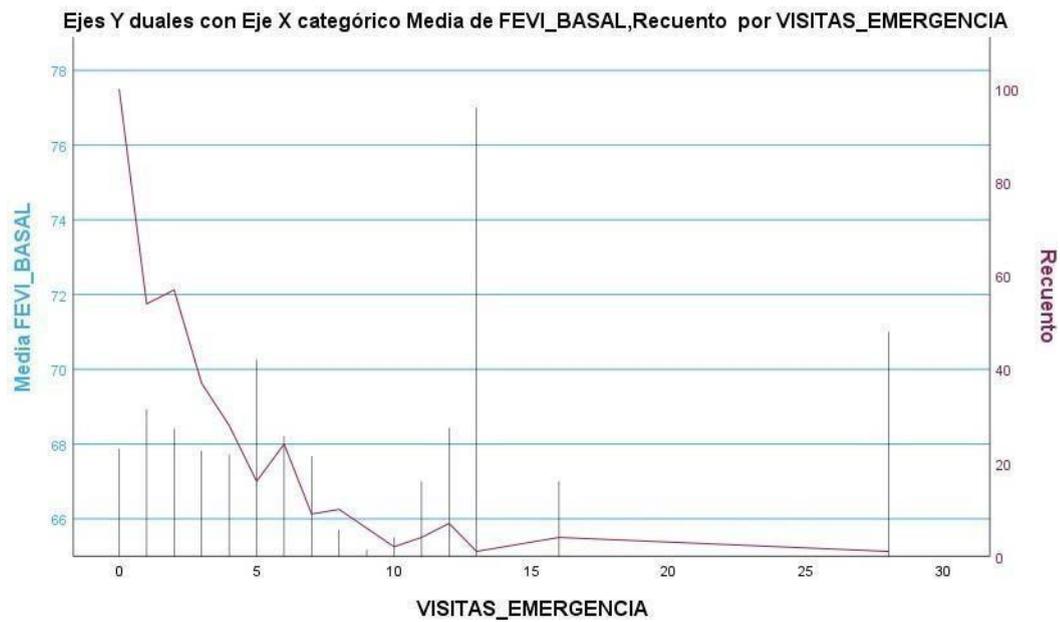


Figura 3.

Representación gráfica de ejes dobles entre FEVI Basal y visitas al ER. FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ER = departamento de emergencias.

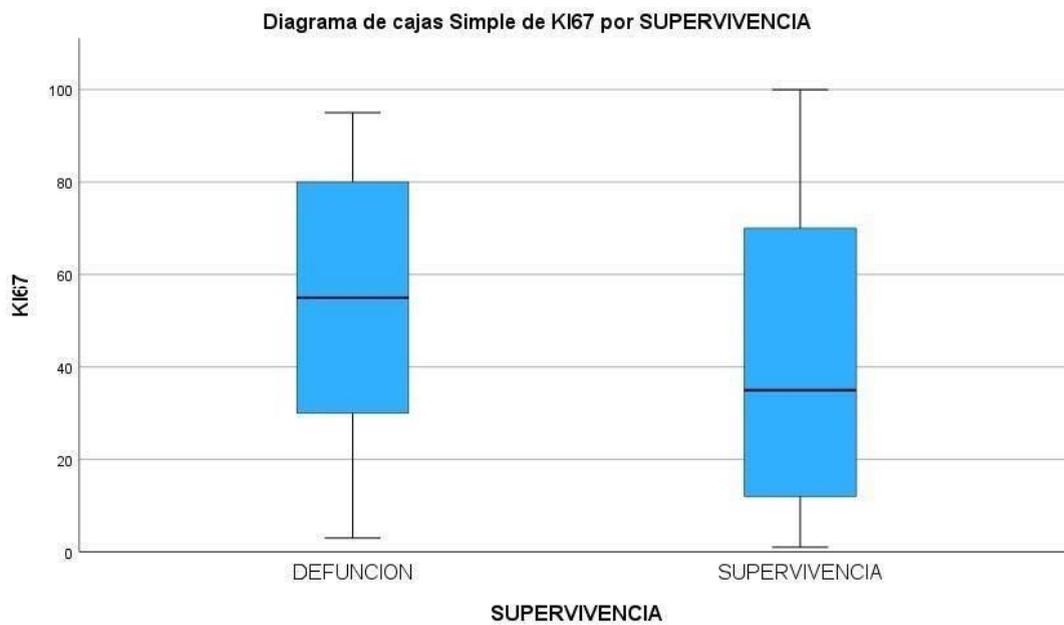


Figura 4. Gráfico de caja de bigotes de Ki-67 con supervivencia

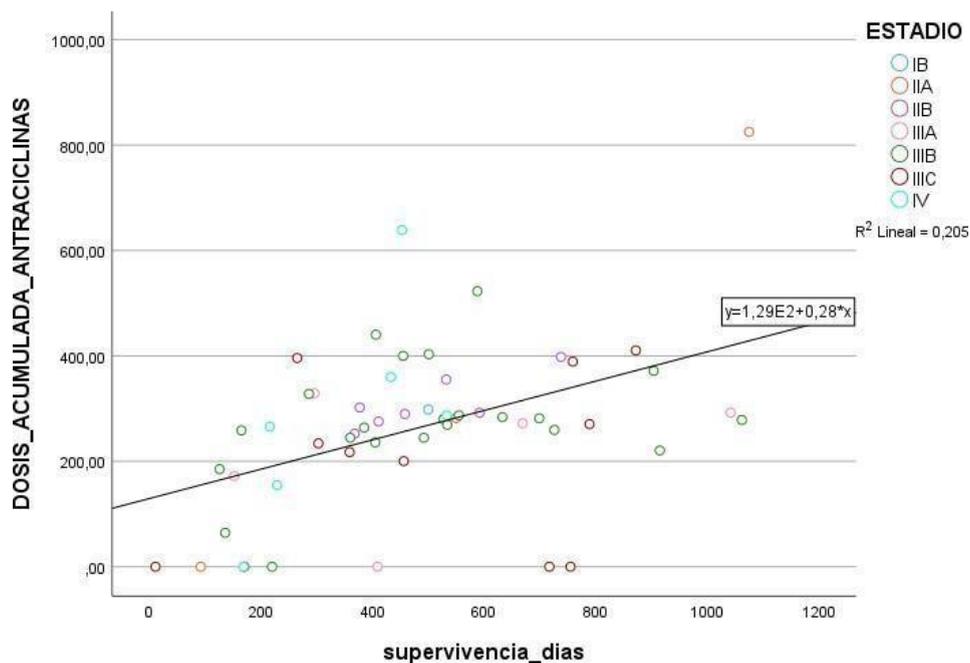


Figura 5. Gráfico de dispersión entre dosis acumulada de antraciclinas y los días que sobrevivieron los pacientes que fallecieron por cáncer de mama agrupados por Estadios

		TRIPLE NEGATIVO N = 94		HER 2 SOBREEXPRESADO N = 63		LUMINAL A N = 60		LUMINAL B N = 84		HER 2 B N = 59		TOTAL N = 360
AÑO DX	2013	29	38,7%	11	14,7%	20	26,7%	9	12%	6	8%	75
	2014	16	21,9%	15	20,5%	15	20,5%	15	20,5%	12	16,4%	73
	2015	29	25,2%	25	21,7%	10	8,7%	31	27%	20	17,4%	115
	2016	20	20,6%	12	12,4%	15	15,5%	29	29,9%	21	21,6%	97
ESTADIO	I A	0	0%	3	12,5%	4	16,7%	11	45,8%	6	25%	24
	I B	10	16,1%	0	0%	24	38,7%	13	21%	15	24,2%	62
	II A	0	0%	15	22,4%	19	28,4%	23	34,3%	10	14,9%	67
	II B	19	33,3%	15	26,3%	7	12,3%	11	19,3%	5	8,8%	57
	III A	4	12,9%	13	41,9%	2	6,5%	6	19,4%	6	19,4%	31
	III B	33	46,5%	17	23,9%	2	2,8%	11	15,5%	8	11,3%	71
	III C	27	90%	0	0%	0	0%	3	10%	0	0%	30
	IV	1	5,6%	0	0%	2	11,1%	6	33,3%	9	50%	18
HTA	32	25,6%	22	17,6%	30	24%	25	20%	16	12,8%	125	
DM2	18	32,1%	10	17,9%	15	26,8%	7	12,5%	6	10,7%	56	
EKG ALTERADO	12	28,6%	14	33,3%	6	14,3%	8	19%	2	4,8%	42	
RADIOTERAPIA	58	25,1%	37	16%	33	14,3%	62	26,8%	41	17,7%	231	
MASTECTOMIA	RADICAL	63	27,6%	40	17,5%	39	17,1%	47	20,6%	39	17,1%	228
	CONSERVADORA	25	25,5%	15	15,3%	14	14,3%	30	30,6%	14	14,3%	98
	NO SE OPERO	6	17,6%	8	23,5%	7	20,6%	7	20,6%	6	17,6%	34

Tabla 1. Características de la población agrupadas por perfil biológico. HTA = Hipertensión arterial; DM2 = Diabetes Mellitus; EKG = Electrocardiograma; FEVI = Fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

	TRIPLE NEGATIVO N = 94		HER 2 SOBREENPRESADO N = 63		LUMINAL A N = 60		LUMINAL B N = 84		HER-2 B N = 59		TOTAL N = 360
FLUORACILO	51	29,5%	34	19,7%	33	19,1%	30	17,3%	25	14,5%	173
ADRIAMICINA	82	25,1%	60	18,3%	55	16,8%	77	23,5%	53	16,2%	327
CICLOSFOSFAMIDA	88	25,9%	62	18,2%	55	16,2%	79	23,2%	56	16,5%	340
PACLITAXEL	69	28,9%	43	18%	34	14,2%	52	21,8%	41	17,2%	239
DOCETAXEL	24	27,6%	20	23%	10	11,5%	20	23,0%	13	14,9%	87
EXEMETASANO	0	0%	0	0%	5	26,3%	11	57,9%	3	15,8%	19
TAMOXIFENO	2	1,5%	4	2,9%	42	30,9%	58	42,6%	30	22,1%	136
LETROZOLE	0	0%	1	2,9%	13	37,1%	13	37,1%	8	22,9%	35
TRASTUZUMAB	0	0%	56	57,1%	1	1%	0	0%	41	41,8%	98
METOTREXATE	2	40%	1	20%	0	0%	2	40%	0	0%	5
BEVACIZUMAB	2	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	2
GEMCITABINA	12	57,1%	2	9,5%	0	0%	5	23,8%	2	9,5%	21
CARBOPLATINO	10	71,4%	1	7,1%	0	0%	3	21,4%	0	0%	14
CAPECITABINA	2	50%	1	25%	0	0%	1	25,0%	0	0%	4
VINEROLBINE	7	70%	1	10%	0	0%	2	20%	0	0%	10
VINCRISTINA	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1

Tabla 2. Características de quimioterapia administrada agrupadas por perfil biológico.

		TRIPLE NEGATIVO		HER 2 SOBREENPRESADO		LUMINAL A		LUMINAL B		HER 2 B		TOTAL
		N = 36		N = 44		N = 15		N = 24		N = 39		N = 158
CARDIOTOXICIDAD ASINTOMÁTICA	SI	15	35,7%	15	35,7%	0	0%	3	7,1%	9	21,4%	42
	NO	21	18,1%	29	25%	15	12,9%	21	12,7%	30	25,9%	116
		N = 93		N = 63		N = 60		N = 84		N = 59		N = 359
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	SI	44	20,8%	28	13,2%	39	18,4%	63	29,7%	38	17,9%	212
	NO	49	33,3%	35	23,8%	21	14,3%	21	14,3%	21	14,3%	147
		N = 91		N = 63		N = 60		N = 84		N = 59		N = 357
SUPERVIVENCIA	DEFUNCION	23	41,1%	10	17,9%	3	5,4%	9	16,1%	11	19,6%	56
	SUPERVIVENCIA	68	22,6%	53	17,6%	57	18,9%	75	24,9%	48	16%	301

Tabla 3. Resultados del tratamiento agrupados por perfil biológico.

PERFIL BIOLÓGICO	
VARIABLE CRUZADA	P
CARDIOTOXICIDAD ASINTOMÁTICA	0,009
SUPERVIVENCIA	0,009
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	<0,001

Tabla 4. Resultados del tratamiento con P de 0,05 y un intervalo de confianza del 95%.

CARDIOTOXICIDAD ASINTOMÁTICA		
VARIABLE CRUZADA	P	OR
TAMOXIFENO	0,022	0,278
ADRIAMICINA	0,014	0,356
PACLITAXEL	<0,001	0,251
DOCETAXEL	0,018	2,198

Tabla 5. Análisis pruebas de Chi cuadrado de Pearson relacionando la cardiotoxicidad y la quimioterapia con P de 0,05 y un intervalo de confianza del 95%. OR = Odds Ratio

BIBLIOGRAFÍA

1. Algarni AS, Alfi AA, Turkistani AT, Malki LE, Alghanam NF, Abdulghani SS, et al. Cardiotoxicity among patients using pertuzumab, trastuzumab and taxane with HER2-positive early-stage breast cancer: A Single-Centre Experience. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021;465–74.
2. Han X, Zhou Y, Liu W. Precision Cardio-Oncology: Understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *npj Precision Oncology*. 2017;1(1).
3. Lee Chuy K, Yu AF. Cardiotoxicity of contemporary breast cancer treatments. *Current Treatment Options in Oncology*. 2019;20(6).
4. Rocca A, Bravaccini S, Scarpi E, Mangia A, Petroni S, Puccetti M, et al. Benefit from anthracyclines in relation to biological profiles in early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2014;144(2):307–18.
5. Nielsen TO, Leung SC, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of ki67 in breast cancer: Updated recommendations from the international KI67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2020;113(7):808–19.
6. Burstein HJ. Systemic therapy for estrogen receptor–positive, HER2–negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(26):2557–70.
7. Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2019;4(1).
8. Silva FB, Romero WG, Carvalho AL, Souza GA, Claudio ER, Abreu GR. Effects of treatment with chemotherapy and/or tamoxifen on the biomarkers of cardiac injury and oxidative stress in women with breast cancer. *Medicine*. 2017;96(47).
9. Henry ML, Niu J, Zhang N, Giordano SH, Chavez-MacGregor M. Cardiotoxicity and cardiac monitoring among chemotherapy-treated breast cancer patients. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(8):1084–93.
10. Estadísticas del cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2021 [cited 26 November 2021]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
11. Lewis LD. Medicamenta ad sentinam, et defectum vitae: Drugs and failure of the pump of life—cardiotoxicity of oncotherapeutics. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;87(3):735–7.
12. Anber ZN, Saleh BO, Al-Rawi SA. The cardiotoxicity effect of different chemotherapeutic regimens in Iraqi patients with breast cancer: A follow up study. *Heliyon*. 2019;5(8).
13. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–361.
14. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, Ruddy K, Tsang J, Cardoso F. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Sep 23;5(1):66. doi: 10.1038/s41572-019-0111-2. PMID: 31548545.
15. Ahmad A. Breast cancer metastasis and drug resistance: Challenges and progress. Cham, Switzerland: Springer; 2019.
16. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin*. 2021, 71, 209–249.
17. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 25;13(17):4287. doi:

- 10.3390/cancers13174287. PMID: 34503097; PMCID: PMC8428369.
18. Castillo Cecilia, Camejo Natalia, Delgado Lucía, Fresco Rodrigo, Santander Guianeya, Aguiar Sergio et al. Análisis de sobrevida según perfil biológico de pacientes uruguayas con cáncer de mama. *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 2012 Dic ; 28(4): 241-249.
 19. Glover JA, Bannon FJ, Hughes CM, Cantwell MM, Comber H, Gavin A, et al. Increased diagnosis and detection rates of carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 779-784.
 20. Rakha EA, Tse GM, Quinn CM. An update on the pathological classification of breast cancer. *Histopathology.* 2022;82(1):5–16.
 21. Martínez Navarro Javier, Socorro Castro Caridad. Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad. *Medisur* [Internet]. 2018 Feb ; 16(1): 209-213.
 22. Urbina C, Isaías M. Implicaciones pronósticas de los subtipos moleculares por inmunohistoquímica de cáncer de mama en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo [Tesis]. Bogotá: Pontificia Universidad Católica de Ecuador. Unidad de Mastología; 2015.
 23. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, et al. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *Anales Sist San Navarra* [revista en Internet]. 2011
 24. Bustamante Ochoa AC. Correlación histopatológica e inmunohistoquímica en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, Solca Guayaquil enero 2015-diciembre 2016 (Doctoral dissertation, Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Escuela de Graduados).
 25. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet.* 2017 Jun 17;389(10087):2415-29.
 26. Gao JJ, Swain SM. Luminal a breast cancer and molecular assays: a review. *The oncologist.* 2018 May;23(5):556-65.
 27. Li ZH, Hu PH, Tu JH, Yu NS. Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome. *Oncotarget.* 2016 Oct 10;7(40):6502
 28. Yin L, Duan J-J, Bian X-W, Yu S-cang. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Research.* 2020;22(1). (27)
 29. Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma.* 2018 Jun;127:175-86.
 30. Nielsen TO, Leung SC, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of ki67 in breast cancer: Updated recommendations from the international KI67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2020;113(7):808–19. (28)
 31. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in breast cancer: a review and update. *Advances in anatomic pathology.* 2014 Mar 1;21(2):100-7
 32. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int.* 2014;2014:852748. doi: 10.1155/2014/852748. Epub 2014 Sep 7. PMID: 25276427; PMCID: PMC4170925.
 33. Zaha DC. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014 Aug 10;5(3):382-92. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.382. PMID: 25114853; PMCID: PMC4127609.
 34. Pusztai L, Karn T, Safonov A, Abu-Khalaf MM, Bianchini G. New Strategies in Breast Cancer: Immunotherapy. *Immunotherapy of Breast Cancer. Clinical Cancer Research.* 2016
 35. Kumar M, Salem K, Tevaarwerk AJ, Strigel RM, Fowler AM. Recent Advances in Imaging Steroid Hormone Receptors in Breast Cancer. *J Nucl Med.* 2020 Feb;61(2):172-176. doi: 10.2967/jnumed.119.228858. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31732674; PMCID: PMC8801958.
 36. Boszkiewicz K, Piwowar A, Petryszyn P. Aromatase Inhibitors and Risk of Metabolic and Cardiovascular Adverse Effects in Breast Cancer Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022 May 31;11(11):3133. doi: 10.3390/jcm11113133. PMID: 35683517; PMCID: PMC9181297.

37. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, Skopicki H, Lenihan DJ, Gheorghiane M, Lyon AR, Butler J. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002661.
38. Morris GJ, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African-American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2007;110(4):876–84
39. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *Jama*. 2019 Jan 22;321(3):288-300.
40. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention *Heart* 2018;104:971-977.
41. Cai F, Luis MAF, Lin X, Wang M, Cai L, Cen C, Biskup E. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Mol Clin Oncol*. 2019 Jul;11(1):15-23. doi: 10.3892/mco.2019.1854. Epub 2019 May 8. PMID: 31289672; PMCID: PMC6535635.
42. NCI Dictionary of Cancer terms [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2023Apr18]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/disease-free-survival>
43. Sharma GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma K. Various types and management of breast cancer: an overview. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*. 2010 Apr 1;1(2):109.
44. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. (2011) 365:1273-83. doi: 10.1056/NEJMoa0910383
45. Marcelo Sandoval & Srinivas R Banala & Maria Teresa Cruz Carreras & Demis N Lipe & Sai Ching J Yeung & Kumar Alagappan & Ehab Y Hanna & Knox H Todd & Cielito C Reyes Gibby, 2020. "Hypertension and Emergency Department Visits by Patients with Head and Neck Cancer," *Journal of Cardiology & Cardiovascular Therapy*, Juniper Publishers Inc., vol. 16(1), pages 4-12, March.
46. Tanaka T, Taguri M, Fumita S, Okamoto K, Matsuo Y, Hayashi H. Retrospective study of unplanned hospital admission for metastatic cancer patients visiting the emergency department. *Support Care Cancer*. 2017 May;25(5):1409-1415. doi: 10.1007/s00520-016- 3535-1. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27966026.
47. Falcone M, Liu L, Farias A, Zhang J, Kang I, Li M, Stern MC, Lerman C. Evidence for racial/ethnic disparities in emergency department visits following breast cancer surgery among women in California: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Jun;187(3):831-841. doi: 10.1007/s10549-021-06119-5. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33675489.
48. Rivera DR, Gallicchio L, Brown J, Liu B, Kyriacou DN, Shelburne N. Trends in Adult Cancer-Related Emergency Department Utilization: An Analysis of Data From the Nationwide Emergency Department Sample. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 12;3(10):e172450. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2450. Epub 2017 Oct 12. PMID: 28859189; PMCID: PMC5824316.
49. Hong AS, Sadeghi N, Harvey V, Lee SC, Halm EA. Characteristics of Emergency Department Visits and Select Predictors of Hospitalization for Adults With Newly Diagnosed Cancer in a Safety-Net Health System. *J Oncol Pract*. 2019 Jun;15(6):e490-e500. doi: 10.1200/JOP.18.00614. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30964735; PMCID: PMC6804873.
50. Matos E, Jug B, Blagus R, Zakotnik B. A prospective cohort study on cardiotoxicity of adjuvant trastuzumab therapy in breast cancer patients. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2016 Jun 10;107:40-7.
51. Nene R, Brennan J, Castillo E, Tran P, Hsia R, Coyne C. Cancer-related emergency department visits: Comparing characteristics and outcomes. *Western Journal of Emergency Medicine*.

2021;22(5):1117– 23.

52. Tang PL, Chen HC, Huang WC, Li SF, Kuo HC. Factors pertaining to long-term mortality following emergency visits for head and neck cancer. *J Dent Sci.* 2018 Sep;13(3):234-241. doi: 10.1016/j.jds.2018.03.003. Epub 2018 May 31. PMID: 30895126; PMCID: PMC6388814.
53. Westley T, Syrowatka A, Henault D, Rho YS, Khazoom F, Chang SL, Tamblyn R, Mayo N, Meguerditchian AN. Patterns and predictors of emergency department visits among older patients after breast cancer surgery: A population-based cohort study. *J Geriatr Oncol.* 2018 May;9(3):204-213. doi: 10.1016/j.jgo.2017.10.003. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29195906.



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

Nosotros, **Balda Cañizares, Sebastian Eduardo** con C.C: #0928004340; y **Leone Berry, Thomas Anthony** con C.C: #0921720249, autores del trabajo de titulación: **Factores asociados al perfil biológico para cardiotoxicidad asintomática de los pacientes con cáncer de mama del 2013 al 2016 en el hospital SOLCA de Guayaquil**, previa la obtención del título de **MEDICO** 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, 01 de mayo del 2023



Firmado electrónicamente por:
SEBASTIAN EDUARDO
BALDA CANIZARES

f. _____

Nombre: **Balda Cañizares, Sebastian Eduardo**

C.C: **0928004340**

f. _____

Nombre: **Leone Berry, Thomas Anthony**

C.C: **0921720249**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Factores asociados al perfil biológico para cardiotoxicidad asintomática de los pacientes con cáncer de mama del 2013 al 2016 en el hospital SOLCA de Guayaquil.		
AUTOR(ES)	Balda Cañizares, Sebastian Eduardo; Leone Berry, Thomas Anthony		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Vásquez Cedeño, Diego Antonio Dr.		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	01 de mayo del 2023	No. DE PÁGINAS:	40
ÁREAS TEMÁTICAS:	Salud Pública, Oncología, Cardiología		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Cáncer de mama, Luminal A, Luminal B, Triple Negativo, HER-2 B, HER-2 Sobreexpresado, Cardiotoxicidad, Perfil biológico		

Antecedentes. El cáncer de mama (CM) es la malignidad más frecuente en el sexo femenino y puede ser dividido en perfiles biológicos: Luminal A, Luminal B, HER-2 B, HER-2 Sobreexpresado y Triple negativos. La cardiotoxicidad es una de las principales complicaciones en estos pacientes; y su riesgo depende del tipo de tratamiento recibido, del perfil biológico y de las características basales del paciente. **Objetivo:** Determinar cuales son los factores más significativos para desarrollar cardiotoxicidad asintomática asociados al perfil biológico de pacientes con cáncer de mama tratados en el hospital de SOLCA entre los años 2013 y 2016. **Metodología:** El presente es un estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, longitudinal, analítico y descriptivo. La población engloba a pacientes con cáncer de mama tratados únicamente en SOLCA Guayaquil durante el periodo de 2013- 2016 seguidos por 3 años desde la fecha de su Ecocardiograma basal. Se estudiaron 360 pacientes, de los cuales 158 fueron pacientes con más de un ecocardiograma basal donde pudimos evaluar la cardiotoxicidad. El impacto que la cardiotoxicidad generó en estos pacientes fue analizado con la supervivencia a los 3 años, supervivencia libre de enfermedad a los 3 años, visitas a la emergencia y hospitalización. **Resultados:** Se identificaron los factores de riesgo más significativos: el perfil biológico ($p = 0,009$) y las quimioterapias específicas como paclitaxel ($p < 0,001$; OR 0,251), adriamicina ($p = 0,014$; OR 0,356), docetaxel ($p = 0,018$; OR 2,198) y tamoxifeno ($p = 0,022$; OR 0,278). Se demostró que la cardiotoxicidad tiene un efecto significativo sobre las visitas a emergencia ($p = 0,017$) y estas se asocian a más hospitalizaciones: ($p = 0,005$). La supervivencia se relacionó más al porcentaje de Ki-67 ($p = 0,007$), y en aquellos pacientes que fallecieron su supervivencia se relacionó significativamente a la dosis acumulada de antraciclinas ($p < 0,001$). **Conclusión:** El factor más significativo en la cardiotoxicidad asintomática de los pacientes fue la división por inmunohistoquímica dentro de perfiles biológicos, FEVI Basal y quimioterapia específica con Docetaxel, Paclitaxel, Tamoxifeno y Adriamicina. Los triples negativos tuvieron mayor riesgo a cardiotoxicidad, mortalidad y a que su cáncer progrese con recidivas o metástasis. La cardiotoxicidad se asocia a mayores visitas a la emergencia y hospitalizaciones.

ADJUNTO PDF:	X SI	NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-9-93197990 +593-9-99079617	E-mail: sbalda19@gmail.com; thomasleoneberry@gmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Vásquez Cedeño, Diego	
	Teléfono: +593982742221	
	E-mail: diego.vasquez@cu.ucsg.edu.ec	

SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



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



SENESCYT

Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

Nº. DE REGISTRO (en basea datos):	
Nº. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en laweb):	