



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**ISSSTE**

INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL DEL ISSSTE  
“DR. MANUEL CÁRDENAS DE LA VEGA”  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

**SÍNDROME METABÓLICO COMO FACTOR DE RIESGO PARA  
CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2  
POSITIVO DURANTE TRATAMIENTO CON TRASTUZUMAB: EXPERIENCIA  
EN EL HOSPITAL REGIONAL DR. MANUEL CÁRDENAS DE LA VEGA  
PERIODO 2008 A 2022.**

**TESIS**

QUE COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
MÉDICO (A) ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

**P R E S E N T A**

DRA. ADRIANA CASTRO SALAZAR

**DIRECTOR DE TESIS:**

DR. JOSÉ CANDELARIO BÁTIZ BELTRÁN

**ASESORES CLÍNICOS:**

DR. LORBEN LÓPEZ RODRÍGUEZ

**Ciclo: 2020 - 2024**

CULIACÁN DE ROSALES, SIN. FEBRERO, 2024



Dirección General de Bibliotecas  
Ciudad Universitaria  
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios  
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.  
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57  
dgbuas@uas.edu.mx

## UAS-Dirección General de Bibliotecas

### Repositorio Institucional Buelna

#### Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial  
Compartir Igual, 4.0 Internacional



## **Agradecimientos.**

A mis padres y esposo por su amor y apoyo incondicional siempre, a mis maestros del servicio de medicina interna por sus enseñanzas y su paciencia, a todos los pacientes que atendimos dentro del servicio, ya que sin ellos no hubiera sido posible haber realizado este trabajo.

## **Siglas y abreviaturas.**

IMC (Índice de masa corporal)

C-HDL (Colesterol reducido de lipoproteínas de alta densidad)

HER2 (Receptor 2 del EGF humano o Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano)

FEVI (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo)

IHQ (Inmunohistoquímica)

RE (Receptores de estrógenos)

RP (Receptores de progesterona)

ADA (American Diabetes Association)

EASD (European Association for the Study of Diabetes)

ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado)

Globocan (Global Cancer Observatory)

## Índice de gráficas, tablas y figuras

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1: Prueba t Student para cardiotoxicidad .....                     | 33 |
| Tabla 2: Tabla de resultados sin síndrome metabólico.....                | 34 |
| Tabla 3: Resultados de 2 por M sin síndrome metabólico.....              | 35 |
| Tabla 4: Tabla de resultados sin síndrome metabólico con valor FEVI..... | 36 |
| Tabla 5: Chi-Observado.....  | 37 |
| Tabla 6: Chi-Esperado.....   | 37 |
| Tabla 7: Relación entre variables.....                                   | 37 |
| <br>   |    |
| Figura 1: Diagrama CONSORT .....   | 33 |
| Figura 2: Prueba t Student para cardiotoxicidad.....                     | 34 |

## Resumen

**Introducción.** El síndrome metabólico es un problema de salud pública en México, tomando gran importancia en los últimos años teniendo una de las tasas más altas, que oscila entre el 41 y 54% para los adultos mayores de 40 años de edad. La presencia de síndrome metabólico incrementa de dos a cinco veces el riesgo de desarrollar diabetes y el riesgo de enfermedad cardiovascular en una a dos veces. Se han realizado investigaciones experimentales relacionando si el síndrome metabólico desempeña un papel causal en el desarrollo o la progresión del cáncer. La incidencia de cáncer de mama, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico ha aumentado en las últimas décadas con la epidemia de obesidad, especialmente en los países industrializados.

**Objetivo.** Conocer si el síndrome metabólico se relaciona con la incidencia de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas con trastuzumab en el servicio de oncología médica del Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega.

**Material y método.** Calculamos la siguiente muestra usando el programa Power and Sample Size (IBM SPSS Statistics) Versión 29.0.1.0 (171) © 2023: Para una proporción comparada con una de referencia un tamaño de muestra de 228 alcanza un 80% de poder estadístico para detectar una diferencia del 10% a dos colas, con un error alfa del 5% suponiendo que la proporción de referencia es del 18% como reportado por Acosta y col.

**Resultados.** Se analizaron un total de 228 expedientes de pacientes con cáncer de mama que iniciaron tratamiento con trastuzumab neoadyuvante, adyuvante o en enfermedad metastásica en el periodo comprendido entre 01/01/2008 al 31/12/2022 en el servicio de oncología médica del Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, descartándose un total de 87 expedientes al aplicar los criterios de inclusión, obteniendo una población total de 141 pacientes, de los cuales la mediana de edad fue de 55 años. De las 141 pacientes analizadas, se encontró que 17 pacientes (12%) cumplían con criterios para síndrome metabólico, 20 pacientes (14%) eran diabéticas, 43 pacientes (30%) eran hipertensas, 49 pacientes (34%) presentaban sobrepeso y 45 pacientes (31%) obesidad. Tenían antecedente de uso previo de antraciclina 115 pacientes (80%). La mediana de FEVI fue de 65%, se observó la presencia de cardiotoxicidad en 10 pacientes (7%), cumpliendo las manifestaciones clínicas de falla cardiaca o bien disminución de 10% en relación a FEVI basal. Dentro de las pacientes que presentaron cardiotoxicidad, 7 pacientes (70%) se identificaron con síndrome metabólico.

**Conclusiones.** Tras el análisis de los datos obtenidos dentro de este estudio, se observó que, el síndrome metabólico representa un factor de riesgo para cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en tratamiento con trastuzumab, lo cual implica la necesidad de suspender su tratamiento y riesgo de progresión de enfermedad. Por lo que es esencial una detección y tratamiento oportuno de este síndrome, el adecuado tamizaje de cardiotoxicidad en este tipo de pacientes y enfatizar el riesgo que el síndrome metabólico tiene por sí solo para cáncer de mama.

**Palabras clave:** Síndrome, metabólico, cardiotoxicidad, trastuzumab, cáncer.

## Abstract

**Introduction.** Metabolic syndrome is a public health problem in Mexico, taking on great importance in recent years, having one of the highest rates, ranging between 41 and 54% for adults over 40 years of age. The presence of metabolic syndrome increases the risk of developing diabetes two to five times and the risk of cardiovascular disease by one to two times. Experimental research has been conducted relating whether metabolic syndrome plays a causal role in the development or progression of cancer. The incidence of breast cancer, type 2 diabetes and metabolic syndrome has increased in recent decades with the obesity epidemic, especially in industrialized countries.

**Aim.** To know if metabolic syndrome is related to the incidence of cardiotoxicity in patients with HER2 positive breast cancer treated with trastuzumab in the medical oncology service of the Dr. Manuel Cárdenas de la Vega Regional Hospital.

**Material and method.** We calculate the following sample using the Power and Sample Size program (IBM SPSS Statistics) Version 29.0.1.0 (171) © 2023: For a proportion compared to a reference one, a sample size of 228 achieves 80% statistical power to detect a two-tailed difference of 10%, with an alpha error of 5% assuming that the reference proportion is 18% as reported by Acosta et al.

**Results.** A total of 228 records of patients with breast cancer who started treatment with neoadjuvant, adjuvant or metastatic trastuzumab were analyzed in the period between 01/01/2008 to 12/31/2022 in the medical oncology service of the Regional Hospital. Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, discarding a total of 87 files when applying the inclusion criteria, obtaining a total population of 141 patients, of which the median age was 55 years. Of the 141 patients analyzed, it was found that 17 patients (12%) met the criteria for metabolic syndrome, 20 patients (14%) were diabetic, 43 patients (30%) were hypertensive, 49 patients (34%) were overweight and 45 patients (31%) obesity. 115 patients (80%) had a history of previous use of anthracyclines. The median LVEF was 65%, the presence of cardiotoxicity was observed in 10 patients (7%), fulfilling the clinical manifestations of heart failure or a 10% decrease in relation to baseline LVEF. Among the patients who presented cardiotoxicity, 7 patients (70%) were identified with metabolic syndrome.

**Conclusions.** After the analysis of the data obtained within this study, it was observed that metabolic syndrome represents a risk factor for cardiotoxicity in patients with HER2 positive breast cancer being treated with trastuzumab, which implies the need to suspend their treatment and risk. of disease progression. Therefore, timely detection and treatment of this syndrome, adequate screening for cardiotoxicity in this type of patient, and emphasizing the risk that metabolic syndrome alone has for breast cancer is essential.

**Keywords:** Syndrome, metabolic, cardiotoxicity, trastuzumab, cancer.

## Índice general

|              |   |           |
|--------------|---|-----------|
| <b>I.</b>    | <b>INTRODUCCIÓN.....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>II.</b>   | <b>ANTECEDENTES.....</b>  | <b>11</b> |
| <b>III.</b>  | <b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>  | <b>17</b> |
| <b>IV.</b>   | <b>JUSTIFICACIÓN.....</b>   | <b>18</b> |
| <b>V.</b>    | <b>HIPÓTESIS.....</b>   | <b>23</b> |
| <b>VI.</b>   | <b>OBJETIVOS.....</b>   | <b>24</b> |
| VI.1         | Objetivo General.....   | 24        |
| VI.2         | Objetivos Específicos.....  | 24        |
| <b>VII.</b>  | <b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>  | <b>25</b> |
| VII.1        | Diseño metodológico.....  | 25        |
| VII.2        | Tipo de estudio.....  | 25        |
| VII.3        | Definición de la población.....   | 25        |
| VII.3.1      | Criterios de inclusión.....   | 25        |
| VII.3.2      | Criterios de exclusión.....   | 26        |
| VII.3.3      | Criterios de eliminación.....   | 26        |
| VII.3.4      | Tamaño de muestra.....  | 26        |
| VII.3.5      | Especificación de las variables.....  | 26        |
| VII.3.6      | Definición operacional de las variables y escala de medición.....                     | 27        |
| VII.4        | Técnicas e instrumentos para la recolección de datos y medición de las variables..... | 30        |
| VII.5        | Diseño estadístico.....   | 30        |
| VII.6        | Cuestiones Éticas.....  | 31        |
| <b>VIII.</b> | <b>RESULTADOS.....</b>  | <b>32</b> |
| <b>IX.</b>   | <b>DISCUSIÓN.....</b>   | <b>38</b> |
| <b>X.</b>    | <b>CONCLUSIONES.....</b>  | <b>43</b> |
| <b>XI.</b>   | <b>PERSPECTIVAS.....</b>  | <b>45</b> |
| <b>XII.</b>  | <b>REFERENCIAS.....</b>   | <b>46</b> |
| <b>XIII.</b> | <b>ANEXOS.....</b>  | <b>49</b> |



## I. INTRODUCCIÓN

La definición/criterios de diagnóstico para el síndrome metabólico varía según la organización y se han propuesto varios conjuntos de criterios diagnósticos. La Organización Mundial de la Salud define el síndrome metabólico como la presencia de prediabetes en conjunto con otros factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, como hipertensión, obesidad en parte superior del cuerpo y dislipidemia<sup>1</sup>.

México tiene una de las tasas más altas de síndrome metabólico, que oscila entre el 41 y el 54% para los adultos mayores de 40 años. Se ha mostrado el riesgo de cáncer de mama es 1.56 veces mayor en mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico que en mujeres sin este síndrome<sup>2</sup>.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres a nivel mundial y en México. La incidencia en México es de 29 929 casos al año durante 2020, con 6 931 muertes siendo la primera causa de muerte relacionada a cáncer<sup>3</sup>.

Durante 2021, 90 525 personas murieron por tumores malignos en México (8.1 % del total de defunciones). De esta cifra, se registraron 7 973 muertes por cáncer de mama, de las cuales 99.4 % fueron mujeres y 0.6 %, hombres<sup>4</sup>. En general, el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea de la cual se han reportado cuatro subtipos biológicos (Luminales A, luminales B, sobreexpresión de HER2 y basaloides), los cuales tienen comportamientos clínicos y terapéuticos diferentes. La aproximación de dichos subtipos moleculares mediante IHQ determina principalmente grupo similar a Luminal A (RE +, RP > 20%, Ki67 < 20%, HER2 -), similar a Luminal B (RE +, RP < 20%, Ki67 < 20%, HER2 + o -), HER2 positivo (HER2 +, RE y RP -) o triple negativo (RE -, RP- y HER2 -). El concepto del enfoque terapéutico a nivel molecular ha sido objeto de una extensa investigación que ha llevado al desarrollo de terapias específicas por subgrupos de tipos de cáncer de mama<sup>5</sup>.

Hoy en día el estándar de tratamiento con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2, en el subgrupo de pacientes con sobreexpresión de este receptor. Debido a la importancia del papel de trastuzumab en la terapéutica actual del tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo y a la relevancia clínica de dicha toxicidad, que puede condicionar la continuación del tratamiento y, por tanto, afectar la evolución y el pronóstico de las pacientes; por lo que planteamos el siguiente estudio retrospectivo para conocer tanto la incidencia de presentación de cardiotoxicidad, así como los factores de riesgo asociados.

Como bases teóricas, se tomaron en de referencias fuentes internacionales como es el caso de los valores estadísticos de Globocan 2020, fuentes nacionales y locales, siendo estas últimas dos de menor cantidad ante la escasa información registrada en plataformas de impacto, como en el caso de los datos aportados en una revisión a cargo de la Asociación Americana del Corazón, en los pacientes del estudio de Framingham, el síndrome metabólico predice aproximadamente un riesgo del 25% para el desarrollo de enfermedad cardiovascular; por lo que planteamos el siguiente estudio retrospectivo para conocer la incidencia de síndrome metabólico en pacientes tratamiento con trastuzumab que desarrollaron cardiotoxicidad para poder iniciar reportes nacionales y locales relacionados con este tema.

Con los datos estadísticos mencionados al inicio de este apartado, al contar actualmente con una población sumamente afectada por el cáncer de mama y con un problema de salud tan relevante y cada días más en aumento, en este caso el síndrome metabólico, se toma una muestra de esta población para llevar a cabo la deducción de una probable relación entre estas dos afecciones y el desarrollo de cardiotoxicidad, esta población estudiada en la ciudad de Culiacán, perteneciente al estado de Sinaloa, todas estas pacientes eran derechohabientes del ISSSTE, donde iniciaron su tratamiento su tercer nivel de atención correspondiente, en este caso fueron pacientes originarias de diversos municipios e incluso otros estados que acudieron a su atención en el Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la

Vega, durante un periodo de 10 años, iniciando en 2008 y finalizando en 2022, se decidió tomar este intervalo de tiempo al ser las fechas estimadas donde se inició el uso parcial del expediente electrónico en esta unidad, tomando en cuenta que los expedientes físicos en ocasiones sufrían daños físicos que los hacía incomprensibles de su seguimiento en atención o algunos sin paradero.

En esta investigación se incluyeron las siguientes variables;

- Edad, definida como el tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento.
- Trastuzumab neo-adyuvante, definida como el tratamiento sistémico que se administra como primera línea previo a un tratamiento radical en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
- Trastuzumab adyuvante, tratamiento sistémico que se administra como primera línea posterior a un tratamiento radical en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.
- Trastuzumab en enfermedad metastásica, es el tratamiento sistémico paliativo que se administra en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con enfermedad metastásica.
- Estadio clínico, como la extensión de la enfermedad obtenida de los estudios diagnósticos.
- Cardiotoxicidad, definida como la presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca y/o caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mayor del 10% en relación a la basal o disminución de menos del 50%.
- Obesidad, es el acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud, tomando como medida el IMC mayor de 30.

- Sobrepeso, aumento de peso corporal por encima de un patrón específico tomando como medida el IMC mayor de 25.
- Obesidad abdominal, acumulación anormal o excesiva de grasa a nivel de circunferencia de la cintura.
- Diabetes mellitus, enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce, tomando como fuente de información la American Diabetes Association 2023® y por el consenso ADA/EASD 2022® para su medición o detección con glucosa sérica > 126 mg/dL en ayuno o mayor a 200 mg/dL sin ayuno.
- Hiperglucemia definida como el aumento anormal de glucosa sérica sin cumplir con criterios diagnósticos para diabetes mellitus, tomando como medida glucosa sérica en ayuno > 100 mg/dL.
- Hipertensión arterial sistémica, enfermedad crónica en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, tomando como medición presión arterial sistólica > 130 mmHg y/o diastólica > 85 mmHg o tratamiento farmacológico antihipertensivo en paciente con antecedente de hipertensión.
- Dislipidemia, es el aumento anormal de lípidos séricos, con parámetros de medición en triglicéridos > 150 mg/dL (1,7 mmol/L), y/o colesterol reducido de lipoproteínas de alta densidad en hombres < 40 mg/dL (1,0 mmol/L) y en mujeres < 50 mg/dL (1,3 mmol/L), o el uso de tratamiento farmacológico para reducción de estos niveles sérico de triglicéridos y colesterol.

- Uso de antraciclinas, son antibióticos contra el cáncer que interfieren con las enzimas involucradas en la replicación de ADN, en este estudio de tomo de referencia su medida en miligramos por metro cuadrado.

Iniciando con la interrogante del porque tome en cuenta este tema, retomando que el síndrome metabólico es un problema de salud pública en México, que ha tomado gran importancia en los últimos años, al tener una de las tasas más altas, que oscila entre el 41 a 54% en adultos mayores de 40 años y teniendo conocimiento que su presencia aumenta de 2 a 5 veces el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y de 1 a 2 veces el riesgo de enfermedad cardiovascular, agregando que en estudios experimentales se ha relacionado el síndrome metabólico como papel causal en el desarrollo o progresión del cáncer en general.

Con el objetivo principal de estudio, la identificación de factores de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad en pacientes que estuvieran o hayan tenido uso de trastuzumab para cáncer de mama, planeando como hipótesis que la presencia de algún factor de riesgo para enfermedad cardiovascular como es el síndrome metabólico, pudiera ser causa probable de cardiotoxicidad.

A manera de hipótesis se me planteo que la presencia de síndrome metabólico es un factor de riesgo significativo para desarrollar cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que recibieron tratamiento con trastuzumab.

Tomando en cuenta que la causa número uno de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial y en México es secundario a cáncer de mama y en los casos que presentan HER2 positivo el tratamiento con trastuzumab es esencial, decidí buscar una relación con el síndrome metabólico que causara la suspensión del adecuado tratamiento con trastuzumab para de esta manera poder identificar y combatir los factores que pueden aumentar su retiro como es la presencia de cardiotoxicidad sabiendo que el uso de este medicamento por sí solo puede generar cardiotoxicidad tipo II el agregar un factor de riesgo cardiovascular como es el síndrome metabólico

nos da la oportunidad de modificar este factor con un adecuado programa y equipo multidisciplinario para esta población en riesgo.

Realice el siguiente estudio de casos y controles anidados en una cohorte, retrospectivo, retrolectivo longitudinal y analítico, obteniendo un total de 228 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama HER2 positivo durante el periodo de tiempo entre 2008 a 2022 en el Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, de las cuales 192 contaban con registro de haber recibido tratamiento con trastuzumab, pero solo 141 pacientes contaban con expediente completo para obtener la información necesaria para ser contempladas en el plan de investigación.

Como resultados, 17 pacientes cumplían con criterios de síndrome metabólico, lo que equivale al 12% de la población estudiada, 20 pacientes (14% de la población) eran diabéticas, 43 pacientes (30%) eran hipertensas, 49 pacientes (34%) tenían sobrepeso y 45 pacientes (31%) presentaban obesidad, como dato relevante 115 pacientes (80%) habían recibido tratamiento previo con antraciclinas, esta última variable se agrega por tener riesgo de desarrollar cardiotoxicidad tipo I.

La mediana de FEVI fue de 64.8%, se observó la presencia de cardiotoxicidad en 10 pacientes, las cuales representaron el 7% de la población contempladas por los criterios de inclusión.

De las pacientes con cardiotoxicidad, 7 de ellas fueron identificadas con síndrome metabólico, representando el 70% de las pacientes con cardiotoxicidad y de ellas, 5 pacientes (71.4%) suspendieron tratamiento definitivo por falla cardíaca establecida, de las 5 pacientes mencionadas, una logro reiniciar tratamiento con trastuzumab al recuperar su FEVI basal con ausencia de cuadro clínico para falla cardíaca, cuatro de las cinco pacientes mencionadas no reiniciaron tratamiento con trastuzumab, sin conocer la causa, porque en expediente no se registró información posterior a su suspensión y dos de las cinco pacientes con cardiotoxicidad no se registró si se reinició o no trastuzumab en los expedientes.

Sin embargo, se identificó que seis pacientes de las 7 con cardiotoxicidad y síndrome metabólico, tenían el antecedente de haber recibido antraciclinas durante su tratamiento de cáncer de mama, hago esta señalación al hecho que tenemos conocimiento del efecto cardio tóxico que pueden tener las antraciclinas, y en estos resultados no podemos diferenciar el tipo de cardiotoxicidad que las pacientes presentaron ya que no contamos con información del estado de los miocitos, es decir que si el miocito de estas pacientes con cardiotoxicidad presentan un cambio ultraestructural podríamos relacionar el daño al uso de antraciclinas y no de trastuzumab, pero tomando en cuenta que la única paciente que reinicio tratamiento con trastuzumab, al suspender el tratamiento recupero FEVI y hubo ausencia de semiología a falla cardiaca, podríamos decir que el tipo de cardiotoxicidad fue tipo II e inducida por trastuzumab.

Por medio de prueba t de Student, al comparar la FEVI basal y con FEVI subsecuente de toda la población se identificó el valor de P 0.000240, significativa para estas dos variables, para establecer la significancia en presencia de cardiotoxicidad. Posteriormente al aislar las pacientes con cardiotoxicidad significativa, comparamos mediante prueba de chi-cuadrada la presencia de síndrome metabólico en pacientes con cardiotoxicidad con resultado de 4.126 en comparación con chi-tabla de 3.841. Obteniendo como resultado que la presencia de síndrome metabólico si se relaciona con cardiotoxicidad en esta población de estudio.

Se concluyo que la presencia de síndrome metabólico es un factor de riesgo relevante para desarrollar cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que recibieron tratamiento con trastuzumab en el Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, durante un periodo de 10 años que abarco del 2008 al 2022, tomando de referencia tres de los cinco criterios para síndrome metabólico que incluían; niveles séricos de triglicéridos mayor de 150 mg/dL (1,7 mmol/L) o tratamiento farmacológico para triglicéridos elevados, niveles séricos de colesterol reducido en lipoproteínas de alta densidad menor de 40 mg/dL (1,0 mmol/L) para hombres y menor de 50 mg/dL (1,3 mmol/L) para mujeres o tratamiento

farmacológico para el colesterol reducido de lipoproteínas de alta densidad, niveles séricos de glucosa en ayuno mayores de 100 mg/dL o tratamiento farmacológico de glucosa elevada, presión arterial sistólica sobre diastólica mayor de 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico antihipertensivo en pacientes con antecedente de hipertensión arterial sistémica, por último se tomó el aumento de la circunferencia de la cintura mayor de 94 cm para hombres y mayor de 88 cm para mujeres, sin embargo, este último criterio no se pudo valorar en toda la población por no contar en registro de expedientes clínicos dicho parámetro, pero se logró cumplir con la definición de síndrome metabólico tomando en cuenta el resto de los criterios para su diagnóstico.

Con estos resultados logramos comprobar en esta población una relación significativa entre el principal factor de riesgo que contamos para el desarrollo de cardiotoxicidad, e identificando que la presencia de este síndrome influye en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, ya que al suspender el uso de trastuzumab por cardiotoxicidad aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad, sumando al riesgo que tiene el síndrome metabólico de progresión de cualquier tipo de cáncer.

A pesar de haber conseguido relacionar de manera exitosa nuestra hipótesis, tenemos que tomar en cuenta que la medición de FEVI es operador dependiente y no todas las pacientes contaban con sus mediciones correspondientes de cada tres meses, además, no todas las pacientes contaban con la semiología completa en sus evaluaciones subsecuentes para identificar datos clínicos de falla cardiaca.

Se logra concluir que tenemos un largo camino por recorrer en el tamizaje y tratamiento oportuno para el síndrome metabólico en nuestra población mexicana, ya que gran parte de la población que participo en el programa desconocían este término, sus consecuencias y como influía en su padecimiento oncológico, la gran mayoría de los pacientes con patologías oncológicas se enfocan en el cumplimiento de las sesiones del tratamiento oncológico, dejando de lado el resto de cuidados generales y hábitos higiénico dietéticos, generalmente solamente se interrogan que



alimentos pueden ingerir durante sus sesiones de tratamiento ya sean quimioterapéuticos, inmunológicos o radioterapia y el personal médico si no tiene una preparación en estos temas solo informa de cuidados generales por los efectos adversos de los tratamientos, sin tomar en cuenta el resto de padecimientos del paciente, o de su derivación oportuna a los servicios correspondientes, ya sea medicina interna, nutrición, cardiología o endocrinología, los pacientes hacen del oncólogo médico, quirúrgico o radiológico e incluso del ginecólogo su médico de cabecera y deja de lado el resto de factores de riesgo tanto cardiovasculares como a otro sistema que puedan afectar en su calidad de vida.

Como propuesta, me gustaría inicialmente fomentar la creación de un equipo multidisciplinario integrado por los servicios de medicina interna, oncología médica, oncología quirúrgica, radio-oncológica, ginecología oncológica, nutrición, cardiología, endocrinología, psicología y medicina familiar, enfocados en el seguimiento de pacientes mujeres mexicanas dependientes del ISSSTE unidad médica Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, con diagnóstico de cáncer de mama, donde al identificar la paciente portadora de la enfermedad oncológica sea derivada a los servicios pertinentes de manera oportuna, donde el objetivo principal sea la identificación oportuna del síndrome metabólico, ya que independientemente de si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos cardio tóxicos, el síndrome metabólico es factor de riesgo para otras comorbilidades, lo cual impacta en la sobrevivencia global de la población mexicana, una vez identificadas las pacientes con este síndrome brindarles el tratamiento oportuno y programa nutricional, por parte de expertos en el área, tomando en cuenta que el paciente oncológico se encuentra en un estado de estrés tanto físico como emocionalmente desde su diagnóstico, durante y después de sus tratamientos.

Por último, como complemento, me gustaría hacer mención de una publicación realizada el 12 de junio de 2023, por JAMA, titulada; *Atorvastatin for Anthracycline Associated Cardiac Dysfunction The STOP-CA Randomized Clinical Trial*, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, realizado en 9 centros médicos de EE.UU y Canadá con 300 pacientes diagnosticados de linfoma que recibieron tratamiento con antraciclinas, donde de manera aleatoria compararon el uso de atorvastatina 40 mg vía oral al día, contra placebo durante 12 meses, refieren un beneficio significativo en reducción del riesgo de cardiotoxicidad en pacientes que recibieron atorvastatina, entre los factores de riesgo cardiovascular contemplados fue la presencia de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, sin contemplar los niveles séricos de colesterol o triglicéridos.

Hago este comentario con la intención de abrir las puertas a próximos ensayos clínicos contemplan pacientes con síndrome metabólico y cáncer de mama o bien con algún otro tipo de cáncer que reciban tratamiento con riesgo de cardiotoxicidad tanto tipo I como tipo II, mostrar si el uso de atorvastatina muestra también un beneficio significativo, ya que este medicamento es de bajo costo y accesible en la unidad médica estudiada presentada durante este estudio.

## II. ANTECEDENTES

Durante 2021, 90 525 personas murieron por tumores malignos en México (8.1 % del total de defunciones). De esta cifra, se registraron 7 973 muertes por cáncer de mama, de las cuales 99.4 % fueron mujeres y 0.6 %, hombres. Para las mujeres de 20 años y más, 18 defunciones por cada 100 mil mujeres en este grupo de edad a nivel nacional (la tasa de mortalidad por cáncer de mama). La tasa más alta de defunciones por cáncer de mama se registró en las mujeres de 60 años y más, con 48.24 defunciones por cada 100 mil mujeres de 20 años y más.<sup>4</sup>

Múltiples factores están asociados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, pero la mayoría de estos factores transmiten una pequeña a moderado riesgo para cualquier mujer. Los antecedentes familiares de cáncer de mama se han reconocido durante mucho tiempo como un factor de riesgo a la enfermedad. Sin embargo, sólo del 5% al 10% de las mujeres que desarrollar cáncer de mama tienen una verdadera predisposición hereditaria. Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 están asociadas con un aumento significativo en el riesgo de carcinoma de mama y de ovario.

El cáncer de mama no inflamatorio localmente avanzado (invasivo) incluye estadios IIIA, IIIB, IIIC con cualquiera de los siguientes: Metástasis en los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales que están clínicamente fijos o apelmazados; metástasis en los ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente; tumor > 5 cm y metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles; tumor con extensión directa a la pared torácica o la piel; sin metástasis a distancia.<sup>6</sup>

La terapia dirigida a HER2 solo es apropiada para la enfermedad positiva para HER2. El cáncer de mama temprano (invasivo) incluye los estadios I, IIA y IIB.<sup>2</sup>

La familia HER está conformada por 4 miembros (HER1, HER2, HER3 y HER4), que son receptores del factor de crecimiento epidérmico, constituyen proteínas transmembrana que al unirse con su ligando extracelular activan las vías de señalización intracelular.<sup>7</sup>

HER2 es el blanco molecular en este subtipo de cáncer, está constituido por un dominio intracelular y otro extracelular este último posterior a su dimerización induce la fosforilación intracelular que activa las vías de señalización intracelular como son la vía del RAS (RAS / RAF/ MEK / ERK) y la vía del PI3K (PI3K / AKT / mTOR) desencadenando el inicio del ciclo celular, contribuyendo a la supervivencia y proliferación celular, así como procesos de reparación de ADN mutado. La importancia radica en la sobreexpresión de HER2 que lleva a una proliferación descontrolada y el desarrollo de tumorigénesis.<sup>8</sup>

Los anticuerpos monoclonales anti-HER2 como el trastuzumab, pertuzumab y TDMI actúan bloqueando la unión del ligando al dominio extracelular de HER2 mediante su unión el primero al subdominio IV y el segundo al subdominio II de HER2 impidiendo su dimerización y evitando el inicio de acontecimientos que llevan a la activación del ciclo celular. A su vez estas células cubiertas de trastuzumab son fagocitadas por células dependientes de anticuerpos como los macrófagos.<sup>9</sup>

Los primeros estudios en los que se evaluó el beneficio que el trastuzumab confería a la neoadyuvancia fueron el del Dr. Buzdar publicado en el 2005 en el que los pacientes fueron aleatorizados en 2 brazos con y sin trastuzumab: el Brazo A: 4 ciclos de paclitaxel seguido de 4 ciclos de fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC) y el Brazo B: mismo esquema que el Brazo A más trastuzumab semanal por 24 semanas, en el análisis final la pRC fue del 26% vs 65.2% a favor del grupo que contenía trastuzumab (P=0.016).<sup>10</sup>

Un segundo estudio, el NOAH de fase III con un diseño similar al anterior, el objetivo primario fue la SLE; los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos que tenían como quimioterapia Neoadyuvante doxorrubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexate y 5 fluorouracilo: el grupo A recibió trastuzumab por 1 año (en neoadyuvancia y adyuvancia) y el grupo B sin trastuzumab. La pRC fue del 38% vs 19% con y sin trastuzumab (P=0.001). La SLE a 3 años fue del 71% vs 56% (P=0.013) a favor del grupo que recibió trastuzumab.<sup>11</sup>

Para seleccionar el periodo de tratamiento con trastuzumab de un año, nos basamos en el estudio HERA, el cual es un estudio multicéntrico, aleatorizado, de tres brazos, fase III, donde se comparó la administración de trastuzumab

intravenoso durante uno y durante dos años, versus la no administración de trastuzumab intravenoso en mujeres con cáncer de mama primario HER2 positivo que han completado la quimioterapia adyuvante.<sup>12</sup>

En cuanto al manejo en enfermedad metastásica para primera línea, en base a los resultados del EC CLEOPATRA<sup>1</sup> el uso de trastuzumab asociado a pertuzumab y docetaxel constituye el tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Este tratamiento puede acompañarse de una serie de toxicidades, más marcadas en pacientes >70 años, por lo que el estudio de combinaciones con quimioterapias metronómicas menos tóxicas tiene un interés especial en esta población. Los resultados de este estudio demuestran que el uso de un doble bloqueo exclusivo no sólo asocia una menor toxicidad sino también una importante pérdida de actividad citotóxica antitumoral. El uso de quimioterapia metronómica con ciclofosfamida a dosis bajas ha demostrado regular negativamente las células T reguladoras, potenciando así la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos inducida por el doble bloqueo.<sup>13</sup>

Para el manejo de segunda línea en cáncer metastásico HER2 positivo los resultados actualizados de los estudios fase 3, DESTINY-Breast02 y DESTINY-Breast03, mostraron un beneficio continuo de trastuzumab deruxtecan (T-DXd) en cáncer de mama metastásico HER2+.<sup>14</sup>

En caso de necesidad de tercera línea tomamos en cuenta el estudio SOPHIA, el cual fue un estudio fase 3, aleatorizado de margetuximab más quimioterapia frente a trastuzumab más quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+, que han recibido dos tratamientos anti-HER2 previos y que precisan tratamiento sistémico, donde el grupo que utilizó margetuximab alcanzó una SSP evaluada de forma central más larga que el grupo que recibió trastuzumab con una mediana de 5,8 meses frente a 4,9 meses, sin embargo después del segundo análisis provisional previsto de 270 muertes, el grupo de margetuximab alcanzó una mediana de la SG que no era significativamente más larga, de 21,6 meses frente a 19,8 meses con trastuzumab, la SPP evaluada por el investigador fue más larga, sin embargo una mediana de 5,7 meses frente a 4,4 meses, la seguridad fue similar

entre los grupos, excepto por una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión con margetuximab (13,3%) frente a trastuzumab (3,4%).<sup>15</sup>

El estudio monarchE es un fase 3, multicéntrico, abierto, que aleatorizó 1:1 a 5,637 pacientes (mujeres y hombres) con cáncer de mama temprano de alto riesgo (invasivo), HR+, HER2-, con ganglios positivos, a recibir abemaciclib + terapia endocrina adyuvante o únicamente la terapia endocrina adyuvante. El periodo de tratamiento fue de 2 años (o hasta la interrupción de la terapia), después de este periodo los pacientes continuarán durante 5 o 10 años más. El objetivo primario es la supervivencia libre de enfermedad invasiva. Los resultados revelaron que, según lo indicaron los pacientes, abemaciclib no adicionaba mayores efectos secundarios al tratamiento (con excepción de la diarrea la cual no fue clínicamente significativa), ya que, en ambos brazos, más de la mitad de los pacientes informaron sentir pocas o nulas molestias por los efectos relacionados con la terapia. Durante los resultados del análisis primario del estudio se demostró que abemaciclib disminuyó el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en un 28.7% vs. el estándar, esta es una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad invasiva (HR: 0.713; IC del 95%: 0.583 – 0.871; p= 0.0009).<sup>16</sup>

El importante desarrollo de las terapias médicas en oncología ha resultado en una mejor supervivencia y, en consecuencia, en una gran población de sobrevivientes que corren el riesgo de sufrir complicaciones cardíacas tempranas y tardías secundarias a la quimioterapia. La miocardiopatía relacionada con la quimioterapia (CCR) puede manifestarse décadas después del tratamiento con una tasa de mortalidad tres veces mayor en comparación con la miocardiopatía dilatada idiopática. La tasa de supervivencia a 5 años para todos los cánceres en los EE. UU ha aumentado del 50% en 1975 – 1977 al 68% en 1999 – 2005. La principal causa de muerte en los sobrevivientes de cáncer parece ser cardíaca.

La cardiotoxicidad se puede definir como un efecto directo de la quimioterapia que produce una disfunción cardíaca que puede conducir a una insuficiencia cardíaca reversible/irreversible. A partir de una revisión retrospectiva de los ensayos clínicos de trastuzumab, el CCR se definió como una o más de las siguientes: a). Reducción de la FEVI (Global o específica del tabique interventricular), b). Síntomas o signos

de insuficiencia cardíaca (IC); c). Disminución de la FEVI desde el inicio <5% a <55% en presencia de signos y síntomas de IC, o una reducción de la FEVI >10% a <55% sin signos o síntomas de IC. La disfunción cardíaca relacionada con la cardiotoxicidad (CRCD) se divide en 2 tipos. El tipo I consiste en enfermedad cardíaca secundaria a antraciclinas. Se ha atribuido que la etiología de la cardiotoxicidad es el aumento de la producción de radicales libres de oxígeno y las estirpes oxidativo con anomalías en el metabolismo mitocondrial, así como en la estructura y función de los lisosomas. También se ha observado que las antraciclinas alteran el metabolismo del hierro y, por lo tanto, provocan la acumulación de hierro en los miocitos cardíacos. Muchos factores, incluida la dosis antraciclina, así como el uso concomitante de otros fármacos, la edad y el sexo femenino, se han implicado en la toxicidad observada. El tipo II es inducido por trastuzumab. Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de cánceres de mama HER2 positivo. Se ha observado que la cardiotoxicidad secundaria a trastuzumab es un estado reversible después de la interrupción del fármaco y bien tolerado con dosis repetidas. Los pacientes muestran una fracción de eyección reducida, pero son asintomáticos y no presentan insuficiencia cardíaca manifiesta. Sin embargo, cuando se dosifica con antraciclinas, se sabe que empeora la cardiotoxicidad.<sup>17</sup>

Las reacciones de hipersensibilidad cardíaca deben distinguirse de la cardiotoxicidad producida por agentes quimioterapéuticos. El sistema cardiovascular actúa tanto como una fuente como un objetivo para los mediadores de las reacciones alérgicas. Los mastocitos residen en gran medida alrededor de la adventicia de las grandes arterias coronarias en estrecha aposición con los pequeños vasos intramurales. Los mastocitos cardíacos responden a estímulos mediados por IgE y también pueden ser activados por otros estímulos como las anafilatoxinas (C3a y C5a), la sustancia P y las proteínas catiónicas eosinofílicas. Con el aumento en el uso de agentes quimioterapéuticos, hay un aumento concomitante en la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Los protocolos de premedicación, pruebas cutáneas y desensibilización pueden ser útiles para reducir

estas reacciones, especialmente en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad.<sup>18</sup>

La quimioterapia con antraciclinas causa lesión y muerte de los cardiomiocitos relacionada con la dosis, lo que lleva a una disfunción del ventrículo izquierdo. La insuficiencia cardíaca clínica puede sobrevenir hasta en el 5% de los pacientes de alto riesgo. La mejora de la supervivencia del cáncer junto con una mayor conciencia de los efectos tardíos de la cardiotoxicidad ha llevado a un reconocimiento creciente de la necesidad de vigilancia de los supervivientes de cáncer tratados con antraciclinas con una intervención temprana para tratar o prevenir la insuficiencia cardíaca. Ahora se cree que el mecanismo principal de la cardiotoxicidad por antraciclina es a través de la inhibición de la topoisomerasa 2 $\beta$ , lo que resulta en la activación de las vías de muerte celular y la inhibición de la biogénesis mitocondrial.<sup>19</sup>

En la población de cardio-oncología, las interacciones farmacológicas son de particular importancia dado el complejo perfil farmacológico, el estrecho índice terapéutico y el riesgo inherente de las terapias utilizadas para controlar las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Las interacciones farmacológicas pueden ser beneficiosas o perjudiciales para el efecto terapéutico deseado. Los médicos tanto en cardiología como en oncología deben ser conscientes de estas posibles interacciones farmacológicas que pueden reducir la eficacia o la seguridad de las terapias cardiovasculares o contra el cáncer.<sup>20</sup>

La toxicidad cardiovascular (CV) es una complicación potencial a corto o largo plazo de varias terapias contra el cáncer. Algunos fármacos, como las antraciclinas u otros agentes biológicos, se han visto implicados en la causa de una disfunción cardíaca clínicamente importante y potencialmente irreversible. Aunque las terapias dirigidas se consideran menos tóxicas y mejor toleradas por los pacientes en comparación con los agentes de quimioterapia clásicos, se han descrito complicaciones raras pero graves, y se necesita un seguimiento más prolongado para determinar el perfil exacto y los resultados de los efectos secundarios cardíacos relacionados.<sup>21</sup>



### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El síndrome metabólico y el cáncer de mama representan un problema de salud relevante debido a su alta prevalencia y mortalidad no solo en México si también de manera global. Como se mencionó de manera previa, el subtipo HER2 positivo se asocia a un mal pronóstico por un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y una menor supervivencia, observándose en aproximadamente 20% de las pacientes, siendo la base angular de su tratamiento la administración de trastuzumab agregado a quimioterapia o terapia hormonal, siendo su principal efecto adverso la cardiotoxicidad, que puede condicionar la continuación del tratamiento y, por tanto, afectar la evolución y el pronóstico de las pacientes. Actualmente no se cuenta con reporte sobre la relación entre síndrome metabólico y cardiotoxicidad por trastuzumab en contexto adyuvante, neoadyuvante o metastásico en población derechohabiente del Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, así como su asociación otros factores de riesgo descritos en la literatura actual.

#### **IV. JUSTIFICACION**

Es importante conocer la proporción de pacientes que presentan síndrome metabólico y cáncer de mama con desarrollo de cardiotoxicidad durante tratamiento de trastuzumab en contexto neoadyuvante, adyuvante y metastásico y el resto factores de riesgo asociados para su presentación, para de esta manera poder incidir en estos factores y realizar medidas preventivas para evitar dicho efecto adverso. Permitiendo así disminuir la incidencia de la cardiotoxicidad producida por el medicamento, lo cual llevaría a menores interrupciones del tratamiento, incrementando su eficacia y mejorando así el tratamiento de este subgrupo de pacientes. Los datos obtenidos del estudio permitirán desarrollar nuevas líneas de investigación relacionadas con este subgrupo de pacientes.

Cumpliendo con los criterios de inclusión, damos respuesta extendida a las siguientes interrogantes:

Conveniencia;

- ¿Para qué sirve esta investigación?; Sirve para identificar si existe una relación entre síndrome metabólico y cardiotoxicidad por trastuzumab. Al obtener los resultados finales, podremos identificar si existe una relación significativa entre el síndrome metabólico y el desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento con trastuzumab. Una vez identificada esta relación, se podrá derivar de manera oportuna al servicio necesario, ya sea cardiología, endocrinología, nutrición, medicina interna o algún otro participe de un equipo multidisciplinario, para en conjunto brindar el mejor tratamiento oportuno que evite la suspensión del tratamiento oncológico, o en caso de ser suspendido lograr su reinicio lo más pronto posible y así dar oportunidad a frenar la progresión del padecimiento oncológico.

Relevancia social;

- ¿Cuál es su trascendencia para la sociedad?; Una vez identificada la relación entre estas dos variables, si existe una relación, se podría iniciar tratamiento dirigido al factor de riesgo en estudio y evitar la suspensión del tratamiento con trastuzumab, aumentando el cumplimiento adecuado de todos los ciclos y dando oportunidad de evitar el riesgo de progresión de la enfermedad.
- ¿Quiénes se beneficiarían con los resultados y de qué modo?; Principalmente las pacientes en tratamiento con trastuzumab, se benefician identificando y tratando de manera oportuna un factor de riesgo cardiovascular en general, el cual a su vez es un factor de riesgo a suspender tratamiento dirigido al padecimiento oncológico.

#### Implicaciones practicas;

- ¿Ayudará a resolver un problema real?; Si, teniendo amplio conocimiento de problema de salud que presenta México en el tema de síndrome metabólico y cáncer de mama.
- ¿Tiene implicaciones para una amplia gama de problemas prácticos?; Si, al ser el cáncer de mama la causa número uno de muerte en mujeres por cáncer, el ayudar a identificar y tratar un factor de riesgo que aumenta el riesgo de cáncer en general.

#### Valor teórico;

- ¿Se llenará algún hueco de conocimiento?; Si, actualmente no se cuenta con un registro de pacientes con síndrome metabólico que desarrollar cardiotoxicidad con uso de trastuzumab por cáncer de mama.
- ¿Se podrán generar los resultados a principios más amplios?; Si, tomando en cuenta que los factores que se toman en estudio están presentes en gran parte de la población mexicana, se podrían relacionar los resultados con pacientes que cumplan con el resto de las variables en estudio.
- ¿La información obtenida puede servir para comentar, desarrollar o apoyar una teoría?; Si, como se hace mención en el desarrollo del programa, con los resultados obtenidos podemos dejar puertas abiertas a un gran número de estudios, principalmente en ensayos clínicos.

Utilidad metodológica;

- ¿Puede llegar a crear un nuevo instrumento para recolectar y analizar datos?; Si, incluso es la finalidad de este proyecto, lograr crear un equipo multidisciplinario que cree un instrumento de análisis oportuno para este factor de riesgo cardiovascular, ya que actualmente no se cuenta con uno en la población estudiada.
- ¿Ayuda a la definición de un concepto, ambiente, contexto, variable?; Si, al identificar la relación entre el síndrome metabólico y cardiotoxicidad, podemos dar inicio a un nuevo concepto y variable de estudio.
- ¿Puede lograrse con ella mejoras en la forma de experimentar con algo?; Si, como no hay registro actual en la población estadidad sobre la relación entre estas dos principales variables, en un futuro podemos empezar a aplicar ensayos clínicos aleatorizados con tratamientos dirigidos ya empleados en riesgo cardiovascular.
- ¿Sugiere como estudiar más adecuadamente una población?; Si, de hecho, logramos hacer énfasis en la escasa población que contaba con el seguimiento adecuado y la evaluación o derivación oportuna de síndrome metabólico e incluso de las pacientes con riesgo de cardiotoxicidad durante su tratamiento oncológico, por lo que se brindan opciones de un adecuado control y registro de factores de riesgo.

Variabilidad;

- ¿Es probable llevar a cabo esta investigación?; Si, el hecho de no requerir un recurso financiero y contar con la información disponible por las autoridades correspondientes, hace posible llevar a cabo la investigación.
- ¿Cuánto tiempo necesitamos para realizarla?; Con el equipo y recursos adecuados, se logrará llevar a cabo en el transcurso de un año.

## **V. HIPÓTESIS**

### **LA HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

La proporción de cardiotoxicidad por trastuzumab será mayor a la reportada de manera previa en pacientes con cáncer de mama y síndrome metabólico tratada con trastuzumab en el Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega. Existen factores de riesgo asociados a la cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama independiente del contexto de la administración del fármaco (Neo-Adyuvante, adyuvante o metastásico).

## **VI. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Conocer si el síndrome metabólico se relaciona con la incidencia de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas con trastuzumab en el servicio de oncología médica del Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega.

### **Objetivos específicos**

Conocer la incidencia anual en los últimos 10 años de cardiotoxicidad relacionada al tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y síndrome metabólico.

Conocer los factores de riesgo asociados a la presentación de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratados con trastuzumab.

Determinar la relación de presentación de cardiotoxicidad y suspensión de tratamiento, así como su impacto en la evolución y pronóstico del paciente.



## **VII. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **VII.1 Diseño metodológico**

Estudio de casos y controles anidados en una cohorte, retrospectivo, retrolectivo longitudinal y analítico.

### **VII.2 Tipo de estudio**

Casos y controles

### **VII.3 Definición de la población**

Pacientes mujeres con síndrome metabólico y cáncer de mama HER2 positivo que iniciaron tratamiento a base de trastuzumab en el periodo de tiempo del 01/01/2008 al 31/12/2022 en el servicio de oncología médica del Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega. Con un universo de trabajo de pacientes mujeres con síndrome metabólico y cáncer de mama HER2 positivo tratadas con trastuzumab en contexto neoadyuvante, adyuvante o metastásico que presentaron o no cardiotoxicidad durante tratamiento con trastuzumab.

Un total de 228 pacientes, de las cuales 192 pacientes contaban con registro de haber recibido trastuzumab, solo 141 pacientes contaban con expediente completo para obtener información del tratamiento con trastuzumab.

#### **VII.3.1 Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 18 años.

Sexo femenino.

Contar con tres de los cinco criterios diagnósticos de síndrome metabólico.

Diagnóstico histológico de cáncer de mama.

Confirmación de HER2 positivo por IHQ o FISH.

Haber recibido trastuzumab con criterio neo-adyuvante, adyuvante o paliativo.

### **VII.3.2 Criterios de exclusión**

Paciente con material insuficiente para determinación de HER2.

Pacientes tratadas fuera del servicio de oncología médica.

Pacientes sin reporte de ecocardiogramas de control.

### **VII.3.3 Criterios de eliminación**

No tener expediente clínico completo.

### **VII.3.4 Tamaño de la muestra**

Muestreo probabilístico: No aplica.

Muestreo no probabilístico: Por conveniencia.

Metodología para cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra:  
Se trabajó con el total de la población por lo que no fue necesario el cálculo de tamaño de muestra. Sin embargo, a modo de ejercicio calculamos la siguiente usando el programa Power and Sample Size (IBM SPSS Statistics) Versión 29.0.1.0 (171) © 2023: Para una proporción comparada con una de referencia un tamaño de muestra de 228 alcanza un 80% de poder estadístico para detectar una diferencia del 10% a dos colas, con un error alfa del 5% suponiendo que la proporción de referencia es del 18% como reportado por Acosta y col.

### **VII.3.5 Especificación de las variables**

- Variable dependiente: Presencia de síndrome metabólico.
- Variable independiente: Cardiotoxicidad evaluada por fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

### VII.3.6 Tipo de variable, definición operacional y escala de medición

| Nombre variable                       | Definición   | Tipo de variable       | Unidad de medida   |
|---------------------------------------|--|------------------------|--|
| Edad                                  | Tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento.  | Cuantitativa continua  | Número de años.  |
| Trastuzumab neo-adyuvante             | Tratamiento sistémico que se administra como primera línea previo a un tratamiento radical en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.    | Cuantitativa continua. | Número de ciclos administrados.  |
| Trastuzumab adyuvante                 | Tratamiento sistémico que se administra como primera línea posterior a un tratamiento radical en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. | Cuantitativa continua. | Número de ciclos administrados.  |
| Trastuzumab en enfermedad metastásica | Tratamiento sistémico paliativo que se administra en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con enfermedad metastásica.                  | Cuantitativa continua. | Número de ciclos administrados.  |
| Estadio clínico                       | Extensión de la enfermedad obtenida de los estudios diagnósticos.  | Cualitativa ordinal    | Estadio IA<br>Estadio IB<br>Estadio IIA<br>Estadio IIB<br>Estadio IIIA<br>Estadio IIIB<br>Estadio IIIC<br>Estadio IV |

|                                 |  |                      |  |
|---------------------------------|--|----------------------|--|
| Cardiotoxicidad                 | Síntomas de insuficiencia cardíaca y/o caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  | Cuantitativa ordinal | Disminución de la FEVI > 10% en relación a la basal o disminución de FEVI < 50%. |
| Obesidad                        | Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.   | Cuantitativa ordinal | IMC > 30   |
| Obesidad abdominal              | Acumulación anormal o excesiva de grasa a nivel de circunferencia de la cintura.   | Cuantitativa ordinal | Circunferencia de cintura:<br>Hombres > 90 cm<br>Mujeres > 80 cm                 |
| Sobrepeso                       | Aumento de peso corporal por encima de un patrón específico.   | Cuantitativa ordinal | IMC > 25   |
| Diabetes mellitus               | Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. | Cuantitativa ordinal | Glucosa sérica > 126 mg/dL en ayuno o mayor a 200 mg/dL sin ayuno.               |
| Hiper glucemia                  | Aumento anormal de glucosa sérica sin cumplir con criterios diagnósticos para diabetes mellitus.   | Cuantitativa ordinal | Glucosa sérica en ayuno > 100 mg/dL  |
| Hipertensión arterial sistémica | Enfermedad crónica en la que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta.  | Cuantitativa ordinal | Presión arterial sistólica > 130 mmHg y/o diastólica > 85 mmHg o tratamiento     |

|                      |  |                       |  |
|----------------------|--|-----------------------|--|
|                      |  |                       | farmacológico antihipertensivo en paciente con antecedente de hipertensión.  |
| Dislipidemia         | Aumento anormal de lípidos séricos.  | Cuantitativa ordinal  | Triglicéridos > 150 mg/dL (1,7 mmol/L) o tratamiento farmacológico para triglicéridos elevados. Colesterol reducido de lipoproteínas de alta densidad o tratamiento farmacológico para el colesterol reducido de lipoproteínas de alta densidad:<br>En hombres < 40 mg/dL (1,0 mmol/L)<br>En mujeres < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) |
| Uso de antraciclinas | Antibióticos contra el cáncer que interfieren con las enzimas involucradas en la replicación de ADN. | Cuantitativa continua | Medido en miligramos por metro cuadrado.   |

#### **VII.4 Técnicas e instrumentos para la recolección de datos y medición de las variables.**

Se revisaron los expedientes de las pacientes con síndrome metabólico y cáncer de mama HER2 positivo que recibieron tratamiento con trastuzumab neo-adyuvante, adyuvante o paliativo del 2008 al 2022, y se obtuvo información de las variables

#### **VII.5 Diseño estadístico.**

Se revisaron los expedientes de las pacientes con síndrome metabólico y cáncer de mama HER2 positivo que recibieron tratamiento con trastuzumab neo-adyuvante, adyuvante o paliativo del 2008 al 2022, y se obtuvo información de las variables de estudio. De la información que se obtuvo se realizó una base de datos en Excel en donde se incluyó toda la información y características que se utilizaron para realizar el análisis estadístico final.

Se usaron análisis estadísticos descriptos para describir las variables y características de los pacientes, usando la media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, mediana y rango para aquellas con distribución no normal. Para variables nominales se usaron proporciones y porcentajes.

Se usaron análisis estadísticos analíticos para comparar entre pacientes que desarrollaron toxicidad y aquellos que no desarrollaron toxicidad a trastuzumab, t de Student para diferencia de medias con distribución normal o suma de rangos de Wilcoxon para distribución no normal.

Para variables cualitativas la diferencia de proporciones se determinó con chi cuadrada. Las variables con diferencia estadística o clínicamente relevantes se incluyeron en un modelo de regresión logística para análisis multivariado y determinación de razones de momios. Se consideró diferencia significativamente estadística cuando el valor de p fue menor o igual a 0.05 y los datos se analizarán mediante el paquete estadístico Power and Sample Size (IBM SPSS Statistics) Versión 29.0.1.0 (171) © 2023.

## **VII.6 Cuestiones éticas.**

Este protocolo fue diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1: Disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención de la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004. La confidencialidad de los registros de cada paciente se resguarda al utilizar para su registro en la base de datos un número de folio no identificable codificado para cada paciente en archivo Excel encriptado y con acceso al mismo solo por los investigadores responsables. Ningún dato identificable del paciente será publicado.

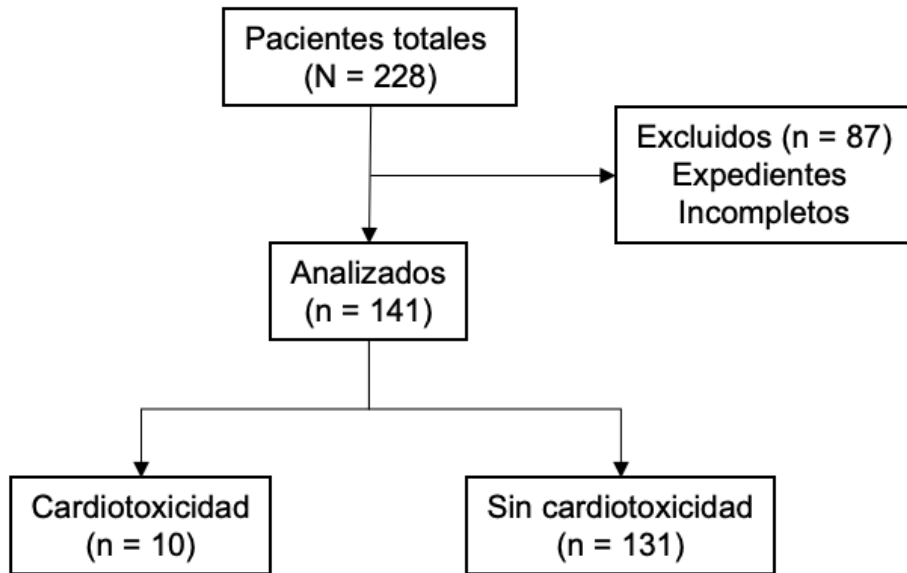
## VIII. RESULTADOS

Se analizaron un total de 228 expedientes de pacientes con cáncer de mama que iniciaron tratamiento con trastuzumab neoadyuvante, adyuvante o en enfermedad metastásica en el periodo comprendido entre 01/01/2008 al 31/12/2022 en el servicio de oncología médica del Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega (Figura 1), descartándose un total de 87 expedientes al aplicar los criterios de inclusión, obteniendo una población total de 141 pacientes, de los cuales la mediana de edad fue de 55 años. De las pacientes analizadas, se encontró que 17 pacientes (12%) cumplían con criterios para síndrome metabólico, 20 pacientes (14%) eran diabéticas, 43 pacientes (30%) eran hipertensas, 49 pacientes (34%) presentaban sobrepeso y 45 pacientes (31%) obesidad. Tenían antecedente de uso previo de antraciclinas 115 pacientes (80%). La mediana de FEVI fue de 64.8%, se observó la presencia de cardiotoxicidad en 10 pacientes (7%), cumpliendo las manifestaciones clínicas de falla cardiaca o bien disminución de 10% en relación a FEVI basal. Dentro de las pacientes que presentaron cardiotoxicidad, 7 pacientes (70%) se identificaron con síndrome metabólico, 2 pacientes (20%) eran diabéticas, 4 pacientes (40%) eran hipertensas, 2 pacientes (20%) tenían sobrepeso, 3 pacientes (30%) tenían obesidad, 9 pacientes (90%) tenían el antecedente de haber recibido antraciclinas con mediana de dosis acumulada en 960 mg (relativamente mayor a la dosis acumulada 412 mg en el grupo que no presento cardiotoxicidad), y mediana de dosis acumulada con trastuzumab de 5880 mg. De las 10 pacientes antes referidas, se suspendió tratamiento definitivamente en 5 pacientes por falla cardiaca establecida.

En la valoración de las variables estudiadas, iniciando en la tabla 1 y figura 2, se muestra el valor de p referente a cardiotoxicidad, siendo significativa para las pacientes que se diagnosticaron con esta afección, mediante prueba t de Student. Valorando los resultados de las variables por separado, sin integrar el síndrome metabólico, las estadísticamente significativas por valor de p solamente se identificó la dosis acumulada de trastuzumab con un valor de 0.00034 (Tabla 1, tabla 2, tabla 3, tabla 4 y tabla 5).



Figura 1: Diagrama CONSORT



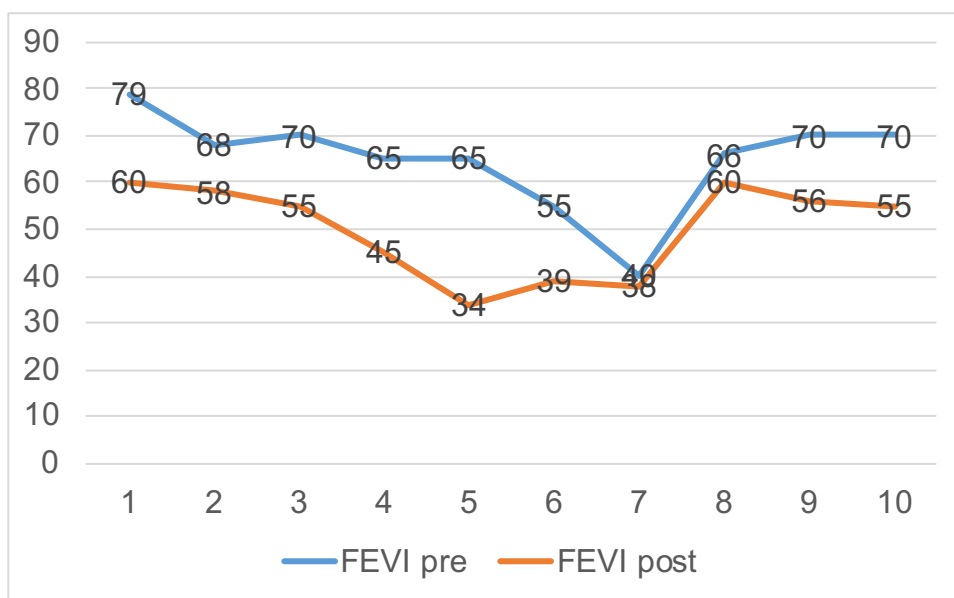
Fuente: Creación del autor (Adriana Castro Salazar)

Tabla 1: Prueba t Student para cardiotoxicidad

|  | <i>Variable 1</i> | <i>Variable 2</i> |
|--|-------------------|-------------------|
| Media                                  | 64.8000           | 50                |
| Varianza                               | 111.7333          | 99.55555556       |
| Observaciones                          | 10.0000           | 10                |
| Coefficiente de correlación de Pearson | 0.6995            |                   |
| Diferencia hipotética de las medias    | 0.0000            |                   |
| Grados de libertad                     | 9.0000            |                   |
| Estadístico t                          | 5.8624            |                   |
| P(T<=t) una cola                       | 0.0001            |                   |
| Valor crítico de t (una cola)          | 1.8331            |                   |
| <b>P(T&lt;=t) dos colas</b>            | <b>0.000240</b>   |                   |
| Valor crítico de t (dos colas)         | 2.2622            |                   |

Fuente: Creación del autor (Adriana Castro Salazar)

**Figura 2: Prueba t Student para cardiotoxicidad**



Fuente: Creación del autor (Adriana Castro Salazar)

**Tabla 2: Tabla de resultados sin síndrome metabólico**

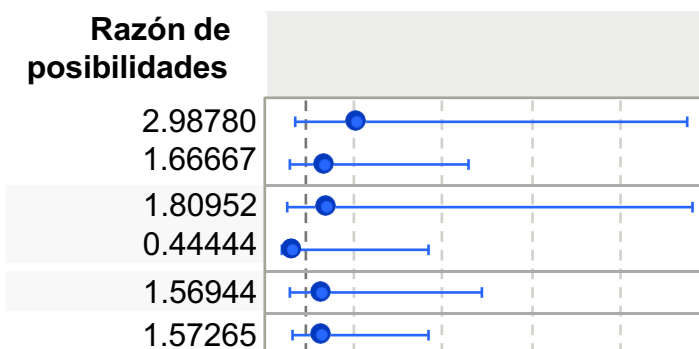
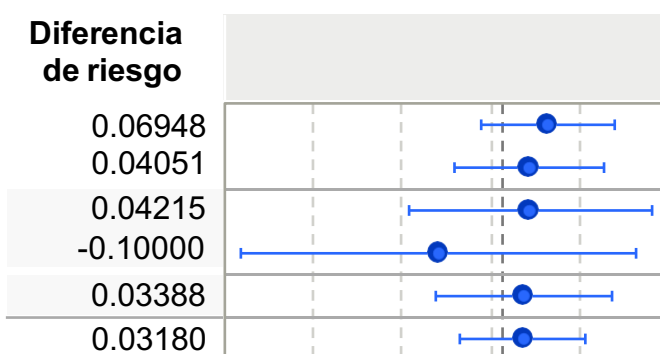
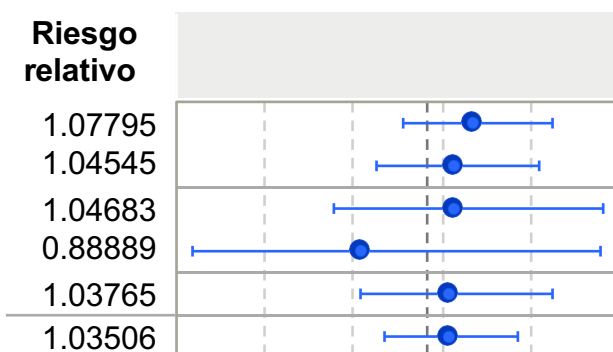
| <b>Y=Cardiotoxicidad PostQT</b>   |               |                |                     |                       |                            |                          |
|-----------------------------------|---------------|----------------|---------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>X</b>                          | <b>Conteo</b> | <b>Valor p</b> | <b>Log utilidad</b> | <b>Valor p de FDR</b> | <b>Log Utilidad de FDR</b> | <b>Tamaño del efecto</b> |
| <b>Índice de masa corporal</b>    | 141           | 0.40864        | 0.388656            | 0.601347              | 0.22087                    | 0.11233                  |
| <b>Etapa clínica</b>              | 141           | 0.33256        | 0.478127            | 0.601347              | 0.22087                    | 0.14515                  |
| <b>Pacientes con diabetes</b>     | 141           | 0.60135        | 0.220875            | 0.601347              | 0.22087                    | 0.04605                  |
| <b>Pacientes con hipertensión</b> | 141           | 0.50788        | 0.294237            | 0.601347              | 0.22087                    | 0.05703                  |

Fuente: Creación del autor (Adriana Castro Salazar)

Tabla 3: Resultados de 2 por M sin síndrome metabólico

| Y=Cardiotoxicidad PostQT   |                                    |            |
|----------------------------|------------------------------------|------------|
| Columna X                  | Categoría X                        | Referencia |
| Índice de masa corporal    | 25 – 30                            | <25        |
|                            | >30                                | <25        |
| Paciente con diabetes      | NO                                 | SI         |
| Pacientes con hipertensión | NO                                 | SI         |
| Etapa clínica              | Localmente avanzada<br>Metastásica | Temprana   |

Fuente: Creación del autor (Adriana Castro Salazar)



**Tabla 4: Tabla de resultados sin síndrome metabólico con valor FEVI**

| <b>Y=Cardiotoxicidad PostQT</b>         |               |                |                     |                       |                            |                          |
|---|---------------|----------------|---------------------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>X</b>                                | <b>Conteo</b> | <b>Valor p</b> | <b>Log utilidad</b> | <b>Valor p de FDR</b> | <b>Log Utilidad de FDR</b> | <b>Tamaño del efecto</b> |
| <b>Dosis acumulada de trastuzumab</b>   | 141           | 0.00034        | 3.46677             | 0.001365              | 2.86471                    | 0.30163                  |
| <b>Dosis acumulada de antraciclinas</b> | 141           | 0.11839        | 0.92668             | 0.236782              | 0.62565                    | 0.13151                  |
| <b>Edad del paciente</b>                | 141           | 0.20487        | 0.68852             | 0.27316               | 0.56358                    | 0.10677                  |
| <b>FEVI Basal</b>                       | 141           | 0.62736        | 0.20248             | 0.627365              | 0.20248                    | 0.04088                  |

Fuente: Creación del autor (Adriana Castro Salazar)

Sin embargo, al integrar el síndrome metabólico entre las variables, se obtuvo una chi-cuadrada de 4.126, la cual comparándola con chi-tabla de 3.841, se identificó una relación significativa para cardiotoxicidad y síndrome metabólico. (Tabla 5, tabla 6, tabla 7).

**Tabla 5: Chi-Observado**

|                 |       | OBSERVADO           |     | TOTAL |
|-----------------|-------|---------------------|-----|-------|
|                 |       | SÍNDROME METABÓLICO |     |       |
|                 |       | SI                  | NO  |       |
| CARDIOTOXICIDAD | SI    | 7                   | 3   | 10    |
|                 | NO    | 10                  | 20  | 30    |
|                 | TOTAL | 17                  | 23  | 40    |
|                 |       | 43%                 | 58% |       |

Fuente: Creación del autor (Adriana Castro Salazar)

**Tabla 6: Chi-Esperado**

|                 |    | ESPERADO            |       |
|-----------------|----|---------------------|-------|
|                 |    | SÍNDROME METABÓLICO |       |
|                 |    | SI                  | NO    |
| CARDIOTOXICIDAD | SI | 4.25                | 5.75  |
|                 | NO | 12.75               | 17.25 |

Fuente: Creación del autor (Adriana Castro Salazar)

**Tabla 7: Relación entre variables**

|               |              |          |
|---------------|--------------|----------|
|               | 1.77941176   | 1.315217 |
|               | 0.59313725   | 0.438406 |
| CHI CALCULADO | <b>4.126</b> |          |
| CHI TABLA     | 3.841        |          |

Fuente: Creación del autor (Adriana Castro Salazar)

## IX. DISCUSIÓN

Iniciamos a investigación con la intención de generar un conocimiento bien fundamentado y registro sobre la cantidad de pacientes con síndrome metabólico y cáncer de mama que generaron cardiotoxicidad con uso de trastuzumab como neoadyuvante, adyuvante o en enfermedad metastásica en hospital regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega durante periodo 2008 a 2022, además, de identificar que otros factores de riesgo compartían dichas pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad con el objetivo de plantear la posibilidad de crear un equipo multidisciplinario que lograra tratar de manera oportuna este factor de riesgo cardiovascular y evitar la suspensión del tratamiento adecuado con trastuzumab, además, de dar paso a próximos ensayos clínicos que se enfoquen en el manejo farmacológico preventivo de desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con fármacos cardio tóxicos, ya que como comentaba previamente, se cuentan con ensayos enfocados en pacientes con uso de antraciclinas, pero no con uso de trastuzumab y síndrome metabólico.

Al identificar estos problemas de salud importantes en México, me día la tarea de poner un poco de mi parte en investigación al, brindar a la institución información actualizada sobre la vigilancia ecocardiográfica de pacientes con uso de trastuzumab diagnosticadas con cáncer de mama y si se ha realizado de manera adecuada la toma ecocardiográfica con tiempo, además de identificar si el síndrome metabólico represento algún riesgo para su desarrollo y en caso de las pacientes que resultaron con cardiotoxicidad informar el seguimiento que se les dio en caso de haber suspendido y reiniciado el tratamiento.

Algo para tomar en consideración y que apoya el argumento antes referido es que el uso de ecocardiograma para determinación de FEVI presenta una clara desventaja para determinar de manera fidedigna la función cardíaca al ser un estudio operador dependiente y por lo tanto presentar una gran variabilidad entre operadores, sería importante determinar si en los pacientes con disminución de FEVI de 10% se presentaron datos clínicos sugestivos de falla cardíaca que

complementen el cuadro clínico, ante la falta de un estudio con mayor sensibilidad y especificidad para determinación de presentación de cardiotoxicidad. Los anteriores argumentos fundamentan el uso de métodos diagnósticos con mayor sensibilidad comparados a la determinación de FEVI por ecocardiograma, como según lo reportado por Han et al, en donde se menciona el uso de resonancia magnética cardiaca para detección de dato subendocárdico y fibrosis miocárdica al evaluar de manera fidedigna el volumen, masa y fracción de eyección ventricular, detectando de manera más temprana datos incipientes de cardiotoxicidad previo a disminución de FEVI, mencionándose también la realización de ecocardiograma 3D para detección de datos sutiles de disfunción ventricular izquierda, no valorables en ecocardiograma tradicional.

Con lo previamente mencionado y teniendo conocimiento que la resonancia magnética cardiaca no es un recurso disponible en todas las instituciones, tenemos que hacer énfasis en por lo menos, hacer los estudios pertinentes que estén a nuestra disposición y más aún, realizar una adecuada semiología que cada paciente que llega a nuestras manos, ya que la clínica es aplicable a todos los pacientes y es conocimiento fundamental que todo facultativo debe tener, entonces, si nos damos a la tarea de en cada valoración subsecuente de estas pacientes en riesgo cardiovascular realizar una buena exploración física y abordaje semiológico por aparatos y sistemas, complementado con los paraclínicos pertinentes podemos identificar inicialmente las pacientes que cumplan con criterios de síndrome metabólico y hacer más énfasis en realizar su estudio ecocardiográfico cada 3 meses sin excusas o retrasos.

Haciendo referencia al último párrafo, lamentablemente durante esta investigación, no enfrentamos a un periodo de pandemia, secundario a COVID-19, donde se comprendido la falta de información de en algunos expedientes.

Sin embargo, y a pesar de las dificultades que se pudieron presentar en el transcurso de esta investigación, doy por satisfecha la información obtenida durante este periodo de conocimiento, ya que se logró responder nuestra hipótesis inicial, donde nos planteábamos que el síndrome metabólico presentaba una importancia significativa para el desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama, bajo tratamiento con trastuzumab, en este caso fue trastuzumab vía intravenosa a dosis calculada por superficie corporal, estudio realizado en el hospital donde me encontraba realizando su posgrado como especialidad en medicina interna, Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, durante el periodo 2008 a 2022, correspondiente a un periodo de 10 años, obteniendo como respuesta que si había una relación significativa entre estas dos variables, como relevante podemos mencionar lo previamente establecido de haber utilizado un método operador dependiente para medición de FEVI, sin embargo es el estudio que se recomienda actualmente por consenso como abordaje inicial, aunado a la semiología cardiovascular de cada consulta, y medición de FEVI cada 3 meses.

Logramos cumplir de manera completa con el programa operativo destinado a este estudio, con sus periodos de dificultad al no contar con una base de datos adecuada para llegar a la información requerida, inicialmente al buscar la base de datos de pacientes que cáncer de mama que habían recibido tratamiento con trastuzumab, el cual solamente el área de estadísticas lograr brindarme una base de Excel con los datos generales de cada paciente, ya que al ser medicamento de alto costo para la institución contaba con registro hasta la fecha de 2012, previo a esta fecha no había registro, por lo que me di a la tarea de solicitar en área de quimioterapia libretas de esos años que guardaban registro manual de las aplicaciones por trastuzumab, de estas aplicaciones fui descartando las pacientes que no contaban con diagnóstico de cáncer de mama, aprovechando con la disposición de este documento físico, se tomó nota de nombre, edad, dosis acumulada de trastuzumab y de antraciclina, sin embargo en estos documentos no hacen referencia del resto de información necesaria para el estudio, pero al contar ya con la identificación de las pacientes se logró realizar un listado para solicitar los expedientes clínicos en archivo de manera oficial.



Una vez que se obtuvieron los expedientes clínicos, realice una nueva base de datos que registraba:

- Nombre
- Edad
- Derechohabientica
- Tratamiento con trastuzumab (Neoadyuvante, adyuvante o en enfermedad metastásica)
- Estadio clínico
- Medición de FEVI previo y después a aplicación de trastuzumab y/o antraciclinas
- Presencia o no cardiotoxicidad
- Obesidad
- Sobrepeso
- Superficie corporal
- Niveles séricos de glucosa en ayuno
- Diagnosticada con diabetes mellitus tipo 2
- Diagnosticada con hipertensión arterial sistémica
- Niveles séricos de triglicéridos o en tratamiento farmacológico
- Niveles séricos de colesterol HDL o en tratamiento farmacológico
- Si cumplieron o no con los criterios para síndrome metabólico
- Uso previo de antraciclinas
- Dosis acumulada de antraciclinas
- Cuantos ciclos recibieron de trastuzumab
- Dosis acumulada de trastuzumab
- Si había o no suspendido tratamiento con trastuzumab
- Si habían reiniciado tratamiento con trastuzumab
- Como dato extra el médico tratante señalado con la inicial de su primer apellido.

Toda esta información obtenida es con la intención de lograr demostrar que se puede contar con una base de datos que cumpla con la información importante para el área de salud, que nos hace notar que las pacientes con cáncer de mama en muchas ocasiones necesitan no solo del médico oncólogo para su adecuado tratamiento, también se requiere de otros servicios que combatan estos factores de riesgo que ponen en peligro el adecuado tratamiento de estas pacientes. Además podemos notar la importancia que ir actualizando al personal médico en el área tecnológica, ya que el adecuado uso de un expediente electrónico podría brindarnos esta toda esta información de una manera más accesible, ya que en numerosas ocasiones los expedientes físicos ya no contaban con la información del periodo de tiempo establecido, en cambio en sistema institucional si había registro de las citas pero estas citas no contaban con resumen médico, incluso notamos que el sistema electrónico de laboratorios si contaba con los datos requeridos en esa área, como eran los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y glucosa, pero se desconocía si las pacientes contaban con el resto de criterios para síndrome metabólico. Tomando este último comentario como una observación extra, pero importante para el nuevo mundo en el que vivimos lleno de accesibilidad digital.

## **X. CONCLUSIONES**

El síndrome metabólico representa un factor de riesgo para cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en tratamiento con trastuzumab, lo cual implica la necesidad de suspender su tratamiento y riesgo de progresión de enfermedad. Por lo que es esencial una detección y tratamiento oportuno de este síndrome, el adecuado tamizaje de cardiotoxicidad en este tipo de pacientes y enfatizar el riesgo que el síndrome metabólico tiene por sí solo para cáncer de mama.

La incidencia de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama tratadas en el Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega es de 10 casos por cada 100 mujeres/año, siendo el síndrome metabólico principal y único factor de riesgo significativo. Como punto principal, más estudios son necesarios para mejor abordaje del problema de cardiotoxicidad por Trastuzumab, de aquí deriva la importancia de contar con un equipo multidisciplinario relacionado en el tema de síndrome metabólico y cardiotoxicidad para poder brindar la atención adecuada, esto basado en que las bases de datos presentadas son las que hablan de resultados y los resultados hablan de la institución y estos a su vez de una población, que en este caso es la población Mexicana, si contamos con una escasa base de datos no podemos realizar actualizaciones que comparemos a nivel mundial nuestras problemáticas de salud y poderles dar solución, al ignorar o no ser conscientes de nuestras problemáticas quien terminan afectados son nuestros pacientes, por esto mi intención a futuro es utilizar esta información en ensayos clínicos donde al aplicar un adecuado programa a pacientes con síndrome metabólico y cáncer de mama lograr disminuir la incidencia de cardiotoxicidad por uso de medicamentos cardio tóxicos, incluidos trastuzumab que fue el pilar de estudio actual.

Previo a iniciar este proyecto, como mencione previamente en otros párrafos, no había un registro de los factores de riesgo cardiovasculares para pacientes con cáncer de mama en general, y aún más enfocados no había un registro subsecuente de los estudios de ecocardiografía de pacientes en tratamiento con trastuzumab por cáncer de mama, gracias a este proyecto podemos dar inicio a una base de datos con la información más relevante que nos sirva de herramienta en la identificación de factores que pueden estar influyendo en el desarrollo de cardiotoxicidad y tratarlos de manera oportuna, como es en este caso el síndrome metabólico, sin embargo si se le da un buen seguimiento y se cumple con su llenado en cada consulta que incluso pueda mantenerse esta información en alguna nube de internet para que todo el personal interesado pueda acceder a la información, puede incluso que identifiquemos otros factores relevantes para nuestros problemas de salud actuales. Este estudio se hace con la intención de dejar puertas abiertas a más conocimiento, propuestas y soluciones futuras, para hacer cada día algo mejor en beneficio de nuestra población como al inicio de esta formación lo decidimos al tomar el camino del área de la salud.

## **XI. PERSPECTIVAS**

Como propuestas iniciales, sugiero cumplir adecuadamente y en su totalidad el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama, que incluya un expediente electrónico completo, además de darle continuidad al registro de la información de cada paciente en la base de datos iniciada en este estudio y en caso de sugerir algún otro dato por otra especialidad, ser agregado.

Además de lo planteado inicialmente, propongo dar información completa a las pacientes con síndrome metabólico de la importancia que tiene el tratamiento de este síndrome y de las complicaciones a largo plazo que pueden presentar, que van desde desarrollar diabetes mellitus, enfermedad cardiovasculares y poder desarrollar la causa número de muerte por cáncer a nivel mundial y de México que es el cáncer de mama, además, de desarrollar un programas de sesiones informativas a grupos de pacientes con diagnóstico de cáncer y hacer notar la importancia que tiene el síndrome metabólico su calidad de vida, haciendo énfasis en las pacientes que ya sean identificadas con síndrome metabólico y cáncer de mama en tratamiento con trastuzumab, haciéndoles notar que no están solas en esta batalla y que la presencia de una patología oncológica no las exenta del resto de enfermedades cardiovasculares que implica el síndrome metabólico.

Por último, propongo iniciar una brecha de investigación en el personal académico de esta institución, que logre darse a notar a nivel nacional e internacional en las diferentes ramas de la medicina interna, ya que contamos con una gran cantidad de herramientas de información a nuestra disposición que nos pueden dar la oportunidad de aplicar ensayos clínicos o programas de investigación que nos sea de interés y de relevancia para nuestra población.

## XII. REFERENCIAS

1. Iberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. *Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. Circulation [Internet]. 2009;120(16):1640–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.109.192644>*
2. Gutiérrez-Solis AL, Datta Banik S, Méndez-González RM. *Prevalence of metabolic syndrome in Mexico: A systematic review and meta-analysis. Metab Syndr Relat Disord [Internet]. 2018;16(8):395–405. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/met.2017.0157>*
3. Globocan; *Cancer today*. 2020.
4. INEGI. *Estadísticas de Defunciones Registradas*, 2021.
5. Yarden Y, Sliwkowski MX. *Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol [Internet]. 2001;2(2):127–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/35052073>*
6. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. *Cáncer de mama*. Versión 3.2023. En: Directrices de práctica clínica en oncología de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) (Directrices de NCCN). NCCN 2023.
7. Ménard S, Pupa SM, Campiglio M, Tagliabue E. *Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. Oncogene [Internet]. 2003;22(42):6570–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1206779>*.
8. Shi Y, Fan X, Deng H, Brezski RJ, Ryczyn M, Jordan RE, et al. *Trastuzumab triggers phagocytic killing of high HER2 cancer cells in vitro and in vivo by interaction with fcy receptors on macrophages. J Immunol [Internet]. 2015;194(9):4379–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1402891>*.
9. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. *Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy*

- with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2–positive operable breast cancer.* J Clin Oncol [Internet]. 2005;23(16):3676–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.07.032>.
10. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S. *Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort.* Lancet [Internet]. 2010;375(9712):377–84. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S01406736\(09\)61964-4](http://dx.doi.org/10.1016/S01406736(09)61964-4).
  11. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. *2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial.* Lancet [Internet]. 2013;382(9897):1021–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61094-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61094-6).
  12. Kerbel RS, Kamen BA. *The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy.* Nat Rev Cancer [Internet]. 2004;4(6):423–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc1369>.
  13. Rugo HS, Im S-A, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A, et al. *Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer: A phase 3 randomized clinical trial.* JAMA Oncol [Internet]. 2021;7(4):573. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7932>.
  14. Lilly Presents *Patient-Reported Outcomes from the Positive Phase 3 monarchE Trial for Verzenio®* at St. Gallen Virtual Congress; 2021.
  15. Nair N, Gongora E. *Heart failure in chemotherapy-related cardiomyopathy: Can exercise make a difference?* BBA Clin [Internet]. 2016;6:69–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.06.001>.

16. Henriksen PA. *Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention*. Heart [Internet]. 2018;104(12):971–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312103>.
17. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, Beckie TM, Campia U, Di Palo KE, et al. *Cardio-oncology drug interactions: A scientific statement from the American heart association*. Circulation [Internet]. 2022;145(15). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000001056>.
18. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. *Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Ann Oncol [Internet]. 2012;23:vii155–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds293>.
19. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. *Canadian cardiovascular society guidelines for evaluation and management of cardiovascular complications of cancer therapy*. Can J Cardiol [Internet]. 2016;32(7):831–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.078>.
20. Salvatici M, Sandri MT. *Identifying cancer patients at risk for cardiotoxicity*. Future Oncol [Internet]. 2015;11(14):2077–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2217/fon.15.69>.
21. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. *Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management*. CA Cancer J Clin [Internet]. 2016;66(4):309–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21341>.
22. Soltani M, Sokoloff LJ, Fradley MG. *Cardiotoxicities of non-chemotherapeutic metastatic breast cancer treatments*. Curr Oncol Rep [Internet]. 2023;25(8):923–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-023-01427-z>.



### **XIII. ANEXOS**

Anexo 1.- No se necesitó de cuestionario de recolección de las variables, ya que estas fueron obtenidas por expedientes clínicos.

Anexo 2.- No se necesitó de formato de consentimiento informado, ya que fue un estudio observacional.