



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA**

Trastuzumab endovenoso y subcutáneo sobre  
cardiotoxicidad de pacientes con cáncer de mama,  
Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del  
Norte

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
MÉDICO CIRUJANO**

**AUTOR:**

**HARRY IDROGO TAFUR (ORCID: 0000-0001-8596-0120)**

**ASESORA:**

**Dra. LLAQUE SÁNCHEZ, MARÍA ROCÍO DEL PILAR (ORCID: 0000-0002-6764-4068)**

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

**ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES**

**TRUJILLO – PERÚ**

**2019**

## **DEDICATORIA**

### **A MI MADRE**

Por sus grandes enseñanzas, la manera de emprender la vida con el fin de ser una persona íntegra, por transmitir tus virtudes y enseñanzas del día a día y que más decir de tu perseverancia a que logre mis objetivos.

### **A MIS FAMILIARES**

Por el apoyo incondicional que me brindaron durante estos años, a mis hermanos que estuvieron allí en momentos alegres y tristes siendo optimistas que todo es parte de la vida, y que más decir a mi HIJA: que eres el motivo de cada día ser el mejor, por tu entendimiento cuando no pude estar en momentos especiales de tu vida .

**HARRY IDROGO TAFUR**

## **AGRADECIMIENTO**

**A DR. JORGE HUAMANCHUMO BACA:** Por su paciencia, tiempo y dedicación en orientarme en el área de oncología clínica, pues sin la fineza para proyectarme en el tema medicamentos monoclonales no hubiera sido posible la realización de este proyecto

**A LLAQUE SÁNCHEZ, MARÍA ROCÍO DEL PILAR**

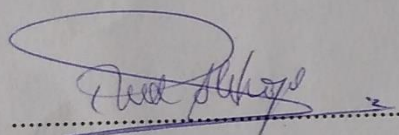
Quien asesoró este esfuerzo con preocupación, por la orientación en que este proyecto sea factible

**(HARRY IDROGO TAFUR)**

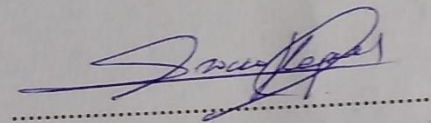
El jurado encargado de evaluar la tesis presentada por don: HARRY IDROGO TAFUR cuyo título es: **TRASTUZUMAB ENDOVENOSO Y SUBCUTÁNEO SOBRE CARDIOTOXICIDAD DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DEL NORTE**

Reunido en la fecha, escuchó la sustentación y la resolución de preguntas por el estudiante, ortográficamente calificado de: 14 ... (número) ... Catorce .....  
.....(letras)

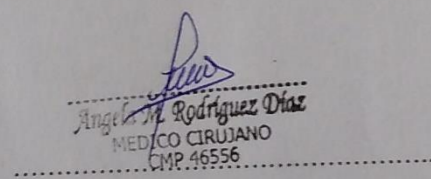
06 / 12 / 2019



MG. Ricci Ponce de López  
PRESIDENTE



María Rocío del P. Llaque Sánchez  
SECRETARIO



Ángela M. Rodríguez Díaz  
MÉDICO CIRUJANO  
CMP. 46556

MG. Ángela Rodríguez Díaz .  
VOCAL

Elaboró	Dirección de Investigación	Revisó	Responsable del SGC	Aprobó	Vice Rectorado de Investigación
---------	----------------------------	--------	---------------------	--------	---------------------------------

## DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD

Yo, Harry Idrogo Tafur con DNI N° 42075778 a efecto de cumplir con las disposiciones vigentes consideradas en el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad César Vallejo, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela Medicina, declaro bajo juramento que de toda la documentación que acompañó es veraz y auténtica.

Así mismo, declaro también bajo juramento que todos los datos e información que se presenta en la presente tesis son auténticos y veraces.

En tal sentido asumo la responsabilidad que corresponde ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas de la Universidad César Vallejo.

Trujillo, 06 de Diciembre del 2019



.....  
(HARRY IDROGO TAFUR)

## **PRESENTACIÓN**

Señores miembros del Jurado:

En cumplimiento del Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad César Vallejo presento ante ustedes la Tesis titulada: “TRASTUZUMAB ENDOVENOSO Y SUBCUTÁNEO SOBRE CARDIOTOXICIDAD DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DEL NORTE”, la misma que someto a vuestra consideración y espero que cumpla con los requisitos de aprobación para obtener el título Profesional de Médico Cirujano.

El Autor

## ÍNDICE

<b>PÁGINAS PRELIMINARES</b>	
Página del Jurado	i
Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
Declaratoria de autenticidad	iv
Presentación	v
Índice	vi
<b>RESUMEN</b>	viii
<b>ABSTRACT</b>	viii
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	01
<b>II. MARCO METODOLÓGICO</b>	10
2.1. Diseño de investigación	
2.2. Variables, operacionalización	
2.3. Población y muestra	
2.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos, validez y confiabilidad	
2.5. Métodos de análisis de datos	
2.6. Aspectos éticos.	
<b>III. RESULTADOS</b>	16
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	17
<b>V. CONCLUSIONES</b>	21
<b>VI. RECOMENDACIONES</b>	22
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.</b>	23
<b>ANEXOS</b>	26

## RESUMEN

Se evaluó si la aplicación de Trastuzumab por vía endovenosa induce mayor cardiotoxicidad que la vía subcutánea en pacientes con cáncer de mama, atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte. El estudio fue descriptivo, longitudinal, de cohorte retrospectiva. Se trabajó con 58 pacientes mayores de 18 años diagnosticados con cáncer de mama HER2 positivo (29 pacientes con administración de trastuzumab vía endovenosa y 29 por vía subcutánea). Se empleó la prueba estadística del Chi cuadrado, con un valor de 0.293 [intervalo de confianza del 95%: 0.46 a 3.88], OR 1.34, RR 0.95. De los 58 pacientes evaluados a 12 (41 %) se les administró Trastuzumab por vía Subcutánea, presentando efectos cardiotóxicos, mientras que a los pacientes que se les administró Trastuzumab por vía endovenosa 10 (34 %) presentaron eventos cardiotóxicos. No existe diferencia significativa estadísticamente. Se concluye que la aplicación de trastuzumab por vía endovenosa presenta igual riesgo para producir efectos cardiotóxicos en comparación con la vía subcutánea en pacientes con cáncer de mama, atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte.

***Palabras Claves:*** *Cáncer de mama HER 2 positivo, Trastuzumab*



## **ABSTRACT**

It was evaluated if the application of intravenous Trastuzumab induces greater cardiotoxicity than the subcutaneous route in patients with breast cancer, treated at the Regional Institute of Neoplastic Diseases of the North. The study was descriptive, longitudinal, of retrospective cohort. We worked with 58 patients over 18 years of age diagnosed with HER2 positive breast cancer (29 patients with intravenous administration of trastuzumab and 29 subcutaneously). The Chi-square statistical test was used, with a value of 0.293 [95% confidence interval: 0.46 to 3.88], OR 1.34, RR 0.95. Of the 58 patients evaluated, 12 (41%) were administered Trastuzumab Subcutaneously, presenting cardiotoxic effects, while patients who were administered Trastuzumab intravenously 10 (34%) presented cardiotoxic events. There is no statistically significant difference. It is concluded that the application of intravenous trastuzumab presents the same risk of producing cardiotoxic effects compared to the subcutaneous route in patients with breast cancer, treated at the Regional Institute of Neoplastic Diseases of the North.

Keywords: HER 2 positive breast cancer, Trastuzumab

## I. INTRODUCCIÓN

La organización mundial de la Salud (OMS), menciona que el cáncer se ha convertido en la segunda causante de los fallecimientos en el mundo; en el 2015, ocasionó un total de 8,8 millones de muertes. Al menos una de esas seis muertes a nivel mundial se debe a esta enfermedad. Cuando se descubrió el cáncer en etapas avanzadas los escasos diagnósticos y tratamientos se convierten en dilemas concurrentes. En los países de ingresos superiores, un 90% de los enfermos con cáncer pudieron recibir tratamiento, mientras que en los de ingresos inferiores estuvieron sujetos a un 30% inferior a lo esperado para recibir tratamiento.<sup>1</sup>

Se espera que la cantidad de nuevos casos al año a nivel mundial aumente alrededor de 14 a más de 20 millones hacia el año 2030, y que casi el 65% de ellos se darán en los países menos desarrollados. Según lo reportado por la Agencia Internacional para la investigación sobre el cáncer, nos da a conocer que, a nivel mundial las tasas de incidencia de los cánceres más frecuentes son los siguientes: cáncer de mama (46.3%), Cáncer de Próstata (29.3%), Cáncer de Pulmón (22.5%), Cáncer Colorectal (19.7%), Cáncer Uterino (13.1%).<sup>2,3</sup>

Así mismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS), nos da a conocer que los cinco cánceres que ocasionan un mayor número de fallecimientos son los siguientes: Cáncer Hepático (788 000 defunciones), Cáncer Colorectal (774 000 defunciones), Cáncer Pulmonar (1,69 millones fallecimientos), mamario (571 000 fallecimientos), gástrico (754 000 fallecimientos). De estos tipos de cánceres tienen tasas de curaciones superiores cuando el diagnóstico es temprano y es a tiempo, siendo el tratamiento el más adecuado.<sup>1,2</sup>

La tasa anual de incidencia esperada de cáncer de mama en nuestro país en el año 2015 es de 28 casos por 100,000 habitantes, la tasa de fallecimientos al año es de 8.5 casos por 100,000 habitantes. El cáncer de mama en la mujeres Peruanas es el que tiene la tasa de incidencia más alta con un 19.5%, en comparación con el del cáncer de cuello uterino que tiene un 11.4% y del cáncer de estómago con un 7.4%. Estos datos son presentados por el Centro Nacional de Epidemiología, prevención y Control de Enfermedades del MINSA (2013). Además en este informe se dice que el número de defunciones de cáncer de mama por cada 100,000 habitantes, en las regiones son: La Libertad (11.7), Lambayeque (11.9), Lima (12.4), Piura (13.9) y Tumbes (15.3). Estas regiones están por encima de la media de tasas de muertes del país (9.2).<sup>3,4</sup>

Se espera que la cantidad de casos nuevos al año en el mundo aumente alrededor de 14 a más de 20 millones hacia el año 2030, y que casi el 65% de ellos se darán en los países menos

desarrollados.<sup>5</sup>

La tasa de fallecimientos por cáncer de mama, ha decrecido desde el año 1992, como resultado del uso de tratamientos adyuvantes y el descenso del uso del tratamiento de reemplazo hormonal desde el año 2002. Hoy en día los pacientes tienen una supervivencia de 5 años, una vez que son diagnosticados con algún grado de Cáncer de mama.<sup>6</sup>

Los trabajos en la investigación en el tratamiento de Cáncer de mama en los últimos tiempos han logrado incrementar la sobre vida de los pacientes diagnosticados con esta patología en determinados casos y la cura en otros. Para tener todos estos beneficios, entre otras estrategias empleadas para el tratamiento del cáncer tenemos a (cirugía, radioterapia y otros), el tratamiento médico con fármacos, ha jugado un papel fundamental. Estos esquemas de tratamiento no están libres de reacciones adversas, o incluso toxicidad, que puede llegar a ser patológica y convertirse en un problema de salud crónico para los pacientes, a pesar de estar libres de enfermedad. La toxicidad a nivel cardíaco es una de las más importantes toxicidades producidas por las quimioterapias frente al cáncer.<sup>7</sup>

Después de realizar varios ensayos clínicos con medicamentos monoclonales tipo Trastuzumab en el tratamiento de patología mamaria (aprobado por la FDA en 2006 para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama y 1988 para enfermedad metastásica) se conoció que este anticuerpo monoclonal podría ocasionar cardiotoxicidad y que en la mayoría de pacientes que han sido sometidos a este esquema de tratamiento la patología cardíaca se vuelve asintomática, con una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) o con menos posibilidad de producir sintomatología de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).<sup>8,9</sup>

Rushton M. (Ottawa, 2017) evaluó la Cardiotoxicidad inducida por Trastuzumab Endovenoso y subcutáneo: prueba de una puntuación de riesgo clínico en una población real de cardio-oncología. El estudio fue de tipo cohorte retrospectiva, en el cual se incluyeron 143 pacientes con cáncer de mama remitidas a la clínica de cardio-oncología, teniendo como resultado que 28 pacientes (43%) experimentaron un evento cardíaco, 32 (46%) se debió a una administración subcutánea; así como 27 (39%), se debió a la administración endovenosa.<sup>10</sup>

Gómez A. (Uruguay, 2017), se evaluó la presencia de toxicidad cardíaca inducida por Trastuzumab presentándose como disfunción del ventrículo izquierdo (VI) y su evolución frente al retiro de Trastuzumab e inicio de tratamiento tipo protectores cardíacos. Se trabajaron retrospectivamente con 43 pacientes que seguían tratamiento con Trastuzumab

endovenoso con diagnóstico de cáncer de mama, y teniendo como resultado a todas las pacientes asintomáticas en la esfera riesgo cardiovascular. Fracción de eyección ventricular izquierdo (FEVI) basal 62,5%, FEVI al momento de la disfunción ventricular por Trastuzumab 48,8% y porcentaje de descenso -22,6%. Concluyendo que en esta serie de existe dos patrones diferentes de disfunción ventricular ocasionado por Trastuzumab, uno más rápido con mayor retardo en la recuperación de la Fracción de eyección ventricular izquierdo.<sup>11</sup>

Gómez C. (España, 2016), estudió la relación entre el polimorfismo del receptor HER2 y la toxicidad cardíaca desarrollada por Trastuzumab en la presentación endovenoso y subcutáneo (EV/SC), en pacientes con patología cancerígena de mama HER2 positivo, incluyendo la relación con otros posibles factores de riesgo (edad, sexo, antecedentes cardíacos). Se incluyeron 78 damas con cáncer de mama HER2 positivo con esquema de tratamiento con Trastuzumab (EV/SC), en las que se evaluó la función cardíaca mediante la determinación de la FEVI y la exploración clínica (examen físico, anamnesis), mostrando una incidencia de eventos cardíacos del 19.23% con un total de 3 pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática y 12 pacientes que experimentaron descensos sin presencia de síntomas de la Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI); por último, los que presentaron cardiotoxicidad sin exposición a trastuzumab fue del 5%, La toxicidad cardíaca fue, en un gran porcentaje, reversible tras la suspensión del tratamiento.<sup>12</sup>

Camejo N. (Uruguay, 2015) estudió la frecuencia y gravedad de la toxicidad cardíaca inducida por el medicamento Trastuzumab (TTZ), se realizó un estudio observacional retrospectivo, incluyeron pacientes diagnosticadas con cáncer de mama HER 2 positivo, las cuales fueron tratadas con el monoclonal Trastuzumab en presentación endovenoso y subcutáneo, entre los meses de enero de 2007 y diciembre de 2013. Incluyendo un total de 69 pacientes, teniendo la mayoría cáncer de mama localizado. La frecuencia de toxicidad cardíaca fue de 27% y el 26% de las mismas obtuvo insuficiencia cardíaca con sintomatología.<sup>13</sup>

Serrano C. (España, 2015). Estudió la Cardiotoxicidad relacionada con el uso de Trastuzumab en ancianos: un papel para los factores de riesgo cardiovascular. Se revisaron 45 registros de pacientes con edad mayor de 70 años tratados con Trastuzumab desde 2005. Obteniendo como resultado que cuatro de 45 pacientes (8,9%), todos con cáncer de mama avanzado, llegaron a tener insuficiencia cardíaca congestiva sintomática. Todos menos uno de ellos, se recuperaron en un tiempo de alrededor de 5 semanas. Los pacientes con

cardiotoxicidad relacionada con Trastuzumab presentaron con mayor frecuencia factores de riesgo cardiovascular, como antecedentes de enfermedad cardíaca (33% versus 9.1%) y diabetes mellitus tipo 2 (33.3% versus 6.1%), en comparación con los que no tenían.<sup>14</sup>

Cárdenas V. (España, 2016). Evaluó la toxicidad cardíaca y su incidencia relacionada al tratamiento con el medicamento Trastuzumab en presentación endovenoso o subcutáneo, mediante un estudio observacional retrospectivo en 61 pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo en tratamiento con el mismo, durante los tres primeros meses del 2007 en un hospital de nivel III. Se hizo el seguimiento hasta el mes marzo del 2008, acá se usaron los datos de farmacia e historia clínica del paciente. En 19 mujeres (32,8%) se presentó cardiotoxicidad, siendo esta reacción adversa la relacionada con el tratamiento. De estos encontró que en 19 mujeres (32,8%) se presentó cardiotoxicidad, siendo esta reacción adversa la relacionada con el tratamiento. De estos el 38,2 % fue por la administración subcutánea y 31.5% por administración endovenosa.<sup>15</sup>

Ruiz E. (Perú, 2016). En esta oportunidad se reportaron la cantidad y frecuencia de las reacciones adversas a nivel cardiaco, producida por el tratamiento con quimioterapias en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2012-2016; este estudio fue tipo descriptivo, retrospectivo. Se realizaron evaluaciones de 985 pacientes que presentaban alguna sintomatología cardíaca, en tratamiento antineoplásico; logrando observar ver que las arritmias cardíacas eran los efectos adversos más frecuentes, con un aproximado de (41,2%), seguido por los pacientes con angina de pecho con un aproximado de (18,7 %), así mismo en insuficiencia cardíaca hubo un porcentaje de (4.9%). Encontrando a la bradicardia sinusal como la arritmia más frecuente (55,9%).<sup>16</sup>

Con todos estos antecedentes de estudios realizados presentamos algunas teorías relacionadas al tema: Según American Cancer Society y la guía de práctica clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, el cáncer es una patología que se caracteriza por el crecimiento rápido, sin control y la extensión o propagación de células con características normales. Si esta tipo de enfermedad no llega a ser controlada, podría provocar el fallecimiento del paciente. La patología cancerígena es normalmente causado tanto por influencia externa (radiaciones, tabaco, infecciones, sustancias químicas y otros) como por factores internos (mutaciones heredadas, condiciones inmunológicas, hormonas, y mutaciones que pueden ocurrir como resultado del metabolismo).<sup>17, 25</sup>

El cáncer de mama empieza a manifestarse cuando las células en las mamas empiezan a reproducirse rápida y descontroladamente. Frecuentemente, esta clase de células llegan a

formar una tumoración, que se aprecia en una imagen radiografía o se puede llegar a sentir como un bulto o masa. La tumoración cambia al estado de malignidad cuando estas células invaden o realizan algún tipo de metástasis a zonas alejadas del cuerpo. El cáncer de mama generalmente se da en mujeres, pero podría presentarse también en los varones.<sup>18, 19</sup>

De la misma forma que sucede con otros tipos de cánceres, este cáncer de mama aparece por la sucesión de cambios genéticos en las vías de regulación, diferenciación y muerte celular. Los genes codificadores de los receptores de factores de crecimiento son los que más se varían en el proceso de oncogénesis, siendo su extensión una de las alteraciones celulares más sabidas, y sobre todo la del gen ErbB2 o HER2/ neu que es un oncogén que codifica para la proteína HER2.<sup>18, 20</sup>

La sobreexpresión de HER2/ neu ocasiona un aumento en los niveles de RNAm de HER2 y la sobreexpresión HER2 en la superficie de las células, teniendo como producto de esta sucesión que aumente los niveles de proteína HER2 en la superficie de las células HER2 positivas que en el epitelio de la mama normal.<sup>20</sup>

La finalidad del tratamiento con la quimioterapia es modificar el ciclo de la proliferación celular; para obtener esto se tiene que emplear varios grupos farmacológicos quimioterápicos, de los cuales podemos mencionar los inhibidores de la proteína kinasa, anticuerpos monoclonales y agentes hormonales; sin embargo, el efecto en el organismo no tiene selectividad, alterando las células sanas de nuestro organismo y ocasionando con ello toxicidad.<sup>18, 21</sup>

Los efectos de toxicidad de los agentes fármaco-quimioterapéuticos en el aparato cardiovascular son variados, resultando el más importante el de la insuficiencia cardíaca. Así mismo, la toxicidad puede manifestarse como: elevación de la presión arterial (HTA), las arritmias, la enfermedad tromboembólica, la isquemia miocárdica y el compromiso pericárdico. Estas enfermedades se presentan cuando hay cambios en: la función de contracción y la estabilidad de la membrana, o al obtener una saturación del estrés oxidativo y las organelas.<sup>21</sup>

La cardiotoxicidad o toxicidad cardíaca es una terminación usada para describir una toxicidad que altera al corazón de manera indirecta o directa; directamente provocando daño a la fisiología del corazón e indirectamente ocasionando la formación de trombos y alteraciones hemodinámicas de la sangre.<sup>18, 19</sup>

Según el comité de evaluación y revisión cardíaca (Cardiac Review and Evaluation Committee) definió a la toxicidad cardíaca como la existencia de uno o más de los criterios

a mencionar, en pacientes que recibieron tratamientos para el cáncer: <sup>17</sup> Podemos mencionar: La cardiomiopatía representada por la disfunción en la función ventricular izquierda (FVI), siendo global o más severa hacia el septum, La presencia de síntomas en la insuficiencia cardíaca, La presencia de signos relacionados con la insuficiencia cardíaca, incluyendo la presencia de taquicardia, S3 o ambos a la vez, La reducción de por lo menos el 5% de la fracción de eyección (FE) con valores menores al 55% con signos o síntomas de la falla cardíaca, o una reducción de por lo menos el 10% en la fracción de eyección con valores inferiores del 55% en ausencia de síntomas.<sup>17,20</sup>

Según The National Cancer Institute, relaciona que las patologías del corazón secundarios al tratamiento del cáncer suceden en días, semanas, meses o incluso años después de terminado el tratamiento quimioterápico, por lo cual podrían incluir un amplio espectro de expresiones que comprenden: arritmias, incremento transitorio de la presión arterial, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, pericardiopatía y vasculopatía periférica. En determinadas ocasiones, estas expresiones son confundidas con las secuelas de los tumores, como ejemplo las comorbilidades previas y la fatiga, provocando que en varias situaciones no se dé el diagnóstico adecuadamente y por lo tanto no recibiendo tratamiento óptimo.<sup>22</sup>

Dentro de los representantes anticancerígenos, los medicamentos que pueden provocar toxicidad cardíaca se dividen en dos tipos: Cardiotoxicidad de Tipo I: la toxicidad cardíaca con una fisiopatología parecido al de antraciclinas. Su marcada toxicidad depende de la dosis y es causante de un deterioro cardíaco de manera irreversible y la toxicidad de Tipo II es aquella en la que la toxicidad cardíaca con fisiopatología parecido al Trastuzumab, causante de un daño cardíaco reversible que permite el restablecimiento de las funciones.

Esto se obtiene, debido a que no existe cambios ultra estructurales en los miocitos.<sup>19,23.</sup>

Desde el punto de vista fisiopatológico podemos clasificar al daño a la estructura del miocardio en: Agudo que es cuando evoluciona desde el inicio del tratamiento quimioterapéutico hasta dos semanas después de culminado y se convierte en Crónico que es cuando la toxicidad inicia después a un año de haber terminado el tratamiento; así mismo, la toxicidad cardíaca crónica se divide en dos estados: las que ocurren en el primer año posterior a la terapia se llaman temprana y las que se dan años después de culminar el tratamiento se llaman tardías.<sup>20</sup>

De manera global, la cardiotoxicidad inducida por el uso de la quimioterapia se debe a mecanismos de múltiples factores entre los que encontramos a mecanismos generales y mecanismos específicos de cardiotoxicidad como son: La síntesis de radicales libres (ROS), Las fallas en la anatomía y función mitocondrial, Los cambios en la homeostasis del calcio y el hierro, Los cambios en la expresión genética.<sup>23</sup>

El resultado final conlleva a la muerte miocárdica celular, ocasionada por la inducción de apoptosis, relacionada con la de supresión del crecimiento y eliminación de la angiogénesis, lo ocasionando que se comprometa la capacidad de restauración.<sup>24</sup>

En casi una década se viene usando como alternativa el uso de Monoclonales (TRASTUZUMAB), según el ministerio de salud (MINSA) usado en esquemas de tratamientos como primera línea contra el cáncer de mama metastásico HER2 positivo siendo este receptor tipo HER 2 el factor que condiciona para poder recibir dicho esquema de tratamiento, ya que este tratamiento tiene beneficios y también una marcada distorsión del funcionamiento cardíaco que es reversible, teniendo un pronóstico y manejo distinto al manejo de la terapia convencional.<sup>23,25</sup>

El mecanismo de acción por la que se genera esta cardiotoxicidad está en relación a la que se tiene este fármaco sobre los receptores HER 2 de la superficie celular de los cardiomiocitos, lo que ocasiona una disminución del adenosin trifosfato (ATP), dando así una depleción de este efecto cardiodepresor que no es dependiente de la dosis, y que de una forma u otra es reversible en medida que se deja de utilizar teniendo una media dentro de la segunda o tercera semana. Podemos relacionar la disminución de la función ventricular izquierda que es de forma asintomático y por esta causa se puede evolucionar a la insuficiencia cardíaca.<sup>17, 25</sup>

Trastuzumab tiene su actividad farmacológica uniéndose a un dominio extracelular del receptor HER2 y lo internaliza. Este tipo factor de crecimiento epidérmico es un receptor de tipo tirosinquinasa ubicado en la zona de la membrana celular que se comporta como protooncogén y se vincula con la regularización del crecimiento celular, si este aumenta su expresión en el 25% de las clases de cáncer se estará asociando con un pésimo pronóstico; en el corazón se relaciona con la neuregulina que es un tipo de ligando peptídico de HER3 y HER4 y que actúa uniéndose con HER4 permite una heterodimerización con HER2 y la secuencia de fosforilar y activar varias vías de señalización que incrementa el contacto celular, esto promoverá la supervivencia y la función contráctil el acoplamiento mecánico y mejoran la supervivencia y la función de contractibilidad, siendo estas vitales para la



supervivencia y desarrollo de los miocitos cardiacos.<sup>18,26</sup>

Con todo lo antedicho nos formulamos el problema: **¿En qué medida la vía de aplicación de Trastuzumab endovenosa induce mayor cardiotoxicidad que la vía subcutánea en pacientes con cáncer de mama, atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte?**

Para esto nuestra justificación se basa en diferentes datos a nivel mundial y nacional. Así se encontró que el cáncer es una enfermedad que con el pasar del tiempo ha ido incrementando su incidencia (46.3%), así como también la tasa de mortalidad; así mismo el cáncer de mama a nivel mundial tiene una incidencia de 46.3%,<sup>3</sup> a nivel nacional 2,000 mujeres en el año padecen de esta enfermedad y a nivel regional cuenta con una incidencia del 14%, encontrándose entre los 5 primeros cánceres más frecuentes y mortales.<sup>2</sup> Conociendo que el tratamiento farmacológico es uno de los pilares importantes para la recuperación y el pronóstico del paciente, se quiere estudiar a uno de los fármacos más caracterizados por su potencia y eficacia farmacológica en el cáncer de mama HER2 positivo; sin embargo, los estudios también reportan que, así como proporciona efectos terapéuticos importantes, estos medicamentos podrían ocasionar también efectos adversos tales como toxicidad cardíaca. Es de conocimiento que la cardiotoxicidad o toxicidad cardíaca es una enfermedad que podría llegar a ser mortal, dependiendo el tipo de cardiotoxicidad que desarrolle el paciente, es por ello que también es importante realizar un seguimiento al paciente realizándole ecocardiogramas antes, durante y después del tratamiento.<sup>18,25</sup>

Mediante este estudio se quiere conocer la presencia de cardiotoxicidad presente en los pacientes que tienen cáncer de mama HER2 positivo, que acuden al hospital y reciben tratamiento con Trastuzumab, para de esta manera conocer, reportar, incidir en la importancia del seguimiento adecuado en el paciente, así como también al emplearse este fármaco mediante dos vías de administración Intravenosa y subcutánea, se quiere ver si las vías de administración podrían influir para que los pacientes desarrollen cardiotoxicidad, y de esta manera este trabajo contribuya a dar un medicamento eficaz y seguro al paciente; y de esta manera, mejor su calidad de vida.<sup>23</sup>

Por otro lado, el presente proyecto de investigación será útil como guía de referencia y como antecedente para futuros estudios que deseen analizar la misma línea de investigación y de esta manera realizar un mayor seguimiento a los pacientes que reciben estos tratamientos.

Con todos los antecedentes propuestos tenemos las siguientes hipótesis

H1: La aplicación de Trastuzumab vía endovenosa induce mayor cardiotoxicidad que la vía subcutánea en pacientes con cáncer de mama, atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte.

Esta hipótesis conllevó a determinar los objetivos siguientes:

Objetivo general: Evaluar si la aplicación de Trastuzumab por vía endovenosa induce mayor cardiotoxicidad que la vía subcutánea en pacientes con cáncer de mama, atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte.

Objetivos específicos: Estimar la frecuencia de cardiotoxicidad producido por Trastuzumab por vía subcutánea y estimar la frecuencia de cardiotoxicidad producido por Trastuzumab por vía endovenosa.

## II. MARCO METODOLÓGICO

### 2.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN Y TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Tipo de investigación: aplicada.<sup>27</sup>

Diseño de investigación: descriptivo, longitudinal, de cohorte retrospectiva.<sup>27</sup>

### 2.2. VARIABLES, OPERACIONALIZACIÓN

**Variable independiente:** Las vías de administración del Trastuzumab.

A.- Endovenoso

B.- Subcutáneo

**Variable dependiente:** La cardiotoxicidad.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala de medición
<b>Variable independiente:</b> Tratamiento con Trastuzumab vía Endovenosa y Subcutánea.	Es el camino elegido de incorporar un fármaco al organismo. <sup>26</sup>	De las Historias clínicas se obtiene la vía de administración.	Vía subcutánea Vía Endovenosa	Cualitativa nominal
<b>Variable dependiente:</b> Cardiotoxicidad	Se define como la patología miocárdica ocasionada por la exposición a Trastuzumab. <sup>23</sup>	De las Historias Clínicas se obtiene los datos del EKG: Se considerará que existe toxicidad cardiaca cuando:	Si cardiotoxicidad No cardiotoxicidad	Cualitativa nominal

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grado I: disminución de la fracción de eyección del 10% al 20% con respecto a la basal.</li> <li>- Grado II: disminución mayor del 20% o caída por debajo de lo normal (&lt; 55%).</li> <li>- Grado III: presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>19</sup></li> </ul>		
--	--	---	--	--

### 2.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

#### POBLACIÓN:

La población estuvo conformado por 58 pacientes que cumplieron la mayoría de edad (18 años), diagnosticadas con cáncer de mama HER2 positivo en el Instituto Regional de Enfermedades neoplásicas y que recibieron tratamiento con Trastuzumab endovenoso y subcutáneo.

#### MUESTRA:

Para encontrar las muestras se empleó la fórmula de cohortes, obteniendo como resultado 29 pacientes por administración endovenosa y 29 pacientes por administración subcutánea.<sup>27, 28</sup>

**UNIDAD DE ANÁLISIS:** Cada paciente con Cáncer de mama HER2 positivo.

**UNIDAD MUESTRAL:** Las historias clínicas de cada uno de los pacientes.

**MUESTREO:**

Se optó por el muestreo por conveniencia a la técnica que nos permite elegir aquellos casos asequibles que den la aceptación para ser incluidos. Esto, se fundamenta en la conveniente accesibilidad y proximidad de los sujetos para el investigador.<sup>28</sup>

**CRITERIOS DE SELECCIÓN**

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Sexo femenino.

Edad mayor o igual a 18 años.

Pacientes que tengan historias clínicas completas.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con neoplasia primaria o metástasis de otro origen.

Paciente que interrumpe el tratamiento.

Intolerancia o eventos adversos.

Pacientes con Cardiopatía previa.

## **2.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS, VALIDEZ Y CONFIABILIDAD**

### **2.4.1 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS, VALIDEZ Y CONFIABILIDAD**

#### **2.4.1.1 TÉCNICAS**

La técnica que se empleó fue la revisión de documentos, en este caso se hizo una revisión a detalle de las historias clínicas de cada paciente.<sup>10, 12</sup>

#### **2.4.1.2. PROCEDIMIENTO**

En primer lugar, pidió la autorización de la revisión de historias clínicas; luego, se realizó la búsqueda selectiva de aquellas pacientes diagnosticadas con cáncer de mama HER2 positivo, que recibieron tratamiento con trastuzumab, ya sea con criterio neoadyudante o paliativo.

La recolección de datos se obtuvo mediante un listado a través del programa informático de dispensación de fármacos citostáticos y se procedió a la localización de todas las historias clínicas de las pacientes, cabe mencionar que cumplieron con cada uno los criterios de inclusión para ser parte de la muestra. Se mantuvo en reserva los nombres de las pacientes en los análisis estadísticos.<sup>29</sup>

Como datos complementarios, se recogieron datos de aquellas variables relacionadas con las características antes del inicio del tratamiento de las pacientes, mediante un estudio minucioso de las historias clínicas: edad cuando se diagnosticó la enfermedad, así como también al inicio del tratamiento del Trastuzumab, estadio y existencia de factores de riesgo cardiovascular: obesidad, hipertensión arterial, consumo de tabaco y/o alcohol, sedentarismo, antecedente de enfermedad cardíaca y dislipidemias.

Recolección de información relacionada con el tratamiento: se recogió información de la duración, esquema recibido (semanal o cada 3 meses), uso de antraciclinas frecuente o secuencial y el tratamiento con radioterapia.

Recolección de información relacionada con la seguridad de los tratamientos: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con Trastuzumab y, después de comenzar con el mismo (cada 3 meses). Se tomó como referencia el método para valorar la FEVI

(ecocardiograma), así como la persona quien se encargó de realizarla. Se valoró la cardiotoxicidad de la siguiente manera: el paciente presentó cardiotoxicidad si al realizar este examen, se cumplió por lo menos uno de los criterios que se mencionan a continuación: una disminución de la FEVI (Fracción de eyección ventricular izquierda) mínimo en un 5% alcanzando un valor inferior al 55%, guardando relación con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca; o una disminución de la FEVI (Fracción de eyección ventricular izquierda) mínimo en un 10% alcanzando un valor inferior al 55%, sin presencia de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca.<sup>17</sup>

Para aquellas pacientes que llegaron a desarrollar insuficiencia cardíaca sintomática, se empleó la escala funcional de la NYHA (New York Heart Association)<sup>18</sup>

#### **2.4.2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Luego de recoger todos los datos necesarios de la paciente, se registraron en la ficha de recolección de datos, que recogió la siguiente información: Datos generales del paciente, antecedentes personales y familiares, esquemas de tratamiento y resultados de la evaluación del Ecocardiograma. (Ver anexo 02).

#### **2.4.3. VALIDACIÓN Y CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO**

El presente instrumento fue validado por la opinión de dos especialistas, un médico oncólogo y un médico cardiólogo, quienes evaluaron las variables de estudio y los ítems considerados en la ficha de recolección de datos; determinando de esta manera, que tienen relevancia en el estudio; así como tienen claridad, actualidad, objetividad, suficiencia, consistencia, intencionalidad, coherencia, metodología, organización y oportunidad para su aplicación.<sup>10, 12</sup>

#### **2.5. MÉTODO DE ANÁLISIS DE DATOS**

El correspondiente análisis estadístico se realizó en el programa estadístico informático SPSS 20.0 para Windows. Se utilizarán herramientas para estadística tipo descriptiva, tales como las medidas de resumen y distribución de frecuencias. Así

como también se aplicará el test de asociación para variables cualitativas: Chi-cuadrado de Pearson, según cálculo de valores esperados. El nivel de significancia utilizada será del 5%. Se realizará estimación del riesgo con Odds Ratio (OR). Con los intervalos de confianza correspondientes.<sup>28, 30</sup>

## **2.6. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio de investigación se ejecutó cumpliendo los criterios de las Normas de Ética en la investigación mencionados en la Declaración de Helsinki<sup>27</sup>, teniendo en cuenta que es un estudio descriptivo retrospectivo, se conservará la confidencialidad y la información adquirida sólo tendrá acceso a ella el personal que realiza la investigación.



### III. RESULTADOS

**TABLA N°1** Cardiotoxicidad de Trastuzumab endovenoso y subcutáneo en pacientes con cáncer de mama, atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte.

APLICACIÓN	CARDIOTOXICIDAD				Total	Chi Cuadrado	Sig.	OR	RIESGO		RR
	SI	NO	%	%					Expuestos	No expuestos	
ENDOVENOSO	10	34	19	66	29						
		%		%				1.34			0.95
SUBCUTÁNEO	12	41	17	59	29	0.293	0.58	(I.C.:0.4	0.39	0.41	
		%		%				6-3.88)			
TOTAL											

Fuente: Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte (IREN NORTE)

**TABLA N° 2** Grado de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con cáncer de mama, atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte.

APLICACIÓN	FEVI			TOTAL
	GRADO I	GRADO II	GRADO III	
ENDOVENOSO	3	5	2	10
SUBCUTÁNEO	3	7	2	12
TOTAL				22

Fuente: Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte (IREN NORTE)

#### IV. DISCUSIÓN

En la presente investigación se trabajó con 29 pacientes que recibían tratamiento endovenoso y 29 pacientes que recibían tratamiento subcutáneo, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión. Para decir que existió cardiotoxicidad en el tratamiento con el monoclonal Trastuzumab, se evaluó la disminución de la fracción de eyección ventricular (FEV) que es un potente factor predictivo de la evolución clínica y es una de las variables usadas para ver cómo evoluciona la función sistólica y en la función basal y durante la quimioterapia.<sup>14</sup> En el Instituto Regional de enfermedades Neoplásicas (IREN NORTE) se realiza un ecocardiograma trimestral durante el tratamiento con Trastuzumab convirtiéndose en una prueba estándar para detectar daño cardíaco<sup>11, 12, 14</sup>.

En cuanto a la medida de la función ventricular se observaba que había disminuido en menos del 50% (aceptable es mayor al 55 %) se atribuyó a un grado de riesgo cardiovascular moderado; en nuestro análisis se encontró que del total de 58 pacientes, 22 (38%) tuvieron modificaciones en el funcionamiento cardíaco, y de esos 22 pacientes, 12 (41%) se debió a la administración subcutánea y 10 (34%), se debió a la administración endovenosa, estos exámenes se han realizado cada tres meses y en la mayoría de ellos se ha visto que los valores de la fracción de eyección ventricular son menores del 50%. Rushton M. evaluó la Cardiotoxicidad inducida por Trastuzumab EV/SC: prueba de una puntuación de riesgo clínico en una población real de cardio-oncología; se incluyeron 143 pacientes con cáncer de mama remitidas a la clínica de cardio-oncología, teniendo como resultado que 28 pacientes (43%) experimentaron un evento cardíaco, 32 (46%) se debió a una administración subcutánea; así como 27 (39%), se debió a la administración endovenosa. Comparado con nuestro estudio nos muestra que fueron también resultados parecidos; esto demuestra que sea cual sea la vía de administración el medicamento Trastuzumab además de tener igual eficacia, efectividad, el riesgo para producir cardiotoxicidad también es similar, ya sea usado como adyuvante o coadyuvante en el tratamiento del cáncer.<sup>10</sup> Estos datos también se correlacionan por las investigaciones previas realizadas en la cardiotoxicidad inducida por Trastuzumab en pacientes HER 2 positivos en la ciudad Uruguay, donde de 69 pacientes estudiados, del cual el 35 % tenía problemas de insuficiencia cardíaca reversible.<sup>13</sup>

Según Cárdenas V., que evaluó la incidencia de toxicidad cardíaca relacionada al

tratamiento con el medicamento Trastuzumab en la presentación endovenoso o subcutáneo, mediante un estudio observacional retrospectivo en 61 pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo en tratamiento con Trastuzumab, encontró que en 19 mujeres (32,8%) se presentó cardiotoxicidad, siendo esta reacción adversa la relacionada con el tratamiento. De estos el 38,2 % fue por la administración subcutánea y 31.5% por administración endovenosa, observando de esta manera que los resultados obtenidos en la presente investigación, son similares.<sup>15</sup>

Por otro lado, en la tabla 1 también se observa, el valor de Odds ratio de 1.341, con un I.C. de 0.46 – 3.88; es decir, por cada 1 paciente que recibió Trastuzumab endovenoso y presentó cardiotoxicidad, hay también 1.341 en proporción de pacientes que presentaron cardiotoxicidad con Trastuzumab subcutáneo; en otras palabras se observó que no existe significancia del riesgo de producir cardiotoxicidad entre la aplicación endovenoso y subcutánea.

Según Martínez G. al concepto de Odds se le atribuye a la razón entre la probabilidad de que un evento ocurra o no; los Odds expresan lo mismo que las proporciones. Así como también, el Odds ratio (OR) que es bastante utilizado en la investigación biomédica se ha traducido de diversas formas al español: razón de posibilidades, razón de oportunidades, razón de probabilidades, oportunidad relativa, o razón de productos cruzados; de esta manera, se define como Odds ratio a la división entre dos Odds, que carece de unidades de medida. La OR no tiene interpretación absoluta, siempre es relativa.<sup>29</sup> Así mismo, el riesgo relativo (RR) es de 0.95, ello implica que en los pacientes con cáncer de mama que usan trastuzumab endovenoso el riesgo (o probabilidad) de sufrir cardiotoxicidad es similar que con los pacientes que se administra trastuzumab subcutáneo.

En la misma tabla se observa la prueba estadística analizada (Chi cuadrado), con un valor de 0.293 y una significancia de 0.58; por lo tanto, como  $p > 0.005$ , indica que se debe rechazar la hipótesis nula ( $H_0$ ), habiéndose planteado que la aplicación de Trastuzumab vía endovenosa induce mayor cardiotoxicidad que la vía subcutánea en pacientes con cáncer de mama, atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte. Según Pearson K., el test de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) contrasta dos hipótesis, una nula o de independencia de las variables ( $H_0$ ) y una hipótesis

alternativa ( $H_1$ ). En otros términos, este test de  $\chi^2$  realiza una comparación de los resultados obtenidos (práctico) con los teóricos, estos últimos calculados bajo el supuesto que  $H_0$  fuese verdadera. Si los resultados obtenidos difieren significativamente de aquellos teóricos; es decir, difieren de  $H_0$ , es posible rechazar  $H_0$  y afirmar que  $H_1$  es verdadera, concluyendo de esta manera que las variables están asociadas.<sup>28</sup>

En la tabla N° 2 se observa el grado de la Fracción de eyección Ventricular (FEVI) de los 10 (34%) y 12 (41%) pacientes que presentaron cardiotoxicidad con trastuzumab administrados por vía endovenosa y subcutánea respectivamente; resultando que en los pacientes que recibieron tratamiento endovenoso, 3 de ellos se encontraron en el grado I, 7 en el grado II y ninguno en el grado III; así como también, en los pacientes que recibieron trastuzumab subcutáneo, 2 de ellos se encontraron en el grado I, 9 en el grado II y 1 en el grado III; cabe mencionar que, los pacientes en grado I presentaron una disminución de la fracción de eyección del 10% al 20% con respecto al basal, en grado II existió una disminución mayor del 20% o caída por debajo de lo normal ( $< 55\%$ ) y en el grado III presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Se logró corroborar los resultados encontrados con la literatura, indicando que la incidencia de pacientes en grado III es de un 4%, en este caso uno del total de pacientes que presentaron cardiotoxicidad; así como también, los ensayos clínicos indican que la frecuencia de cardiotoxicidad oscila entre un 3,7 a un 34%, y que la mayoría de los pacientes presentan la FEVI en grado II.<sup>31, 32</sup>

Tal como se evidenció en la literatura, todos los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca durante el tratamiento resultaron ser reversibles.

En las pacientes que desarrollaron ICC sintomática, ninguna presentó factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, es importante mencionar que todas habían recibido tratamiento con antraciclinas, razón que podría explicar la tasa más elevada de cardiotoxicidad.<sup>13</sup>

En este estudio se encontraron limitaciones que deben mencionarse; por ejemplo, el carácter retrospectivo, el corto periodo de seguimiento y el bajo número de pacientes, como factores que le impiden tener potencia para poder obtener resultados significativos y conocer la cardiotoxicidad a largo plazo. Así como también, la

mayoría de los ecocardiogramas de seguimiento para una misma paciente fueron realizados por diferentes técnicos; siendo un estudio técnico dependiente, se considera como otra limitante.<sup>13,31</sup>

Según el Instituto Nacional del cáncer<sup>19</sup>, refiere que el mecanismo de producción de la toxicidad cardiaca se da porque el Trastuzumab interfiere con la dimerización de la membrana celular de los miocardiocitos e inhibe las acciones cardioprotectoras de la neuregulina, siendo esta proteína sintetizada por el endotelio microvascular coronario y el endocardio. La función más importante de estas vías es inhibir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y tener una integridad celular disminuyendo la apoptosis. Así mismo, se dice que Trastuzumab actúa inhibiendo la proteína neuregulina, la angiotensina II, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, la trombina y el factor de crecimiento tumoral  $\alpha$  están estimulando a las células del músculo liso vascular incrementando la formación de especies reactivas (ROS). Esto implica que el medicamento Trastuzumab no genera alteraciones morfológicas en los cardiomiocitos y por ende la función miocárdica mejora al cesar el tratamiento<sup>9,10</sup>.

## **V. CONCLUSIONES**

1. La aplicación de trastuzumab por vía endovenosa presenta igual riesgo para producir efectos cardiotóxicos en comparación con la vía subcutánea en pacientes con cáncer de mama, atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte.
2. Se logró estimar la frecuencia de cardiotoxicidad producido por Trastuzumab por vía endovenosa siendo esta de 34 %.
3. Se logró estimar la frecuencia de cardiotoxicidad producido por Trastuzumab por vía subcutánea siendo esta de 41 %.

## **VI. SUGERENCIAS**

Siendo el cáncer de mama una patología frecuente hoy en día, se estila por terapias en las cuales el nivel de supervivencia sea cada vez mayor, Tenemos al medicamento Trastuzumab ya sea en la presentación endovenosa (EV) o subcutánea (SC), tienen el mismo beneficio de actuar contra las células cancerígenas de tipo HER2, y que tienen las mismas reacciones adversas y que puede ser una alternativa usar el medicamento Trastuzumab SC ya que el tiempo de estadía hospitalaria es menor, causa menos gasto económico al paciente y la parte psicológica de canalizar una vía periférica no se da con esta presentación en la forma de Monoclonal subcutáneo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(1):5-29.
2. World Health Organization. *Globocan 2012: Estimated Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012.
3. Ministerio de Salud. *Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013.* Lima: Dirección general de epidemiología; 2013.
4. Salazar M, El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el Control del Cáncer en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2013; 30(1):105-12.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, GLOBOCAN 2012 v1.0, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11*
6. Barrios Enrique, Garau; *Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos AnFaMed - ISSN: 2301-1254; Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/afm/v4n1/2301-1254-afm-4-01-00007.pdf>.*
7. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL et al. *Cardiotoxicity of Cancer Therapy. J Clin Oncol.* 2005 Oct 20; 23(30):7685-96.
8. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R et al. *Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity: Clinical and Prognostic Implications of Troponin I Elevation. J Clin Oncol.* 2010 Sep 1; 28(25):3910-6.
9. Daharbreh IS, Linardou H, Siannis F, et al. *Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. The Oncologist* 2008;13:620- 630.
10. Rushton M., Johnson C. *Trastuzumab-induced cardiotoxicity: testing a clinical risk score in a real-world cardio-oncology population. Current Oncology.* 2017 Jun; 24(3): 176–180.
11. Gómez Andreina, Américo Carlos, Janssen Bárbara, Rebollo Eleonora, Pazos Arturo, Castillo Cecilia et al. 34. *Cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama. Serie de casos. Rev.Urug.Cardiol. [Internet]. 2017 Nov [citado 2019 Abr 29]; 32(Suppl1):31-31. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S168804202017000400031&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168804202017000400031&lng=es).*



12. Gómez C. (2016) marcadores genéticos relacionados con la cardiotoxicidad inducida por trastuzumab en cáncer de mama y predictivo de la evolución de la enfermedad. Universidad de granada, España. 2016. pp 53-172.
13. Camejo N., Díaz M. Cardiotoxicidad inducida por Trastuzumab en pacientes uruguayas portadoras de cáncer de mama HER positivo. Arch Med Interna 2015; 37(3):109-113
14. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. Ann Oncol. 2015; 23(4):897–902.
15. Cárdenas V., Serrano N. Cardiotoxicidad asociada a trastuzumab en la práctica clínica asistencial. Huarte Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España. 2016;33(4):202-207
16. Ruiz E, Ayala L, Burgos J. Insuficiencia Cardíaca por quimioterapia. Rev Soc Peruana Med Interna. 2016;29(2):59-64
17. 16 Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014; 27(9):911- 39.
18. Prado A. Miocardiopatía producida por antineoplásicos. Un nuevo desafío para los cardiólogos. Revista Arg de Cardiología. 2016; 45(4):164-7.
19. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: Cardiac and pulmonary late effects. Journal of Clinical Oncology. 2007; 25(25): 3991-4008.
20. La fisiopatología como base fundamental del diagnóstico clínico Isauro Ramón Gutiérrez Vázquez. Panamericana, cop. 2011. ISBN: 978-60-7774-325-5
21. Lax J, Piñero D, Falconi M, Agüero R, Barugel M, Bermann A, et al. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Rev argent cardiol [Internet]. 2013 [acceso Julio del 2017]; 81(6). Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1850](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850)

22. Navarro Ulloa OD. Muerte súbita debida a cardiotoxicidad aguda inducida por antraciclinas. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2018 [citado 02 Ene 2018]; 25(1):80.e1-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revistarevista-colombiana-cardiologia-203-articulomuerte-subita-debida-cardiotoxicidad-agudaS0120563317301353>
23. Velásquez C, Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Rev Colomb Cardiol. 2016; 23(2):104-11.
24. Klaassen CD, editor. Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. 8ª ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013.
25. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Departamento de Oncología Médica. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama. 2013. [www.igss.gob.pe/portal/](http://www.igss.gob.pe/portal/).
26. Goodman & Gilman: LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA, Mac Graw Hill. 10º edición. 2001
27. Ñaupa P., Mejía M., Novoa R. y Villagomes P. (2013). Metodología de la investigación científica y elaboración de tesis. Lima Perú.
28. Martínez G., Sánchez V., López B. Introducción a los modelos multivariados. En: Martínez-González M, Sánchez-Villegas A, Faulin J, eds. Bioestadística amigable. España: Editorial Díaz de Santos, 2006; 685-750.
29. Brennan T. Proposed revisions to the Declaration of Helsinki- will they weaken the ethical principles underlying human research. N Engl J Med 1999; 341: 527-531.
30. Pearson K: On a criterion that a given system of deviations from the probable in the case of correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. Philosophical Magazine 1900; 50: 157-75.
31. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. BMC Cancer. 2007; 7:153.
32. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. J Clin Oncol 2010; 28:3422-3428.

## ANEXOS

### ANEXO 01

#### TAMAÑO DE MUESTRA

**Determinación del tamaño de muestra:**

**Fórmula:**

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 [p_1 (1 - p_1) + p_2 (1 - p_2)]}{(p_1 - p_2)^2}$$

<b>Parámetro Estadístico</b>		<b>Valor</b>
Nivel de significancia (Error tipo I)	$\alpha$	0.05
Nivel de confianza (1-a)	<i>NC</i>	95%
Valor Normal Estándar $z_{\alpha}$	$z_{1-\alpha}$	1.96
(Error tipo II)	$\beta$	0.20
Potencia de la prueba	$1-\beta$	80%
Valor Normal Estándar $z_{\beta}$	$z_{1-\beta}$	0.84
Proporción esperada en no expuestos	<i>p1</i>	0.05
Proporción esperada en expuestos	<i>p2</i>	0.32
<b>Muestra por grupo</b>	<i>n</i>	<b>29</b>

**ANEXO 02**

**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

**I. DATOS GENERALES**

- 1.1. Número de Historia clínica:
- 1.2. Fecha de ingreso del paciente al hospital:
- 1.3. Edad del paciente en el momento del estudio:
- 1.4. Sexo:
- 1.5. Peso:

**II. ANTECEDENTES PERSONALES**

- 2.1. Diabetes Mellitus:  Si  No
- 2.2. Hipertensión Arterial:  Si  No
- 2.3. Tuberculosis:  Si  No
- 2.4. Otros (especificar): \_\_\_\_\_

**III. ANTECEDENTES FAMILIARES**

- 3.1. Padres: ..... vivos: .....fallecidos:  
.....  
Causas:.....
- 3.2. Hermanos: ..... vivos: ..... fallecidos: .....  
Causas:.....

**IV. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO**

## V. DATOS DE EVALUACIÓN DEL ECG

	<b>Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)</b>											
<b>Meses</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>

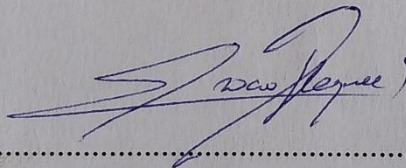
Yo MARÍA ROCÍO DEL PILAR LLAQUE SÁNCHEZ, docente de la Facultad de Ciencias Médicas y Escuela Profesional de Medicina de la Universidad César Vallejo de Trujillo, revisor (a) de la tesis titulada:

**“TRASTUZUMAB ENDOVENOSO Y SUBCUTÁNEO SOBRE CARDIOTOXICIDAD DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DEL NORTE”**

del estudiante Harry Idrogo Tafur constato que la investigación tiene un índice de similitud de 19% verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin.

El/la suscrito (a) analizó dicho reporte y concluyó que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

Lugar y fecha: Trujillo 06 de Diciembre del 2019



Firma

Dra. MARÍA ROCÍO DEL PILAR LLAQUE SÁNCHEZ

DNI: 17907759

Elaboró	Dirección de Investigación	Revisó	Responsable de SDC	Aprobó	Vice Rectorad investigació
---------	----------------------------	--------	--------------------	--------	-------------------------------



Identificador: 1226549228  
Número de palabras: 6650  
Entregado: 7

Informe de tesis Harry Idrogo Por Harry IDROGO  
TAFUR

Índice de similitud

19%

Similitud según fuente

Internet Sources: 12%  
Publicaciones: 6%  
Trabajos del estudiante: 12%

3% match (publicaciones)

[Camilo A. Velásquez, Miguel González, Marie C. Berrouet, Nicolás Jaramillo. "Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica", Revista Colombiana de Cardiología, 2016](#)

2% match (Internet desde 26-dic.-2016)

<http://docplayer.es/15627654-Cardiotoxicidad-inducida-por-trastuzumab-en-pacientes-uruguayas-portadoras-de-cancer-de-mama-her-positivo.html>

1% match (Internet desde 17-abr.-2018)

<https://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/bitstream/handle/UCSM/6144/70.2153.M.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

1% match (Internet desde 21-ago.-2018)

<http://www.nutricion.org/img/files/Archivo%20materiales%20didacticos.pdf>

1% match (trabajos de los estudiantes desde 02-nov.-2018)

Submitted to Universidad Cesar Vallejo on 2018-11-02

1% match (Internet desde 11-sept.-2015)

<http://es.slideshare.net/marifracarrenosossa/proyecto-trabajofinalbaparaimprimir>

1% match (publicaciones)

[C. Vicente, N. Serrano, M.J. Agustín, V. Alonso, P. Palomo, R. Huarte. "Cardiotoxicidad asociada a trastuzumab en la práctica clínica asistencial", Farmacia Hospitalaria, 2009](#)

< 1% match (Internet desde 25-jul.-2019)

[http://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/UCV/25513/solano\\_rl.pdf?sequence=](http://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/UCV/25513/solano_rl.pdf?sequence=)

< 1% match (Internet desde 12-nov.-2017)

<http://www.aulamedica.es/gdcr/inoex.php/fh/article/view/504>

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 03-nov.-2018)

Submitted to Universidad Católica Los Angeles de Chimbote on 2018-11-03

< 1% match (Internet desde 17-abr.-2018)

[http://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/UCV/625/jarar\\_b.pdf?isAllowed=y&sequence=1](http://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/UCV/625/jarar_b.pdf?isAllowed=y&sequence=1)

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 27-feb.-2016)

Submitted to Universidad Cesar Vallejo on 2016-02-27

< 1% match (Internet desde 24-oct.-2019)

<http://composi.info/antenor-orrego-facultad-de-medicina-humana-escuela-de-medicina.html>

< 1% match (Internet desde 16-may.-2011)

<http://conexioncancer.es/tipos-de-cancer/cancer-de-mam/cancer-de-mama-en-la-etapa-iii/>

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 06-ago.-2019)

Submitted to Universidad de San Martín de Porres on 2019-08-06

< 1% match (Internet desde 18-jun.-2019)

[http://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/UCV/29534/lozano\\_mk.pdf?sequence=](http://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/UCV/29534/lozano_mk.pdf?sequence=)

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 18-jul.-2016)

Submitted to Universidad Cesar Vallejo on 2016-07-18

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 19-mar.-2016)

Submitted to Universidad Cesar Vallejo on 2016-03-19

< 1% match ( )

<http://www.colegiomedico.com/modules/news/article.php?storyid=538>

< 1% match (publicaciones)

[P. E. Brown, J. J. R. Duthie. "Variations in the Course of Rheumatoid Arthritis", Annals of the Rheumatic Diseases, 1958](#)

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 25-oct.-2018)

Submitted to Universidad de San Martín de Porres on 2018-10-25

< 1% match (Internet desde 20-ago.-2003)

<http://www.novantrone.com/PDF/SPANPI.pdf>

in.com/newreport\_printview.asp?eq=0&eb=0&esm=10&oid=1226549228&sid=0&n=0&m=2&svr=30&r=90.59826734218458&lan



**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN DE TESIS  
EN REPOSITORIO INSTITUCIONAL UCV**

Código : F08-PP-PR-02.02  
Versión : 09  
Fecha : 06-12-2019  
Página : 1 de 1

Yo HARRY IDROGO TAFUR, identificado con DNI N° 42075778, egresado de la Escuela Profesional de Medicina de la Universidad César Vallejo, autorizo ( X ), No autorizo ( ) la divulgación y comunicación pública de mi trabajo de investigación titulado " **TRASTUZUMAB ENDOVENOSO Y SUBCUTÁNEO SOBRE CARDIOTOXICIDAD DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA, INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DEL NORTE**"; en el Repositorio Institucional de la UCV (<http://repositorio.ucv.edu.pe/>), según lo estipulado en el Decreto Legislativo 822, Ley sobre Derecho de Autor, Art. 23 y Art. 33

FIRMA

DNI: 42075778

FECHA: 06 de Diciembre del 2019

Elaboró	Dirección de Investigación	Revisó	Responsable del SGC	Aprobó	Vice Rectorado Investigación
---------	----------------------------	--------	---------------------	--------	------------------------------