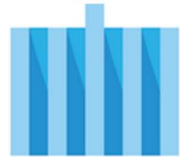




UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



HOSPITAL DE CLÍNICAS  
Dr. Manuel Quintela

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
***Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”***  
***Dpto de Oncología Clínica.***

**Título de la revisión bibliográfica:**

**Incidencia de cardiotoxicidad por Trastuzumab en cáncer de  
mama HER2+**

**MONOGRAFÍA DE PREGRADO, CARRERA DE DOCTOR EN MEDICINA**

Nombres de los componentes del equipo:

Amaro, Nadia.

Bandera, Claudia.

Beloqui, Mayra.

García, Priscilla.

Ignatov, María.

Peña, Elianne.

Nombres de los orientadores:

Dra. Artagaveytia, Nora.

Profesora Adjunta del Dpto. Básico de Medicina. Hospital de Clínicas.

Dra. Camejo, Natalia.

Asistente del Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR.  
Montevideo.

Dra. Castillo, Cecilia.

Profesora Adjunta del Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.  
UdelaR. Montevideo.

Departamento e Institución responsables: Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. Octubre, 2018.

Ciclo de Metodología II

Número de grupo: 84

## **Índice**

Resumen.....	3
Introducción.....	4-8
Objetivos.....	9
Metodología.....	10,11
Resultados.....	12-20
Discusión.....	21,22
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24-27

## **Abreviaturas**

TTZ (trastuzumab)
CM (cáncer de mama).
ER (receptor de estrógeno)
PR (receptor de progesterona)
ICC (insuficiencia cardíaca congestiva)
FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo)
ECG (electrocardiograma)
ETT (ecocardiograma trans-torácico)
SVLE (sobrevida libre de enfermedad)
IAM (infarto agudo de miocardio)
RR (riesgo relativo)
MUGA (multigated acquisition scan)
FR (factor de riesgo)
IMC (índice de masa corporal)
IC (insuficiencia cardíaca)
HTA (hipertensión arterial)
EC (ensayo clínico)
CIT (cardiotoxicidad inducida por Trastuzumab)
DM (diabetes mellitus)
HTA (hipertensión)

## **Resumen**

**Fundamentos:** Con el advenimiento de las nuevas terapias dirigidas contra el cáncer de mama HER2+, el Trastuzumab (TTZ) ha tenido un gran impacto en la terapéutica actual; sin embargo, la seguridad del fármaco en cuanto a la cardiotoxicidad, sigue siendo discutida en la comunidad científica y en la práctica clínica. El objetivo de este trabajo es valorar en la evidencia científica existente, sobre la incidencia de cardiotoxicidad inducida por TTZ en la práctica clínica y los factores de riesgo asociados.

**Métodos:** Revisión de la literatura científica consultando las bases de datos Pubmed, Timbó, Scielo, Elsevier y Science direct, publicados en los últimos 5 años, en los idiomas español e inglés. No se hicieron restricciones respecto al tipo de estudio. Se revisaron los abstracts y se seleccionaron los artículos cuyo contenido era acorde al objetivo del estudio y descartando el resto.

**Resultados:** Se seleccionaron 12 artículos. Respecto a los diseños de los artículos científicos localizados hubo 8 estudios de cohorte retrospectivo, 1 estudio de cohorte prospectivo, 2 estudios descriptivos retrospectivos y 1 meta-análisis.

**Conclusiones:** Los estudios revelan que la incidencia de cardiotoxicidad inducida por TTZ en la práctica clínica es baja, ocurre con mayor frecuencia en los primeros seis meses del inicio del tratamiento, la cual es reversible mayormente y su forma de presentación predominante es la disminución asintomática de la FEVI.

**Palabras clave:** Cáncer de mama HER 2 + ; cardiotoxicidad, Trastuzumab.

## **Introducción**

Mundialmente el cáncer de mama (CM) es el cáncer más prevalente en el sexo femenino, con una mayor incidencia en los países desarrollados.

En nuestro país el CM, es el cáncer con mayor incidencia y mortalidad entre las mujeres. Según últimos datos reportados por el Registro Nacional de Cáncer (Incidencia – Mortalidad 2010-2014), se registran 1834 nuevos casos por año y unas 643 muertes por esta causa. (1,2) siendo estas estadísticas similares a las de los países desarrollados.

Si bien las cifras continúan siendo elevadas en la actualidad, desde la década de los 90' se ha registrado un leve, pero sostenido descenso de la tasa estandarizada de mortalidad en Uruguay. (3). Lo cual se podría corresponder, al impacto que han tenido las estrategias implementadas a nivel Nacional, impulsados por el MSP y la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, que implica, programas para la detección precoz (prevención secundaria: autoexamen mamario, examen clínico; y la mamografía. (4)

También se podría atribuir a una mejora en los tratamientos y por tanto en el pronóstico de las pacientes.

En la actualidad, se conocen ciertos factores implicados en el pronóstico (tamaño tumoral, compromiso ganglionar, grado de invasión vascular, variedad histológica y el grado histológico) y factores predictivos de respuesta al tratamiento y pronósticos (estatus de receptor de estrógeno (ER) y receptor de progesterona (PR), sobreexpresión de HER2/NEU, estos últimos han permitido reconocer subtipos. (5)

Se han identificado 5 subtipos moleculares “intrínsecos” (Luminal A, Luminal B, HER2 enriquecido, Basal –símil y Claudin Low) con valor pronóstico y predictivo diferente, así estos subtipos intrínsecos de cáncer de mama presentan diferencias críticas en cuanto a incidencia, sobrevida, y respuesta al tratamiento.

El CM HER2+, es sensible al anticuerpo monoclonal anti HER2-: Trastuzumab (TTZ), en este sentido, la identificación de una sobreexpresión del receptor HER2 codificado por el protooncogén erb2 y su importancia como marcador molecular ha cobrado gran relevancia como factor pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento con TTZ

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG de administración parenteral con alta afinidad y especificidad por el dominio extracelular de la glicoproteína HER2, receptor tirosin quinasa del factor de crecimiento epidérmico que se encuentra en la mayoría de las células de la glándula mamaria y ayuda a controlar los mecanismos de crecimiento, división y reparación de las células mamarias.

Se acopla a los receptores HER2, lo que activa Linfocitos B, que reconocen al anticuerpo y atacan a las células cancerígenas. (6)

El efecto adverso más severo del TTZ es la cardiotoxicidad, además se presentan otros efectos como la infiltración pulmonar, cefalea, artralgia, fatiga, nasofaringitis, diarrea, pirosis y náuseas, vómitos, tos y edema entre otros. En los casos de efectos adversos graves como la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), se debe interrumpir el tratamiento y buscar otra alternativa terapéutica. (7) La interrupción en la administración de TTZ se asocia con recurrencia de CM. y la razón principal de la interrupción prematura de la terapia es la cardiotoxicidad (8).

Las células del miocardio también expresan HER2, las cuales inducen un efecto cardioprotector en el corazón en respuesta al estrés y explica por qué la inhibición de HER2 por trastuzumab causa una mayor susceptibilidad a la cardiotoxicidad (9).

La cardiotoxicidad por TTZ no es dosis dependiente, es reversible y sin daños ultraestructurales. Actúa bloqueando las vías de reparación celular, e inhibe la angiogénesis lo que lleva finalmente a la muerte y reducción de la recuperación funcional (10)

Se puede manifestar como una disminución asintomática de la FEVI, o puede debutar con ICC. Es por lo tanto es necesario un manejo y monitorización de los pacientes que reciben TTZ. Esta monitorización incluye examen cardiovascular, ECG, ETT y troponinas basales. (11-12). La FDA recomienda controlar la FEVI al inicio, así como también cada 3 meses durante el tratamiento para todos los pacientes y cada 6 meses durante 2 años al finalizar el tratamiento adyuvante. (13)

La primera evidencia clínicamente detectada de daño cardíaco con TTZ provino de un ensayo de fase III en el entorno metastásico. Posteriormente, se realizaron ensayos que evaluaron la seguridad del TTZ en el entorno adyuvante que excluyeron poblaciones mayores, con función cardíaca anormal o factores de riesgo cardiovascular. Como consecuencia, al ser la población de estudio, una población no representativa de la práctica clínica habitual, la incidencia de cardiotoxicidad asociada a TTZ fue menor en ensayos posteriores.

Parte de estos ensayos son los antecedentes para la elaboración del trabajo; se buscaron los primeros ensayos clínicos disponibles realizados con TTZ publicados en 2005, de ellos se comprueba la eficacia del fármaco en el tratamiento del cáncer de mama HER2+ manifestado por el claro aumento de la sobrevida libre de enfermedad.

Aquí destacamos la evidencia revelada de 4 ensayos clínicos destinados a valorar la terapia con TTZ y sus repercusiones. En un ensayo clínico aleatorizado llamado NSABP B-31 Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, With or Without Trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive,

Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Overexpressing Breast Cancer: NSABP B-31 (28) se comparó la incidencia de eventos cardíacos como ICC y disminución asintomática de la FEVI en 2 grupos: Un grupo de pacientes que recibieron terapia con antraciclinas sin TTZ, y otro grupo que recibieron TTZ posterior a antraciclinas en el entorno adyuvante. Se encontró mayor incidencia en el segundo grupo (0,8% vs 4,1 % para ICC y 17% vs 34% para disminuciones de la FEVI asintomáticas) Del total de pacientes que recibieron TTZ posterior a antraciclinas el 19% interrumpió el tratamiento en los primeros 12 meses, incluidos la totalidad de pacientes con ICC y el 14 % de pacientes con disminuciones asintomáticas de la FEVI que se mantuvieron persistentes en el tiempo. De los pacientes con ICC el 84 % estaban asintomáticos luego de 6 meses de seguimiento sin TTZ y con medicación cardioprotectora. Todos los pacientes alcanzaron valores de FEVI entre 40 y 69% cercanos a valores normales pero sin recuperar la FEVI basal, lo que sugirió una cardiotoxicidad reversible por TTZ. De este estudio se concluyó que la administración de TTZ después de un régimen con antraciclinas aumenta la incidencia de eventos cardíacos. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de cardiotoxicidad en este ensayo fueron la edad igual o mayor a 50 años y la FEVI post antraciclinas levemente por encima de la normalidad (50-54%) Sin embargo, algunas características de las pacientes no fueron bien definidas, como ser la presencia de factores de riesgo cardiovascular y el número de pacientes mayores de 60 años (solo 16%). Por lo tanto este estudio considera que es necesario evaluar la cardiotoxicidad después de un periodo de tiempo más prolongado y también que los beneficios en la supervivencia libre de enfermedad sobre los riesgos indican que el régimen es apropiado para la mayoría de las mujeres con cáncer de mama HER2+ y función cardíaca adecuada. En un estudio realizado a 5081 pacientes entre diciembre de 2001 y marzo de 2005 Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast (26) se incluyeron mujeres con cáncer de mama HER2+ en estadio temprano, con o sin afectación ganglionar que completaron la terapia locoregional y al menos cuatro ciclos de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Del total de mujeres: 1694 recibieron TTZ durante un año, 1694 durante dos años y 1693 fueron asignadas al grupo de observación que no recibieron TTZ. La insuficiencia cardíaca sintomática ocurrió en 1.7 % de los pacientes que recibieron TTZ y en 0.06 % de los pacientes del grupo de observación. Se observó una disminución asintomática de la FEVI de 7.1% en mujeres que recibieron TTZ y de 2,2% en mujeres que fueron observadas. Trastuzumab se suspendió antes de completar el tratamiento por eventos adversos cardíacos en el 5,5 %. En este ensayo el tTTZ mejoró la supervivencia libre de enfermedad, y redujo la tasa de recurrencia, en particular la recidiva a distancia. Por otra parte el riesgo de cardiotoxicidad fue bajo, pero esto podría cambiar con un seguimiento más prolongado. Los resultados de este estudio indican que el uso de TTZ adyuvante es eficaz, independientemente del tipo de regímenes quimioterapéuticos recibidos antes del tratamiento con TTZ y del grado de afectación ganglionar. En este estudio se concluyó que el tratamiento

con TTZ durante año, luego de finalizar la terapia locorregional y la quimioterapia parece ser seguro y debe considerarse una opción estándar en mujeres con cáncer de mama HER2+. En otro ensayo clínico aleatorizado llamado: Adjuvant trastuzumab in breast cáncer HER2+ (25) realizado en 41 países en un periodo de 3 años, con un total de paciente de 3222 mujeres con cáncer de mama HER2+ no metastásico, se evaluó la eficacia basada en la supervivencia libre de enfermedad y la seguridad cardiaca de un nuevo régimen basado en TTZ sin antraciclinas en 3 grupos: el grupo 1 recibió antraciclinas, el grupo 2 recibió TTZ por 52 semanas posterior a antraciclinas y el grupo 3 recibió docetaxel+ carboplatino +TTZ seguidos de 34 semanas más de TTZ. Con una mediana de seguimiento de 65 meses, las tasas estimadas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fueron de: 75% entre los pacientes que recibieron solo antraciclinas , 84% entre los que recibieron antraciclinas+Trastuzumab , 81% entre los que recibieron otra terapia + TTZ. No se encontraron diferencias significativas en la eficacia entre los dos regímenes de TTZ, mientras que ambos fueron superiores al régimen de solo antraciclinas. Las tasas de ICC fueron más altas en el grupo que recibió antraciclinas+Trastuzumab que en el grupo sin antraciclinas+ TTZ. Se concluyó que la adición de un año de TTZ adyuvante mejoró significativamente la supervivencia libre de enfermedad entre las mujeres con cáncer de mama HER2+. La relación riesgo-beneficio favoreció el régimen sin antraciclina con TTZ dada su eficacia similar pero menor riesgo de cardiotoxicidad. En el artículo Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2 Positive Breast Cancer (27) se presentaron los resultados combinados de 2 ensayos clínicos B-31 Y N9831, en el cual se estudiaron los efectos de la quimioterapia adyuvante con antraciclinas sin TTZ versus la misma terapia con TTZ, en mujeres con cáncer de mama precoz y se obtuvo que; la diferencia absoluta en la supervivencia libre de enfermedad entre el grupo que recibió TTZ y el grupo control fue del 12% a los 3 años (87,1% vs 75,4% respectivamente). Sin embargo, la principal preocupación surgió respecto a la seguridad de TTZ, reportándose mayor incidencia de disfunción cardíaca cuando se administró posteriormente a antraciclina. Los resultados en ambos estudios mostraron que la incidencia acumulada a los 3 años de ICC aumentó entre 3-4 % con la adición de TTZ. La mayoría de los episodios ocurrieron durante el tto con TTZ, pero se necesitará un seguimiento adicional para definir la cardiotoxicidad a largo plazo del TTZ. La selección apropiada y el monitoreo cardíaco cuidadoso de los pacientes claramente son esenciales Se informó que del 31,2% de pacientes que interrumpió el tratamiento, el 18,9% lo hizo por un evento cardíaco; por descenso asintomático confirmado en la FEVI (14,2%), síntomas de ICC u otro efecto adverso cardíaco (4,7%).

Debido a que la cardiotoxicidad puede condicionar la continuación del tratamiento con TTZ y, por tanto, afectar la evolución y el pronóstico de las pacientes, creemos relevante revisar la literatura actual, que informe la incidencia real de cardiotoxicidad inducida por TTZ en la

práctica clínica, donde se tomen en cuenta las características del paciente; para definir el perfil de riesgo / beneficio a la hora de plantear un tratamiento adyuvante en las pacientes con cáncer de mama HER2+ (14-15).



## **Objetivos**

**Objetivo General:** Determinar la incidencia y factores de riesgo de la cardiotoxicidad asociada al tratamiento adyuvante con TTZ en pacientes portadoras de CM precoz HER 2 positivo.

### **Objetivos Específicos:**

1. Evaluar la incidencia global de cardiotoxicidad inducida por Trastuzumab en el tiempo.
2. Evaluar el cambio de la FEVI y la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, en las pacientes que presentan cardiotoxicidad como medida de severidad de la misma.
3. Identificar los factores de riesgo relacionados con la aparición de cardiotoxicidad.
4. Comparar la literatura actual con resultados de los primeros ensayos clínicos publicados.

## **Metodología**

Según la clasificación de la práctica basada en la evidencia, la revisión que hemos realizado es de tipo narrativa.

### **Fuentes de datos y selección de los estudios**

En su elaboración se realizó una búsqueda internacional en las bases de datos Pubmed, Timbó, Scielo, Elsevier y Science direct.

En la estrategia de búsqueda se incluyeron todos los trabajos cuyo contenido era acorde al objetivo del estudio, sin importar el diseño. Se incluyeron, por lo tanto: metaanálisis, revisiones narrativas, estudios observacionales tanto descriptivos (estudio transversal) como analíticos (estudios de cohorte tanto prospectivos como retrospectivos)

Se utilizaron los descriptores en inglés: cardiotoxicity, trastuzumab, y breast cáncer y su correspondiente denominación en castellano para realizar la búsqueda. Los descriptores se acompañaron con los siguientes operadores booleanos: AND en todas las bases de datos, y además en Timbó utilizamos NOT (NOT men, NOT animals) ya que no existían los filtros especie y sexo como en Pubmed.

Los filtros que se utilizaron en PUBMED fueron: fecha de publicación (últimos cinco años), disponibilidad del artículo (free full text), especie (humanos) y sexo (femenino).

En Timbó los usados fueron: fecha de publicación (últimos cinco años), disponibilidad del artículo (disponible en Timbó). En las demás bases de datos no existían filtros disponibles para acotar la búsqueda.

Del total de 68 referencias encontradas en Pubmed inicialmente se seleccionaron 20 documentos. Una inspección más exhaustiva del contenido nos permitió escoger seis artículos que abordaban específicamente la temática propuesta para la revisión. Estos fueron: un estudio de cohorte prospectivo, 2 estudios de cohorte retrospectivo, 2 estudios observacionales descriptivos, un metaanálisis.

En Timbó la búsqueda arrojó 140 artículos de los cuales luego de una verificación inicial elegimos 21. Luego de un segundo análisis concluimos que solamente seis cumplían el objetivo de esta revisión: 6 estudios de cohorte retrospectivo.

Algunos ejemplos de artículos que se excluyeron son: los que evaluaban la utilidad de distintas estrategias de monitorización cardíaca (ecocardiograma, ventriculograma de radionúclidos iniciales), para detectar la cardiotoxicidad; los estudios en los que el n no era representativo y

los que evaluaban la cardiotoxicidad inducida por el uso concomitante de TTZ y radioterapia o TTZ y otros anticuerpos monoclonales como el pertuzumab.

En Scielo se encontraron seis artículos, de los cuales inicialmente se seleccionó uno, el cual a pesar de tener una temática adecuada fue descartado porque tenía un muy pequeño.

En science direct también se realizó la misma búsqueda que en el resto de las plataformas, encontrándose 19 resultados, pero se descartaron por referirse a la fisiopatología de la falla cardíaca.

Cuando se identificó más de una publicación del mismo artículo en diferentes bases de datos, usamos el informe más reciente o completo disponible.

De cada estudio seleccionamos la siguiente información: autores, título, año y revista de publicación, tipo de estudio, materiales y métodos, resultados y conclusiones; con lo cual elaboramos una tabla.

En la búsqueda realizada para los ensayos clínicos incluidos en nuestro trabajo se tuvieron en cuenta las primes publicadas con TTZ que arrojaron evidencia científica significativa.

## **Resultados**

Con respecto a la incidencia de cardiotoxicidad inducida por TTZ reportada en siete de los doce artículos analizados, podemos ver que los porcentajes son elevados ubicándose en un rango que va desde 7,27% a 22,4%. (Artículo tres: 12,6%; artículo cuatro: 16,1%; artículo ocho: 16,2%; artículo nueve: 13%; artículo diez: 22,4%; artículo once: 20,2% y artículo doce: 7,27%)

Es importante destacar que la cardiotoxicidad se presentó de dos maneras: sin sintomatología, manifiesta como disminución asintomática de la FEVI; o con sintomatología cardíaca (insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo, IAM etc.)

Encontramos que en la mayoría de los artículos la forma de presentación de la cardiotoxicidad fue la disminución asintomática de la FEVI.

Del total de los pacientes que tenían cardiotoxicidad inducida por el tratamiento, encontramos algunos que explicitaron el % de pacientes con síntomas o sin ellos: (ver tabla)

En el artículo cuatro, el 80,4 fueron asintomáticos y el 19,6% sintomáticos. En el artículo once, el 81,25% fueron asintomáticos, y el 18,75% sintomáticos. En el artículo doce, 83,4% fueron asintomáticos vs. el 16,6% que se presentaron con manifestaciones clínicas. Uno de los artículos analizados arrojó un porcentaje equivalente (50%) para ambos grupos. Un único estudio reportó mayor porcentaje de pacientes sintomáticos (artículo tres), siendo la excepción al concepto que manejaba la mayoría de artículos revisados. En este caso los porcentajes fueron de 68,9% sintomáticos vs. 31,1% de asintomáticos.

Cabe destacar el hecho de que, en los pacientes con caída asintomática de la FEVI, no siempre fue necesario suspender el tratamiento. El artículo cuatro informó que, del total de asintomáticos, un 33,7% pudo continuar el tratamiento y no desarrollaron IC.

Dentro de las posibles manifestaciones clínicas, destaca la ICC como evento cardiovascular grave. Algunos estudios reportaron que la incidencia de ICC fue de aproximadamente 1,4% (artículo uno y siete), mientras que los estudios diez y ocho reportaron valores de 3,2% y 1,8% respectivamente. Un único estudio registró valores extremos no concordantes: 24,4%. Hay que destacar que en este caso se trató de un estudio realizado en una población de 66 años o más. Además, encontramos que el estudio dos afirma que el RR global de padecer ICC fue 3.04 veces mayor en los tratados con TTZ que para los que no lo recibieron. Este riesgo aumentado se vinculó además a la dosis de TTZ recibida y al tiempo de tratamiento; siendo el RR de 6,79 para los pacientes que recibían una dosis alta de TTZ y de 2,64 para los que recibían dosis baja. Respecto al tiempo el RR aumenta a 3,29 veces más si se realiza terapia durante un año, vs. 9,54 veces más riesgo si se administra durante dos años respecto a los controles.

Además de la ICC se reportaron otros eventos cardíacos graves de presentación, como el IAM, trastornos del ritmo, muerte y disfunciones cardíacas no especificadas. En el artículo siete, el porcentaje de eventos cardíacos graves, con respecto al n (2046 pacientes), fue de: 0,6% para el IAM, 1% trastornos del ritmo, 0,09% muerte de causa cardíaca y 0,4% trastornos cardíacos no especificados.

Con respecto al tiempo de aparición de cardiotoxicidad, el artículo uno informa que la mayor disminución de la FEVI fue durante el período de 3-15 meses de iniciado el tratamiento, y luego de este período disminuye el porcentaje de pacientes que les desciende la FEVI. En el artículo once describen un margen de aparición de eventos cardíacos que se extiende desde los 2 a los 11 meses luego de iniciado el tratamiento con TTZ.

El artículo cuatro comunicó que del total de pacientes que tuvieron CIT (92 pacientes) 24 de ellas (26%) debutaron durante el primer trimestre de la terapia, 26 (28%) durante el segundo, 23 (25%) durante el tercero, y 19 (21%) durante o después del cuarto trimestre.

Si bien no existe mucha diferencia en el tiempo de presentación, el número de pacientes que debuta con CIT disminuye ligeramente después de los seis meses, siendo este el pico de incidencia. Esto es concordante con los estudios tres y nueve que reportaron que la cardiotoxicidad ocurrió principalmente en los primeros 6 meses después del inicio del tratamiento con TTZ.

En relación al tiempo de aparición de la CIT se entrelaza el concepto de interrupción del tratamiento. Estudios recientes han demostrado que la SVLE a los 3 años post tratamiento fue a favor del grupo de pacientes que recibieron tratamiento durante 12 meses en comparación con el grupo de tratamiento por 6 meses. Es por eso que destaca el conocer el momento en se produce la interrupción del tratamiento con TTZ por la cardiotoxicidad.

En el artículo tres se reportó que la mayoría de las interrupciones también fueron en los primeros seis meses. En concordancia con esto, el artículo cinco mostró que

La terapia con TTZ se interrumpió debido a la cardiotoxicidad en 66 pacientes del total (10,8%) De estos, 16 (24,2%) interrumpieron durante el primer trimestre de la terapia, 28 (42,4%) en el segundo trimestre, 13 (19,6%) durante el tercer trimestre y 9 (13,6%) durante el último trimestre de terapia. Tanto el artículo nueve como el diez reportan resultados similares.

Esto se correlaciona directamente con el momento de aparición de la CIT. Previamente mencionamos que la mayoría de los artículos coincidía en el hecho de que la CIT ocurrió principalmente en los primeros 6 meses después del inicio del tratamiento con TTZ; y por lo tanto es lógico que se hayan obtenido resultados que muestran que la interrupción del

tratamiento por cardiotoxicidad tenga un pico de incidencia en los primeros seis meses, y sobre todo durante el segundo trimestre.

Surge la interrogante de si la CIT es reversible o permanente luego de la interrupción del tratamiento. El artículo cinco reveló que 33 (50%) de los 66 pacientes con CIT retomaron el tratamiento con TTZ, teniendo cinco de ellos, tuvieron declive recurrente de la FEVI. En comparación con los pacientes que recibieron terapia ininterrumpida, los que tuvieron que suspender el TTZ, eran mayores y la FEVI basal era menor.

Su conclusión fue que la disfunción cardíaca mejora después de la interrupción del TTZ, pero puede no recuperarse por completo hasta los niveles basales previos.

El artículo ocho por su parte, confirmando lo anterior, menciona que la mayoría de las mujeres que sufrieron disfunción cardíaca mejoraron significativamente al interrumpir el tratamiento con TTZ.

El artículo once evidenció que entre los pacientes que tuvieron un evento cardíaco, el 64,5% (31 pacientes) suspendieron el tratamiento. De ellos el 41.6% recuperó la función cardíaca posteriormente.

En la mayoría de los artículos se llega a concluir según lo descrito, que la mayoría de los pacientes con CIT estaban asintomáticos, y de los que desarrollaron cardiotoxicidad la mayoría recuperó su función cardíaca tras la interrupción del tratamiento con TTZ. Las excepciones fueron ya mencionadas.

Con respecto a los FR relacionados con la cardiotoxicidad por TTZ, en el artículo 4 se evidenciaron la edad, la quimioterapia asociada con antraciclina y la FEVI pre-trastuzumab baja. Entre los FR cardiovasculares analizados en este estudio (HTA, hiperlipidemia, DM y tabaquismo) no se encontró asociación con el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad.

En comparación con estos resultados, el artículo 5 también evidenció a la FEVI basal baja y a la edad como factores de riesgo.

En el artículo 7 los factores de riesgo asociados con la CIT fueron la edad, el estado posmenopáusico, los antecedentes CV previos al tratamiento como: HTA, DM, tabaquismo, obesidad y enfermedad arterial coronaria) y la terapia combinada de TTZ con paclitaxel.

Del artículo 8 se destacaron como factores de riesgo la HTA, obesidad, tabaquismo, enfermedad coronaria previa, posmenopausia y la terapia combinada con antraciclina.

El artículo 9 menciona a las enfermedades cardiovasculares previas (HTA, enfermedad arterial coronaria, IC, disfunción valvular, HVI) y la ingesta de 2 o más medicamentos cardiacos como factores de riesgo, este último estaría relacionado, según los autores con la presencia de

enfermedad cardíaca previa. Entre los factores de riesgo estudiados la irradiación torácica izquierda no fue significativa para el desarrollo de CIT; sin embargo, en el artículo 10 esta relación fue significativa en un porcentaje correspondiente al 29,5%,

En el artículo 12 también se encontró una asociación entre los FR cardiovasculares y la CIT sintomática.

Si analizamos los resultados de los artículos mencionados, en la mayoría de los estudios se concluye que, los factores de riesgo más significativos fueron la edad, la FEVI basal baja y FRCV previos. Con respecto a este último se destacaron la HTA, obesidad, tabaquismo y enfermedad coronaria. También fue un factor de riesgo significativo la terapia combinada de TTZ más antraciclinas.

Luego de haber analizado cada uno de los artículos antes mencionados buscamos ensayos clínicos aleatorizados de fase III, donde se evaluaba la seguridad del Trastuzumab, para comparar que habían reportado estos estudios en cuanto a la seguridad cardíaca del TTZ. Encontramos sobre todo artículos que reportaban la incidencia de ICC, ya que esta es uno de las formas más graves de presentación de la CIT.

Fue así que, en el ensayo clínico "Adjuvant Trastuzumab in HER2 positive breast cancer" se reportó que las tasas de ICC objetivadas en el grupo que recibió antraciclinas más TTZ fue de 2,0%.

Por su parte en el ensayo clínico "Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER 2 positive breast cancer" se destacó que hubo un aumento en la incidencia de ICC en el grupo que recibió TTZ 29 pacientes (1,7%) versus el grupo control (0,06%). Además, se observó una disminución asintomática de la FEVI en 113 pacientes (79,6% del total de los que tuvieron CIT). En total entre los pacientes que recibieron TTZ hubo 142 personas con CIT, siendo estos pacientes un 8,5% aproximadamente del total.

En el ensayo clínico "Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer" las pacientes del grupo que recibió TTZ mostraron una incidencia acumulativa a los 3 años de ICC de 4,1% en el ensayo B-31 y 2,9% en el ensayo N9831.

El ensayo clínico "Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31" informó que la incidencia de ICC en el grupo que recibió TTZ fue de 4,1%.

Es así que en los ensayos clínicos, el rango de ICC se mantuvo entre el 1.7% y 4,1%, mientras que en los estudios analizados en la revisión el rango fue de 1,4%-24,4; destacando que todos los valores porcentuales de ICC fueron cercanos al 2% a excepción de uno que informó 24,4% el cual había sido realizado en una población de pacientes arias. Destacamos así que de no ser por ese estudio, los valores de ICC serían similares en la práctica clínica en relación a los ensayos clínicos.

En el estudio "Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2" se identificaron 63 pacientes con disfunción cardíaca sintomática o asintomática, siendo los mismos un 13,43% del n total, que incluía varios regímenes de tratamiento con TTZ y otros fármacos quimioterápicos.

Trastuzumab se suspendió debido a una disfunción cardíaca en 18 de 235 pacientes que habían sido asignados para recibir quimioterapia y luego TTZ (8 %)

El aumento de la edad fue la única característica de la línea de base que fue un factor de riesgo significativo para la disfunción cardíaca.

Comparando esto con los artículos iniciales, el porcentaje de CIT informado en este último EC (13,43%) cae dentro del rango que fue reportado en los estudios de la práctica clínica (7,27-22,4%) El porcentaje de interrupción del tratamiento fue menor en el EC, y sólo se encontró un único FR asociado a CIT, lo que difiere con el resto de los estudios.

Considerando la evidencia reportada en varios estudios de incidencia incluidos en nuestro trabajo, como hemos mencionado previamente, el tiempo de aparición de la CIT desde el inicio de la terapia con TTZ entrelaza una estrecha relación con la interrupción del mismo, lo cual puede ser una condición importante implicada en la supervivencia libre de enfermedad (SVLE) y en la sobrevida global (SVG).

Es así que con respecto al tiempo de aparición de cardiotoxicidad, en los ensayos 1 y 4 la cardiotoxicidad se presentó en los primeros 12 meses

En los ensayos clínicos mencionados no se incluyeron pacientes con factores de riesgo cardiovasculares, tanto los modificables como los no modificables.



**Tabla 1: Resumen de artículos**

	AUTORES	TÍTULO	PUBLICACIÓN	DISEÑO	OBJETIVOS	METODOLOGÍA	RESULTADOS	CONCLUSIONES
1	Huang P, Dai S, Yez, Liu Y, Chen Z, Zheng Y, Shao X, Lei L, Wang X.	Long-term tolerance and cardiac function in breast cancer patients receiving trastuzumab therapy.	Oncotarget Open Access Impact Journal. 2017.	Estudio de cohorte prospectivo.	Analizar la incidencia de cardiotoxicidad inducida por TTZ en relación a la duración del tratamiento.	- n: 94 pacientes. - Período de recolección de datos: junio de 2008 hasta junio de 2015 -Lugar de obtención de datos: Hospital ubicado en el Sudeste de China. - Población: pacientes diagnosticadas con cáncer de mama HER2+, sin cardiopatía congénita o IAM, y FEVI basal mayor a 50% ; que recibieron TTZ en dosis estándar. - Intervención realizada: ECG antes y un mes después del tratamiento con TTZ; ETT previo al tratamiento (FEVI basal) y cada tres meses durante el mismo. Los cambios en la FEVI se determinaron con relación a la FEVI basal. Se registraron síntomas cardiovasculares como disconfort torácico, disnea y palpitaciones.	La mayor disminución de la FEVI fue durante el período de 3-15 meses, y luego de este período disminuye el porcentaje de pacientes que les desciende la FEVI. Se analizaron varios factores probablemente involucrados en el descenso de la FEVI; concluyéndose que la mayor disminución de la FEVI se produjo principalmente en los pacientes con una dosis acumulada de antraciclina >300 mg / m <sup>2</sup> , sin fármacos cardioprotectores, y una duración del tratamiento con trastuzumab de 15 meses.	Los resultados indican que pueden observarse disminuciones significativas de la FEVI después de 3-15 meses de tratamiento con TTZ, pero que existe una relación beneficio / riesgo favorable para los pacientes que reciben tratamiento con TTZ a largo plazo.
2	Long HD, Lin YE, Zhang JJ, Zhong WZ, Zheng RN	Risk of Congestive Heart Failure in Early Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Treatment With Trastuzumab: A Meta-Analysis.	The oncologist 2016.	Meta-análisis	Investigar la incidencia y el riesgo de ICC por TTZ en pacientes con cáncer de mama HER2+ precoz.	Búsqueda internacional en las bases de datos Pubmed y Web of Science incluidos desde enero de 1966 hasta julio de 2015. Se incluyeron solo ensayos controlados, aleatorios, publicados en inglés. Palabras clave: trastuzumab (herceptin), y cáncer de mama o adenocarcinoma de mama. Los estudios elegibles solo incluyeron resultados de pacientes con cáncer de mama temprano. Finalmente se seleccionaron seis ensayos. Se realizaron análisis estadísticos para calcular la incidencia global, el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza (IC) del 95%.	La incidencia global de falla cardíaca congestiva entre 8,615 pacientes que recibieron TTZ de seis ensayos fue 1,44%. Para definir la contribución particular de TTZ al desarrollo de falla cardíaca congestiva y excluir la influencia de los factores de confusión, determinamos el RR global, que fue 3.04 veces mayor que para los pacientes que no recibieron TTZ. El RR total para desarrollar ICC fue de 6.79 para los pacientes que recibían una dosis alta de TTZ y 2,64 para los que recibían una dosis baja. Otro hallazgo importante es que TTZ aumenta 3,29 veces el riesgo de ICC, si se usa durante un año y 9,54 veces si se administra durante dos años con respecto a los controles.	El trastuzumab aumenta tres veces el riesgo global de ICC en comparación con los controles. Se observó un riesgo más alto de ICC a dosis altas y mayor duración del tratamiento con TTZ.
3	Seferina SC, De Boer M, Derksen MW, Van den Berkmortel F, Van Kampen RJ, Van de Wouw AJ, Joore M, Peer PG, Voogd AC, Tjan - Heijnen VC	Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring During Adjuvant Trastuzumab in Daily Dutch Practice: A Study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium.	The oncologist 2016.	Estudio de cohorte retrospectivo	Evaluar la incidencia de los eventos cardíacos, el impacto en la prescripción del TTZ y el papel de la FEVI en la práctica clínica diaria; de pacientes tratadas con TTZ con cáncer de mama HER2+.	- n: 476 - Período de recolección de datos: de 2009-2011 - Lugar de obtención de datos: Registro de cáncer de los países bajos (se incluyeron los datos de cinco hospitales del Sudeste de Holanda) -Población: pacientes con cáncer de mama HER2+ en estadios I-III - Intervención realizada: Se obtuvieron de la base de datos: 1- las mediciones de la FEVI antes del inicio del tratamiento, y después del mismo (se había realizado cada tres meses) 2- Duración del tratamiento con TTZ.	Se observó cardiotoxicidad en 29 de 230 pacientes. (12,6%) 20 de los 230 pacientes tenían cardiotoxicidad sintomática (8,7%) y los 9 restantes (3,9%) tenían disminución asintomática de la FEVI. El TTZ se suspendió debido a la cardiotoxicidad en 36 pacientes, (15,6%) de los cuales solo 15 tuvieron una caída significativa de la FEVI (6,5%). De los 36 pacientes que interrumpieron prematuramente el TTZ (incluidos los 29 en los que se observó cardiotoxicidad), el 84,8% interrumpió el tratamiento en los	La cardiotoxicidad ocurrió principalmente en los primeros 6 meses después del inicio del tratamiento con TTZ, lo que indica que la estrategia de monitoreo de la FEVI más rentable sería limitar su uso a los primeros 6 meses de tratamiento con trastuzumab.

							primeros 6 meses. No se observaron muertes cardíacas.	
4	Yu AF, Yadav NU, Eaton AA, Lung BY, Thaler HT, Liu JE, Hudis CA, Dang CT, Steingart RM.	Continuus Trastuzumab Therapy in Breast Cancer Patients With Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction.	The Oncologist 2015.	Estudio descriptivo retrospectivo	1. Evaluar la incidencia de disminución de la FEVI (sintomática o asintomática) en pacientes con cáncer de mama precoz HER2+, durante el tratamiento adyuvante con TTZ. 2. Identificar los FR predictivos de una disminución significativa de la FEVI. 3. Estudiar la seguridad cardíaca del TTZ en pacientes con disminución asintomática de la FEVI.	-n=573 -Período de recolección de datos: Enero de 2005 hasta octubre de 2010. -Lugar de obtención de datos: Instituto Memorial Sloan Kettering Cancer Center. -Población: Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratados con trastuzumab adyuvante. Se excluyó a las pacientes que participaban de un ensayo clínico. -Intervención: Las pacientes eran elegibles para el estudio si tenían una determinación de FEVI basal y al menos una medición durante el tratamiento. La misma se evaluó mediante una exploración de adquisición multigated (MUGA) o una ecocardiografía bidimensional. La mayoría (82%) recibieron tratamiento con antraciclina seguido de TTZ.	Del total, 92 pacientes (16,1%) desarrollaron cardiotoxicidad inducida por el tratamiento: 24 de ellas (26%) durante el primer trimestre de la terapia, 26 (28%) durante el segundo, 23 (25%) durante el tercero, y 19 (21%) durante o después del cuarto trimestre. La mayoría (74) 80,4%, tuvo una disminución de la FEVI asintomática y 31 continuaron el tratamiento sin desarrollar insuficiencia cardíaca. Se observó que los FR asociados con la cardiotoxicidad incluyeron la edad, la quimioterapia con antraciclina y la FEVI del pre TTZ más baja.	Entre los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad asintomática con FEVI de $\geq 50\%$ la terapia continua parece ser segura.
5	Yu AF, Yadav NU, Lung BY, Eaton AA, Thaler HT, Hudis CA, Dang CT, Steingart RM.	Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer.	HHS. Gov U.S. Department of health & Human services 2015.	Estudio cohorte retrospectivo	Determinar la incidencia de la interrupción del tratamiento con TTZ debido a cardiotoxicidad, y examinar la conducta para el manejo de la disminución de la FEVI tanto sintomática como asintomática.	n: 608 - Período de recolección de datos: enero de 2005- octubre de 2010 -Lugar de recolección de datos: se tomaron de la base de datos de registros médicos del Memorial Sloan Kettering Cancer center de Nueva York. -Población: mujeres diagnosticadas con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano, tratadas con TTZ adyuvante. - Intervención realizada: Se obtuvieron de la base de datos la información correspondiente a: la evaluación de la FEVI mediante MUGA o ETT, edad, IMC, características del tumor, detalles del tratamiento del cáncer, FR cardiovasculares y fármacos cardioprotectores.	La terapia con TTZ se interrumpió en 108 (17,8% del total) pacientes, de los cuales, 66 lo interrumpieron debido a la cardiotoxicidad inducida por TTZ. De estos últimos, 16 interrumpieron durante el primer trimestre de la terapia, 28 en el segundo trimestre, 13 durante el tercer trimestre y 9 durante el último trimestre de terapia. De las 66 interrupciones, 46 tuvieron una disminución asintomática en la FEVI, 9 tuvieron insuficiencia cardíaca leve y 11 tuvieron insuficiencia cardíaca de moderada a grave. 33 de los 66 pacientes retomaron el tratamiento con TTZ, y cinco de ellos, tuvieron declive recurrente de la FEVI. En comparación con los pacientes que recibieron terapia ininterrumpida, los que tuvieron que suspender el TTZ, eran mayores y la FEVI basal era menor.	En la práctica clínica, la interrupción del TTZ es común y la mayoría de las veces se debe a cardiotoxicidad inducida por el tratamiento. La disfunción cardíaca mejora después de la interrupción del TTZ, pero puede no recuperarse por completo hasta los niveles basales previos.
6	Chavez M, Zhang N, Buchholz T, Zhang Y, Niu J, Elting L, Smith B, Hortobagyi G, Giordano S	Trastuzumab-Related Cardiotoxicity Among Older Patients With Breast Cancer.	Clinical Oncology 2013.	Estudio descriptivo observacional retrospectivo	Cuantificar el riesgo de cardiotoxicidad en pacientes mayores ( $\geq 66$ años).	-n: 2203 -Período de recolección de datos: no especificadas -Lugar de obtención de datos: bases de datos SEER-Medicare y en el Registro del Cáncer de Texas-Medicare. -Población: pacientes con cáncer de mama $\geq 66$ años, en estadio I-III entre 2005-2009. -Intervención realizada: Se obtuvieron de la base de datos la información correspondiente a: las tasas y los factores de	Entre los usuarios que recibieron TTZ la tasa de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), fue del 24,4%, en comparación con el 18,9% que no recibió TTZ. Entre los pacientes tratados con Trastuzumab la edad $>80$ años, la enfermedad arterial coronaria, HTA y la administración semanal de TTZ aumentaron el riesgo de desarrollar ICC.	Las tasas de ICC entre los pacientes mayores tratados con TTZ son más altas que las tasas que entre los participantes de los EC. Hay un aumento absoluto en el riesgo de ICC del 10% entre los pacientes tratados con TTZ. El riesgo de hospitalizaciones por ICC fue 1,95 y 1,20 veces mayor entre los pacientes

						riesgo asociados con ICC.		tratados con TTZ que entre los que no. La edad avanzada y las comorbilidades cardíacas son FR asociados con el riesgo de ICC en los pacientes tratados con TTZ.
7	Bonifazi M, Franchi M, Rossi M, Moja L, Zambelli A, Zambon A, Corrao G, La Vecchia C, Zocchetti C, Negri E.	Trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer: a cohort study.	The oncologist 2013.	Estudio de cohorte retrospectivo	1. Evaluar la frecuencia de eventos cardíacos graves relacionados con TTZ. 2. Evaluar la incidencia acumulada de trastornos cardíacos a uno, dos y tres años después de la primera dosis de TTZ. 3. Identificar predictores precoces de cardiotoxicidad	-n: 2,046 -Período de recolección de datos: no se especifica. -Lugar de recolección de datos: cuatro bases de datos administrativas de los centros de salud regionales de Lombardía (Italia) - Población: mujeres que vivían en dicho lugar, que recibieron tratamiento con TTZ para el cáncer de mama HER2+ precoz; durante 2006-2009. - Intervención realizada: De la base de datos se extrajeron los FR cardiovascular previos a la administración de TTZ; y el registro de la frecuencia y tipo de eventos adversos cardíacos, posiblemente inducidos por los fármacos (eventos posteriores a la primera administración de TTZ).	Del total de pacientes, 53 (2,6%) experimentaron al menos un evento adverso cardíaco que requirió hospitalización. Con dos muertes cardíacas. 28 mujeres (1,4%) desarrollaron ICC, 12 (0,6%) tuvieron IAM / isquemia miocárdica. 21 (1%) desarrollaron trastornos del ritmo y 9 (0,4%) tenían disfunciones cardíacas no especificadas. Respecto a la incidencia acumulada de trastornos cardíacos, el riesgo aumentó hasta el segundo año después del comienzo del tratamiento, alcanzando un estancamiento de 2,8% a partir del 3er año en adelante. El riesgo acumulado para menores de 70 de años fue 1,34% al año, 1,96 a los 2 años y 2,19% a los 3 años. Para mayores de 70 años fue 6,43% al año, 9,83% a los 2 y 3 años.	El porcentaje de mujeres que experimentan eventos cardiovasculares aumentó con la edad; este porcentaje también fue más alto para las mujeres con FR cardiovascular previos y cuando se administró TTZ con paclitaxel. La cardiotoxicidad aumentó con la edad en mujeres con o sin FR. En edades más jóvenes, los eventos adversos cardíacos fueron más frecuentes entre las mujeres con FR previos.
8	Gunaldi M, Duman BB, Afsar CU, Paydas S, Erkisi M, Kara IO, Sahin B.	Risk factors for developing cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients: An observational single-centre study.	Oncology Pharmacy Practice 2016.	Estudio de cohorte retrospectivo	1. Evaluar la incidencia de cardiotoxicidad relacionada al tratamiento con TTZ en la práctica clínica. 2. Determinar los posibles factores de riesgo asociados al tratamiento con TTZ.	-n= 111 -Período de recolección de datos: Enero 2010 hasta mayo de 2013 -Lugar de obtención de datos: Departamento de Oncología Médica, Escuela de medicina de la Universidad de Cukurova en Adana (Turquía). -Población: Mujeres con cáncer de mama HER2+ que recibieron trastuzumab con FEVI $\geq 50$ -Intervención realizada: Se administró durante un año TTZ en terapia adyuvante hasta la progresión a CM metastásico. La ecocardiografía se realizó cada 3 meses durante la terapia con TTZ y también antes y después del tratamiento con antraciclinas.	Se observó una reducción >10% de la FEVI en 18 mujeres. Dos sufrieron IC sintomática, siete mostraron síntomas cardíacos y nueve mostraron una disminución asintomática de la FEVI. Los factores de riesgo de cardiotoxicidad en el grupo incluyeron: estado posmenopáusico, HTA, obesidad, enfermedad arterial coronaria diagnosticada previamente, tabaquismo y la terapia combinada con antraciclinas. No se encontró asociación entre irradiación del lado izquierdo y cardiotoxicidad por TTZ.	Se encontró que el estado posmenopáusico, la HTA, la obesidad, la enfermedad arterial coronaria previa y el tabaquismo se asocian con un mayor riesgo de disfunción cardíaca en mujeres tratadas con TTZ. Se observó que la mayoría de las mujeres que sufrieron disfunción cardíaca mejoraron significativamente al interrumpir el tratamiento con TTZ y comenzar la terapia cardíaca. Es necesario probar nuevas terapias de antraciclinas con o sin TTZ con otras terapias que puedan ser menos cardiotoxícas.
9	Moilanen T, Jokimäki A, Tenhunen O, Koivunen JP	Trastuzumab-induced cardiotoxicity and its risk factors in real-world setting of breast cancer patients.	Cancer Research and Clinical Oncology 2018.	Estudio de cohorte retrospectivo	Determinar la frecuencia y el momento en que se manifiesta la cardiotoxicidad por TTZ y sus factores de riesgo.	-n= 246 -Período de recolección de datos: Desde 2006 hasta 2014 -Lugar de obtención de datos: Hospital de la Universidad de Oulu. -Población: Pacientes con cáncer de mama HER2+ que recibieron TTZ. -Intervención realizada: 198 de las pacientes tenía enfermedad inicialmente localizada mientras que el resto tenía enfermedad	Del total de pacientes, 32 (13%) tuvieron una disminución de la FEVI $\geq 10\%$ , entre ellos 11(4,5%) tuvieron disminución de la FEVI $\geq 20\%$ . Del total 49 (19,9%) experimentaron síntomas durante el tratamiento. Las enfermedades cardiovasculares subyacentes y los medicamentos cardíacos múltiples	Este estudio indica que la mayoría de las disminuciones significativas en la FEVI y las interrupciones del TTZ se observaron durante los primeros 6 meses de tratamiento. Los factores de riesgo asociados a estos cambios significativos fueron las enfermedades cardiovasculares

						metastásica primaria. Se midió la FEVI mediante ETT antes del inicio de TTZ y posteriormente cada 3 meses durante 12 meses de tratamiento.	( $\geq 2$ ) se relacionaron con la disminución de la FEVI ( $\geq 20\%$ ) y la interrupción del TTZ. Este último evento y la mayoría de las caídas de FEVI ( $\geq 10\%$ ) se observaron dentro de los 6 meses posteriores al inicio del TTZ. La recuperación de la caída de FEVI $<10\%$ se observó en la mayoría de los casos (62,5%).	subyacentes y el consumo de 2 o más medicamentos cardíacos.
10	Fried G, Regev T, Moskovitz M.	Trastuzumab related cardiac events in the treatment of early breast cancer.	Breast cancer Research and Treatment 2013.	Estudio de cohorte retrospectivo	1. Determinar la incidencia de eventos cardíacos en pacientes con cáncer de mama precoz tratados con TTZ. 2. Determinar la incidencia de interrupción del tratamiento debido a cardiotoxicidad. 3. Determinar los factores de riesgo asociados al tratamiento.	-n: 124 -Período de recolección: octubre 2005 hasta junio 2010. -Lugar de obtención de datos: no especifica. -Población: pacientes con cáncer de mama temprano HER2+. -Intervención realizada: ETT para medición de la FEVI inicial y seguimiento cada 3 meses hasta completar el tratamiento.	Del total de pacientes, 26 (22,4%) desarrollaron evento cardíaco. En 13 pacientes se suspendió el tratamiento, 9 de ellos (7%) por disminución de la FEVI de $>15\%$ y 4 por presentar síntomas de ICC. Los pacientes que recibieron irradiación torácica izquierda asociaron cardiotoxicidad en un 29,5%.	El estudio confirma la incidencia conocida de cardiotoxicidad con el tratamiento con TTZ en cáncer de mama precoz. De los FR, el único que fue significativo para desarrollar evento cardíaco durante el tratamiento fue la irradiación a la pared torácica izquierda.
11	da Fonseca LG; de Melo Gagliato D; Takahashi TK; Mak MP; Barroso-Sousa R; Testa L; Helena VP; de Paula Costa R; Hoff PM; Mano MS.	Cardiac safety of (neo)adjuvant trastuzumab in the community setting: a single-center experience.	Breast Care. 2014.	Estudio de cohorte retrospectivo	Evaluar la incidencia y el impacto a largo plazo de la cardiotoxicidad relacionada con TTZ.	-n: 237 -Período de recolección de los datos: Julio 2008 hasta octubre de 2012. -Lugar de obtención de los datos: Instituto del cáncer del Estado de Sao Paulo, Brasil. -Población: Pacientes con cáncer de mama HER 2+ tratadas con TTZ neoadyuvante. -Intervención realizada: Se realizó en pacientes sin enfermedad metastásica con o sin quimioterapia con antraciclina (adyuvante o neoadyuvante) con evaluación cardíaca y ETT previo al tratamiento y durante el seguimiento.	El tiempo de exposición a TTZ fue entre 2 y 12 meses. La cardiotoxicidad se diagnosticó en 48 pacientes (20,2%) siendo sintomática en 9 de ellos (3,8%) y asintomática en 39 (16,4%). En todos los pacientes el evento se desarrolló entre los 2 y los 11 meses luego de iniciado el tratamiento con TTZ. Entre los pacientes que tuvieron un evento cardíaco, el 64,5% (31 pacientes) suspendió el tratamiento. De ellos el 41,6% recuperó la función cardíaca posteriormente. Ninguno de los factores de riesgo se asoció con cardiotoxicidad.	La incidencia de cardiotoxicidad relacionada con trastuzumab encontrada en este estudio fue ligeramente más alta que las informadas en ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, la mayoría de los pacientes estaban asintomáticos, y de los que desarrollaron cardiotoxicidad la mayoría recuperó su función cardíaca tras la interrupción. Los resultados orientan a favor del tratamiento, pero se debe monitorizar la cardiotoxicidad ya que los datos no son concluyentes a largo plazo.
12	Yu AF; Mukku RB; Verma S; Liu JE; Oeffinger KC; Steingart RM; Hudis CA; Dang CT;	Cardiac safety of non-anthracycline trastuzumab-based therapy for HER2-positive breast cancer.	Springer 2017.	Estudio de cohorte retrospectivo	Evaluar la incidencia y severidad de la cardiotoxicidad por TTZ sin antraciclinas en el contexto clínico.	-n= 165 -Período de recolección de los datos: enero de 2010 hasta junio de 2014. -Lugar de obtención de datos: Recopilación de historias clínicas de una institución no especificada. -Población: pacientes con cáncer de mama precoz HER2+ que recibían tratamiento con TTZ sin antraciclina. -Intervención realizada: Se midió la FEVI mediante ETT, MUGA o RM cardíaca al inicio del estudio y a los 3, 6, 9 y 12 meses.	Del total de pacientes, 2 (1,2%) desarrollaron un evento cardiovascular sintomático y 10 (6,1%) pacientes presentaron una disminución significativa de la FEVI asintomática. Los 2 pacientes que presentaron síntomas tenían $\geq 2$ factores de riesgo cardiovasculares, ambos suspendieron el tratamiento y recuperaron la FEVI posteriormente.	En este estudio la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática y disminución de la FEVI asintomática entre los pacientes que reciben TTZ sin antraciclinas sigue siendo baja. Se asoció la combinación de FR cardiovasculares como FR para los eventos sintomáticos. Estos hallazgos sugieren la necesidad de reexaminar la utilidad de la monitorización cardíaca intensiva en pacientes que no reciben antraciclinas y sin FR cardiovasculares asociados.

## Discusión

Hemos revisado 12 artículos de diferentes metodologías, analizado los principales resultados que arrojaron en cuanto a incidencia, manifestaciones y afectación sobre el tratamiento con TTZ de la CIT; y luego hemos comparado la evidencia obtenida con lo reportado en los ensayos clínicos más relevantes donde se probaba la seguridad del TTZ.

### Dificultades en el proceso

De los artículos destacamos que la metodología de algunos de ellos no fue claramente detallada, lo que dificultó su análisis. Además, se descartaron artículos con acceso restringido, los cuales pudieron ser de gran aporte para nuestro estudio. Se compararon algunas de las variables arrojadas en los resultados de varios estudios de la práctica clínica con un único ensayo clínico, y otras variables solamente con cuatro ensayos, lo que puede producir un sesgo de resultados. Nos encontramos con la dificultad de que este tema no ha sido muy investigado por lo que los artículos que lo encaran son escasos.

La limitación más relevante a destacar es que no se realizó una búsqueda sistemática y exhaustiva de la evidencia disponible, lo cual limita los resultados del estudio. Además otra limitación fue el poco tiempo que tuvimos para la realización del trabajo.

### Reflexión sobre las implicancias de los resultados

En la bibliografía, (Cardiac Safety of (Neo) Adjuvant Trastuzumab in the Community Setting: A Single-Center Experience) se ha reportado que, en la práctica clínica, la incidencia de cardiotoxicidad relacionada con TT era mayor que la informada en los ensayos controlados aleatorios. Al realizar una comparación con un número reducido de ensayos clínicos, no encontramos diferencias relevantes en cuanto a los aspectos analizados, ya que ambos tipos de estudios arrojaron valores similares, lo cual también sería una limitante de nuestra revisión.

Este trabajo ha reforzado la hipótesis que sostiene que la incidencia de cardiotoxicidad inducida por trastuzumab es relativamente baja, que se presenta en la mayoría de los casos de forma asintomática como disminución de la FEVI, que el porcentaje de eventos cardíacos graves es bajo, y que una vez suspendido el tratamiento la CIT revierte mayormente con tratamiento cardioprotector. Por lo tanto esto tiene implicancias fundamentales para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, que refuerza la idea de que el TTZ es un fármaco seguro, pero que no obstante requiere monitorización cardiovascular periódica para así optimizar la calidad de vida global de las pacientes al aportarles un tratamiento eficaz para el cáncer de mama que aumente la sobrevida y el tiempo libre de enfermedad y que se eviten los posibles efectos adversos. Esta monitorización debe ser enfatizada a los primeros meses del

tratamiento ya que el pico de incidencia de CIT y suspensión del tratamiento se dio en los primeros seis meses.

Sugerimos para estudios posteriores, planificar intervenciones posibles para minimizar los efectos de los FR cardiovasculares modificables, que tienen relación directa con la CIT.

#### Futuras investigaciones a realizar

Una revisión actual del año 2017 (Cardiotoxicity From Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Targeted Therapies) plantea que los métodos de monitorización cardíaca como el ecocardiograma tridimensional y el MUGA utilizados para diagnosticar las disminuciones asintomáticas de la FEVI podrían sustituirse por otros métodos que detecten las alteraciones cardíacas de forma temprana en vistas a la prevención de ICC y la interrupción de la terapia dirigida al cáncer.

#### Aporte

Nuestro trabajo es un aporte a la actualización de la evidencia publicada en los últimos cinco años sobre la seguridad del tratamiento del cáncer de mama HER2+ con TTZ, de la cardiotoxicidad como efecto adverso frecuente y los factores de riesgo vinculados a su aparición.

## **Conclusiones**

El tratamiento con TTZ ha demostrado ser eficaz en el cáncer de mama HER2+, si bien el efecto adverso más importante que se ha demostrado es la cardiotoxicidad su incidencia es baja, se evidenció que el mayor porcentaje de eventos cardiacos se desarrolló en forma asintomática. La frecuencia de eventos cardíacos graves es baja. La cardiotoxicidad inducida por TTZ ocurre en los primeros seis meses de iniciado el tratamiento, el cual se relaciona directamente con el mayor índice de interrupciones del mismo. La cardiotoxicidad fue reversible en la mayoría de los casos con fármacos cardioprotectores. Respecto a los factores de riesgo, en la mayoría de los estudios se concluye que los FR más significativos para el desarrollo de cardiotoxicidad inducida por TTZ fueron la edad, la FEVI basal baja, la terapia combinada con antraciclinas y FRCV previos, destacándose la HTA, la obesidad, el tabaquismo y enfermedad coronaria.

## **Bibliografía**

1. Barrios E, Musett C. V atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay 2010-2014. Comisión Honoraria de Lucha contra el cáncer. Registro Nacional de Cáncer. Disponible en: [file:///C:/Users/Bandera%20Alegre/Downloads/RNC\\_MAMA\\_Inc\\_2010-2014\\_Tendencia\\_Mort2016 - Tend\\_Inc2014 - Curvas edades.pdf](file:///C:/Users/Bandera%20Alegre/Downloads/RNC_MAMA_Inc_2010-2014_Tendencia_Mort2016_-_Tend_Inc2014_-_Curvas_edades.pdf)
2. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Programa Vigilancia Epidemiológica. Registro Nacional de Cáncer. Informe Anual periodo 2006-2010. Disponible en [http://www.comisioncancer.org.uy/uc\\_357\\_1.html](http://www.comisioncancer.org.uy/uc_357_1.html) (consulta 28/05/2018)
3. Barrios E., Garau M. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. Anales de la Facultad de Medicina (Univ Repúb Urug). 2017; 4-1: 9-47. Disponible en: [file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/270-1069-1-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/270-1069-1-PB%20(1).pdf)
4. Alemán A., Alonso I., Alonso R., Ausqui C., Castillo C., Cuadrado M., Ferreiro G., Krygier G., Milans S., Rieppi L., Sabini G. Guía de práctica clínica de detección temprana del cáncer de mama. 2da ed. Uruguay; 2015. Disponible en: [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/Iniciativas%20sanitarias%20%28guia%20deteccion%20cancer%20mama%29.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Iniciativas%20sanitarias%20%28guia%20deteccion%20cancer%20mama%29.pdf)
5. Instituto Nacional del Cáncer. EEUU. Tipos de cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq#section/all>
6. Urbano A., López E. Cardiotoxicidad por trastuzumab en mujeres con cáncer de mama. Cardiocore. 2011; 46 (3). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cardiocore-298-articulo-cardiotoxicidad-por-trastuzumab-mujeres-con-S1889898X10001441?referer=buscador>
7. Morgenstern D., Aceves S. Efectos del Trastuzumab como Terapia Coadyuvante para Pacientes con Cáncer de Mama Her2-Positivo: Una Revisión Sistemática. Archivos de medicina. 2017; 13 (3). Disponible en: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/efectos-del-trastuzumab-como-terapia-coadyuvante-para-pacientes-con-caacutencer-de-mama-her2positivo-una-revisioacuten-sistemaacut.pdf>



8. Matos E., Jug B., Blagus R., Zakotnik B. A Prospective Cohort Study on Cardiotoxicity of Adjuvant Trastuzumab Therapy in Breast Cancer Patients. *Arq. Bras. Cardiol.*[Internet]. 2016; 107 (1): 40–47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4976955/>.
9. Seferina SC, De Boer M, Derksen MW, Van den Berkmortel F, Van Kampen RJ, Van de Wouw AJ. et al Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring During Adjuvant Trastuzumab in Daily Dutch Practice: A Study of the Southeast Netherlands Breast Cancer Consortium. *Oncologist* [Internet]. 2016 ;21(5): 555–562. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4861356/>
10. Navarrete S. Cáncer y cardiotoxicidad en la mujer. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. 2018; 25 (1): 144-153. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563317302759>
11. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Basir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7685-96
12. 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, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii155–vii166, 2012.
13. Davis C, Zelnak A, Eley W, Goldstein D, Switchenko J, McKibbin T. Clinical Utility of Routine Cardiac Monitoring in Breast Cancer Patients Receiving Trastuzumab. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2016; 50(9): 712–717. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4983504/>
14. da Fonseca LG; de Melo Gagliato D; Takahashi TK; Mak MP; Barroso-Sousa R; Testa L, et al. Cardiac safety of (neo)adjuvant trastuzumab in the community setting: a single-center experience. *Breast Care* [Internet]. 2014; (9): 255-260. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/365950>
15. Bonifazi M, Franchi M, Rossi M, Moja L, Zambelli A, Zambon A, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer: a cohort study. *Oncologist* [Internet]. 2013; 18 (7): 795-801. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/18/7/795.long>
16. Huang P, Dai S, Yez, Liu Y, Chen Z, Zheng Y, Shao X et al. Long-term tolerance and cardiac function in breast cancer patients receiving trastuzumab therapy. *Oncotarget* [Internet]. 2017; 8(2): 2069–2075. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5356780/>

17. Long HD, Lin YE, Zhang JJ, Zhong WZ, Zheng RN. Risk of Congestive Heart Failure in Early Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Treatment With Trastuzumab: A Meta-Analysis. *Oncologist* [Internet]. 2016 21(5): 547–554. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4861364/>
18. Yu AF, Yadav NU, Eaton AA, Lung BY, Thaler HT, Liu JE. Continuous Trastuzumab Therapy in Breast Cancer Patients With Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction. *Oncologist* [Internet]. 2015; 20(10): 1105–1110. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4591940/>
19. Yu AF, Yadav NU, Lung BY, Eaton AA, Thaler HT, Hudis CA, et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2015; 149(2): 489–495. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4970316/>
20. Chavez M, Zhang N, Buchholz T, Zhang Y, Niu J, Elting L, et al. Trastuzumab- Related Cardiotoxicity Among Older Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013; 31(33): 4222–4228. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2013.48.7884>
21. Gunaldi M, Duman BB, Afsar CU, Paydas S, Erkisi M, Kara IO, et al. Risk factors for developing cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients: An observational single-centre study. *J Oncol Pharm Practice* [Internet]. 2016; 22(2): 242–247. Disponible en: <http://eds.a.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=23ba0204-b3b2-4310-979a-791cec1a8aa7%40sessionmgr4010>
22. Moilanen T, Jokimäki A, Tenhunen O, Koivunen JP. Trastuzumab-induced cardiotoxicity and its risk factors in real-world setting of breast cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2018; 144(8): 1613–1621. Disponible en: <https://link-springer-com.proxy.timbo.org.uy:88/article/10.1007%2Fs00432-018-2682-9>
23. Fried G, Regev T, Moskovitz M. Trastuzumab related cardiac events in the treatment of early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2013; 142(1): 1–7. Disponible en: <https://link-springer-com.proxy.timbo.org.uy:88/article/10.1007%2Fs10549-013-2732-6>
24. Yu AF; Mukku RB; Verma S; Liu JE; Oeffinger KC; Steingart RM, et al. Cardiac safety of non-anthracycline trastuzumab-based therapy for HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2017; 166(1): 241–247. Disponible en: <https://link-springer-com.proxy.timbo.org.uy:88/article/10.1007%2Fs10549-017-4362-x>
25. Slamon D., Eiermann W, Robert N., Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2011; 365:1273–1283.

Disponibile en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0910383>

26. Piccart M., Procter M., Leyland B., Goldhirsch A., Untch M, Smith I., et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med [Internet].2005; 353:1659-1672. Disponibile en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa052306>

27. Romond E. , Perez E, Bryant J, Suman V , Geyer C, Davidson N, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2 Positive Breast Cancer. N Engl J Med. [Internet]. 2005 353(16):1673-84. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236738>

28. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-3. J Clin Oncol [Internet]. 2005; 23(31):7811-9. Disponibile en:

[http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2005.02.4091?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2005.02.4091?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed&)

29. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. N Engl J Med [Internet]. 2001; 344: 783-792. Disponibile en:

[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200103153441101?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200103153441101?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov)

30. Florido R, Smith K, Cuomo K, Russell S. Cardiotoxicity From Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Targeted Therapies. J Am Heart Assoc. [Internet]. 2017; 6(9).

Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5634312/#jah32510-bib-0005>