

Cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama. Serie de casos

Andreina Gómez¹, Eleonora Rebollo¹, Carlos Américo¹, Bárbara Janssen¹, Arturo Pazos¹, Cecilia Castillo², Gabriel Parma¹, Lucía Florio¹

Resumen

Antecedentes: la disfunción ventricular por trastuzumab (DV-TTZ) es una manifestación de cardiotoxicidad con injuria habitualmente reversible, transitoria y dosis independiente. Su detección precoz mediante ecocardiograma transtorácico (ETT) permite la modificación de esquemas terapéuticos y el inicio de fármacos cardioprotectores.

Objetivo: evaluar la presencia de cardiotoxicidad por TTZ manifestada como disfunción del ventrículo izquierdo (VI) en el ETT y su evolución frente a la suspensión de TTZ e inicio de fármacos cardioprotectores.

Material y métodos: estudio observacional; serie de casos. Se seleccionaron retrospectivamente pacientes que iniciaron tratamiento con TTZ por cáncer de mama con al menos cinco ETT consecutivos y que cumplieran criterios de DV-TTZ definida como la reducción relativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) >10% respecto a la basal, con FEVI final <53%. Se registraron: edad, estadio de la enfermedad, factores de riesgo cardiovascular, número de ciclos de TTZ, tiempo de exposición, FEVI, porcentaje de reducción y tiempo a la normalización de la misma. Se calculó FEVI mediante método de Simpson. Las variables numéricas se expresan como mediana y rango.

Resultados: de un total de 43 pacientes con riesgo de DV-TTZ, durante el período 2014-2017, se muestran resultados de los ocho casos que cumplieron criterios de inclusión. Las pacientes estaban asintomáticas en la esfera CV. FEVI basal: 63% (55-65), FEVI al momento de DV-TTZ: 49% (45-52) y porcentaje de descenso: 22,5% (16,1-26,2). Todas suspendieron transitoriamente TTZ e iniciaron enalapril (losartán si hubo intolerancia) y carvedilol. La normalización de la FEVI ocurrió en la totalidad de las pacientes al suspender el tratamiento con TTZ. El tiempo entre la DV-TTZ y la normalización de la FEVI fue de 49,5 días (28-166). La DV-TTZ se manifestó precozmente en dos pacientes (ciclos 5 y 6 TTZ) y en el resto entre los ciclos 10 y 15. Las pacientes con manifestación precoz demoraron más tiempo en recuperar la FEVI (119 y 166 días respectivamente). Luego de la normalización de la FEVI continuaron el tratamiento con TTZ manteniendo tratamiento cardioprotector.

Conclusiones: en esta serie de casos observamos dos patrones diferentes de DV-TTZ, uno más precoz con mayor retardo en la recuperación de la FEVI. La DV-TTZ fue reversible y todas las pacientes pudieron continuar el tratamiento. Es intención del grupo de trabajo continuar investigando mediante estudios observacionales de cohorte y estudios clínicos randomizados para analizar los factores de riesgo para el desarrollo de DV-TTZ, así como posibles medidas de prevención.

Palabras clave: TRASTUZUMAB
CARDIOTOXICIDAD
DISFUNCIÓN VENTRICULAR
NEOPLASIAS DE LA MAMA

Cardiotoxicity due to trastuzumab in patients with breast cancer. Case series

Summary

Background: trastuzumab-induced cardiac dysfunction is a manifestation of cardiotoxicity, usually reversible, transient and dose independent. Its early detection by transthoracic echocardiogram allows the modification of therapeutic schemes and the initiation of cardioprotective drugs.

Objective: to evaluate the presence of trastuzumab cardiotoxicity manifested as left ventricular dysfunction assessed by transthoracic echocardiogram and its evolution with trastuzumab suspension and initiation of cardioprotective drugs.

1. Unidad de Imagen Cardíaca, Centro Cardiovascular Universitario. Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

2. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Andreina Gómez. Correo electrónico: andreinagomezeli@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

El presente estudio no tiene fuentes de financiamiento.

Recibido Set 29, 2018; aceptado Feb 23, 2019

Material and methods: observational study; case series. We retrospectively selected patients who started treatment with trastuzumab for breast cancer, with at least 5 consecutive transthoracic echocardiograms and who met trastuzumab-induced cardiac dysfunction criteria defined as the relative reduction of the left ventricular ejection fraction $> 10\%$ with respect to the baseline, with final value $< 53\%$. Age, stage of the disease, cardiovascular risk factors, number of trastuzumab cycles, exposure time, left ventricular ejection fraction, reduction percentage and time to normalization were recorded. Left ventricular ejection fraction was calculated by the Simpson method. The numerical variables are expressed as median and range.

Results: of a total of 43 patients at risk of trastuzumab-induced cardiac dysfunction, during the period 2014-2017, results of the eight cases that met the inclusion criteria are shown. All were asymptomatic. Baseline left ventricular ejection fraction was: 63% (55-65), at the time of trastuzumab-induced cardiac dysfunction: 49% (45-52) and percentage of decrease: 22.5% (16.1 -26.2). All the patients temporarily suspended trastuzumab and they initiated enalapril (losartan if there was intolerance) and carvedilol. Left ventricular ejection fraction normalization occurred in all patients. The time between ventricular dysfunction and normalization of left ventricular ejection fraction was 49.5 days (28-166). The ventricular dysfunction appeared early in 2 patients (cycles 5 and 6 of trastuzumab) and in the rest, between cycles 10 and 15. The patients with early manifestation had a delayed recovery of left ventricular ejection fraction (119 and 166 days respectively). After normalization of ventricular dysfunction, all patients restarted treatment with trastuzumab while maintaining cardioprotective treatment.

Conclusions: in this number of cases, we observed two different patterns of trastuzumab-induced cardiac dysfunction, one with earlier manifestation and greater delay in left ventricular ejection fraction recovery. Cardiac dysfunction was reversible and all patients could continue treatment. It is the intention of the working group to continue investigating on this topic through observational cohort and randomized clinical studies to analyze the risk factors for the development of trastuzumab-induced cardiac dysfunction, as well as eventual preventive measures.

Key words: TRASTUZUMAB
CARDIOTOXICITY
VENTRICULAR DYSFUNCTION
BREAST NEOPLASMS

Cardiotoxicidade devido ao trastuzumab em pacientes com câncer de mama. Série de casos

Resumo

Introdução: a disfunção ventricular devida ao trastuzumab é uma manifestação de cardiotoxicidade com lesão geralmente reversível, transitória e dose independente. Sua detecção precoce pelo ecocardiograma transtorácico permite a modificação de esquemas terapêuticos e o início de drogas cardioprotetoras.

Objetivo: avaliar a presença de cardiotoxicidade do trastuzumab manifestada como disfunção do ventrículo esquerdo no ecocardiograma transtorácico e sua evolução frente à suspensão do trastuzumab e início de drogas cardioprotetoras.

Material e métodos: estudo observacional; série de casos. Selecionamos retrospectivamente pacientes que iniciaram o tratamento com trastuzumab para câncer de mama, com pelo menos 5 ecocardiogramas consecutivos e que preencheram os critérios do disfunção do ventrículo esquerdo definidos como a redução relativa da fração de ejeção $> 10\%$ em comparação com linha de base, com valor final: $< 53\%$. Idade, estágio da doença, fatores de risco cardiovascular, número de ciclos de trastuzumab, tempo de exposição, fração de ejeção, percentual de redução e tempo para normalização foram registrados. A fração de ejeção foi calculada pelo método de Simpson. As variáveis numéricas são expressas como mediana e intervalo.

Resultados: de um total de 43 pacientes em risco de disfunção ventricular, durante o período de 2014-2017, os resultados dos oito casos que preencheram os critérios de inclusão são mostrados. Os pacientes eram assintomáticos na área cardiovascular. Linha de base de fração de ejeção: 63% (55-65), quando disfunção ventricular: 49% (45-52), e declínio percentual: $22,5\%$ (16,1-26,2). Todos suspenderam temporariamente o trastuzumab e iniciaram o enalapril (losartan se houve intolerância) e carvedilol. A normalização da fração de ejeção ocorreu em todos os pacientes. O tempo entre o disfunção ventricular e a normalização foi de 49,5 dias (28-166). O disfunção ventricular é expressa em ciclos 5 e 6 de trastuzumab em 2 pacientes e no resto entre os ciclos 10 e 15. Os pacientes com manifestação precoce levaram mais tempo para se recuperar (119 e 166 dias, respectivamente). Após a normalização da fração de ejeção o tratamento com trastuzumab continuou mais o tratamento cardioprotetor.

Conclusões: nesta série de casos, observamos dois padrões diferentes de disfunção ventricular devida ao trastuzumab, um mais precoce e com mais atraso na recuperação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A disfunção ventricular devida ao trastuzumab foi reversível e todos os pacientes puderam continuar o tratamento. É a intenção do grupo de trabalho para continuar investigando através de estudos de coorte observacionais e ensaios clínicos randomizados para analisar os fatores de risco para o desenvolvimento de disfunção ventricular devida ao trastuzumab e possíveis medidas preventivas.

Palavras-chave: TRASTUZUMAB
CARDIOTOXICIDADE
DISFUNÇÃO VENTRICULAR
NEOPLASIAS DA MAMA

Introducción

Las nuevas terapias oncológicas han logrado aumentar la sobrevida de pacientes con cáncer, teniendo sin embargo como consecuencia negativa el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares (CV)⁽¹⁾. Han sido creadas diversas sociedades de cardio-onco-hematología con el fin de generar recomendaciones de práctica clínica y formar profesionales capacitados para el manejo de las complicaciones CV del tratamiento del cáncer⁽²⁾.

La cardiotoxicidad por quimioterapia se define como el conjunto de enfermedades CV derivadas de los tratamientos oncológicos y su manifestación es variada (disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca [IC], isquemia miocárdica, hipertensión arterial, arritmias, etcétera)⁽³⁻⁵⁾. La disfunción ventricular por quimioterapia en supervivientes de cáncer tiene importancia por su impacto en la morbilidad y mortalidad^(6,7).

La disfunción ventricular por trastuzumab (DV-TTZ), modelo de cardiotoxicidad tipo II⁽⁸⁾, consiste en injuria habitualmente reversible, transitoria y dosis independiente, en contraposición con el modelo de cardiotoxicidad dosis dependiente y frecuentemente irreversible generado por los antracíclicos⁽⁹⁾. Existen factores que aumentan el riesgo de disfunción ventricular durante el tratamiento del cáncer, dentro de los que se destacan la combinación de fármacos de alto riesgo (antraciclina, ciclofosfamida y trastuzumab), uso concomitante de radioterapia torácica, cardiopatía isquémica, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) basal descendida e historia previa de cardiotoxicidad^(5,10-12).

El TTZ es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2/ErbB2). En pacientes con cáncer de mama, la sobreexpresión de dicho receptor está asociada con peor pronóstico, mayor agresividad y tasa de recurrencia⁽¹³⁾. El TTZ actúa generando una disrupción en las vías de activación intracelular críticas para el crecimiento celular⁽¹⁴⁾, generando un beneficio en la sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo^(15,16). Estos receptores (ErbB2/ ErbB4) también se expresan en los cardiomiocitos y su activación mediante la vía de la neuregulina-1 (NRG-1) juega un rol protector contra el estrés miocárdico⁽¹⁷⁾. La acción del TTZ podría interferir con esta vía cardioprotectora y resultar en cardiotoxicidad⁽¹⁸⁾.

Se define la disfunción ventricular por quimioterapia como la reducción relativa de la FEVI >10% respecto a la basal, con FEVI final <53% (límite de la normalidad) en concordancia con las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asocia-

Principales aportes

Se presenta una serie de casos de pacientes que desarrollaron disfunción ventricular por trastuzumab como manifestación de cardiotoxicidad. Destacamos la importancia de la evaluación y el seguimiento clínico e imagenológico por un equipo multidisciplinario y la creación de unidades de cardio-oncología que permitan brindar el mejor plan terapéutico a pacientes que recibirán tratamientos potencialmente cardiotoxicos.

ción Europea de Imagen Cardiovascular (cuantificación de cámaras cardíacas)⁽¹⁹⁾ y con el documento de consenso español de cardio-onco-hematología⁽²⁰⁾. El límite inferior a la normalidad es definido por la Sociedad Europea de Cardiología como FEVI < 50%⁽⁵⁾; sin embargo, valores de FEVI en el límite normal-bajo representan un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción sistólica por TTZ⁽¹¹⁾ y por antracíclicos⁽¹⁰⁾, por lo cual se considerará el punto de corte de 53% como límite inferior de la normalidad.

La detección precoz de DV-TTZ mediante ecocardiograma transtorácico (ETT) permite la modificación oportuna de esquemas terapéuticos y el inicio de fármacos cardioprotectores. Es el objetivo de esta serie de casos describir las características de la cardiotoxicidad por TTZ manifestada como DV-TTZ, evaluada por ETT y su evolución frente a la suspensión del tratamiento e inicio de fármacos cardioprotectores.

Material y métodos

Estudio observacional, retrospectivo. Se seleccionaron pacientes que iniciaron tratamiento con TTZ entre los años 2014 y 2017 y que cumplieron con los criterios de inclusión: indicación de TTZ por cáncer de mama (pauta de tratamiento definida por el oncólogo tratante), al menos cinco ETT consecutivos (uno de ellos previo al inicio del tratamiento) y que cumplieran criterios de DV-TTZ definida como la reducción relativa de la FEVI >10% respecto a la basal, con FEVI final <53%. En estas pacientes el tratamiento con TTZ fue suspendido transitoriamente y se inició tratamiento con carvedilol y enalapril (losartán en caso de intolerancia) a dosis recomendadas. Luego de la normalización de la FEVI (≥53%), se reinstaló el tratamiento con TTZ continuando los controles clínicos e imagenológicos pautados, manteniendo el tratamiento cardioprotector. Las variables consideradas fueron: edad, estadio de la enfermedad, factores de riesgo CV (hipertensión arterial, tabaquismo, extabaquismo, dislipemia, diabetes), número de ciclos de TTZ, uso concomi-

tante de otros fármacos cardioprotectores y FEVI. Se calculó la FEVI mediante método de Simpson. Las variables numéricas se expresan como mediana y rango. Esta serie de casos forma parte de un proyecto llevado a cabo por la Unidad de Cardio-Oncología del Hospital de Clínicas y fue aprobado por el Comité de Ética del hospital.

Resultados

Cumplieron criterios de inclusión ocho de las 43 pacientes en riesgo de DV-TTZ (tabla 1). Todas las pacientes se mantuvieron asintomáticas en la esfera CV. La mediana de edad fue de 55,5 años (47,0-68,0); las pacientes se encontraban en estadio I a IV de la enfermedad; se encontraron factores de riesgo CV en cinco pacientes: hipertensión arterial, extabaquismo y dislipemia; cinco pacientes recibieron tratamiento concomitante con fármacos de alto riesgo (adriamicina y ciclofosfamida) y una con un fármaco de moderado riesgo de cardiotoxicidad (docetaxel).

La mediana de FEVI basal fue 63% (55-65), la FEVI al momento del diagnóstico de DV-TTZ fue 49% (45-52) y el porcentaje de descenso relativo de FEVI fue 22,5% (16,1-26,2). Todas las pacientes suspendieron transitoriamente el tratamiento con TTZ e iniciaron enalapril (losartán si hubo intolerancia) y carvedilol a dosis indicadas por las recomendaciones internacionales. La normalización de la FEVI ocurrió en todos los casos. El tiempo entre el diagnóstico de DV-TTZ y la normalización de la FEVI tuvo una mediana de 49,5 días (28-166).

El tiempo de exposición a TTZ (hasta la última dosis recibida previo al diagnóstico de DV-TTZ) tuvo una mediana de 278,5 días (98-407). La DV-TTZ se manifestó precozmente en dos pacientes (ciclos 5 y 6 TTZ) y en el resto entre los ciclos 10 y 15. Las pacientes con manifestación precoz fueron las más jóvenes de la serie (49 y 47 años) y demoraron más tiempo en normalizar la FEVI (119 y 166 días respectivamente). Luego de la normalización de la FEVI se reinstaló el tratamiento con TTZ manteniendo la administración de fármacos cardioprotectores. En esta serie de casos todas las pacientes pudieron continuar el tratamiento con TTZ sin haber presentado nuevo descenso de la FEVI, manteniendo el tratamiento cardioprotector.

Discusión

Existe evidencia internacional sobre el efecto cardioprotector de TTZ utilizado en el tratamiento del cáncer de mama y su carácter habitualmente reversible con la suspensión del tratamiento⁽¹¹⁾. En

Uruguay, contamos con un solo trabajo de cardiotoxicidad por TTZ, publicado en 2015 por Camejo y colaboradores⁽²¹⁾, que reporta 27% de toxicidad cardíaca.

En esta serie de casos, reportamos el seguimiento de un grupo de pacientes que desarrollaron DV-TTZ y que representa un trabajo inicial de la Unidad de Cardio-Oncología del Hospital de Clínicas. Es importante destacar la importancia de la evaluación y seguimiento por un equipo multidisciplinario y la creación de unidades de cardio-oncología que permitan brindar el mejor plan terapéutico a pacientes que recibirán tratamientos potencialmente cardioprotectores^(5,22,23).

Las limitaciones de este estudio son inherentes a toda serie de casos, los resultados son descriptivos y no podemos afirmar asociación entre variables. Si bien contamos con la información sobre la presencia de factores que aumentan el riesgo de desarrollar DV-TTZ, como ser el uso de radioterapia en hemitórax izquierdo y el tratamiento combinado con adriamicina-ciclofosfamida (riesgo alto) y/o docetaxel (riesgo moderado), no es posible evaluar su asociación con el desarrollo de DV-TTZ. Tampoco contamos con información complementaria, como ser cuantificación de biomarcadores (troponinas), ni evaluación con técnicas de imagen adicionales, como el *strain* longitudinal global. De todas formas, consideramos que brinda información nacional y estimula la realización de estudios de mayor magnitud.

Con respecto al hallazgo de un comportamiento “diferencial” frente al TTZ, con disfunción ventricular más precoz y mayor retardo en la normalización de la FEVI, no existen reportes internacionales en ese sentido. Estudios prospectivos con mayor número de pacientes permitirán evaluar si este hallazgo es reproducible y analizar los factores asociados.

Es importante destacar que en todas las pacientes la disfunción ventricular fue reversible al suspender el tratamiento, pudiendo reiniciar TTZ luego de la normalización de la FEVI (manteniendo fármacos cardioprotectores). Hay escasa información sobre cuánto tiempo de exposición a TTZ es necesario para generar disfunción ventricular, así como también cuánto tiempo se requiere para la normalización de la FEVI. Según el reporte de Moilanen y colaboradores⁽²⁴⁾, en la mayoría de los casos la disfunción ventricular fue detectada en los primeros seis meses de tratamiento y la normalización de la FEVI se observó en 62,5%. En el estudio de Camejo y colaboradores⁽²¹⁾, la mediana de tiempo a la aparición de cardiotoxicidad fue de nueve meses, en concordancia con la mediana de tiempo de exposición observada en esta serie de casos (278,5 días o 9,2 meses).

Tabla 1. Características de la población.

	Edad (años)	Estadio de la enfermedad	Número de FRCV	Quimioterapia concomitante	FEVI basal (%)	Diagnóstico DV-TTZ FEVI (%)	% descenso de FEVI	Último ciclo TTZ recibido	Tiempo de exposición a TTZ previo al diagnóstico de DV-TTZ (días)	Tiempo a la normalización de FEVI* (días)
1**	49	4	1	DOCE	60	50	16,7	5	98	119
2	68	4	3	no	65	48	26,2	15	407	50
3	54	2	1	no	62	52	16,1	13	325	28
4	63	3	0	ADR-CPM	60	46	23,3	14	357	49
5	52	1	1	ADR-CPM	63	48	23,8	12	277	31
6	68	3	0	ADR-CPM	65	50	23,1	11	280	39
7	57	1	0	ADR-CPM	64	50	21,9	10	196	58
8**	47	2	1	ADR-CPM	55	45	18,2	6	108	166

* FEVI \geq 53%.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, tabaquismo, extabaquismo, dislipemia, diabetes.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DV-TTZ: disfunción ventricular por trastuzumab; DOCE: docetaxel; TTZ: trastuzumab; ADR: adriamicina; CPM: ciclofosfamida.

** En negrita los casos 1 y 8 que presentaron DV-TTZ precoz con mayor tiempo a la recuperación de FEVI.

El diagnóstico de disfunción ventricular por quimioterápicos se basa principalmente en el descenso de la FEVI, pero existen estrategias complementarias dirigidas a un reconocimiento precoz, previo a la afectación de la FEVI^(10,19,25). La elevación de troponinas y el descenso del *strain* longitudinal global (SLG) son marcadores de daño estructural e identifican a un grupo de pacientes con peor pronóstico. La evaluación del SLG tiene un valor predictivo adicional a los parámetros tradicionales (clínicos y FEVI), considerando que su afectación precede al descenso de la FEVI. Un cambio mayor a 15% con respecto al basal es considerado anormal y predictor de progresión a disfunción ventricular y su alteración puede persistir luego de completar el tratamiento^(12,26-28). En el metaanálisis de Kalam y colaboradores, realizado en pacientes con disfunción ventricular de múltiples causas, el SLG fue superior a la FEVI en la predicción de mortalidad global y eventos cardíacos mayores⁽²⁹⁾. El SLG podría constituirse en una herramienta para guiar el inicio de la terapia cardioprotectora en prevención primaria (en ausencia de descenso de FEVI). Contaremos con mayor evidencia una vez concluido el estudio SUCCOUR, que será el primer trabajo randomizado de SLG en pacientes que reciben cardiotoxicos⁽³⁰⁾.

El tratamiento con quimioterapia coloca a los pacientes en un estadio A de IC y la reducción asin-

tomática de FEVI observada en esta serie de casos puede ser considerada un estadio B de IC (daño estructural en ausencia de síntomas); el tratamiento farmacológico fue iniciado de acuerdo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica^(31,32). La duración del tratamiento luego de la normalización de la FEVI es controvertida, no existiendo pautas claramente definidas actualmente.

Con respecto al uso de fármacos cardioprotectores en prevención primaria, la información proviene mayormente de pacientes que reciben quimioterapia en base a antraciclinas, favoreciendo el tratamiento profiláctico con bloqueantes neurohormonales (betabloqueantes [BB], inhibidores de la enzima convertidora [IECA], y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII)⁽³³⁻⁴²⁾.

En pacientes con cáncer de mama que reciben TTZ, la utilización de BB e IECA en prevención primaria se ha asociado a disminución del riesgo de IC y disfunción ventricular. El uso continuado de BB en la publicación de Seiceian y colaboradores⁽⁴³⁾, y la combinación BB-IECA, se asocia con un menor riesgo de cardiotoxicidad^(44,45). En el estudio PRADA, los ARAII también se han asociado con menor descenso en la FEVI⁽⁴⁶⁾. Sin embargo, existen reportes con resultados contradictorios^(47,48). La publicación más reciente, CECCY trial⁽⁴⁸⁾, realizado en pacientes con cáncer de mama HER2-negativo que reciben antraciclinas tuvo una incidencia de cardiotoxici-

dad de 13,5% a 14,5% y el carvedilol no fue eficaz para prevenir el descenso de la FEVI. Por lo tanto, aún no hay evidencia suficiente para indicar tratamiento farmacológico en prevención primaria de forma sistemática.

Conclusiones

En esta serie de casos observamos dos patrones diferentes de DV-TTZ, uno más precoz y con mayor retardo en la recuperación de la FEVI. La DV-TTZ fue reversible y todas las pacientes pudieron retomar el tratamiento con TTZ. Es intención del grupo de trabajo continuar investigando mediante estudios observacionales de cohorte y estudios clínicos randomizados prospectivos para conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de DV-TTZ, así como posibles medidas de prevención.

Contribución de autores: todos los autores contribuyeron por igual en la realización del trabajo.

Bibliografía

1. **Murtagh G, Lyons T, O'Connell E, Ballot J, Geraghty L, Fennelly D, et al.** Late cardiac effects of chemotherapy in breast cancer survivors treated with adjuvant doxorubicin: 10-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 156(3):501-6. doi: 10.1007/s10549-016-3781-4
2. **Lenihan D, Hartlage G, DeCara J, Blaes A, Finet J, Lyon A, et al.** Cardio-oncology training: a proposal from the International Cardioncology Society and Canadian Cardiac Oncology Network for a New Multidisciplinary Specialty. *J Card Fail.* 2016; 22(6):465-71. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.03.012
3. **Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al.** Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(4):309-25. doi: 10.3322/caac.21341
4. **Parma G, Llubeas N, Castillo C, Ormaechea G.** Quimioterápicos y cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. *Arch Med Int.* 2013; 35(2):38-47. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2013000200003. [Consulta: 8 abril 2017].
5. **Zamorano J, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al.** 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
6. **Miller K, Siegel R, Lin C, Mariotto A, Kramer J, Rowland J, et al.** Cancer treatment and survivors-hip statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(4):271-89. doi: 10.3322/caac.21349
7. **Seidman A, Hudis C, Pierri M, Shak S, Paton V, Ashby M, et al.** Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002; 20(5):1215-21. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215
8. **Ewer M, Lippman S.** Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005; 23(13):2900-2. doi: 10.1200/JCO.2005.05.827
9. **Han X, Zhou Y, Liu W.** Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *NPJ Precis Oncol.* 2017; 1(1):31. doi: 10.1038/s41698-017-0034-x
10. **Wang L, Tan T, Halpern E, Neilan T, Francis S, Picard M, et al.** Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2015; 116(3):442-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.04.064.
11. **Romond E, Jeong J, Rastogi P, Swain S, Geyer CJr, Ewer M, et al.** Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(31):3792-9. doi: 10.1200/JCO.2011.40.0010
12. **Plana J, Galderisi M, Barac A, Ewer M, 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. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012
13. **Pritchard K, Shepherd L, O'Malley F, Andrulis I, Tu D, Bramwell V, et al.** HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2006; 354(20):2103-11. doi: 10.1056/NEJMoa054504
14. **Hsu JL, Hung M-C.** The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35(4):575-88. doi: 10.1007/s10555-016-9649-6
15. **Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al.** Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16):1659-72. doi: 10.1056/NEJMoa052306

16. **Goldenberg M.** Trastuzumab, a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody, a novel agent for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin Ther.* 1999; 21(2):309-18. doi: 10.1016/S0149-2918(00)88288-0
17. **Zhao Y, Sawyer D, Baliga R, Opel D, Han X, Marchionni M, et al.** Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes: persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes. *J Biol Chem.* 1998; 273(17):10261-9. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/273/17/10261.full.pdf>. [Consulta: 5 julio 2018].
18. **Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B, Wettschureck N, Britsch S, Hübner N, et al.** Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99(13):8880-5. doi: 10.1073/pnas.122249299
19. **Plana J, Galderisi M, Barac A, Ewer M, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014; 15(10):1063-93. doi: 10.1093/ehjci/jeu192
20. **López-Fernández T, Martín García A, Santaballa A, Montero Á, García R, Mazón P, et al.** Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica: documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70(6):474-86. doi: 10.1016/j.recesp.2016.12.021
21. **Camejo N, Schiavone A, Díaz M, Reborido N, Castillo C, Parma G, et al.** Cardiotoxicidad inducida por Trastuzumab en pacientes uruguayas portadoras de cáncer de mama HER positivo. *Arch Med Int.* 2015; 37(3):109-13. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2015000300002. [Consulta: 8 abril 2017].
22. **Barros-Gomes S, Herrmann J, Mulvagh S, Lerman A, Lin G, Villarraga H.** Rationale for setting up a cardio-oncology unit: our experience at Mayo Clinic. *Cardio-Oncology* 2016; 2(1):5. doi: 10.1186/s40959-016-0014-2
23. **Barac A, Murtagh G, Carver J, Chen M, Freeman A, Herrmann J, et al.** Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(25):2739-46. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.059
24. **Moilanen T, Jokimäki A, Tenhunen O, Koivunen J.** Trastuzumab-induced cardiotoxicity and its risk factors in real-world setting of breast cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144(8):1613-21. doi: 10.1007/s00432-018-2682-9
25. **Manrique C, Park M, Tiwari N, Plana J, Garcia M.** Diagnostic Strategies for early recognition of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *Clin Med Insights Cardiol.* 2017; 11:1179546817697983. doi: 10.1177/1179546817697983
26. **Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K, Plana J, Woo A, Marwick T.** Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(25 Pt A):2751-68. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.073
27. **Clasen S, Scherrer-Crosbie M.** Applications of left ventricular strain measurements to patients undergoing chemotherapy. *Curr Opin Cardiol.* 2018; 33(5):493-7. doi: 10.1097/HCO.0000000000000541
28. **Sawaya H, Sebag I, Plana J, Januzzi J, Ky B, Tan T, et al.** Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(5):596-603. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321
29. **Kalam K, Otahal P, Marwick T.** Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014; 100(21):1673-80. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305538
30. **Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, Marwick T.** Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: the SUCCOUR trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(8):1098-105. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.03.019
31. **Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D Jr, Drazner M, et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128(16):e240-327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
32. **Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
33. **Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez J, de Caralt T, et al.** Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(23):2355-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.

34. **Cardinale D, Colombo A, Sandri M, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al.** Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114(23):2474-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144
35. **Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al.** Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(11):2258-62. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.052
36. **Janbabai G, Nabati M, Faghihinia M, Azizi S, Borhani S, Yazdani J.** Effect of enalapril on preventing anthracycline-induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol.* 2017; 17(2):130-9. doi: 10.1007/s12012-016-9365-z.
37. **Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T, et al.** Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol.* 2010; 85(11):894-6. doi: 10.1002/ajh.21840.
38. **Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, et al.** Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005; 104(11):2492-8. doi:10.1002/cncr.21478
39. **Caron J, Nohria A.** Cardiac toxicity from breast cancer treatment: can we avoid this? *Curr Oncol Rep.* 2018; 20(8):61. doi: 10.1007/s11912-018-0710-1
40. **Yun S, Vincelette N, Abraham I.** Cardioprotective role of beta-blockers and angiotensin antagonists in early-onset anthracyclines-induced cardiotoxicity in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2015; 91(1081): 627-33. doi: 10.1136/postgradmedj-2015- 133535
41. **Manrique C, Villablanca Spinetto P, Tiwari N, Romero J, Jorde U, Garcia M.** Protective effect of beta-blockers on chemotherapy induced cardiomyopathy: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(13 Suppl):1529. doi: 10.1016/S0735-1097(16)31530-3
42. **Florio Legnani L, Alvarez Rocha P, Galvez-Olotegui T.** Rol cardioprotector del carvedilol para pacientes en quimioterapia, revisión sistemática y metanálisis de estudios clínicos aleatorizados. *Horiz Med.* 2018; 18(1):48-58. doi: 10.24265/horiz-med.2018.v18n1.08
43. **Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana J, Budd G, Marwick T.** Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(3):420-6. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055
44. **Wittayanukorn S, Qian J, Westrick S, Billor N, Johnson B, Hansen R.** Prevention of trastuzumab and anthracycline-induced cardiotoxicity using angiotensin-converting enzyme inhibitors or β -blockers in older adults with breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2018; 41(9):909-18. doi: 10.1097/COC.0000000000000389.
45. **Pituskin E, Mackey J, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky M, et al.** Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 2017; 35(8):870-7. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830
46. **Gulati G, Heck S, Ree A, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland M, et al.** Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2×2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016; 37(21):1671-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022
47. **Gujral D, Lloyd G, Bhattacharyya S.** Effect of prophylactic betablocker or ACE inhibitor on cardiac dysfunction & heart failure during anthracycline chemotherapy \pm trastuzumab. *Breast* 2018; 37:64-71. doi: 10.1016/j.breast.2017.10.010
48. **Avila M, Ayub-Ferreira S, de Barros Wanderley MJr, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão S, Rigaud V, et al.** Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(20):2281-90. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049