

# Cuando una medida es primordial

## *When a Measure is Consequential*

JOSÉ BANCHS<sup>MD, FACC, FASE</sup>

*“A menudo digo que cuando uno puede medir aquello de lo cual habla, y expresarlo en números, sabe algo sobre el tema; pero cuando no lo puede expresar en números, el conocimiento es de naturaleza escueta y no satisfactoria”*

**WILLIAM THOMSON**, 1er Barón Kelvin

*“Si no puedes medirlo, no puedes mejorarlo”*

**PETER DRUCKER**

Definir la cardiotoxicidad siempre tiene implicaciones clínicas significativas y, sin embargo, no existe una definición estándar, ampliamente aceptada, ni resultados clínicos vinculados para esta entidad. A lo largo de los años, se han realizado diversos esfuerzos para tratar de encontrar una manera razonable y objetiva de realizar un diagnóstico válido y confiable de la cardiotoxicidad que, sin duda, esté relacionado con el tratamiento contra el cáncer en cuestión. En nuestra práctica actual, los métodos más aceptados, pero sin duda costosos, para hacer este diagnóstico todavía dependen del seguimiento con pruebas cardíacas objetivas.

Como informan los autores de este estudio, (1) el monitoreo con ecocardiografía seriada durante el tratamiento del cáncer de mama es el régimen más aceptado en Estados Unidos y probablemente en todo el mundo.

Los datos de grandes ensayos clínicos de tratamiento adyuvante con trastuzumab sugieren que la proporción de pacientes que sufren una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) asintomática durante o después del tratamiento con trastuzumab en los grupos tratados con intención curativa oscila entre el 4% y el 30%, pero las tasas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática son mucho más bajas (0,6% a 3,8%). (1-5) Además, a pesar de considerables esfuerzos para descubrir los verdaderos aspectos moleculares y mecánicos de la cardiotoxicidad inducida por trastuzumab, aún no se conoce por completo el proceso causal potencial. La disfunción cardíaca inducida por trastuzumab se considera menos grave y en gran parte reversible porque no se ha observado lesión primaria de los cardiomiocitos en biopsias de pacientes tratados con trastuzumab. De hecho, este agente no ha mostrado los mismos cambios ultraestructurales que se han descrito tradicionalmente en la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.

Es también un punto de partida útil comprender que los factores de riesgo que parecen estar asociados con una mayor probabilidad de desarrollar cardiotoxicidad relacionada con el trastuzumab incluyen la edad (aparentemente mayor de 50), el uso previo o simultáneo de antraciclinas, y en particular un peso superior al normal. (7-13) Es importante notar esto, ya que la población aquí analizada está ligeramente por encima de esa edad y tiene un grado considerable de obesidad.

Como podemos extrapolar de la variedad de ensayos clínicos que analizan las evoluciones adversas persistentes y la mortalidad basados en la disminución de la FEVI (14), el número final de esta medición en nuestro informe del ecocardiograma tiene de hecho un valor innegable. Dada la naturaleza y el mecanismo con trastuzumab, bien podemos estar tratando con un nuevo proceso; donde un descenso transitorio de la FEVI, que es lo que se observa en la gran mayoría de los pacientes, y también fue el caso en este estudio, aún no tiene el mismo peso pronóstico a largo plazo al que hemos estado acostumbrados en el pasado. Sin embargo, esta sería una información muy bienvenida para los pacientes que luchan contra el tipo de cánceres en los que el trastuzumab es una terapia esencial.

Este estudio (1) también sirve para señalar que la elección de la metodología para nuestro seguimiento en la monitorización cardíaca es esencial. Debemos hacer un análisis equilibrado al utilizar algún criterio particular. Es interesante ver en este informe que un criterio encontraría una caída significativa de la FEVI en la población estudiada con una incidencia de alrededor del 60%. Ningún ensayo anterior ha descrito este grado de incidencia, y sería importante saber si existe alguna explicación relacionada con la etnicidad de esta población exclusivamente latina o si existen predisposiciones genéticas únicas en los hispanos. En este sentido, se han descrito diferencias raciales en la literatura. Existe al menos un informe reciente en el que se documentó una distribución desproporcionada de cardiotoxicidad en pacientes de color. (15)

Sin embargo, lo más importante es que nuestra calidad de imágenes cumpla con un cierto estándar. Es decir, ¿de qué sirve seguir una caída de diez puntos en la FEVI si nuestra variabilidad intraobservador es del 20%? Por lo tanto, siempre deberíamos utilizar el método de cuantificación disponible más avanzado

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:92-93. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i2.14985>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2019;87:103-108 <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i2.13799>

*Dirección para separatas:* Departamento de Cardiología, FCT11.5020 - MD Anderson Cancer Center - 1515 Holcombe Blvd. Unit 1451 - Houston, TX 77030 - T: 713-792-2799 | F: 713-745-1942 - e-mail: hntran@mdanderson.org

para las mediciones de la FEVI y ser más competentes y expertos en el tema antes de utilizar dichas medidas para tomar decisiones clínicas o compartir información sería con nuestros pacientes.

#### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario)

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Santos DA, Tettamanti ME, Chacón C, Nadal J, Costanzo V, Nervo A, et al. Alertas de cardiotoxicidad en el tratamiento con trastuzumab en cáncer de mama, 4 años de seguimiento. *Rev Argent Cardiol* 2019;87:103-9.
2. Dang C, Guo H, Najita J, Yardley D, Marcom K, Albain K, et al. Cardiac Outcomes of Patients Receiving Adjuvant Weekly Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, ERBB2-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:29-36. <http://doi.org/c3q6>
3. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE Jr, Ewer MS, 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;30:3792-9. <http://doi.org/f48bhs>
4. Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, Colon-Otero G, Perez EA. Long-Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:581-7. <http://doi.org/f8kxjd>
5. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017;389:1195-205. <http://doi.org/c3q7>
6. Slamon DJ, Robert NJ, Giermek J, Martin M, Jasiowka M, Mackey JR, et al. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. In: *On Behalf of the BCIRG-006 Investigators*, editor. San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract S5-04 Presented; Dec 11, 2015. 2015.
7. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE Jr, Ewer MS, 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;30:3792-9. <http://doi.org/f48bhs>
8. 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*. 2001;344:783-92. <http://doi.org/c4sbf2>
9. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, Phippen JE Jr, Roe MT, Wood F, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010;28:3416-21. <http://doi.org/fcc325>
10. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf* 2008;31:459. <http://doi.org/djzb96>
11. Rastogi P, Jeoung J, Geyer CE. Five-year update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC)-paclitaxel compared to AC-T with trastuzumab (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25:6s
12. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3859-65. <http://doi.org/c6kgcb>
13. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, et al; Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1293-305. <http://doi.org/f4b2dc>
14. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:736-42. <http://doi.org/b624wd>
15. Litvak A, Batukbhai B, Russell SD, Tsai HL, Rosner GL, Jeter SC, et al. Racial disparities in the rate of cardiotoxicity of HER2-targeted therapies among women with early breast cancer. *Cancer* 2018;124:1904-11. <http://doi.org/gdgdch>