



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRASTUZUMAB DERUXTECAN
VERSUS TRASTUZUMAB PERTUZUMAB EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTORES:

JOSEPH ALEXANDER MERCHÁN ARICA

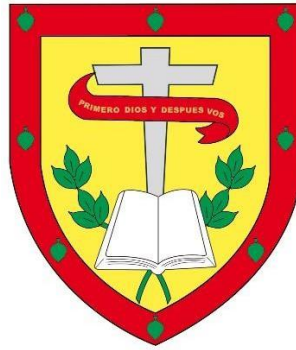
JEAN PIERRE PADILLA BALAREZO

DIRECTOR: JEANNETH PATRICIA TAPIA CÁRDENAS

CUENCA – ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRASTUZUMAB
DERUXTECAN VERSUS TRASTUZUMAB PERTUZUMAB
EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTORES:

JOSEPH ALEXANDER MERCHÁN ARICA

JEAN PIERRE PADILLA BALAREZO

DIRECTOR: JEANNETH PATRICIA TAPIA CÁRDENAS

CUENCA – ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Joseph Alexander Merchán Arica portador de la cédula de ciudadanía N° 0750241622 y Jean Pierre Padilla Balarezo portador de la cédula de ciudadanía N° 0105813679. Declaramos ser los autores de la obra: “Eficacia y Seguridad Del Trastuzumab Deruxtecan Versus Trastuzumab Pertuzumab En Pacientes Con Cáncer De Mama Her2 Positivo. Revisión Sistemática”, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 4 de Septiembre de 2026

F:
Joseph Alexander Merchán Arica
C.I. **0750241622**

F:
Jean Pierre Padilla Balarezo
C.I. **0105813679**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " Eficacia y Seguridad Del Trastuzumab Deruxtecan Versus Trastuzumab Pertuzumab En Pacientes Con Cáncer De Mama Her2 Positivo. Revisión Sistemática " realizado por Joseph Alexander Merchán Arica con documento de identidad No. 0750241622, y por Jean Pierre Padilla Balarezo con documento de identidad No. 0105813679 previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 4 de Septiembre de 2026

F:

Dra. Jeanneth Patricia Tapia Cárdenas

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Dedico esta tesis primeramente a Dios, por permitirme seguir esta carrera y permanecer después de todos estos años, así mismo, por mantenerme firme ante la adversidad.

A mi padre, mi hermana, mis tías y tíos, y todos mis familiares que siempre han estado ahí apoyándome, cuando más lo necesitaba, aquellos que siempre tuvieron fe en mí, incluso cuando estuve a punto de rendirme, inspirándome cada vez a seguir adelante.

A mi madre, por apoyarme incondicionalmente en cada decisión que he tomado en mi vida, por siempre velar por mí y asegurarse de que no me falte nada, en todos los aspectos, por sacrificar gran parte de su vida con tal de darme lo mejor, por querer siempre que sea una persona que pueda valerse por sí misma, manteniendo la humildad de por medio.

A mi abuela, por cuidar de mí desde el inicio, por instruirme en los buenos valores, por ser lo más importante de mi vida e inspirarme a querer ayudar a las personas.

A mis mejores amigas, Mishel y Katiusca, por ser el más claro ejemplo de superación personal, siempre las pondré en prioridad a pesar de la distancia, como yo sé que ellas harán lo mismo, me alegra saber que hemos podido cumplir nuestras metas a pesar de toda dificultad.

A todas las mujeres que estén atravesando el difícil proceso de padecer cáncer de mama, desde aquellas en mi propia familia, que fallecieron a causa de esto, inspirándome a escoger este tema de investigación, hasta toda mujer en el mundo que ha sido diagnosticada recientemente, siempre les desearé lo mejor y brindaré todo mi apoyo.

Finalmente, me dedico esta tesis a mí mismo, porque solo yo sé todo lo que tuve que atravesar y superar para llegar hasta aquí, y llegar a ser la persona que soy ahora.

Atentamente,

Joseph Alexander Merchán Arica

Quiero dedicar esta tesis, en primer lugar, a Dios, por ser mi guía constante, mi refugio en la adversidad y mi fuerza en los momentos de incertidumbre. Su presencia me ha acompañado desde siempre y para siempre.

En segundo lugar, a mis padres, a quienes les debo la vida y todo lo que soy. Gracias por su amor incondicional, su sacrificio silencioso y su fe inquebrantable en mí. Espero que algún día pueda devolverles, aunque sea en parte, todo lo que me han dado.

Dedico especialmente esta tesis a mi niño, Luis Alberto, el compañero de mi vida, mi apoyo incondicional, quien ha estado presente en cada paso, tanto en los momentos más difíciles como en los más felices. Tu presencia ha sido luz en mi camino.

A mis docentes y mentores, gracias por su guía, exigencia y ejemplo. A todos los que me acompañaron en esta etapa, su huella permanece en estas páginas.

Finalmente, me dedico esta tesis a mí mismo, por no rendirme, por continuar pese al cansancio, por confiar en mi propósito y creer que este logro es solo el inicio.

Atentamente,

Jean Pierre Padilla Balarezo

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer a todas las personas que me han apoyado desde el inicio, que me han valorado por quién soy, mas no por las expectativas que el mundo ha puesto sobre mí.

A mi compañero de tesis, Jean Pierre, por haber superado juntos este proceso y habernos apoyado mutuamente, gracias por brindarme tu amistad y haber aprendido muchas cosas valiosas, eres una persona llena de carisma y sé que lograrás todo lo que te propongas.

A mi mejor amiga Katusca, por entenderme mejor que nadie, por saber que siempre puedo contar con ella, y viceversa, por apoyarme incondicionalmente a pesar de la distancia, a donde quiera que vayamos, siempre estaremos el uno para el otro.

A mi amistad incondicional, Jorge, agradezco el momento en el que coincidimos y pudimos conocernos mejor, por cada anécdota que vivimos, por cada dificultad que atravesamos, siempre estarás en mi corazón independientemente de lo que pase, espero vernos en un futuro como profesionales y viviendo la vida que siempre hemos querido.

A mi amiga Angie, por ser una de las personas más increíbles que he podido conocer, un ejemplo a seguir en toda la extensión de la palabra, siempre contarás con todo mi apoyo, gracias por preocuparte por mí y brindarme tu amistad, sé que lograrás grandes cosas en tu vida.

A Doménica, Evelyn, Carlos, Yender, por brindarme su amistad e incluirme en su grupo, gracias por considerarme a pesar de habernos conocido hace poco tiempo.

Agradezco a todas las personas que han sido valiosas en mi vida, Mishel, Tamia, María José, Karellys, Angela, Anahí, Génesis, Luis, Stefany, Nayely, Eduardo, Paulette, gracias por las anécdotas, los consejos y su consideración hacia mí, les deseo que les vaya de lo mejor siempre.

A todos los docentes que me han apoyado, y me han demostrado que he sido mucho más que solo un alumno, a la Dra. María Fernanda Abad, por sus enseñanzas, sus consejos y su dedicación, mis más sinceros agradecimientos por creer en mí. A mi directora de tesis, por su profesionalismo y apoyo en la realización de este trabajo. Gracias a todos ustedes.

Atentamente,

Joseph Alexander Merchán Arica

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mis padres, por su amor incondicional y su apoyo constante, pilares fundamentales en cada paso de este camino. A mi ñaño, por ser mi compañero de vida, por su paciencia, su cariño y por estar presente en cada momento, bueno o difícil. A mis abuelitos, por sus oraciones, su ternura y la sabiduría que siempre me han brindado.

A Oscar, Dani, Joseph, Jorge, Santiago, Dayana, y a mi grupo de colegas, gracias por acompañarme en este proceso, por las risas compartidas, las palabras de aliento, el trabajo en equipo y el apoyo sincero. Su presencia ha hecho que esta etapa sea más llevadera, significativa y valiosa.

A todos ustedes, gracias por estar, por creer en mí y por formar parte de este logro.

Atentamente,

Jean Pierre Padilla Balarezo

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama HER2 representa una forma de neoplasias bastante agresiva, lo que ha impulsado el desarrollo de terapias dirigidas para mejorar el pronóstico de las pacientes. Entre estas opciones se encuentran Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) y el esquema combinado de Trastuzumab con Pertuzumab (T+P), ambos ampliamente utilizados en distintos contextos clínicos.

Objetivo general: Evaluar la eficacia y seguridad del Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Pertuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo los lineamientos PRISMA 2020. Se incluyeron trece estudios pertenecientes a un periodo igual o menor a cinco años, a la fecha del presente estudio, seleccionados tras una búsqueda en Pubmed y Scopus. Se analizaron ensayos clínicos y estudios observacionales, y el riesgo de sesgo fue evaluado con herramientas validadas (ROB-2 y Newcastle-Ottawa).

Resultados: Los hallazgos muestran que T-DXd ofrece una mayor eficacia en términos de supervivencia libre de progresión (de 10 a 17 meses) y tasas de respuesta objetiva (hasta 62%). No obstante, presenta un mayor riesgo de efectos adversos pulmonares, como la enfermedad pulmonar intersticial. En comparación, T+P mostró una eficacia moderada, pero con un perfil de seguridad más manejable.

Conclusión: Trastuzumab Deruxtecan representa una alternativa muy prometedora, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada o resistente, aunque su uso requiere una evaluación cuidadosa del riesgo. La decisión terapéutica debe individualizarse según las características y necesidades de cada paciente.

Palabras clave: Cáncer de mama, HER2 positivo, Trastuzumab Deruxtecan, Pertuzumab.

ABSTRACT

Introduction: HER2 breast cancer represents a rather aggressive form of neoplasms, which has prompted the development of targeted therapies to improve the prognosis of patients. Among these options are Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) and the combined scheme of Trastuzumab with Pertuzumab (T+P), both of which are widely used in different clinical scenarios.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer.

Methodology: A systematic review was conducted following PRISMA 2020 guidelines. Thirteen studies belonging to a period equal to or less than five years, at the date of the present study, selected after a search in PubMed and Scopus, were included. Clinical trials and observational studies were analyzed, and the risk of bias was assessed with validated tools (RoB 2 and Newcastle-Ottawa).

Results: The findings demonstrate that T-DXd exhibits a higher efficacy in terms of progression-free survival (10 - 17 months) and objective response rates (up to 62%). However, it presents a higher risk of pulmonary adverse effects, such as interstitial lung disease. In comparison, T+P showed moderate efficacy, but with a more manageable safety profile.

Conclusion: Trastuzumab Deruxtecan represents an emerging alternative, particularly in patients with advanced or refractory disease, although its use requires careful risk assessment. The therapeutic decision should be individualized according to the characteristics and needs of each patient.

Keywords: Breast cancer, HER2 positive, Trastuzumab Deruxtecan, Pertuzumab.

ÍNDICE

<i>RESUMEN.....</i>	<i>9</i>
<i>ABSTRACT.....</i>	<i>10</i>
<i>INTRODUCCIÓN.....</i>	<i>12</i>
Objetivo General	15
Objetivos Específicos	15
<i>METODOLOGÍA</i>	<i>16</i>
<i>RESULTADOS</i>	<i>22</i>
<i>DISCUSIÓN.....</i>	<i>38</i>
<i>CONCLUSIONES</i>	<i>41</i>
<i>CONFLICTO DE INTERESES.....</i>	<i>42</i>
<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	<i>43</i>
<i>GLOSARIO.....</i>	<i>47</i>
<i>ANEXOS</i>	<i>48</i>

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama sigue siendo una causa principal de enfermedad, morbilidad y mortalidad en mujeres alrededor del mundo. Alrededor de 2.3 millones de casos nuevos son diagnosticados anualmente, constituyendo el 11.7% de todos los tipos de cáncer (1). Su impacto es aún más grave en regiones donde el acceso a servicios de salud especializados es limitado, lo que conlleva a diagnósticos tardíos, y, en consecuencia, mayores tasas de mortalidad (2).

Desde el punto de vista clínico y molecular, esta patología se clasifica en cuatro subtipos principales: Luminal A, Luminal B, HER2 positivo y triple negativo. El subtipo HER2 positivo se caracteriza por la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, convirtiéndolo en el subtipo neoplásico más agresivo, debido a su rápida proliferación y alta probabilidad de recurrencia si no es tratado de forma efectiva e inmediata (3,4).

El Cáncer de mama HER2 positivo representa del 15 al 20% de los casos diagnosticados, y su prevalencia continúa en creciente, especialmente en países en desarrollo donde el acceso a tratamientos específicos y avanzados sigue siendo una limitante (4,5). Aun cuando existen notables avances en el tratamiento, como su manejo con anticuerpos monoclonales dirigidos a HER2, persisten desafíos importantes, tales como la resistencia terapéutica, efectos adversos, reacciones medicamentosas y altos costos que dificultan el acceso a estas terapias (6).

Actualmente, la aplicación de Trastuzumab junto con Pertuzumab más quimioterapia se define como tratamiento estándar para este subtipo específico de cáncer. Esta estrategia de combinación terapéutica ha demostrado mejorar significativamente tanto la supervivencia global como la supervivencia libre progresión (7). Sin embargo, no está exenta de limitaciones, ya que, una proporción considerable de pacientes desarrolla resistencia a la terapia, afectando su efectividad a largo plazo (8,9).

Ante esta situación, han surgido opciones terapéuticas más recientes, entre ellas Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd), un anticuerpo conjugado con un agente citotóxico que ha mostrado resultados muy alentadores. En estudios clínicos reciente, T-DXd ha logrado una supervivencia libre de progresión de hasta 28.8 meses y una tasa de respuesta objetiva superior (TRO) al 60%, incluso en pacientes con enfermedad avanzada o con expresión baja de HER2, expresado también como HER2-low (10,11). Estos hallazgos lo resaltan

como una alternativa innovadora y esperanzadora, aunque su perfil de seguridad todavía requiere ser estudiado en profundidad, particularmente por su asociación con enfermedad pulmonar intersticial, reportada en el 10-15% de casos (2,11).

En este contexto, existen interrogantes relevantes que aún no han sido completamente resueltas por las investigaciones desarrolladas; una de ellas es la comparación directa entre Trastuzumab Deruxtecan y la terapia estándar, especialmente en términos de eficacia, seguridad y aplicabilidad en subgrupos específicos como pacientes con HER2-low o metástasis cerebrales. Estas poblaciones representan desafíos particulares, ya que, han demostrado respuestas variables a los tratamientos actuales (12).

Es fundamental considerar el impacto económico de estas terapias dirigidas; el alto costo del T-DXd como del tratamiento estándar representa una barrera importante en el sistema de salud, en específico, en países con recursos limitados. Por ellos, las decisiones clínicas deben contemplar también la sostenibilidad y accesibilidad de las opciones que se presentan ante el paciente (2,6).

El objetivo de esta revisión sistemática radica en reunir y analizar toda evidencia que se encuentre disponible en cuanto a la eficacia, y perfil de seguridad del Trastuzumab Deruxtecan comparado con Trastuzumab Pertuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Se revisarán y analizarán estudios clínicos que hayan evaluado ambas terapias en cuanto a supervivencia global y libre de progresión, tasa de respuesta objetiva y reacciones adversas medicamentosas como la cardiotoxicidad y enfermedad pulmonar intersticial (9).

La relevancia de este trabajo radica en su contribución a la toma efectiva de decisiones clínicas basada en evidencia sólida, y en su potencial para proponer estrategias que permitan mejorar el acceso a tratamientos innovadores y reducir las desigualdades en cuanto al abordaje terapéutico de cáncer mama, subtipo HER2 positivo.

Dado el impacto clínico, social y económico de esta enfermedad, marcada por su agresividad y retos en el acceso a terapias de alto costo, resulta indispensable continuar investigando alternativas que no solo mejoren los resultados de la supervivencia, sino que, también contribuyan a optimizar la calidad de vida de las pacientes.

Si bien las terapias estándar han demostrado su eficacia, persisten desafíos como la resistencia al tratamiento, manifestación de efectos adversos y la variabilidad de respuesta clínica. Por ello, surge la pregunta de investigación: “¿Cuál es la eficacia y seguridad de

Trastuzumab Deruxtecan en comparación con Trastuzumab Pertuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo?”

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la eficacia y seguridad del Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Pertuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

Objetivos Específicos

1. Comparar la eficacia en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de los tratamientos con Trastuzumab Deruxtecan frente a Trastuzumab Pertuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2.
2. Analizar el perfil de seguridad de Trastuzumab Deruxtecan frente al Trastuzumab Pertuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2, analizando la incidencia de efectos adversos.
3. Identificar las tasas de respuesta objetiva y duración de la respuesta de los tratamientos, y evaluar los factores que influyen en la respuesta terapéutica.

METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática se elaborará en base a los reglamentos de la declaración PRISMA “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses”, del año 2020 (13). También se verificará, la ausencia de registro del presente tema en PROSPERO “International Prospective Register of Systematic Reviews”.

Para formular la pregunta de investigación se utilizará la estrategia PICO, que se describirá en la siguiente tabla.

Tabla 1. Formulación de Pregunta PICO

COMPONENTES		DESCRIPCIÓN
P	Población	Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo
I	Intervención	Trastuzumab Deruxtecan
C	Comparación	Trastuzumab Pertuzumab
O	Resultados	Eficacia y Seguridad (supervivencia libre de progresión, supervivencia global, tasas de respuesta objetiva, duración de la respuesta, efectos adversos)

Criterios de elegibilidad

Para esta revisión se aplicarán los siguientes criterios de elegibilidad mencionados a continuación.

- **Criterios de Inclusión:**

Publicaciones de los últimos 5 años.

Artículos completos de acceso libre.

Ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, descriptivos, de cohortes, casos y controles, multicéntricos y comparativos, que se ubiquen en los cuartiles Q1 a Q4.

Artículos en inglés y español.

Estudios sobre Trastuzumab Pertuzumab y/o Trastuzumab Deruxtecan.

Estudios realizados en humanos.

Estudios realizados en pacientes mujeres que tengan cáncer de mama subtipo HER2.

- **Criterios de Exclusión:**

Literatura que no posea fundamento científico o bibliografía gris.

Reportes de caso, series de casos, revisiones sistemáticas, meta análisis, tesis de pregrado y posgrado, y guías de práctica clínica.

Estudios con alto riesgo de sesgo en múltiples dominios.

Artículos con datos incompletos o análisis inadecuado.

Ensayos clínicos o estudios observacionales con diseño débil o falta de replicabilidad.

Fuentes de Información

La búsqueda de estudios se realizará desde el 1 de noviembre de 2024 hasta el 10 de marzo de 2025, en bases de datos como Pubmed y Scopus.

Estrategia de búsqueda

Se utilizarán palabras clave según los “Descriptores en Ciencias de la Salud DeCS/MeSH”, como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 2. Términos DeCS/MeSH

FUENTE	PALABRA CLAVE	TÉRMINOS ALTERNATIVOS
DeCS	Cáncer de Mama	Neoplasias Mamarias, Carcinoma de Mama, Tumores de Mama
MeSH	Breast Cancer	Mammary Neoplasms, Breast Carcinoma, Breast Tumors
DeCS	HER2 Positivo	Cáncer de Mama HER2+, Neoplasias HER2 Enriquecidas
MeSH	HER2 Positive Breast Cancer	HER2 Amplification, HER2 Overexpressing Breast Cancer
DeCS	Terapias Dirigidas	Terapias Moleculares, Tratamientos Específicos para HER2

MeSH	Targeted Therapy	Molecular Targeted Therapy, HER2-Directed Therapy
DeCS	Trastuzumab	Anticuerpos Monoclonales Anti-HER2, Tratamiento con Trastuzumab
MeSH	Trastuzumab	Herceptin, Anti-HER2 Monoclonal Antibody
DeCS	Pertuzumab	Anticuerpos Monoclonales Pertuzumab, Terapias Combinadas HER2
MeSH	Pertuzumab	Perjeta, Anti-HER2 Monoclonal Antibody Therapy
DeCS	Trastuzumab Deruxtecan	Terapias Conjugadas Anti-HER2, Conjugados de Anticuerpos
MeSH	Trastuzumab Deruxtecan	DS-8201a, HER2-Directed Antibody-Drug Conjugate

Se utilizarán estos términos en combinación con operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT” con el fin de generar algoritmos para la búsqueda e investigación académica, mismos que se detallan en la tabla a continuación.

Tabla 3. Algoritmos de búsqueda

BASES DE DATOS		ALGORITMOS DE BÚSQUEDA
PubMed Scopus		(HER2 Positive Breast Cancer) AND (Trastuzumab OR Anti-HER2 Therapy)
		(HER2 Positive Breast Cancer) AND (Trastuzumab Deruxtecan OR DS-8201a OR Enhertu)
		(HER2 Positive Breast Cancer) AND (Targeted Therapy) AND (Pertuzumab)
		(HER2 Positive Breast Cancer) AND (Trastuzumab Deruxtecan OR Antibody-Drug Conjugates) AND (Efficacy OR Safety)
		(HER2 Positive Breast Cancer) AND (Trastuzumab OR Pertuzumab) AND (Efficacy OR Survival)
		(HER2 Positive Breast Cancer) AND (Trastuzumab Deruxtecan) AND (Cardiotoxicity OR Interstitial Lung Disease)

(HER2 Positive Breast Cancer) AND (HER2-low) AND (Targeted Therapy)
--

(Trastuzumab OR Trastuzumab Deruxtecan) AND (HER2 Positive Breast Cancer) AND (Efficacy OR Safety) NOT (Triple Negative Breast Cancer)
--

Proceso de selección de los estudios

El proceso de selección de los estudios se realizará por ambos autores y la directora/asesora de tesis, en dos etapas. La primera etapa constituirá en la examinación del título y el resumen de cada artículo encontrado, para poder excluir aquellos estudios que no tengan relación al tema, también para eliminar duplicados. En la segunda etapa, se examinarán en su totalidad los artículos restantes, determinando el cumplimiento de los mismos con los criterios de elegibilidad antes mencionados. Para la eliminación de duplicados, se empleará el software Zotero.

Extracción de datos

Se extraerán los datos relevantes de los estudios seleccionados, que incluyen características de los pacientes, intervenciones, resultados de eficacia y resultados de seguridad.

Mediante una síntesis estructurada se describirán y resumirán los hallazgos relevantes de cada estudio, enfocándose en la eficacia y seguridad de las intervenciones analizadas. Se presentarán de forma descriptiva las tasas de respuesta objetiva, supervivencia de progresión, supervivencia global, duración de la respuesta y perfil de seguridad de cada tratamiento. Posteriormente, se elaborarán tablas que permitan organizar y visualizar de manera clara las características y resultados más relevantes de los estudios incluidos, facilitando la comparación cualitativa entre ellos.

Evaluación de Riesgo de Sesgo

La valoración del riesgo de sesgo será realizada mediante las siguientes herramientas:

Risk of Bias Tool (RoB-2): Esta herramienta es empleada para ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Fue desarrollada por la Colaboración Cochrane y se considera la

referencia estándar para la evaluación de riesgo de sesgo en ensayos controlados. RoB 2 evalúa cinco dominios principales (14):

1. **Sesgo en el proceso de generación de la asignación:** Examina si la secuencia de aleatorización fue adecuada y si la asignación fue ocultada correctamente (14).
2. **Sesgo por desviaciones de la intervención:** Evalúa si los participantes y el personal conocían la asignación (cegamiento) y si existieron desviaciones de las intervenciones planificadas (14).
3. **Sesgo debido a datos de resultado incompletos:** Analiza la pérdida de datos, el manejo de las pérdidas de seguimiento y si éstas afectaron los resultados (14).
4. **Sesgo en la medición del resultado:** Evalúa si la medición de los desenlaces fue objetiva y si el evaluador estaba cegado (14).
5. **Sesgo en la selección de los resultados reportados:** Valora si los resultados reportados coinciden con el protocolo preestablecido, evitando el sesgo por reporte selectivo (14).

RoB-2 clasifica cada dominio y el estudio globalmente en: bajo riesgo de sesgo, algunas preocupaciones o alto riesgo de sesgo (14).

Newcastle-Ottawa Scale (NOS): La escala NOS es utilizada para estudios observacionales, como cohortes y casos y controles. Permite evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo considerando tres dominios (15):

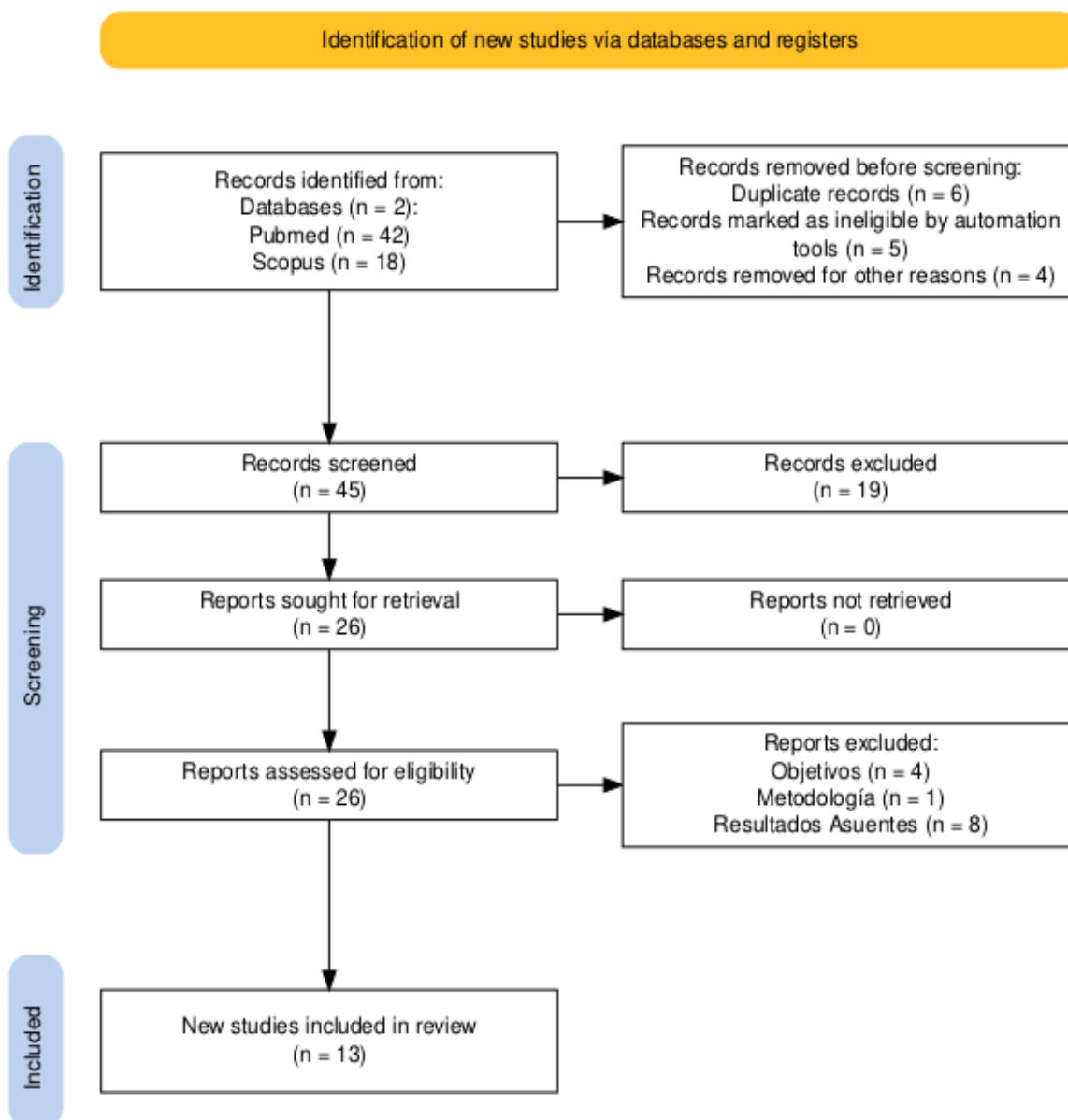
1. **Selección:** Evalúa la representatividad de la muestra (ejemplo: casos incidentes vs. prevalentes), la adecuada definición de casos y controles o la selección de la cohorte expuesta y no expuesta (15).
2. **Comparabilidad:** Analiza si el estudio controló adecuadamente las variables de confusión relevantes (edad, estadio clínico, comorbilidades, entre otros) (15).
3. **Determinación del desenlace o exposición:** Examina cómo se midió la exposición o el resultado, la suficiencia del seguimiento (cohortes) y la validez de las fuentes de datos utilizadas (15).

La escala otorga hasta un máximo de 9 estrellas (4 para selección, 2 para comparabilidad y 3 para resultado o exposición). Estudios con mayor número de estrellas son considerados de mejor calidad metodológica y menor riesgo de sesgo (15).

RESULTADOS

Selección de Estudios

Figura 1. Proceso de selección de estudios



Características de los Estudios

La inclusión de los estudios en este trabajo de revisión sistemática se detalla en la siguiente tabla.

Tabla 4. Artículos empleados para la revisión sistemática

N	BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTOR	AÑO	PAÍS	URL O DOI
1	Pubmed	A Phase II Study of Atezolizumab, Pertuzumab, and High-Dose Trastuzumab for Central Nervous System Metastases in Patients with HER2-Positive Breast Cancer (16).	Giordano et al.	2024	Estados Unidos	10.1158/1078-0432.CCR-24-1161
2	Pubmed	Cardiac safety of dual anti-HER2 blockade with pertuzumab plus trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial (17).	de Azambuja et al.	2022	Estados Unidos, Canadá, Alemania, Francia, España, Reino Unido, Australia	10.1016/j.esmoop.2022.100772

3	Pubmed	heredERA Breast Cancer: a phase III, randomized, open-label study evaluating the efficacy and safety of giredestrant plus the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with previously untreated HER2-positive, estrogen receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (18).	Kuemmel et al.	2024	Estados Unidos, Alemania, Francia, Italia, España, Corea del Sur, Japón	10.1186/s12885-024-12179-9
4	Pubmed	Impacts of clinicopathological factors on efficacy of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (19).	Nakajima et al.	2022	Japón	10.1016/j.breast.2022.01.002
5	Pubmed	Pertuzumab retreatment for HER2-positive advanced breast cancer: a randomized, open-label phase III study (PRECIOUS) (20).	Yamamoto et al.	2022	Japón	10.1111/cas.15474

6	Pubmed	Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer (21).	Modi et al.	2022	Estados Unidos, Japón, España, Italia, Reino Unido, Corea del Sur, Brasil, Alemania, Polonia	10.1056/NEJMoa2203690
7	Pubmed	Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Versus Taxane Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab After Anthracycline for High-Risk HER2-Positive Early Breast Cancer: The Phase III KAITLIN Study (22).	Krop et al.	2022	Estados Unidos, Canadá, Alemania, Francia, España, Italia, Australia, Países Bajos, Reino Unido, Bélgica	10.1200/JCO.21.00896

8	Scopus	Real life outcome analysis of breast cancer brain metastases treated with Trastuzumab Deruxtecan (23).	Fabi et al.	2025	Italia	10.1038/s41698-025-00801-3
9	Scopus	Real-World Outcomes of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer: The DE-REAL Study (24).	Botticelli et al.	2024	Italia	10.1093/oncolo/oyad308
10	Scopus	Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial (25).	Harbeck et al.	2024	Estados Unidos, Canadá, España, Italia, Alemania, Japón, Corea del Sur, Taiwán, Israel	10.1038/s41591-024-03261-7
11	Scopus	Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic or unresectable breast cancer:	Petit et al.	2024	Francia	10.1002/cam4.7168

Real-life data from the temporary use authorization program in France (10).						
12	Pubmed	Effect of Trastuzumab Deruxtecan on QT/QTc Interval and Pharmacokinetics in HER2-Positive or HER2-Low Metastatic/Unresectable Breast Cancer (26).	Shimomura et al.	2022	Japón	10.1002/cpt.2757
13	Pubmed	Pertuzumab, Trastuzumab, and an Aromatase Inhibitor for HER2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer: PERTAIN Final Analysis (27).	Arpino et al.	2023	Estados Unidos, Canadá, Italia, España, Francia, Alemania, Reino Unido, Bélgica	10.1158/1078-0432.CCR-22-1092

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

Se evaluó el riesgo de sesgo de cada artículo que fue incluido en esta revisión.

Para la revisión fueron incluidos 9 artículos de ensayos clínicos aleatorizados, que presentaron como riesgo ‘algunas preocupaciones’ en los dominios 3 y 5.

Figura 2. Evaluación de riesgo de sesgo mediante la herramienta Rob-2.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Giordano, et al.						
	de Azambuja, et al.						
	Kuettel, et al.						
	Yamamoto, et al.						
	Modi, et al.						
	Krop, et al.						
	Harbeck, et al.						
	Shimomura, et al.						
	Arpino, et al.						

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

 Some concerns
 Low

También fueron incluidos 4 estudios observacionales. Los cuales presentaron riesgo moderado.

Figura 3. Evaluación de riesgo de sesgo mediante la herramienta Newcastle-Ottawa

Authors (Year)	Study type	Representative ness of the exposed cohort	Selection of the non- exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Comparabil ity of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Was follow- up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts	Final score
Nakajima et al., 2022	Cohort	*	*	*		*	*	*		6
Fabi et al., 2025	Cohort	*	*	*		*	*	*		6
Botticelli et al., 2024	Cohort	*	*	*		*	*	*		6
Petit et al., 2024	Cohort	*	*	*		*	*	*		6

Resultado de los estudios individuales

Los resultados más significativos de cada artículo se describen en las tablas 5, 6 y 7

Tabla 5. Resultados de Eficacia de Trastuzumab Pertuzumab y Trastuzumab Deruxtecan: Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Global.

Autor	Año	Lugar	Población	Intervención	Comparación	Resultados
Giordano et al (16).	2024	EE. UU.	Pacientes con metástasis cerebrales HER2+	T-DXd ¹ + Atezolizumab + Pertuzumab	No descrito	SLP ² en metástasis cerebrales de 7.9 meses, SG ³ no reportada.
Yamamoto et al (20).	2022	Japón	Pacientes HER2+ avanzadas, tras tratamiento con T+P	Retratamiento con T+P ⁴ y Quimioterapia	Terapia previa con T+P	En cuanto al retratamiento con esquema T+P y Quimioterapia se reportaron: SLP de 5.3 meses y SG de 19.1 meses.
Modi et al (21).	2022	Multinacional	Pacientes HER2-low tratadas previamente con quimioterapia y taxanos	T-DXd	Quimioterapia	Se reportaron: SLP del Trastuzumab Deruxtecan de 9.9 meses versus una SLP de Quimioterapia de 5.1 meses. SG: 23.4 versus 6.8 meses, respectivamente.

Krop et al (22).	2021	Multinacional	Pacientes con cáncer de mama HER2+ temprano de alto riesgo	T+P y Quimioterapia	TDM-1 ⁵ + Pertuzumab	Tazas SLP en pacientes con HER2+ de alto riesgo, a 3 años: T+P y Quimioterapia de 94.2% en comparación TDM-1: 93.1; tasas de SG a 3 años: 3.6% y 4.7% respectivamente. No se evidencian diferencias estadísticamente significativas.
Botticelli et al (24).	2024	Italia	Pacientes HER2+ con enfermedad metastásica	T-DXd (en contexto de la vida real)	No descrito	SLP en pacientes HER2+ con enfermedad metastásica, de T-DXd en la vida real de 16.8 meses. SG no reportada.
Harbeck et al (25).	2024	Multinacional	Pacientes HER2+ con y sin metástasis cerebrales	T-DXd	No descrito	SLP de T-DXd en pacientes con y sin metástasis cerebrales de 10.1 meses.
Arpino et al (27).	2023	Multinacional	HER2+ HR ⁶ +, localmente avanzado/metastásico	T+P + Inhibidor de Aromatasa	Terapia hormonal	SLP en HER2+ HR+ localmente avanzado, de T+P e Inhibidor de Aromatasa de 18.9 vs 15.8 meses solo con terapia hormonal. SG no reportada.

Kuemmel et al (18).	2024	Multinacional	Pacientes HER2+ HR+ sin tratamiento previo	T+P por vía subcutánea	T+P por vía intravenosa	Tazas de SLP en pacientes HER2+ HR+ sin tratamiento previo, a los 12 meses: T+P por vía subcutánea de 75.8%, T+P vía intravenosa de 74.9% No significativa; eficacia similar. SG, no reportada.
de Azambuja et al (18).	2022	Multinacional	Pacientes HER2+ temprano	T+P y Quimioterapia	Trastuzumab y Quimioterapia	Tazas de SLP a 8 años en HER2+ temprano: T+P y Quimioterapia 90.6%, frente a Trastuzumab + Quimioterapia 89.9%, sin diferencias significativas. Tazas de SG a 8 años: 92.7% en T+P + Quimioterapia, 92.0% en Trastuzumab + Quimioterapia

Notas:

¹T-Dxd: Trastuzumab Deruxtecan

²SLP: Supervivencia Libre de Progresión

³SG: Supervivencia Global

⁴T+P: Trastuzumab Pertuzumab

⁵TDM-1: Trastuzumab Emantsina

⁶HR: Receptor Hormonal

Tabla 6. Resultados de Perfil Seguridad/Incidencia de Efectos Adversos

Autor	Año	Lugar	Población	Intervención	Comparación	Resultados
Modi et al (21).	2022	Multinacional	Pacientes HER2-low tratadas previamente con Quimioterapia y taxanos	T-DXd ¹	Quimioterapia	Se informó que un 12.1% de las pacientes tratadas con T-DXd desarrollaron enfermedad pulmonar intersticial, confirmando esta complicación como un aspecto de especial interés clínico y considerando su gravedad potencial en la toma de decisiones terapéuticas.
Botticelli et al (24).	2024	Italia	Pacientes HER2+ con enfermedad metastásica	T-DXd (en contexto de la vida real)	No descrito	En el estudio DE-REAL, se reportó una incidencia de EPI ² de 9%, además de fatiga y náuseas como eventos frecuentes, pero de grado leve a moderado, indicando una aceptable tolerabilidad del tratamiento en la vida real.
Petit et al (10).	2024	Francia	Pacientes HER2+ previamente tratadas	T-DXd	No descrito	En este estudio informaron una incidencia de neumonitis del 8% y de fatiga del 18%, datos que refuerzan la necesidad de evaluaciones respiratorias periódicas y manejo proactivo de la sintomatología.
Fabi et al (23).	2025	Multinacional	Pacientes HER2+ con metástasis cerebrales	T-DXd	No descrito	Se observaron fatiga (15%) y náuseas (20%) como los principales efectos secundarios en su análisis de vida real, consolidando la

						consistencia del perfil de seguridad de T-DXd en diferentes escenarios de tratamiento.
Shimomura et al (26).	2023	Japón	Pacientes HER2+ / HER2-low avanzado	T-DXd	No descrito	Se reportaron principalmente efectos adversos gastrointestinales y hematológicos de grado 1 o 2. Los efectos de grado 3 más comunes incluyeron disminución del recuento de neutrófilos (45%), leucocitos (24%) y anemia (10%). Dos pacientes experimentaron náuseas de grado 2.
Giordano et al (16).	2024	EE.UU.	Pacientes HER2+ con metástasis cerebrales	T-DXd + Atezolizumab + Pertuzumab	No descrito	Se reportó una incidencia de EPI en el 10% y de fatiga en el 12% de los pacientes. Estos eventos adversos subrayan la necesidad de estrategias de vigilancia respiratoria y manejo de síntomas constitucionales en pacientes tratados con T-DXd.
Yamamoto et al (20).	2022	Japón	Pacientes HER2+ avanzadas, tras tratamiento con T+P	Retratamiento con T+3 ² y Quimioterapia	Terapia previa con T+P	Se documentaron eventos adversos como neutropenia, diarrea, fatiga y náuseas, en el 28% de las pacientes retratadas T+P y quimioterapia, donde la neutropenia y la diarrea fueron los eventos más frecuentes, enfatizando la necesidad de un monitoreo hematológico riguroso.

Krop et al (22).	2021	Multinacional	Pacientes HER2+ temprano	T+P y Quimioterapia	TDM-1 ⁴ + Pertuzumab	Se reportó una incidencia de efectos adversos serios del 23.3 % en cuanto al esquema de Trastuzumab Pertuzumab, en su mayoría hematológicos y gastrointestinales.
---------------------	------	---------------	-----------------------------	------------------------	------------------------------------	--

Notas:

¹T-DXd: Trastuzumab Deruxtecan

²EPI: Enfermedad pulmonar intersticial

³T+P: Trastuzumab Pertuzumab

⁴TDM-1: Trastuzumab Emantsina

Tabla 7. Identificación de Tasa de Respuesta Objetiva y Duración de la respuesta

Autor	Año	Lugar	Población	Intervención	Comparación	TRO ¹ / Duración	Factores que influyen en la respuesta terapéutica
Giordano et al (16).	2024	EE.UU.	Pacientes HER2+ con metástasis cerebrales	T-DXd ² + Pertuzumab + Atezolizumab	No descrito	TRO: 42.9%; Duración:	Los factores que influenciaron la respuesta incluyeron la presencia de metástasis cerebrales tratadas

						no reportada	previamente, lo que resalta la importancia del estado basal de la enfermedad en la eficacia del fármaco.
Nakajima et al (19).	2022	Japón	Pacientes HER2+ en estadio avanzado	T-DXd	No descrito	TRO: 62%; Duración: 11.3 meses	Se identificaron como factores influyentes el estado funcional del paciente (ECOG), la expresión de HER2 y la carga tumoral basal, elementos que deben ser considerados al seleccionar candidatas al tratamiento.
Modi et al (21).	2022	Multinacional	Pacientes HER2-low tratadas previamente con QT y taxanos	T-DXd	Quimioterapia	TRO: 52.3%; Duración: 10.7 meses	Factores influyentes fueron el nivel de expresión HER2, la presencia de receptores hormonales positivos y el tratamiento previo recibido.
Botticelli et al (24).	2024	Italia	Pacientes HER2+ con enfermedad metastásica	T-DXd	No descrito	TRO: 62.5%; Duración:	Se identificaron como factores determinantes la cantidad de líneas previas de tratamiento, la presencia de

						12.5 meses	metástasis visceral y la edad de las pacientes.
Harbeck et al (25).	2024	Multinacional	Pacientes HER2+ con y sin metástasis cerebrales	T-DXd	No descrito	TRO: 60.3%; Duración: 11.7 meses	Entre los factores influyentes se destacaron el tratamiento previo con T-DM1 ³ y la carga tumoral cerebral.
Petit et al (10).	2024	Francia	Pacientes HER2+ previamente tratadas	T-DXd	No descrito	TRO: 58%; Duración: No reportada.	Factores asociados a la respuesta fueron el tratamiento previo recibido, la edad avanzada y el estado funcional al momento del inicio terapéutico.

Notas:

¹TRO: Tasa de respuesta objetiva

² T-DXd: Trastuzumab Deruxtecan

³ TDM-1: Trastuzumab Emantsina

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática analizó la eficacia y seguridad del Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) comparándolo con la conjugación Trastuzumab-Pertuzumab (T+P) en pacientes con neoplasia de mama, tipo HER2 positivo, a partir de la síntesis de trece estudios seleccionados rigurosamente, en base a los criterios de elegibilidad. Estableciendo una aproximación comparativa desde múltiples dimensiones clínicas: supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta y efectos adversos relacionados a cada tratamiento.

Krop et al. (22) reportaron en cuanto al esquema de Trastuzumab Pertuzumab, una SLP del 94.2% y una incidencia de efectos adversos del 23.3%, en comparación con otros esquemas de Trastuzumab y quimioterapia (Trastuzumab Emantsina), en donde no se obtuvieron diferencias significativas, reforzando la eficacia del T+P como terapia estándar del cáncer de mama HER2 positivo de alto riesgo. Las guías ESMO confirman que la combinación de trastuzumab, pertuzumab y un taxano sigue siendo el esquema estándar en pacientes con enfermedad HER2 positiva metastásica (28).

Kuettel et al. (18) amplían el contexto en cuanto a la eficacia del esquema T+P según vías de administración, demostrando tasas de respuesta similares en cuando a su administración por vía intravenosa o subcutánea, esta última ofreciendo mayor beneficios en la adherencia y tiempo de administración.

La evidencia recolectada sugiere que T-DXd proporciona un beneficio clínico significativo, especialmente en contextos de enfermedad avanzada y fallos terapéuticos previos, en concordancia con la NCCN (2025), que recomienda su uso como terapia preferente en segunda línea tras progresión a tratamientos con T+P, gracias a su perfil de eficacia demostrado (29). Modi et al. y Botticelli et al. (21,24), evidenciaron en sus estudios una SLP de 10 a 17 meses, demostrando ser más prolongada, en comparación con el esquema de T+P, cuya mediana de SLP rara vez superó los 9 meses.

Arpino et al. (27) evidenciaron que la combinación entre T+P e inhibidores de aromatasa, incrementó la SLP a 18.9 meses frente a 15.8 meses en tratamiento solo con terapia hormonal, validando su rol como tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y receptores hormonales positivos.

En el estudio de, de Azambuja et al. (17), no se hallaron diferencias significativas de SLP en comparación con el grupo control, en cuanto al esquema de T+P, por lo que no refuerza la superioridad de este tratamiento ante el Trastuzumab Deruxtecan.

En cuanto a su seguridad, T-DXd mostró limitaciones importantes. Shimomura et al. (26) reportaron efectos como neutropenia, leucocitopenia y anemia como los más comunes, en el estudio de Fabi et al. (23) se reportaron a la fatiga y náuseas como efectos adversos frecuentes, en porcentajes de 15% y 20% respectivamente, demostrando una tolerabilidad aceptable.

No obstante, la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), reportada en una proporción no despreciable de pacientes, representa un riesgo clínico importante que exige vigilancia activa y protocolos de intervención temprana. La incidencia de EPI osciló entre el 8% y el 12% según los estudios analizados, con algunos casos de grado 3 o superior (10,21,24).

En comparación, el esquema T+P mostró un perfil de seguridad más predecible, caracterizado principalmente por eventos adversos como diarrea, neutropenia y astenia, pero con menor riesgo de complicaciones pulmonares severas (17,20). Esta diferencia subraya la necesidad de evaluar el riesgo-beneficio de manera individualizada antes de optar por T-DXd, sobre todo en pacientes con antecedentes pulmonares o comorbilidades significativas.

Harbeck et al. (25) evidenciaron que una tasa de respuesta de Trastuzumab Deruxtecan del 60.3% con una duración media de 11.7 meses en pacientes con y sin metástasis cerebrales, Giordano et al. (16) demostraron una TRO de 42.9% en pacientes únicamente con metástasis, demostrando mejorías notables en este subgrupo, con esto se refuerza el potencial de T-DXd en enfermedades intracraneales.

Nakajima et al. (19) demostraron resultados similares de T-DXd en cuanto a TRO (62%) y duración de la respuesta (11.3 meses), identificando factores como el estado funcional de las pacientes, la expresión de HER2 y la carga tumoral basal, los cuales influyen en la respuesta terapéutica.

En cuanto a las fortalezas en esta revisión, fueron la integración de estudios de diseño diverso, ensayos clínicos, estudios retrospectivos y observacionales multicéntricos, confiriendo riqueza contextual.

Como limitaciones, la variabilidad en las líneas de tratamiento, criterios de selección de pacientes y duración del seguimiento, dificultó establecer comparaciones totalmente directas.

Otras limitaciones fueron la inclusión parcial de pacientes HER2 positivo en algunos estudios, que influye en los desenlaces reportados, considerando que T-DXd muestra eficacia diferencial según el nivel de expresión HER2.

Finalmente hubo falta de criterios homogéneos para evaluar la toxicidad, así como la escasa información sobre la calidad de vida y costos sanitarios asociados.

Cabe recalcar, el riesgo de sesgo obtenido, con resultados de calidad moderada mediante ambas herramientas, si bien no invalidan los resultados, exigen una interpretación prudente y la necesidad de investigaciones con menor riesgo metodológico.

En términos de aplicabilidad clínica, los resultados respaldan el uso de T-DXd como una alternativa eficaz y posiblemente preferente en escenarios donde la progresión ante T+P ya ha ocurrido, la TRO y la prolongación de SLP son atributos valiosos en el tratamiento de una enfermedad que sigue teniendo altas tasas de recaída. No obstante, su implementación requiere de una infraestructura clínica capaz de gestionar sus efectos adversos, especialmente la EPI, mediante protocolos de detección temprana y manejo especializado.

En relación con futuras investigaciones, se destaca la necesidad de ensayos clínicos controlados que comparen directamente Trastuzumab Deruxtecan con esquemas basados en Trastuzumab y Pertuzumab en diferentes líneas de tratamiento, incluyendo la enfermedad metastásica como primera línea. Estos estudios deberían incorporar variables de calidad de vida, evaluaciones económicas y biomarcadores de predicción de respuesta, además, sería relevante explorar estrategias de manejo proactivo de la toxicidad pulmonar y la utilización de T-DXd en combinación con nuevas terapias dirigidas o inmunoterapias.

Nuestros resultados determinaron que, Trastuzumab Deruxtecan ofrece ventajas significativas en eficacia frente a Trastuzumab Pertuzumab en pacientes con HER2 positivo, aunque con un perfil de seguridad que requiere consideración cuidadosa. La elección del tratamiento debe individualizarse según el estado clínico del paciente y las capacidades del sistema sanitario, y se requiere más evidencia de alta calidad para consolidar su posicionamiento terapéutico.

CONCLUSIONES

- Trastuzumab Deruxtecan ofrece una mayor eficacia clínica en aquellas pacientes que poseen cáncer de mama, de tipo HER2 positivo, especialmente en estadios avanzados de enfermedad, la mediana obtenida en cuanto a supervivencia libre de progresión varía entre los 10 a 17 meses, superando valores del esquema Trastuzumab Pertuzumab, que en general no superaban los 9 meses. También demostró tasas de respuesta objetivas superiores y una duración sostenida del beneficio, incluso en subgrupos de pacientes con metástasis cerebrales, estos resultados posicionan al T-DXd como una alternativa más eficaz en líneas de tratamiento posteriores.
- El perfil de seguridad del Trastuzumab Deruxtecan presenta a la enfermedad pulmonar intersticial como limitación relevante, con una incidencia entre el 8% y 12% en los estudios analizados, aunque la mayoría de eventos adversos (fatiga, náuseas, neutropenia) fueron de grado leve a moderado, la posibilidad de complicaciones pulmonares severas obligan a un monitoreo riguroso. Trastuzumab Pertuzumab presenta efectos adversos como diarrea, neutropenia y astenia, pero con menor riesgo respiratorio.
- Trastuzumab Deruxtecan mostró tasas de respuesta objetiva que oscilaron entre el 42.9% y el 62%, con una duración de respuesta de hasta 11.7 meses, lo que refuerza su valor clínico en pacientes previamente tratados, factores como el estado funcional, la presencia de metástasis viscerales o cerebrales, el número de líneas previas de tratamiento y el nivel de expresión HER2 influyeron en la respuesta terapéutica. Estos hallazgos subrayan la importancia de individualizar el tratamiento, considerando tanto biomarcadores como características clínicas, y orientan futuras investigaciones hacia una medicina más personalizada y eficiente.

CONFLICTO DE INTERESES

No presentamos ningún conflicto de interés durante el período de investigación de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernat-Peguera A, Trigueros M, Ferrando-Díez A, Ibáñez C, Bystrup S, Martínez-Cardús A, et al. Efficacy of CT-P6 (trastuzumab biosimilar) versus reference trastuzumab in combination with pertuzumab in HER2-positive early-stage breast cancer: Preclinical and real-life clinical data. *Breast* [Internet]. 19 de enero de 2022 [citado 14 de diciembre de 2024];62:1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8787779/>
2. Hurvitz SA, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases from the randomized DESTINY-Breast03 trial. *ESMO Open* [Internet]. mayo de 2024 [citado 14 de diciembre de 2024];9(5):102924. Disponible en: [10.1016/j.esmoop.2024.102924](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102924)
3. Rönnlund C, Sifakis EG, Schagerholm C, Yang Q, Karlsson E, Chen X, et al. Prognostic impact of HER2 biomarker levels in trastuzumab-treated early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2024 [citado 14 de diciembre de 2024];26:24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10848443/>
4. Sanz-Álvarez M, Luque M, Morales-Gallego M, Cristóbal I, Ramírez-Merino N, Rangel Y, et al. Generation and Characterization of Trastuzumab/Pertuzumab-Resistant HER2-Positive Breast Cancer Cell Lines. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 22 de diciembre de 2023 [citado 15 de noviembre de 2024];25(1):207. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10779249/>
5. Hattori M, Honma N, Nagai S, Narui K, Shigechi T, Ozaki Y, et al. Trastuzumab deruxtecan for human epidermal growth factor receptor 2-low advanced or metastatic breast cancer: recommendations from the Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)* [Internet]. 4 de marzo de 2024 [citado 15 de noviembre de 2024];31(3):335. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11045609/>
6. Liefwaard MC, van der Voort A, van Ramshorst MS, Sanders J, Vonk S, Horlings HM, et al. Blueprint molecular subtypes predict response to neoadjuvant pertuzumab in HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2023 [citado 14 de diciembre de 2024];25:71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10280902/>
7. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. [Internet]. 13 de febrero de 2020 [citado 14 de diciembre de 2024];382(7):610-21. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1914510>
8. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open* [Internet]. 11 de agosto de 2022 [citado 14 de diciembre de 2024];7(4):100553. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9375150/>

9. Bines J, Clark E, Barton C, Restuccia E, Procter M, Sonnenblick A, et al. Patient-reported function, health-related quality of life, and symptoms in APHINITY: pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive early breast cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 6 de julio de 2021 [citado 14 de diciembre de 2024];125(1):38-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8257679/>
10. Petit T, Hajjaji N, Antoine EC, Benderra MA, Gozy M, Foa C, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic or unresectable breast cancer: Real-life data from the temporary use authorization program in France. *Cancer Medicine* [Internet]. 11 de mayo de 2024 [citado 15 de noviembre de 2024];13(9):e7168. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11087844/>
11. Kabraji S, Ni J, Sammons S, Li T, Van Swearingen AED, Wang Y, et al. Preclinical and Clinical Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan in Breast Cancer Brain Metastases. *Clin Cancer Res* [Internet]. 4 de enero de 2023 [citado 14 de diciembre de 2024];29(1):174-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9811155/>
12. Shi D, Liang X, Li Y, Chen L. Cost-effectiveness of trastuzumab deruxtecan for previously treated HER2-low advanced breast cancer. *PLoS One* [Internet]. 24 de agosto de 2023 [citado 14 de diciembre de 2024];18(8):e0290507. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10449172/>
13. Page, McKenzie, Bossuyt, Boutron, Hoffmann, Mulrow, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 29 de marzo de 2021 [citado 28 de marzo de 2025];n71. Disponible en: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n71>
14. Flemyng, Moore, Boutron, Higgins, Hróbjartsson, Nejstgaard, et al. Using Risk of Bias 2 to assess results from randomised controlled trials: guidance from Cochrane. *BMJ Evid Based Med* [Internet]. agosto de 2023 [citado 27 de marzo de 2025];28(4):260-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36693715/>
15. Stang. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* [Internet]. septiembre de 2010 [citado 27 de marzo de 2025];25(9):603-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20652370/>
16. Giordano A, Kumthekar PU, Jin Q, Binboga Kurt B, Ren S, Li T, et al. A Phase II Study of Atezolizumab, Pertuzumab, and High-Dose Trastuzumab for Central Nervous System Metastases in Patients with HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1 de noviembre de 2024 [citado 14 de diciembre de 2024];30(21):4856-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11528201/>
17. de Azambuja E, Agostinetti E, Procter M, Eiger D, Pondé N, Guillaume S, et al. Cardiac safety of dual anti-HER2 blockade with pertuzumab plus trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial. *ESMO Open* [Internet].

- 19 de enero de 2023 [citado 10 de abril de 2025];8(1):100772. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10044361/>
18. Kuemmel S, Harper-Wynne C, Park YH, Franke F, Laurentiis M de, Schumacher-Wulf E, et al. heredERA Breast Cancer: a phase III, randomized, open-label study evaluating the efficacy and safety of giredestrant plus the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with previously untreated HER2-positive, estrogen receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 24 de mayo de 2024 [citado 15 de noviembre de 2024];24:641. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11127459/>
 19. Nakajima H, Harano K, Nakai T, Kusuha S, Nakao T, Funasaka C, et al. Impacts of clinicopathological factors on efficacy of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *The Breast : Official Journal of the European Society of Mastology* [Internet]. 3 de enero de 2022 [citado 15 de noviembre de 2024];61:136. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8753267/>
 20. Yamamoto Y, Iwata H, Taira N, Masuda N, Takahashi M, Yoshinami T, et al. Pertuzumab retreatment for HER2-positive advanced breast cancer: A randomized, open-label phase III study (PRECIOUS). *Cancer Science* [Internet]. 23 de julio de 2022 [citado 15 de noviembre de 2024];113(9):3169. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9459345/>
 21. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* [Internet]. 5 de junio de 2022 [citado 15 de noviembre de 2024];387(1):9. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10561652/>
 22. Krop IE, Im SA, Barrios C, Bonnefoi H, Gralow J, Toi M, et al. Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Versus Taxane Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab After Anthracycline for High-Risk Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: The Phase III KAITLIN Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de febrero de 2022 [citado 10 de abril de 2025];40(5):438-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8824393/>
 23. Fabi A, Rossi A, Caputo R, Pisegna S, Scagnoli S, Pantano F, et al. Real life outcome analysis of breast cancer brain metastases treated with Trastuzumab Deruxtecan. *npj Precis Onc* [Internet]. 22 de enero de 2025 [citado 25 de abril de 2025];9(1):22. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41698-025-00801-3>
 24. Botticelli A, Caputo R, Scagnoli S, Pisegna S, De Laurentiis M, Curigliano G, et al. Real-World Outcomes of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2+ Metastatic Breast Cancer: The DE-REAL Study. *Oncologist* [Internet]. 23 de noviembre de 2023 [citado 14 de diciembre de 2024];29(4):303-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10994255/>
 25. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nature Medicine*. [Internet] 2024 [citado 10 de

- abril de 2025];30(12):3717-27. Disponible en:
<https://www.nature.com/articles/s41591-024-03261-7>
26. Shimomura A, Takano T, Takahashi S, Sagara Y, Watanabe J, Tokunaga E, et al. Effect of Trastuzumab Deruxtecan on QT/QTc Interval and Pharmacokinetics in HER2-Positive or HER2-Low Metastatic/Unresectable Breast Cancer. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 18 de octubre de 2022 [citado 14 de diciembre de 2024];113(1):160-9. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10092050/>
 27. Arpino G, Rodríguez J de la H, Ferrero JM, Placido SD, Osborne CK, Klingbiel D, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and an Aromatase Inhibitor for HER2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer: PERTAIN Final Analysis. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 30 de enero de 2023 [citado 15 de noviembre de 2024];29(8):1468. Disponible en:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10102835/>
 28. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 25 de junio de 2025];32(12):1475-95. Disponible en:
https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534%2821%2904498-7/fulltext?utm_source=chatgpt.com
 29. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. julio de 2024;22(5):331-57. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39019058/>

GLOSARIO

Anticuerpo monoclonal: Proteína diseñada para reconocer y unirse de forma específica a un antígeno determinado, utilizada en terapias dirigidas contra el cáncer.

Cáncer de mama HER2 positivo: Subtipo de cáncer de mama caracterizado por la sobreexpresión o amplificación del receptor HER2, asociado con mayor proliferación tumoral y agresividad.

Cardiotoxicidad: Alteración o daño de la función cardíaca relacionado con determinados tratamientos antineoplásicos.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI): Alteración inflamatoria o fibrótica del tejido intersticial pulmonar, considerada un evento adverso relevante asociado al Trastuzumab Deruxtecan.

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, proteína implicada en el crecimiento y proliferación celular que puede encontrarse sobreexpresada en ciertos tipos de cáncer de mama.

Pertuzumab: Anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor HER2, utilizado generalmente en combinación con Trastuzumab y otros tratamientos.

Supervivencia global (SG): Tiempo transcurrido desde un punto definido del estudio hasta la muerte del paciente por cualquier causa.

Supervivencia libre de progresión (SLP): Tiempo durante el cual el paciente permanece vivo sin presentar progresión de la enfermedad.

Tasa de respuesta objetiva (TRO): Proporción de pacientes que presentan una respuesta completa o parcial al tratamiento de acuerdo con criterios establecidos.

Trastuzumab: Anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor HER2 empleado en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo.

Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd): Conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra HER2, compuesto por Trastuzumab unido a un agente citotóxico inhibidor de la topoisomerasa I.

Trastuzumab Pertuzumab (T+P): Esquema terapéutico combinado de dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra diferentes regiones del receptor HER2.

ANEXOS

Anexo 1. [Base de datos con las características de los estudios incluidos y excluidos](#)

Anexo 2. [Plantilla para evaluación de riesgo de sesgo Rob-2](#)

Anexo 3. [Plantilla para evaluación de riesgo de sesgo Newcastle-Ottawa](#)

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Joseph Alexander Merchán Arica portador de la cédula de ciudadanía N° 0750241622 y Jean Pierre Padilla Balarezo portador de la cédula de ciudadanía N° 0105813679. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “Eficacia y Seguridad Del Trastuzumab Deruxtecan Versus Trastuzumab Pertuzumab En Pacientes Con Cáncer De Mama Her2 Positivo. Revisión Sistemática” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 1 de Septiembre de 2026

F:

Joseph Alexander Merchán Arica

C.I. 0750241622

F:

Jean Pierre Padilla Balarezo

C.I. 0105813679