



ORIGINAL

## Cardiotoxicidad asociada a trastuzumab en la práctica clínica asistencial

C. Vicente\*, N. Serrano, M.J. Agustín, V. Alonso, P. Palomo y R. Huarte

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 17 de septiembre de 2008; aceptado el 15 de abril de 2009

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama  
HER-2;  
Cardiotoxicidad;  
Trastuzumab;  
Efectos adversos

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la incidencia de cardiotoxicidad asociada al tratamiento con trastuzumab en la práctica clínica asistencial, describiendo sus características, su manejo y los factores de riesgo asociados.

**Método:** Estudio observacional retrospectivo que incluyó a pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo en tratamiento con trastuzumab durante el primer trimestre de 2007 en un hospital de tercer nivel. Se realizó un seguimiento desde el inicio del tratamiento hasta finales de marzo de 2008. Las fuentes de datos utilizadas fueron el programa informático de oncología del servicio de farmacia, Oncowin®, y la historia clínica del paciente. Se recogieron variables relacionadas con las características basales del paciente, con el tratamiento y con la seguridad.

**Resultados:** Se incluyó a 61 pacientes en el estudio; 19 (32,8%) mujeres presentaron cardiotoxicidad, que supuso el segundo efecto adverso atribuido el tratamiento en frecuencia. La mediana de tiempo de aparición de la toxicidad fue de 7 meses, con un descenso medio de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de  $15,6 \pm 9,1$  puntos. En el 63,2% fue sintomática, la manifestación más frecuente fue la disnea de esfuerzo y hubo un único caso de fallo cardíaco congestivo. La cardiotoxicidad supuso la suspensión del tratamiento en el 22,9% del total de pacientes, y fue de forma definitiva en 7 de las 14 pacientes que interrumpieron el tratamiento. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los posibles factores de riesgo.

**Conclusiones:** La incidencia de cardiotoxicidad en la práctica clínica asistencial se muestra mucho más elevada que la esperada. Su importante implicación clínica y el uso creciente de trastuzumab hacen que suponga un nuevo reto para el tratamiento óptimo del cáncer de mama HER-2 positivo.

© 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Resultados preliminares aceptados como comunicación formato póster en el 53 Congreso Nacional de SEFH Valencia 2008 (n.º registro 556).

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cvicente@salud.aragon.es (C. Vicente).

**KEYWORDS**

HER2-breast cancer;  
Cardiotoxicity;  
Trastuzumab;  
Adverse effects

**Cardiotoxicity associated with trastuzumab in normal clinical practice****Abstract**

**Objective:** To evaluate the incidence of cardiotoxicity associated with treatment with trastuzumab in clinical practice by describing its characteristics, progress and associated risk factors.

**Methods:** Retrospective observational study of patients with HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab in the first quarter of 2007 in a tertiary hospital. Follow-up was performed from start of treatment until the end of March 2008. The data sources used were the oncological computer program Oncowin® from the pharmacy department and the patient clinical history. We gathered variables related to patient baseline characteristics, treatment and safety.

**Results:** The study included 61 patients. 19 women (32.8%) presented cardiotoxicity, which was the second most common adverse effect of those frequently attributed to the treatment. The average time for toxicity to appear was 7 months, with an average FEV1 decrease of  $15.6 \pm 9.1$  points. In 63.2% of the patients it was symptomatic, and its most frequent manifestation was stress-induced dyspnoea, with a single case of congestive heart failure. Cardiotoxicity led to suspension of treatment in 22.9% of the total patients, which was definitive for 7 out of the 14 patients who interrupted the treatment. No statistically significant differences were found for the possible risk factors.

**Conclusions:** The incidence of cardiotoxicity in clinical practice is much higher than expected. The important clinical implication of this information and the increasing use of trastuzumab mean that there is a new challenge for the optimal treatment of HER2-positive breast cancer.

© 2008 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La aparición de trastuzumab supuso una revolución en el tratamiento del cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2, que representa en torno al 15-25% de los casos y que hasta entonces tenía un mal pronóstico<sup>1,3</sup>. Actualmente su uso está aprobado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico que sobreexpresa HER-2, en monoterapia o en combinación con taxanos o inhibidores de la aromatasas, y como tratamiento adyuvante en cáncer de mama temprano HER-2 tras cirugía, quimioterapia o radioterapia<sup>4</sup>. El tratamiento generalmente es bien tolerado, con una baja incidencia de efectos adversos<sup>5</sup>; el más relevante de ellos es la cardiotoxicidad, que se manifiesta en un 2,6-4,5% de las pacientes tratadas en monoterapia, en un 27% en las que se combina con antraciclinas y en un 13% combinado con paclitaxel<sup>6,7</sup>. Puede manifestarse como descensos asintomáticos de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) o de forma sintomática como fallo cardíaco congestivo (FCC) que puede llevar a la muerte<sup>1</sup>.

La fisiopatología de la disfunción cardíaca asociada a trastuzumab no está clara<sup>8</sup>. Una mayor edad y el uso concomitante de antraciclinas parecen ser factores predictivos significativos de disfunción cardíaca. Diferentes estudios han sugerido como factores de riesgo asociados a toxicidad cardíaca la FEVI basal, la exposición previa a antraciclinas y el tiempo desde la última administración, radioterapia previa en la pared torácica y disfunción cardíaca preexistente. La cardiotoxicidad asociada a trastuzumab no está relacionada con la dosis y es reversible en la mayoría de los casos, respondiendo a la retirada del fármaco y/o a tratamiento estándar para el FCC, que incluye bloqueadores  $\beta$ , diuréticos

y glucósidos cardiotónicos<sup>5</sup>. Datos recientes fijan en torno al 80% a los pacientes que pueden experimentar una mejoría sintomática con dicho tratamiento<sup>9</sup>.

El uso de trastuzumab en la práctica clínica asistencial ha puesto de manifiesto la percepción de una incidencia de cardiotoxicidad superior a la esperada según los datos de los ensayos clínicos (EC). En agosto de 2006 aparecieron las primeras alertas en la prensa americana que hacían referencia a la mayor proporción de daño cardíaco en pacientes con cáncer de mama metastásico<sup>10</sup>. Debido a la importancia del papel de trastuzumab en la terapéutica actual del tratamiento del cáncer de mama HER-2 positivo y a la relevancia clínica de dicha toxicidad, que puede condicionar la continuación del tratamiento y, por tanto, afectar a la evolución y al pronóstico de las pacientes, una valoración del perfil de toxicidad del tratamiento con trastuzumab en nuestro medio nos ayudaría a poder llevar a cabo un uso más racional de esta terapia antineoplásica, maximizando su efectividad y minimizando su toxicidad.

El objetivo de este estudio es evaluar la incidencia de cardiotoxicidad asociada al tratamiento con trastuzumab en la práctica clínica asistencial, describiendo sus características, su manejo y los posibles factores de riesgo asociados.

**Método**

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyó a todas las mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo, en tratamiento con trastuzumab durante el primer trimestre del año 2007 en el servicio de oncología médica de un hospital de tercer nivel, excluyendo a aquellas que comenzaron

**Tabla 1** Características de las pacientes incluidas en el estudio (n = 61)

Relacionadas con la enfermedad	Relacionadas con el tratamiento
Grado de diferenciación celular tumoral G1: 5,4% G2: 51,8% G3: 42,8%	Estadio tumoral al inicio tratamiento con trastuzumab I: 26,2% IIIa: 9,8% IIa: 18% IIIb: 4,9% IIb: 8,2% IV: 32,8%
Grado de sobreexpresión HER-2 por inmunohistoquímica Doble positivo: 26,2% Triple positivo: 73,8%	Edad inicio tratamiento con trastuzumab Media $\pm$ DE (años): 57,8 $\pm$ 11,2 Valor mínimo-máximo: 31-84
Receptores hormonales Positivos: 65,6% Negativos: 34,4%	FEVI basal Media $\pm$ DE (%): 63,0 $\pm$ 8,0 Valor mínimo-máximo: 48-78
Afectación ganglionar Positivos: 58,3% Negativos: 41,7%	Hormonoterapia Sí: 70,5% No: 29,5%
Estado menopáusico Premenopáusica: 32,8% Postmenopáusica: 67,2%	Radioterapia Sí: 86,9% No: 13,1%

DE: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

el tratamiento con trastuzumab en el marco de un ensayo clínico neoadyuvante (ya que se pretende valorar la cardiotoxicidad en pacientes no seleccionadas previamente y según las indicaciones aprobadas en ficha técnica) y las que no se pudo acceder a su historia clínica o no se dispuso de datos sobre su historia oncológica. A cada paciente se le realizó un seguimiento desde el inicio del tratamiento con trastuzumab hasta el 31 de marzo de 2008. Los pacientes se seleccionaron a partir de la base de datos informatizada del área de oncología del servicio de farmacia, OncoWin®. Los datos clínicos, de evolución y seguridad del tratamiento en cada paciente se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas correspondientes. Se recogieron las variables relacionadas con las características basales de la paciente (edad, estadio tumoral y estado menopáusico al inicio del tratamiento, grado de diferenciación tumoral, afectación ganglionar, receptores hormonales y grado de positividad HER-2), con el tratamiento (duración, uso en monoterapia o en combinación, antraciclinas previas y tiempo desde la última dosis, si procede, radioterapia, hormonoterapia y tratamiento concomitante con taxanos) y con la seguridad (evolución de la FEVI, toxicidad cardíaca sintomática o no, tiempo al que se produce, actuación frente a la misma y evolución). Se recogió la FEVI previa al inicio de trastuzumab y una vez comenzado el tratamiento se determinó trimestralmente durante el primer año de terapia, para pasar a ser anual el resto del tiempo. También se estudió la influencia de diversos factores considerados predisponentes en la incidencia de toxicidad cardíaca, como son: edad al inicio del tratamiento, enfermedad cardíaca previa, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, obesidad e hipotiroidismo.

La información se recogió en una base de datos en formato Excel y se analizó con el programa estadístico SPSS, versión 12.0. Se realizó un análisis de regresión logística para analizar qué variables influyen en el hecho de que un paciente presente toxicidad cardíaca o no.

## Resultados

De las 89 pacientes tratadas en el período de estudio, se excluyó a 13 por no poder acceder a su historia clínica y a 15 por haber iniciado trastuzumab en neoadyuvancia dentro de un ensayo clínico; se presentan los datos de 61 pacientes. Las características basales de las pacientes se detallan en la tabla 1. Cabe mencionar que, previamente al inicio del tratamiento con trastuzumab, el 14,7% de las pacientes presentaba hipertensión arterial y un 8,2%, enfermedad cardíaca.

De las pacientes estudiadas, el 65,6% (40 casos) iniciaron el tratamiento con trastuzumab en adyuvancia tras la cirugía y el 34,4% (21 casos) restante lo iniciaron como tratamiento de la enfermedad metastásica. La mediana de tiempo en tratamiento con trastuzumab fue de 11,9 meses, con un rango de tiempo de 2 a 113 meses. Al final del seguimiento, 12 pacientes continúan en tratamiento con trastuzumab, que se utiliza en 11 de ellas en estadio metastásico. De las 49 mujeres que ya no continuaban en tratamiento al final del estudio, en 31 casos se suspendió porque habían completado el año de tratamiento en adyuvancia, en 8 pacientes se abandonó por progresión de la enfermedad y en el resto, por efectos adversos.

En el 49,2% de las pacientes se utilizó trastuzumab en monoterapia, en el 45,9% se alternó un período de monoterapia con otro en combinación, principalmente con taxanos, y en segundo lugar con vinorelbina, y en el resto se utilizó siempre asociado a otros fármacos (capecitabina, gemcitabina o doxorubicina liposomal).

Experimentaron algún efecto adverso 49 (80,3%) pacientes; el más frecuente fue el aumento de las infecciones del tracto respiratorio medio-alto. La cardiotoxicidad ocupa el segundo lugar en el orden de frecuencia. Los efectos adversos más frecuentes se detallan en la figura 1. Una paciente suspendió el tratamiento con trastuzumab debido a un efec-

to adverso diferente de la toxicidad cardíaca; se trataba de un cuadro pseudogripal intenso, con cefalea, febrícula, artromialgias y faringitis, que cedió tras la suspensión del tratamiento y que volvió a aparecer cuando se reinició, lo que supuso la suspensión definitiva de trastuzumab.

Se definió cardiotoxicidad como un descenso de la FEVI por debajo de los valores normales (50%), o un descenso absoluto > 10 puntos desde el valor basal. Según estos criterios, un 32,8% de las pacientes (19 mujeres) presentaron toxicidad cardíaca. El número de pacientes que cumplía cada uno de estos criterios se detalla en la tabla 2, junto con los pacientes que experimentaron un descenso  $\geq 15$  puntos desde el valor basal. La mediana de tiempo en la que se produjo la aparición de la toxicidad cardíaca fue de 7 meses desde el inicio del tratamiento (rango 4-78). El descenso medio de la FEVI en las pacientes con cardiotoxicidad fue de  $15,6 \pm 9,1$  puntos desde el nivel basal (rango 4-37).

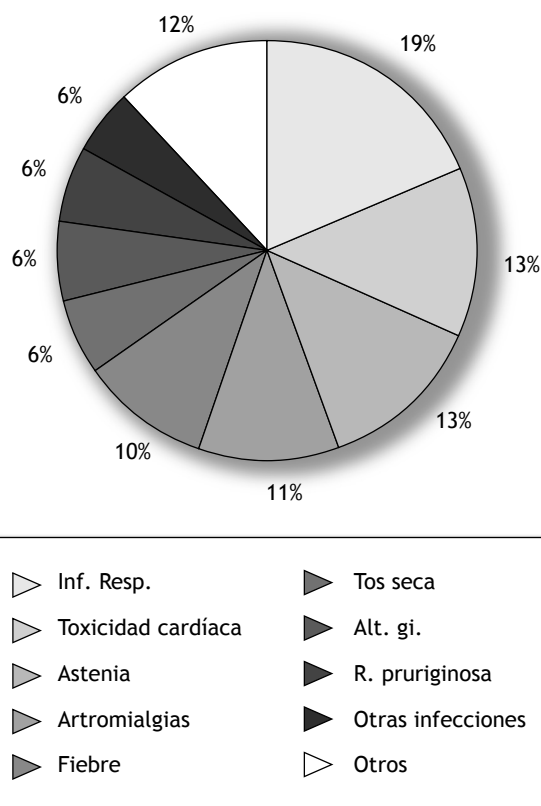
En el 63,2% (12 casos) de las pacientes con toxicidad cardíaca ésta fue sintomática, mientras que en el 36,8% restante (7 casos) se produjeron descensos asintomáticos de la FEVI. El síntoma más frecuentemente manifestado fue la disnea de esfuerzo. Se dio un caso de FCC y no se produjo ninguna muerte por cardiotoxicidad (tabla 3).

De las 19 pacientes que presentaron cardiotoxicidad, ésta supuso la suspensión del tratamiento en 14 de ellos (73,7%), que constituyeron el 22,9% de los casos respecto al total de pacientes. Se reinició tras la normalización de parámetros en 7 de ellas, mientras que en las 7 restantes se suspendió de forma definitiva, acompañándose en 3 casos de tratamiento farmacológico para la insuficiencia cardíaca.

En las pacientes estudiadas se observó que de las 14 que presentaron un descenso de la FEVI por debajo del 50%, sólo en 4 no se produjo una mejoría de la cardiotoxicidad y se mantuvieron los valores de la FEVI por debajo de lo normal e incluso alcanzando valores muy reducidos, llegando al 28%. En las 5 pacientes que experimentaron un descenso significativo de la FEVI desde su nivel basal, pero dentro de los rangos de normalidad, los valores volvieron a los habituales en un período relativamente corto, lo que supuso la suspensión del tratamiento con trastuzumab en 3 de ellas, en una de forma definitiva.

El 26,3% de las pacientes que utilizaron trastuzumab en advuancia presentaron cardiotoxicidad frente al 45,0% de las que fueron tratadas en enfermedad metastásica, si bien no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,15$ ;  $\chi^2$ ).

Al analizar por separado la influencia de factores predisponentes para presentar disfunción cardíaca y la aparición de cardiotoxicidad, no se halló significación estadística para hipercolesterolemia, la enfermedad cardíaca previa, la hi-



**Figura 1** Efectos adversos atribuidos al tratamiento con trastuzumab. Alt. gi.: alteraciones gastrointestinales, como diarrea y estreñimiento; otros: incluyen reacción a la infusión, dispepsia, somnolencia, cefalea, síndrome pseudogripal y alteraciones de las uñas; Inf. Resp.: infección del tracto respiratorio medio-alto; R. pruriginosa: reacción cutánea pruriginosa.

perensión arterial y la obesidad. Se observó una tendencia a presentar mayor edad al inicio del tratamiento en el grupo de pacientes con toxicidad ( $58,2 \pm 12,0$  años frente a  $54,4 \pm 11,4$  años), aunque tampoco fue significativo ( $p = 0,255$  en la prueba de la *t* de Student). Del conjunto de pacientes, 10 tenían hipotiroidismo y de ellas la mitad (5) desarrollaron disfunción cardíaca ( $p = 0,202$  en la prueba de la  $\chi^2$ ).

Casi las tres cuartas partes de las pacientes afectadas de cardiotoxicidad (14/19) habían recibido tratamiento previo con antraciclinas, si bien no supuso significación estadística ( $p = 0,366$  en  $\chi^2$ ), al igual que tampoco se observaron diferencias en cuanto a la dosis acumulada ( $p = 0,9$  en la prueba de la *U* de Mann-Whitney) y al tiempo transcurrido desde la

**Tabla 2** Características de la disminución de la FEVI en las pacientes con toxicidad cardíaca (n = 19)

Criterios de cardiotoxicidad	N.º pacientes	Pacientes con cardiotoxicidad (%)	% del total de pacientes
Descenso de FEVI < 50%	15	78,9	24,6
Descenso de FEVI $\geq 10$ puntos desde basal	14	73,7	23,0
Descenso de FEVI $\geq 15$ puntos desde basal	10	52,6	16,4

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**Tabla 3** Síntomas de toxicidad cardíaca manifestados por las pacientes del estudio

Síntomas	N.º pacientes (%)
Disnea	9 (47,4)
Disnea de esfuerzo	8 (42,1)
Edemas en EEII	4 (21,1)
Derrame pleural	2 (10,5)
Derrame pericárdico	2 (10,5)
Disnea en reposo	1 (5,3)
Hipertensión pulmonar	1 (5,3)
Taquicardia	1 (5,3)
Episodio presincojal	1 (5,3)
Fallo cardíaco congestivo	1 (5,3)

EEII: extremidades inferiores.

última administración de éstas y el inicio del tratamiento con trastuzumab ( $p = 0,588$  en la prueba de la U de Mann-Whitney). Más de la mitad de las pacientes con cardiotoxicidad (13/19) habían estado en tratamiento previo con taxanos o los recibían concomitantemente junto con trastuzumab, aunque no se encontró significación estadística ( $p = 0,301$  para la prueba de la  $\chi^2$ ).

El tratamiento con radioterapia tampoco se asoció de forma significativa a una mayor incidencia de cardiotoxicidad, si bien el 57,9% de las pacientes afectadas (11/19) habían sido tratadas con radioterapia, ya fuera previa o junto a trastuzumab ( $p = 0,647$  en la  $\chi^2$ ).

En el análisis de regresión logística, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para ninguna de las *odds ratio* de las distintas variables analizadas (edad, enfermedad cardíaca previa, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad, hipotiroidismo, radioterapia, antraciclina previas y tratamiento concomitante con taxanos).

## Discusión

Trastuzumab representa el fármaco estándar para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama que sobreexpresa HER-2. En nuestro estudio, en casi la mitad de los casos se utilizó en adyuvancia como monoterapia, y se reservó su uso en combinación con otros fármacos para el cáncer metastásico.

La mayoría de las pacientes experimentaron algún efecto adverso asociado a trastuzumab, pero si excluimos la cardiotoxicidad, que fue el segundo efecto adverso en frecuencia, el resto fue de carácter moderado y sólo hubo que suspender el tratamiento en una paciente. La cardiotoxicidad fue descrita inicialmente en mujeres con cáncer de mama metastásico, con unas tasas de incidencia superiores cuando se administraba junto con antraciclina<sup>7</sup>. A partir de estos datos se desaconsejó la utilización concomitante de antraciclina y trastuzumab debido al mayor riesgo de presentar toxicidad cardíaca. Posteriormente, en varios EC en adyuvancia se obtuvieron unas tasas de FCC inferiores al 4%, que se consideraron aceptables<sup>6,11</sup>. Sin embargo, la incidencia de cardiotoxicidad entre la población de mujeres tratadas fuera de un EC no se conoce. Es habitual encontrar

referencias que aluden a la diferencia entre pacientes seleccionados en los EC y los tratados en la práctica clínica asistencial y que pueden ser importantes a la hora de condicionar determinados tratamientos. En el ensayo HERA uno de los motivos de exclusión de pacientes era la presencia de hipertensión arterial o enfermedad cardíaca previa. En nuestro estudio, hubo pacientes que presentaban enfermedad cardíaca y/o hipertensión arterial previa al inicio de la terapia y, sin embargo, fueron tratadas con trastuzumab; a pesar de ello, no se hallaron diferencias significativas en la aparición de cardiotoxicidad en esas pacientes. La incidencia de cardiotoxicidad en nuestro estudio fue muy elevada (32,8%) si la comparamos con la obtenida en los EC en adyuvancia<sup>6</sup>. En el estudio HERA<sup>12</sup> el porcentaje de pacientes con al menos un descenso significativo de la FEVI, definido como disminución de 10 puntos o más desde el basal y hasta menos del 50%, es del 7,4% en el brazo con trastuzumab<sup>11</sup>. En un estudio de seguimiento en la práctica clínica habitual, de al menos un año, en pacientes con cáncer de mama metastásico la incidencia global de disfunción cardíaca es del 28%, mucho más próxima a la obtenida en nuestro estudio<sup>13</sup>.

Más de la mitad de las pacientes presentaron toxicidad cardíaca sintomática, con síntomas de carácter moderado, la mayoría de ellos disnea de moderados esfuerzos y edemas de las extremidades inferiores. El porcentaje de pacientes sintomáticas fue mucho mayor que el obtenido en los distintos EC<sup>6,11</sup>, pero en su mayoría no se trató de casos graves; los eventos más destacables fueron un episodio presincojal, dos derrames pleurales, un caso de hipertensión pulmonar, varios casos de derrame pericárdico y un único caso de FCC, atribuidos todos ellos al tratamiento. El descenso de la FEVI por debajo de los límites de la normalidad afectó a un porcentaje considerable de los pacientes (más del 20%), si bien en algunos casos fueron descensos asintomáticos y sin relevancia clínica.

En nuestro estudio, el 22,9% de las pacientes incluidas tuvieron que suspender el tratamiento con trastuzumab, temporal o definitivamente, debido a la cardiotoxicidad. En el estudio de McArthur y Chia<sup>14</sup> la tasa de suspensión del tratamiento por disfunción cardíaca es del 21,6%, muy superior a la documentada en el ensayo clínico HERA<sup>15</sup> y más cercana a la obtenida en nuestras pacientes. Sin embargo, en ese mismo estudio la mayoría de los pacientes que suspendieron la terapia pudieron reiniciarla tras la recuperación de la función cardíaca, mientras que en nuestro estudio la mitad de las pacientes que interrumpieron el tratamiento lo hicieron de forma definitiva. Hubo un 8,2% de las pacientes (5 casos) en las que se produjeron descensos asintomáticos de la FEVI de 10 puntos o más desde el nivel basal dentro de los rangos de normalidad y en las que no se suspendió el tratamiento por la ausencia de repercusión clínica y por la recuperación que experimentaron en las evaluaciones posteriores. De los resultados obtenidos se puede extraer una aparente reversibilidad de la toxicidad cardíaca inducida por trastuzumab, ya que sólo 4 pacientes no experimentaron una mejoría y continuaron con FEVI bajas. Esto coincide con lo que se conoce hasta el día de hoy acerca de las características de la cardiotoxicidad mediada por trastuzumab, a partir de los resultados de numerosos estudios<sup>9,16,17</sup>.

En la bibliografía se han identificado distintos factores que se asocian a un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad durante el tratamiento con trastuzumab. Los mejor

conocidos como factores de riesgo independientes son una mayor edad y la exposición previa a antraciclinas<sup>18</sup>. En nuestro caso, las pacientes que experimentaron toxicidad tenían una edad media ligeramente mayor que las que no la presentaron, pero no fueron diferencias estadísticamente significativas. Algo parecido ocurre con el uso previo de antraciclinas; no se halló una incidencia mayor de cardiotoxicidad a una dosis mayor acumulada. Otros factores de riesgo cardiovascular, como pueden ser hipertensión, enfermedad cardíaca previa, hipercolesterolemia y obesidad, también se describen en la bibliografía como factores predisponentes a desarrollar cardiotoxicidad mediada por trastuzumab, pero en nuestro estudio, probablemente debido al escaso tamaño muestral, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas<sup>11,18,19</sup>.

Al igual que en el ensayo HERA<sup>12</sup> y en el NCCTG N9831<sup>20</sup>, la radioterapia previa o concomitante no aumentó la incidencia de disfunción cardíaca en nuestro estudio; sin embargo, y tal como indica la bibliografía, se sugiere precaución y un estrecho seguimiento porque no se conocen las posibles consecuencias<sup>18</sup>. Además, en el estudio HERA se observó una tendencia a una mayor incidencia de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama no metastásico, lo que no se observa en nuestro estudio<sup>11</sup>.

Como limitaciones a este estudio cabe mencionar que incluye un bajo número de pacientes, lo que le impide tener potencia para poder obtener resultados significativos. De igual modo, el tiempo de seguimiento de las pacientes es muy variado y no muy largo, lo que limita poder conocer las consecuencias del tratamiento con trastuzumab a largo plazo. También es importante considerar que la comparación de la seguridad cardíaca entre pacientes tratadas fuera de EC es complicada, ya que las pacientes que reciben trastuzumab en la práctica asistencial no son comparables con las seleccionadas en los EC, donde los criterios de inclusión son muy estrictos. Además, los criterios por los que se define la cardiotoxicidad varían entre estudios, lo que limita su comparabilidad. Por esto sería necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes y durante más tiempo para obtener respuestas más fiables en referencia a la tolerabilidad cardíaca a largo plazo y sus consecuencias en la práctica clínica asistencial.

A pesar de estas limitaciones, los resultados obtenidos coinciden con lo publicado, en el sentido de que la cardiotoxicidad por trastuzumab en la práctica clínica asistencial es más frecuente que lo estimado en los EC. La detección cada vez más temprana del cáncer de mama y el uso creciente de trastuzumab en pacientes con sobreexpresión HER-2, debido a los buenos resultados en eficacia que muestran los EC, hacen que el inicio del tratamiento sea anterior. El uso mayoritario en adyuvancia y la posible aplicabilidad en neoadyuvancia, a raíz de los EC que están en marcha, hacen que la implicación clínica de la toxicidad cardíaca que puedan desarrollar estas pacientes sea mayor que en las metastásicas, porque presentan mayor expectativa de vida, y en las que la morbimortalidad se vería muy incrementada. Todo esto nos lleva a plantearnos la amplitud del problema que supone la cardiotoxicidad inducida por trastuzumab y cómo podríamos manejarla. Una adecuada monitorización de las pacientes en tratamiento con el anticuerpo monoclonal y el establecimiento de parámetros de alerta en el seguimiento de éstas servirían para fomentar un uso seguro de trastuzu-

ma, en el que el riesgo de toxicidad cardíaca no supere al posible beneficio clínico.

## Bibliografía

1. Yavas O, Yazici M, Eren O, Oyan B. The acute effect of trastuzumab infusion on ECG parameters in metastatic breast cancer patients. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:556-8.
2. Lin A, Rugo HS. The role of trastuzumab in early stage breast cancer: current data and treatment recommendations. *Curr Treat Options Oncol*. 2007;8:47-60.
3. Engel RH, Kaklamani VG. HER2-positive breast cancer: current and future treatment strategies. *Drugs*. 2007;67:1329-41.
4. Herceptin® (trastuzumab). Ficha técnica. Madrid: Roche Farma; 2005.
5. Hudis CA. Trastuzumab —mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007;357:39-51.
6. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. 2007;7:153.
7. McKeage K, Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs*. 2002;62:209-43.
8. Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Benjamin RS. Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab (Herceptin): primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artefact? *Semin Oncol*. 1999;26:96-101.
9. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Basir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23: 7685-96.
10. National Library for Health-News & RSS Article. Long-term herceptin use poses "acceptable" cardiac risk. [Accedido 13 Ene 2008]. Disponible en: <http://www.library.nhs.uk/rss/newsAndRssArticle.aspx>
11. 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.
12. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al, for the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72.
13. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: The MD Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol*. 2006;24:4107-15.
14. McArthur HL, Chia S. Cardiotoxicity of trastuzumab in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007;357:94-5.
15. Montemurro F, Redana S, Valabrega G, Martinello R, Aglietta M, Palmiero R. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the Herceptin Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2008;26:2052-3.
16. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol*. 2007;25:3525-33.
17. Ewer M, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23:7820-6.
18. Sengupta PP, Northfelt DW, Gentile F, Zamorano JL, Khandheria BK. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: heart failure at the crossroads. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:197-203.
19. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol*. 2004;22:322-9.
20. Romond EH, Perez EA, Bryant J. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-84.