

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 8, SUPL. 3, 2009

ISSN: 1665-9201

**Guías para la prevención de la cardiotoxicidad  
en oncología y hematología**

VOLUMEN 8, SUPL. 3, 2009

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.



**SM<sub>e</sub>O**

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología  
Volumen 8, Suplemento 3, 2009

Editora en jefe

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

Jefe de Oncología Clínica, Centro Médico "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D.F.

Coeditor

Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo  
Instituto Nacional de Cancerología

Coordinador de proyecto

Dr. Sergio Gallegos Castorena



#### Mesa directiva 2008-2009

**Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos**  
Presidente

**Dr. Rogelio Martínez Macías**  
Vicepresidente

**Dra. Ana Myryam Silva Uribe**  
Secretaría

**Dra. Patricia Cortés Esteban**  
Tesorera

#### Vocales

Dr. Adolfo Fuentes Albuo

Dra. Sandra Sánchez Félix

Dr. Gregorio Quintero Beuló

#### Coordinador de capítulos

Dr. Daniel Capdeville García

#### Consejeros

Dr. Rolando Ocampo Le Royal

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

#### Asistente editorial:

Marisela Melchor Melchor



ELSEVIER

#### Editado por:

Masson Doyma México, S.A.  
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,  
Col. Actipan, C.P. 03230,  
Del. Benito Juárez, México D.F.  
Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

Alejandro González Peña

Director Editorial:

Mario A. Rodríguez León

Septiembre 2009, Vol. 8, Supl. 3

#### Editores asociados

**DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL**

Consejero de la Sociedad Mexicana de Oncología

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS**

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos  
y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

**DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

**DRA. AURORA MEDINA SANSÓN**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

**DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT**

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

**DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA**

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

**DR. RAMIRO JESÚS SANDOVAL**

Secretario de Servicios a la Comunidad UNAM.

**DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE**

Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte  
de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

**DR. GILBERTO SOLORZA LUNA**

Ex-Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

#### Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06760

Tel. 55 74 14 54 / Fax 55 84 12 73

[smeo@prodigy.net.mx](mailto:smeo@prodigy.net.mx)

[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

Dirigida a: Especialistas en oncología

y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

Suscripción: \$ 1,000.00

Registro Núm.: 04-2003-090317145700102

Periodicidad: Seis números al año

La SMEO no garantiza, ni directa ni indirectamente,  
la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o  
servicios descritos en los anuncios u otro material  
de carácter comercial contenido en este número.

#### Comité editorial

**DR. HUMBERTO BAUTISTA RODRÍGUEZ**  
Psicooncología

**DR. MARIO CUELLAR HUBBE**  
Sarcomas, partes blandas y óseas

**DRA. MA. ELENA CRUZ RAMOS**  
Prótesis maxilofacial

**DR. JOSÉ HÉCTOR REYNALDO ARIAS CEBALLOS**  
Tumores de cabeza y cuello

**DR. JAIME BERUMEN**  
Biología molecular

**DR. JOSÉ MORALES GÓMEZ**  
Tumores de tórax y mediastino

**DR. JUAN MANUEL RUIZ MOLINA**  
Tumores de colon, recto y ano

**DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ**  
Piel y melanoma

**DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO**  
Coordinador Comité Científico

**DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES**  
Colposcopia

**DRA. ROCÍO DEL SOCORRO CÁRDENAS CARDOS**  
Oncología pediátrica

**DR. EFRÁÍN SALAS GONZÁLEZ**  
Tumores mamarios

**DR. JORGE MARTÍNEZ CEDILLO**  
Oncología médica

**DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA CALVO**  
Linfomas

**DR. ODILON FÉLIX QUIJANO CASTRO**  
Tumores ginecológicos

**DR. ADRIÁN CRAVIOTO VILLANUEVA**  
Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

**DRA. ARGELIA LARA**  
Cuidados Paliativos

**DR. NARCISO HERNÁNDEZ TORIZ**  
Tumores urológicos

**DR. CUAUHTEMOC DE LA PEÑA HINOJOSA**  
Radioterapia

**DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE**  
Página WEB

**DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN**  
Tumores neuroendocrinos

**DR. ADOLFO FUENTES ALBUO**  
Sociedades internacionales: ASCO, SLACOM Y FLASCA

**DR. HÉCTOR GURROLA MACHUCA**  
Coordinador residentes

**DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD**  
Relación con universidades

**DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ**  
Boletín

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## ● Contents

<i>Introduction</i>	<b>1</b>
Sergio Gallegos Castorena	
<i>Mechanisms of cardiotoxicity induced by chemotherapy</i>	<b>3</b>
Rocío Cárdenas Cardós	
<i>Cardiotoxicity of molecular targeted therapies</i>	<b>8</b>
Fernando Aldaco Sarvide	
<i>Strategies of cardioprotection; is effectiveness of chemotherapy affected?</i>	<b>13</b>
Alberto Serrano Olvera	
<i>Cardioprotection with Dexrazoxane</i>	<b>20</b>
Augusto Pereira González	
<i>Keeping a healthy heart during chemotherapy</i>	<b>28</b>
Alejandra Meaney, Eduardo Meaney, Guillermo Ceballos	
<i>Cardioprotective strategies in pediatric oncohematology</i>	<b>35</b>
Sergio Gallegos Castorena	
<i>Cardioprotective strategies in adults' oncology</i>	<b>40</b>
Flavia Morales Vásquez	
<i>Cardioprotective strategies in radiotherapy</i>	<b>53</b>
María Adela Poitevin Chacón	
<i>Cardioprotection in adult hematology patients</i>	<b>57</b>
Luz del Carmen Tarín Arzaga	

## ● Contenido

Introducción	<b>1</b>
<i>Sergio Gallegos Castorena</i>	
Mecanismos de cardiotoxicidad de la quimioterapia	<b>3</b>
<i>Rocío Cárdenas Cardós</i>	
Cardiotoxicidad de terapias moleculares blanco	<b>8</b>
<i>Fernando Aldaco Sarvide</i>	
Estrategias de cardioprotección; ¿mantienen la efectividad de la quimioterapia?	<b>13</b>
<i>Alberto Serrano Olvera</i>	
Cardioprotección con Dexrazoxane	<b>20</b>
<i>Augusto Pereira González</i>	
Un corazón sano durante la quimioterapia	<b>28</b>
<i>Alejandra Meaney, Eduardo Meaney, Guillermo Ceballos</i>	
Estrategias de cardioprotección en oncohematología pediátrica	<b>35</b>
<i>Sergio Gallegos Castorena</i>	
Estrategias de cardioprotección en oncología de adultos	<b>40</b>
<i>Flavia Morales Vásquez</i>	
Estrategias de cardioprotección en radioterapia	<b>53</b>
<i>María Adela Poitevin Chacón</i>	
Cardioprotección en hematología del adulto	<b>57</b>
<i>Luz del Carmen Tarín Arzaga</i>	

## Contenido

<i>Preventive strategies of cardiotoxicity</i>	<b>60</b>	Estrategias de prevención de cardiotoxicidad	<b>60</b>
Eduardo Meaney, Alejandra Meaney, Guillermo Ceballos		<i>Eduardo Meaney, Alejandra Meaney, Guillermo Ceballos</i>	
<i>Measurement and monitorization of cardiac damage with anthracyclines</i>	<b>68</b>	Medición y monitorización del daño cardiaco por antraciclinas	<b>68</b>
Eduardo Meaney, Alejandra Meaney, Guillermo Ceballos		<i>Eduardo Meaney, Alejandra Meaney, Guillermo Ceballos</i>	
<i>Cardioprotection in Down syndrome</i>	<b>78</b>	Cardioprotección en el niño con síndrome de Down	<b>78</b>
Enrique López Aguilar		<i>Enrique López Aguilar</i>	
<i>Pharmacoeconomic and cardioprotectors</i>	<b>81</b>	Farmacoeconomía y cardioprotectores	<b>81</b>
Amador Covarrubias Pinedo, Adriana Galaviz Muro, Benjamín Gálvez Gálvez		<i>Amador Covarrubias Pinedo, Adriana Galaviz Muro, Benjamín Gálvez Gálvez</i>	
<i>Preventive strategies in oncologic patients treated with anthracyclines</i>	<b>87</b>	Estrategias de prevención en pacientes oncológicos tratados con antraciclinas	<b>87</b>
Alejandra Meaney, Eduardo Meaney, Guillermo Ceballos		<i>Alejandra Meaney, Eduardo Meaney, Guillermo Ceballos</i>	
<i>Appendix</i>		Apéndice	
<i>Preparation and administration of Dexrazoxane</i>	<b>90</b>	Preparación y administración de Dexrazoxane	<b>90</b>
Silvia Carrillo Muñoz		<i>Silvia Carrillo Muñoz</i>	

### El material contenido dentro de este suplemento fue avalado por:

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.  
Asociación Nacional de Cardiólogos al Servicio del Estado  
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, A.C.  
Agrupación Mexicana de ONCO/Hematología Pediátrica  
Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.

## Introducción

Dr. Sergio Gallegos Castorena  
Coordinador de proyecto

**“SI PUEDO EVITAR QUE UN CORAZÓN SE ROMPA, NO HABRÉ VIVIDO EN VANO”**

EMILY DICKINSON  
(1830-1886)

Los efectos adversos originados por la administración de quimioterapia pueden limitar la prescripción de fármacos efectivos y la posibilidad de curación, además de afectar la calidad de vida de los pacientes en tratamiento y supervivientes. En la actualidad, la curación es una meta alcanzada para la mayor parte de los pacientes con cáncer, por lo que uno de los objetivos del tratamiento debe ser la disminución de efectos adversos y de secuelas del tratamiento.

Los medicamentos antracíclicos son la piedra angular en muchos esquemas de quimioterapia para el tratamiento de niños y adultos, los cuales han aumentado las tasas de supervivencia. El principal efecto limitante de estos fármacos es la dosis para no originar cardiotoxicidad, que suele ser dependiente de la dosis acumulada; sin embargo, cualquier paciente que haya recibido antracíclicos tendrá algún grado de cardiotoxicidad, por lo cual siempre debe intentarse disminuir el efecto tóxico inducido por estos fármacos.

Los niños son particularmente susceptibles al daño, por la esperanza de mayor supervivencia; sin embargo, con el aumento de la expectativa de vida los adultos deben también ser protegidos contra los efectos a largo plazo, porque un paciente puede bien vivir 20 años más después del tratamiento antineoplásico.

Se cree que el daño cardiaco por antracíclicos se debe a la peroxidación lipídica y a la generación de

radicales libres por los complejos antraciclina-hierro. El corazón es particularmente susceptible a este daño por las menores concentraciones de enzimas antioxidantes protectoras. El daño cardiaco puede manifestarse en forma subclínica o clínica; el daño subclínico es progresivo y puede derivar en insuficiencia cardiaca terminal, que requiere como único tratamiento el trasplante cardiaco, suele presentarse durante el tratamiento con antracíclicos o varios años después de haber recibido dichos fármacos y permanecer como una amenaza a lo largo de la vida. Se reporta que el daño cardiaco puede ser desde nulo hasta 57% y la insuficiencia cardiaca, ausente o en 16% de los pacientes que reciben antraciclina. La evaluación y seguimiento de estos pacientes debe hacerla un grupo multidisciplinario que incluya un cardiólogo o cardiólogo pediatra, a quien se le debe notificar la dosis acumulada, el manejo concomitante con radioterapia o con otros agentes cardiotóxicos. El seguimiento será clínico y se emplearán marcadores de daño como la troponina I o T, electrocardiograma, ecocardiograma con fracción de acortamiento y de eyección. Se han probado diversas estrategias para prevenir o disminuir el daño miocárdico, de éstas, las formas antracíclicas pegiladas y el cardioprotector dexrazoxane son las únicas que han reportado beneficio clínico. La radioterapia torácica puede aumentar el riesgo de daño, por lo que se utilizan algunas estrategias para disminuirlo, tales como la radioterapia con acelerador lineal, la radioterapia conformal en tercera dimensión, protección al corazón, sincronización de la respiración, haces mixtos de fotones y electrones, así como radioterapia de intensidad modulada.

Encargado de Clínicas de Hematología y Oncología Pediátrica. Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca

La preocupación de que una estrategia protectora pueda disminuir la acción terapéutica del tratamiento es una cuestión a considerar; sin embargo, los cardioprotectores, como dexrazoxane, las formas pegiladas y las estrategias de radioterapia han demostrado que el efecto terapéutico no sólo permanece, sino que puede aumentar al permitir mejor cumplimiento de la intensidad de dosis antracíclica.

Junto con la terapia antitumoral específica debe realizarse una estrategia global de protección cardiovascular. Es importante que la alimentación sea saludable, mantener el peso normal, ejercicio adecuado y el control de ciertas comorbilidades cardiometabólicas, como la hipertensión arterial, el tabaquismo, la dislipidemia, la obesidad central, el síndrome metabólico y la diabetes.

Pudiera parecer que al agregar un fármaco para proteger al corazón o recurrir a formas menos tóxicas de los

medicamentos se eleva el costo; sin embargo, debido a que la cardioprotección disminuye considerablemente el daño por quimioterapia y permite un adecuado tratamiento, se abaten los costos derivados del tratamiento de los enfermos con insuficiencia cardíaca.

En este escrito se analiza exhaustivamente la cardiotoxicidad por antracíclicos, su diagnóstico, tratamiento y prevención en niños y adultos, además de poblaciones en riesgo especial, como los niños con síndrome de Down. También se hace amplia referencia al daño que pueden ocasionar los nuevos agentes moleculares de terapias blanco, que en muchas ocasiones se indican en conjunto con antraciclina. Esperamos que estas guías sean prácticas para el clínico que busca mejorar la atención de sus pacientes rebasando la expectativa de lograr la curación, para llegar a una curación sin secuelas limitantes de la calidad de vida.

# Mecanismos de cardiotoxicidad de la quimioterapia

## *Mechanisms of cardiotoxicity induced by chemotherapy*

Rocío Cárdenas Cardós

### ▷ RESUMEN

La supervivencia en los niños con cáncer ha mejorado en los últimos años debido al alto conocimiento de la biología tumoral del cáncer infantil, así como el aumento de medidas de soporte para disminuir los efectos secundarios ocasionados por el tratamiento oncológico. La cardiotoxicidad es uno de los efectos secundarios graves; afortunadamente la frecuencia con que se presenta en niños es baja.

Las antraciclinas son un grupo de agentes antineoplásicos que se utilizan en muchos protocolos de tratamiento en cáncer infantil. La cardiotoxicidad que se presenta en niños generalmente es tardía, aunque los mecanismos desencadenantes no son bien conocidos, se cree que es ocasionada por la liberación de radicales libres de oxígeno y peróxidos que dañan la fibra cardíaca. La cardiotoxicidad puede evitarse si se conocen los factores de riesgo que pueden ocasionarla como radioterapia mediastinal, utilización de otros fármacos cardiotoxícos (ciclofosfamida), edad, forma de administración, entre otros. El objetivo de este capítulo es determinar los mecanismos de cardiotoxicidad derivados de la quimioterapia y los factores de riesgo que la incrementan.

**Palabras clave:** cardiotoxicidad, antraciclinas, mecanismos, cáncer, México.

### ▷ SUMMARY

*The survival in children with cancer has improved in the last decades due to better knowledge of tumoral biology and support measures in pediatric cancer to decrease the side effects caused by cancer treatment.*

*Cardiotoxicity is one of the most serious side effects: fortunately, its incidence in children is low.*

*The anthracyclines are a group of antineoplastic agents used in the majority of oncology treatments in pediatric cancer. There are several types of cardiotoxicity: acute, chronic and subclinical, the most important in children is the chronic form, although the mechanisms of this sequel is not well known, the most acceptable is for the release of oxygen free radicals in the cardiac muscle.*

*Cardiotoxicity can be decreased if known risk factors that may cause it such as the cumulative dose, mediastinal radiation therapy, another cardiotoxic drugs like cyclophosphamide, are regulated. The purpose of this chapter is to identify the principal mechanisms of cardiotoxicity related by the use of anthracyclines, beside the risk factors for cardiotoxicity.*

**Key words:** cardiotoxicity, anthracyclines, mechanisms, cancer, Mexico.

## ▷ INTRODUCCIÓN

### Generalidades y epidemiología de la cardiotoxicidad en niños

Los padecimientos neoplásicos representan en la actualidad, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el paciente pediátrico; aproximadamente 10% de las muertes en este grupo de edad están relacionadas con cáncer. En los últimos 40 años, el gran avance y desarrollo del tratamiento del cáncer en sus áreas básicas, como quimioterapia, radioterapia y cirugía, ha mejorado la supervivencia mayor a cinco años de 30% a 70%;<sup>1,2-4</sup> sin embargo, en pacientes con supervivencia a largo plazo menor de cinco años, la mortalidad es casi 11 veces mayor a la esperada.<sup>5,6</sup> El riesgo de mortalidad relacionada con eventos cardíacos es ocho veces mayor para supervivientes a largo plazo que para la población normal.<sup>6,7</sup> Una de las principales preocupaciones en el terreno del cáncer infantil es la prevención y disminución de la toxicidad producida por la quimioterapia; debe considerarse como prioridad en el diseño de terapias antineoplásicas.

Las antraciclinas representan uno de los fármacos más utilizados en los distintos esquemas de quimioterapia para el tratamiento del cáncer en niños. Su eficacia está comprobada en diversidad de tumores en niños y adultos; sin embargo, las reacciones adversas más importantes y graves es la cardiotoxicidad, que puede manifestarse de 0% a 16%.<sup>8</sup> Esta gran variabilidad puede deberse a diferencias en estudios de población, protocolos de tratamiento y duración del seguimiento. El riesgo de cardiotoxicidad con una dosis acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup> se ha estimado, aproximadamente, en 5% y puede presentarse hasta 15 años después del tratamiento.<sup>8</sup> La cardiotoxicidad subclínica se encuentra en un rango de 0% a 57%. Esta gran variación puede explicarse por las diferencias existentes en las definiciones entre cardiotoxicidad subclínica y los efectos de la dosis utilizada de antraciclinas.<sup>9</sup>

A partir de su introducción, desde 1960-1970, las antraciclinas se han asociado con cardiomiopatía. Los primeros reportes incluyeron casos aislados de insuficiencia cardíaca inexplicable en pacientes tratados con daunorrubicina y doxorubicina. Posteriormente, se observó incremento exponencial en la incidencia de insuficiencia cardíaca con el aumento de la dosis acumulada.<sup>5,6,10,11</sup>

### ▷ TIPOS DE CARDIOTOXICIDAD EN NIÑOS

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas puede ser aguda, temprana o crónica, progresiva a cardiomiopatía.

La forma aguda puede sobrevenir inmediatamente después de la infusión del medicamento o en la primera semana de haber iniciado el tratamiento con antraciclinas.

Su incidencia es menor a 1% y ha disminuido en forma significativa gracias a las medidas de prevención de cardiotoxicidad.<sup>1,12</sup>

La cardiotoxicidad aguda es reversible; se caracteriza por: taquicardia, hipotensión, arritmias y alteraciones en la conducción eléctrica del corazón; también puede causar caída aguda de la función ventricular, alcanzando un nadir a las 24 horas seguida de una recuperación variable. Rara vez este tipo de cardiotoxicidad aguda se manifiesta como síndrome de pericarditis-miocarditis asociado con inicio temprano de insuficiencia cardíaca.

La cardiotoxicidad temprana se caracteriza por depresión de la función miocárdica que puede presentarse durante el tratamiento o en el transcurso del primer año, este tipo de cardiopatía se relaciona con daño o muerte de los miocitos. La disfunción cardíaca puede ser progresiva o persistente, y desarrollar una cardiopatía dilatada o restrictiva en niños o adultos. Se presenta en 1.6% a 2.1% de los niños tratados con antraciclinas.<sup>12,13</sup>

La forma crónica se manifiesta como depresión miocárdica que ocurre después del año de haber acabado el tratamiento con antracíclicos. Después de seis años, cerca de 65% de los niños tratados con dosis total acumulada entre 228 a 558 mg/m<sup>2</sup> tienen anomalías funcionales y estructurales en el músculo cardíaco. Esto puede ser progresivo y depende de la dosis acumulada. El riesgo de cardiopatía inducida por antraciclina con datos clínicos de insuficiencia cardíaca 15 a 20 años después de haber iniciado tratamiento es de 4% a 5%.<sup>5,13</sup> En algunos casos se ha descrito que el daño cardíaco puede precipitarse a consecuencia de otros eventos clínicos como infecciones virales, embarazo o cirugías.<sup>14</sup>

La cardiotoxicidad crónica y la tardía están relacionadas con dosis acumulada, con alta incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva después de una dosis de 450 mg/m<sup>2</sup> para doxorubicina y 700 mg/m<sup>2</sup> para daunorrubicina.<sup>7</sup> Esto es evidente en niños y adolescentes que logran su recuperación, pero que en meses o años muestran alteraciones miocárdicas importantes que limitan su desarrollo futuro. Aunque algunos pacientes con estas complicaciones pueden ser tratados médicamente, la mortalidad es alta.<sup>7</sup> En la **Tabla 1** se resumen estas características.

Es importante considerar que la distinción entre toxicidad cardíaca aguda y crónica puede ser artificial, ya que el daño ocasionado por las antraciclinas en células del miocardio comienza con la primera dosis de estos medicamentos y el desarrollo temprano o crónico depende de los factores individuales de cada paciente, aun sin haber completado dosis acumuladas superiores a las recomendadas.<sup>15</sup>

**Tabla 1.**

Tipos de cardiotoxicidad inducido por antraciclinas

**Aguda**

Rara y transitoria  
Involucra cambios del ECG incluyendo cambios en la onda ST prolongación de QT y arritmias  
Miopericarditis e insuficiencia cardíaca congestiva

**Crónica**

Grave; relacionada con la dosis total acumulada; inicio agudo y progresivo; es resistente al tratamiento  
Se manifiesta en el primer año de vida (0-231 días media de 33 días)  
Síntomas: taquicardia, taquipnea, dilatación del corazón, intolerancia al ejercicio, congestión pulmonar y venosa, derrame pleural  
Refleja lesión progresiva de miocitos

**Crónica tardía**

Se presenta años o décadas después de terminar la quimioterapia  
Incluye disfunción ventricular tardía, insuficiencia cardíaca, alteraciones de la conducción y arritmias  
La lesión del miocito y la disfunción ventricular después del daño inicial puede preceder a la descompensación cardíaca

▷ **FACTORES DE RIESGO QUE INDUCEN  
CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS**

Se han identificado algunos factores de riesgo para cardiotoxicidad; las edades extremas, especialmente en menores de cuatro años, y en personas mayores.

Las mujeres son más vulnerables que los hombres para manifestar cardiotoxicidad; quizá el efecto que ocasiona el estrés cardíaco durante el embarazo y el alumbramiento pudiera ser la causa de mayor vulnerabilidad para el daño cardíaco. Posiblemente los mecanismos para incrementar el riesgo de lesión cardíaca en mujeres incluyan diferencias en el estrés oxidativo, una expresión diferente en el gen de resistencia a multidroga y la composición corporal.<sup>1,16</sup>

Se ha sugerido aumento de la cardiotoxicidad cuando las antraciclinas se administran con otros agentes, principalmente ciclofosfamida. Existen otros casos aislados reportados con otros agentes, como bleomicina, cisplatino, taxanes, trastuzumab, 5fluoracilo, inmunomoduladores, incluso metotrexato a dosis altas.<sup>12,16-18</sup>

Es bien conocido que la radioterapia del mediastino y torácica potencia el efecto de los antracíclicos; de ahí el mayor riesgo de cardiotoxicidad. No está claro si el tratamiento con antraciclinas provoca efecto aditivo o sinérgico con radioterapia. Es un hecho que los métodos actuales de radioterapia basados en la planeación computarizada pueden minimizar la exposición de radiación cardíaca. El tiempo de infusión es un factor básico para incrementar el riesgo de cardiotoxicidad. En los casos en que la velocidad de aplicación es menor de una hora

**Tabla 2.**

Factores de riesgo

- Edad mayor de 70 años y menor de cuatro años
- Género femenino
- Radioterapia mediastinal
- Asociación con otros antibióticos, en particular dosis altas de ciclofosfamida
- Hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca compensada, hipertensión previa o en tratamiento
- Cardiopatía isquémica
- Dosis total acumulada (mayor de 450 mg/m<sup>2</sup>)
- Tiempo de infusión

(bolo) esta complicación será frecuente, sobre todo en forma aguda (**Tabla 2**).

Se ha observado en adultos, que el incremento en el tiempo de infusión reduce la incidencia de cardiotoxicidad temprana. Hay estudios en niños que muestran que no existe ventaja alguna cuando la velocidad de infusión es de 6 a 48 horas, comparada con la aplicación en bolo cuando se utilizan dosis moderadas de antraciclinas, debido a que no disminuye el riesgo de cardiotoxicidad.<sup>1,19-21</sup>

El riesgo de disfunción cardíaca crónica puede incrementarse en pacientes con antecedentes cardiovasculares e hipertensión arterial, porque desencadena la aparición clínica de enfermedad cardíaca, aun con bajas dosis acumuladas del medicamento.<sup>22-24</sup>

La dosis acumulada de antraciclinas es el factor de riesgo más significativo para disfunción cardíaca. La dosis habitual de doxorubicina es 60-75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas; cuando se rebasa la dosis acumulada de 450-500 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina el riesgo de cardiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva se incrementa. La dosis máxima acumulada para cardiotoxicidad varía según el tipo del antracíclico.<sup>25-27</sup>

▷ **MECANISMOS DE CARDIOTOXICIDAD  
INDUCIDA POR ANTRACICLINAS**

A pesar del gran uso de los antracíclicos en varios protocolos de quimioterapia en niños y adultos, el mecanismo de inducción de la cardiotoxicidad aún no es claro.<sup>1</sup>

Se reconocen algunos mecanismos básicos por los que las antraciclinas causan lesión cardíaca por diferentes vías patogénicas. De estos mecanismos conocidos de cardiotoxicidad se han propuesto los siguientes:

1. Las antraciclinas inhiben selectivamente la expresión genética del músculo cardíaco. De acuerdo con su mecanismo de acción quimioterapéutico, se

intercala dentro del ADN, interactuando con una región localizada en las secciones regulatorias de la fibra cardíaca a nivel de las topoisomerasas. Estos cambios en la expresión génica podrían generar una apoptosis temprana en los miocitos ventriculares y ocasionar pérdida progresiva de miofibrillas de la musculatura cardíaca. Entre los genes involucrados *in vivo* se encuentran la alfa-actina, la troponina, la miosina, cadena ligera 2 y la isoforma M de la creatinincinasa.<sup>28-30</sup>

2. Las hipótesis más aceptadas para explicar los mecanismos de cardiotoxicidad son las relacionadas con el daño celular; incluyen lesión por radicales libres, mediada por el calcio, alteraciones en la función adrenérgica, liberación de aminas vasoactivas, daño celular asociado a metabolitos de doxorubicina y producción de citocinas *proinflamatorias*.<sup>31-33</sup>

Aunque probablemente el daño miocárdico sea multifactorial, la mayor evidencia señala que esta lesión es resultado de la generación de radicales libres por las antraciclinas, o radicales libres de oxígeno. Estos radicales son muy reactivos y dañan directamente las membranas lipídicas celulares y organelos celulares. El miocardio es un tejido con capacidad limitada para evitar estos daños ocasionados por sus bajas concentraciones de catalasas, indispensables para la detoxificación de los peróxidos.<sup>12,32,33</sup> Estos mecanismos se enlistan en la **Tabla 3**.

Los pacientes con cáncer suelen manifestar exacerbación espontánea de peroxidación lipídica; la doxorubicina inhibe este efecto.

La generación de peróxido de hidrógeno y la peroxidación lipídica del miocardio contribuyen al daño cardíaco debido a que el hierro oxida en forma incompleta la forma férrica. La doxorubicina y la formación de peróxido de hidrógeno pueden inhibir la peroxidación lipídica cardíaca afectando el equilibrio de los complejos Fe (II) – Fe (III) y de hierro-oxígeno,<sup>34</sup> ocasionando la aparición de áreas multifocales con parches de fibrosis intersticial y, en forma ocasional, células miocárdicas vacuoladas (células de Adria).<sup>35</sup>

3. Hace algunos años se consideraba la apoptosis como mecanismo responsable de la cardiomiopatía dilatada e insuficiencia clínica cardíaca en pacientes que recibían antraciclinas; actualmente este concepto ha cambiado de manera importante. El daño miocárdico causado por la doxorubicina involucra el proceso de apoptosis. Este mecanismo de muerte celular programada podría iniciarse con la formación de radicales libres.<sup>3,36,37</sup>

**Tabla 3.**

Cardiotoxicidad por antraciclinas<sup>19</sup>

- Se han planteado diferentes mecanismos
- Formación de radicales libres
- Alteraciones en la función adrenérgica
- Alteraciones en el ADN (p53, proteosomas)
- Peroxidación lipídica
- Alteraciones en el transporte de Ca<sup>++</sup>
- Producción de TNF-  $\alpha$  e Interleucina-2
- Liberación de citocinas por el tumor
- Apoptosis en los cardiomiocitos

4. El equilibrio en el metabolismo del calcio se ha considerado otro mecanismo potencial de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. La actividad oxidativa ocasionada por la liberación de radicales libres puede inducir una transición en la permeabilidad mitocondrial y alterar el transporte de calcio a nivel celular. Estos cambios conducen a lesión tisular de la fibra cardíaca, muerte celular y a insuficiencia en la contracción cardíaca.<sup>37</sup> El calcio tiene papel fundamental entre la excitación eléctrica y la contracción del músculo cardíaco. Los principales sitios regulatorios del calcio son el retículo sarcoplasmático y la mitocondria. La despolarización del sarcoplasma conduce, en forma rápida, a contracción de la musculatura del corazón y la acumulación de calcio en la mitocondria favorece la producción de ATP.<sup>37</sup>
5. Otro mecanismo de cardiotoxicidad propuesto por antraciclinas se debe a la afinidad que tiene la membrana interna de la mitocondria de las células del corazón para acumular cardiolipinas, que son fosfolípidos con actividad proinflamatoria, que de esta forma pueden generar daño celular.

La cardiotoxicidad por agentes citostáticos es un efecto secundario serio de terapia anticáncer que puede afectar la supervivencia del paciente, aun más que la propia neoplasia por sí misma. Debe hacerse gran esfuerzo para prevenir el daño cardíaco e identificar tempranamente el riesgo de esta complicación para iniciar tratamiento oportuno.

### Bibliografía

1. Ruggiero A, Ridola V, Puma N, Molinari F, Coccia P, De Rosa G, et al. Anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25(4):261-81.
2. Steinherz LJ, Yahalom J. Chemotherapy. Section 5 Cardiac toxicity. I: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Cancer: Principles & practice of oncology. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven; 1997: 2739-56.

3. van Dyk JJ, van der Merwe AM, Falkson HC, Falkson G. Adriamycin in the treatment of cancer. *S Afr Med J* 1976;50(3):61-6.
4. Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. **Adriamycin: a new effective agent in the therapy of disseminated sarcomas.** *Med Pediatr Oncol* 1975;1(1):63-76.
5. Moller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck J, Glatte E, Olafsdottir G, et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: A population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol* 2001;19:3173-81.
6. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. Late mortality experience in five-year survivor of cancer in childhood and adolescent: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3163-72.
7. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio GJ, et al. Congestive Heart Failure After Treatment for Wilms' Tumor: A Report From the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2001;Suppl 7:1926-34.
8. Kremer LC, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med* 2004;35:120-1.
9. Kremer LCM, van der Pal HJ, Offringa M., van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13(6):819-29.
10. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J Clin* 1990;40:355-67.
11. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Gloeckler Ries LA, Berrino F. Childhood. Cancer Survival in Europe and the United States. *Cancer* 2002;95:1767-72
12. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz S. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;27(1):53-68.
13. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Otenkamp J, Voute PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001;19(1):191-6.
14. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000;22(4):263-302.
15. Swain SM, Whaley FS, Ewe MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97(11):2869-79.
16. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332(26):1738-43.
17. Ozols RF, Willson JK, Weltz MD, Grotzinger KR, Myers CE, Young RC. Inhibition of human ovarian cancer colony formation by adriamycin and its major metabolites. *Cancer Res* 1980;40(11):4109-12.
18. Watts RG. Severe and fatal anthracycline cardiotoxicity at cumulative doses below 400 mg/m<sup>2</sup>: Evidence for enhanced toxicity with multiagent chemotherapy. *Am J Hematol* 1991;36:217-18.
19. Marmont AM, Damasio E, Rossi F. Cardiac toxicity of daunorubicin. *Lancet* 1969;1(7599):837-8.
20. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710-7.
21. Balis FM, Holcenberg JS, Poplack DG. **General Principles of Chemotherapy.** En: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 3<sup>th</sup> Ed. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven Publisher;1997:215-72.
22. Lipshultz SE, Sallan SE. Cardiovascular abnormalities in long-term survivors of childhood malignancy. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1199-203.
23. Poprach A, Petráková K, Vyskocil J, Lakomý R, Nemeček R, Kocák I, et al. Cardiotoxicity of drugs used in oncology. *Klin Onkol* 2008;21(5):288-93.
24. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabrò R. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. *Paediatr Drugs* 2005;7(2):67-76.
25. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. **Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure.** *Ann Intern Med* 1979;91(5):710-7.
26. Watts RG. Severe and fatal anthracycline cardiotoxicity at cumulative doses below 400mg/m<sup>2</sup>: evidence for enhanced toxicity with multiagent chemotherapy. *Am J Hematol* 1991;36(3):217-8.
27. Cummings J, Anderson L, Willmott N, Smyth JF. The molecular pharmacology. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cancer Treat Rep* 1976;60(9):1281-4.
28. Belt RJ. Prevention of Adriamycin-induced cardiotoxicity by ICRF-187 (NSC-169780). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;3:Abstr. C-105.
29. Hellmann K. Cardioprotection by dexrazoxane (Cardioxane; ICRF 187): progress in supportive care. *Support Care Cancer* 1996;4:305-7.
30. Ito H, Millar SC, Billingham RP, Akimoto H, V Torti S, Wade R, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4275-9.
31. Herman EH, Witiak DT, Hellman K, Waravdekar VS. Biological properties of ICRF-159 & related bis (dioxopiperazine) compounds. *Adv Pharmacol Chemother* 1982;19:249-90.
32. Herman E, Ardalán B, Bier C, Waravdekar V, Krop S. Reduction of daunorubicin lethality and myocardial cellular alterations by pretreatment with ICRF-187 in Syrian golden hamsters. *Cancer Treat Rep* 1979;63(1):89-92.
33. Herman EH, Ferrans VJ, Myers CE, Van Vleet JF. **Comparison of the Effectiveness of (±)-1,2-Bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane (ICRF-187) and N-Acetylcysteine in Preventing Chronic Doxorubicin Cardiotoxicity in Beagles.** *Cancer Res* 1985;45:276-81.
34. Minotti G, Mancuso C, Frustaci A, Mordente A, Santini SA, Calafiore AM, et al. Paradoxical inhibition of cardiac lipid peroxidation in cancer patients treated with doxorubicin. *J Clin Invest* 1996;98(3):650-61.
35. Zeshaan AR, Rubin EH. Topoisomerase-Interacting Agents. In: De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. **Cancer Principles and Practice Oncology.** 8<sup>th</sup> Ed. Philadelphia (PA): Lippincott and Williams Wilkins; 2005: 440-41.
36. Doroshow JH, Locker GY, Myers CE, Enzymatic Defenses of the Mouse Heart Against Reactive Oxygen Metabolites. *J Clin Invest* 1980;65(1):128-35.
37. Rossi F, Filippelli W, Russo S, Filippelli A, Berrino L. Cardiotoxicity of doxorubicin: effects of drugs inhibiting the release of vasoactive substances. *Pharmacol Toxicol* 1994;75(2):99-107.

# Cardiotoxicidad de terapias moleculares blanco

## *Cardiotoxicity of molecular targeted therapies*

Fernando Aldaco Sarvide

### ▷ RESUMEN

Las terapias blanco se desarrollaron como modalidad terapéutica dirigida específicamente contra las enfermedades neoplásicas. La bibliografía demuestra que estos fármacos pueden producir eventos de cardiotoxicidad; los más frecuentes son: hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca e infartos. La determinación de enfermedades preexistentes y la valoración de tratamientos combinados son datos importantes para prevenir eventos secundarios. La monitorización de los pacientes es necesaria para detectar y revertir oportunamente problemas cardiológicos. La relación riesgo-beneficio es mayor a favor de las terapias blanco; sin embargo, es necesario ampliar el conocimiento acerca de sus efectos secundarios por parte de médicos especialistas en oncología-hematología, así como el trabajo multidisciplinario con la finalidad de maximizar la atención de los pacientes.

**Palabras clave:** cardiotoxicidad, terapias blanco, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

### ▷ ABSTRACT

*Targeted therapies were developed as a treatment directed against malignant diseases specifically. In the literature is shown that these drugs can produce cardiotoxicity; the most common are: arterial hypertension, heart failure and heart attack. The evaluation of pre-existing diseases and previous treatments are very important to prevent secondary events. Patient's monitoring is necessary to detect and reverse cardiac problems. The cardiac risk-benefit is higher for targeted therapies; however it's necessary to expand the knowledge about targeted therapies side effects by oncologists and haematologists as well as multidisciplinary work to maximize the patient's care.*

**Key words:** cardiotoxicity, targeted therapies, left ventricular ejection fraction.

### ▷ INTRODUCCIÓN

La incorporación de nuevos fármacos durante la segunda mitad del siglo pasado significó un avance trascendental en la forma de tratar a pacientes con enfermedades neoplásicas

con fines curativos o paliativos. Las antraciclinas cambiaron radicalmente el pronóstico de enfermedades antes incurables, como se observó en pacientes con linfomas no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin o sarcomas óseos.

Médico adscrito al Servicio de oncología médica. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

*Correspondencia:* Dr. Fernando Aldaco Sarvide. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Félix Cuevas 540, México, DF. Teléfono: 01 (55) 5200 5003. Correo electrónico: aldacosarvidef@yahoo.com.mx

En el manejo coadyuvante del cáncer de mama se incrementó la probabilidad de curación y supervivencia en la enfermedad metastásica, entre otros. Sin embargo, este salto terapéutico incluyó la aparición de cardiotoxicidad no deseable, la cual requirió del aprendizaje y profundización de oncólogos clínicos y hematólogos para su tratamiento y profilaxis. Esas adversidades se superaron con el conocimiento de las dosis máximas acumuladas, el uso de cardioprotectores o el desarrollo de antracilinas pegiladas. Esto ha prevenido y evitado eventos indeseables en casi todos los pacientes cuando los fármacos son indicados racionalmente por un médico especialista.<sup>1</sup>

### ▷ TRASTUZUMAB

Las terapias blanco son el avance más significativo en las nuevas formas de tratar el cáncer y representan en la actualidad una opción real y de uso rutinario en muchos pacientes. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor Her-2 en pacientes con cáncer de mama. Es el primer y más claro ejemplo del beneficio de incorporar terapias blanco. Sin embargo, muchos pensaron que los tiempos en que un tratamiento no específico, como la quimioterapia, sería superado en eficacia y menor toxicidad al utilizar un fármaco con un blanco molecular. Los investigadores se vieron sorprendidos al reportarse nuevas formas de toxicidad no esperadas, por el efecto propio del fármaco blanco o al utilizarlas en forma simultánea con citostáticos u otros medicamentos. Las primeras evidencias de cardiotoxicidad de un tratamiento blanco se observaron en un estudio fase II con 222 pacientes y cáncer de mama metastásico en tratamiento con trastuzumab, monofármaco con el que 5% presentaron reducción de 10% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y en más de la mitad de los casos se presentaron de forma sintomática.<sup>2</sup>

El estudio clásico de aprobación de Slamon y colaboradores<sup>3,4</sup> demostró un claro beneficio en la tasa de respuestas, en el tiempo a la progresión y supervivencia global con el uso de trastuzumab en 469 pacientes con cáncer de mama metastásico. Se informaron eventos adversos de insuficiencia cardíaca congestiva en 18% de las pacientes en tratamiento con trastuzumab y doxorubicina, contra 2% en el grupo de paclitaxel/trastuzumab lo cual se consideró un hallazgo no esperado respecto a estudios previos (fase II); estos resultados informaron que las terapias blanco no son inocuas y pueden generar eventos secundarios. Los mecanismos por los cuales el trastuzumab produce cardiotoxicidad no están bien definidos, y la frecuencia de los eventos dependerá del fármaco que se asocie con el anticuerpo. Debido a la alta frecuencia de toxicidad cardíaca de trastuzumab más doxorubicina, se considera una

combinación no autorizada de forma rutinaria. Sin embargo, la sustitución de esta antracilina por epirrubicina o doxorubicina liposomal pegilada ha demostrado en investigación preliminares un perfil de seguridad aceptable, por lo que podría ser una opción terapéutica a futuro. El uso de trastuzumab más vinorelbina ha demostrado eficacia y seguridad. En estudios fase II se determinó que 4% de los pacientes en tratamiento con esta combinación presentó reducción menor de 10% de la FEVI basal y otro 4% presentó reducción menor de 20%.<sup>5</sup>

La seguridad de docetaxel con trastuzumab se evaluó en el estudio M77001 con el uso del taxano de forma semanal o trisemanal junto con el anticuerpo monoclonal. El 1%, de los pacientes presentó insuficiencia cardíaca y 17% disminución asintomática de la FEVI  $\leq$  15% contra 8% del grupo de pacientes en tratamiento únicamente con docetaxel.<sup>6</sup> Otros fármacos como la gemcitabina o capecitabina no mostraron incremento sustancial en la toxicidad por trastuzumab.

En el contexto de adyuvancia, el estudio HERA<sup>7,8</sup> con trastuzumab para completar uno o dos años de quimioterapia, reportó disminución de la FEVI de 7.1% en el grupo de pacientes tratados con el medicamento contra sólo 2.2% en el grupo sin éste; el 1.7% desarrolló insuficiencia cardíaca con seguimiento a dos años; el 0.6% presentó insuficiencia cardíaca severa contra 0% en el grupo control ( $p = 0.001$ ). El proyecto BCIRG 006 analizó el uso de quimioterapia con el esquema AC-docetaxel de forma secuencial en grupos con y sin trastuzumab en forma concomitante con taxano durante un año, y en un tercer grupo con docetaxel-carboplatino-trastuzumab (TCH) por un año. Los resultados de seguridad cardíaca reportaron cardiotoxicidad severa en 1%, 2.3% y 1.3% e insuficiencia cardíaca severa en 0.3%, 1.6% y 0.4% respectivamente.<sup>9</sup>

Un meta-análisis<sup>10</sup> con 11 187 pacientes en tratamiento con trastuzumab informó un riesgo relativo de cardiotoxicidad de 5.59 (IC 95%, 1.99-1.57;  $p = 0.011$ ) con una diferencia absoluta de 1.49% así como un riesgo relativo en la reducción de la FEVI  $\geq$  10% de 2.12 (95% IC, 1.52-2.97;  $p < 0.001$ ).

Actualmente no están definidos los factores de riesgo individuales del paciente para desarrollar eventos adversos de origen cardíaco asociados a trastuzumab, se sospecha que enfermedades preexistentes como hipertensión arterial sistémica, diabetes y arritmias junto con edad, radioterapia de tórax o dosis acumulada de antracilinas pudieran estar asociados a toxicidad. Los estudios han fallado en reportar resultados estadísticamente significativos; sin embargo uno de los reportes determinó que la edad avanzada y el uso de antracilinas podrían ser

factores importantes. Quizá lo que limita obtener resultados consistentes es que estos estudios excluyeron pacientes con cardiopatía previa, hipertensión descontrolada, entre otros estados de comorbilidad, de hecho, esto genera desconocimiento de su cardiosseguridad en personas con antecedentes cardiovasculares y sólo debe ser evaluado bajo el posible riesgo/beneficio.

La única información que permite prevenir insuficiencia cardíaca es la disminución de la FEVI durante el tratamiento. La determinación de la función cardíaca en todos los casos se debe realizar mediante evaluación clínica. El uso del electrocardiograma aporta poca información debido a que en muchos casos se puede obtener un estudio con parámetros normales, aun en presencia de enfermedad cardíaca precoz o avanzada. El ecocardiograma es el método más utilizado para determinar la FEVI, sin embargo, una limitante es la variabilidad de resultados entre operadores. Se considera que un ecocardiograma de tercera dimensión sería el estudio ideal, lamentablemente no está disponible en todos los centros.

Las recomendaciones incluyen la realización de una FEVI basal y de forma trimestral para monitorear la función cardíaca. En todo paciente con FEVI basal menor de 55% se contraindica el uso de trastuzumab, y en pacientes en tratamiento, la disminución de FEVI  $\geq 10\%$  en relación a la basal o FEVI menor a 50% se recomienda suspenderlo.<sup>11</sup>

#### ▷ BEVACIZUMAB

El bevacizumab es un anticuerpo humanizado (93% humano) que se une a todas las isoformas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) produciendo un efecto antiangiogénico.<sup>12</sup> Sus principales indicaciones son: cáncer de mama avanzado, de pulmón, colorrectal y renal. No se considera un fármaco que produzca daño cardíaco, sin embargo diferentes estudios con pacientes bajo tratamiento con bevacizumab han informado cuadros clínicos de hipertensión y tromboembolismo. La frecuencia de hipertensión varía de 22% a 32% siendo grado 3 a 4 de 11% a 16%.<sup>13,14,15</sup> El estudio fase II de Kabbinar y colaboradores<sup>14</sup> en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en tratamiento con fluoropirimidinas con y sin bevacizumab, reportó diferentes porcentajes de hipertensión grado 3 a 4 relacionados a su administración. La hipertensión reportada con quimioterapia vs quimioterapia más bevacizumab a 5 mg/kg y quimioterapia más bevacizumab a 10 mg/kg fue de 3.11% y 28% respectivamente (grado 3: 0.8% y 25% no reportaron eventos grado 4) lo que sugiere estrecha relación entre dosis y toxicidad.<sup>13</sup> La hipertensión se puede presentar en cualquier momento del tratamiento,

sin embargo, un hecho interesante es que en pacientes con tratamiento prolongado (más de un año) la hipertensión tiende a disminuir.<sup>16</sup>

La frecuencia de trombosis venosa en pacientes tratados con quimioterapia vs quimioterapia más bevacizumab es la misma, a diferencia de los eventos de trombosis arterial cuya frecuencia se incrementó de 1% a 3.3% en un estudio fase III utilizando bevacizumab más irinotecán-fluoruracilo-leucovorin (IFL)<sup>15</sup> en el estudio de Kabbinar se incrementó de 4.8% a 10%;<sup>14</sup> los eventos trombóticos incluyeron infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares, entre otros. Debido a la necesidad de aclarar el riesgo de trombosis, se realizó un estudio retrospectivo con 1 745 pacientes el cual mostró incidencia global de trombosis arterial asociada a bevacizumab en 4.5% vs 2% en el grupo de sólo quimioterapia, determinando que los pacientes con mayor riesgo son mayores de 65 años y con antecedente de trombosis arterial previa.<sup>17</sup>

#### ▷ CETUXIMAB

El cetuximab es un anticuerpo dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER1). Sus principales indicaciones son: cáncer colorrectal, cáncer epidermoide de cabeza y cuello y cáncer de pulmón. Se considera un fármaco no cardiotoxico, sin embargo, existen estudios que han demostrado algún tipo de toxicidad. Un estudio con más de 400 pacientes valoró el beneficio de radioterapia más cetuximab contra exclusivamente radioterapia en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello; los reportes específicos de toxicidad cardíaca incluyeron la muerte en 2% (4/208) de pacientes en el grupo de tratamiento combinado contra 0% en el grupo de sólo radioterapia. La cardiotoxicidad se presentó con intervalo de 1 a 43 días después de la última aplicación de cetuximab. En tres casos se consideró como causa “probable” de muerte un paciente con infarto de miocardio (hubo sospecha de cardiopatía preexistente en tres pacientes, el cuarto caso no tenía este tipo de antecedentes).<sup>19</sup>

Un estudio fase II con 21 pacientes evaluó el uso de cetuximab, cisplatino y radioterapia en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello, y reportó suspensión del tratamiento en dos pacientes por presentar cardiopatía isquémica, arritmias e hipotensión con la recomendación posterior de “usar con precaución” el esquema de tratamiento: cisplatino/cetuximab/radioterapia.<sup>18,19</sup>

Al cetuximab no se le considera un fármaco con importante cardiotoxicidad, no obstante se debe prescribir con vigilancia médica estrecha (cuando se asocia a radioterapia) en pacientes con antecedentes cardiovasculares.

### ▷ RITUXIMAB

El rituximab es un anticuerpo contra el receptor CD20 de uso frecuente en enfermedades hematológicas (linfomas no Hodgkin / leucemias) y autoinmunes que no se asocia a cardiotoxicidad. Diversos estudios han reportado eventos de hipotensión en aproximadamente 10% de los pacientes cuando se administra el fármaco de forma inicial (primera infusión) sin una adecuada premedicación o con administración rápida. Existen algunos casos reportados de arritmias o infartos del miocardio en pacientes con antecedentes cardiovasculares, que se “exacerbaron” durante la primera infusión.<sup>20</sup>

### ▷ LAPATINIB

El lapatinib es una molécula que se administra vía oral, actúa como inhibidor dual intracelular, junto con la tirosinasa, de los receptores Her1 y Her2. Debido a su cercana relación al trastuzumab, por su sitio de acción, sus efectos cardiovasculares secundarios se han estudiado de forma extensa.<sup>21</sup> Los resultados de toxicidad en más de 3500 pacientes tratados con lapatinib como monoterapia o asociado a otros medicamentos (capecitabina, paclitaxel, tamoxifeno, etc.) mostró baja frecuencia de eventos cardiacos en comparación con trastuzumab. La disminución reportada de la FEVI es de 1.6% con una reducción media de 18% en el grupo afectado; sin embargo, sólo en 0.2% se presentó de forma sintomática. Cuando se evaluó el uso de lapatinib en pacientes tratados previamente con trastuzumab el porcentaje de disminución de FEVI fue de 1.7% vs 1.2% tratados sólo con quimioterapia, mientras que en pacientes vírgenes a trastuzumab y antracilinas se reportó una reducción de FEVI en 1.7% de los casos siendo 0.2% sintomáticos. La mayoría de casos que presentaron efectos secundarios, ocurrieron en las primeras nueve semanas de tratamiento siendo los principales factores de riesgo: antecedente de ingesta de trastuzumab, antracilinas, radioterapia de tórax o cardiopatía previa. En casi la totalidad de los casos la toxicidad fue de fácil manejo y reversible. Es importante mencionar que la frecuencia de problemas cardiacos se encuentra por debajo de la media reportada como cardiotoxicidad asociada a quimioterapia o incluso con terapias blanco en estudios previos.<sup>22,23</sup>

### ▷ SUNITINIB

El sunitinib es un fármaco blanco que actúa como inhibidor multitirósina de tirosinasa, y está indicado como tratamiento de primera línea en cáncer renal avanzado o como terapia de segunda línea en tumores del estroma

gastrointestinal con falla a imatinib. Estudios basales y de fase III reportaron la ocurrencia de hipertensión arterial sistémica en 25% de los pacientes con cáncer renal tratados con sunitinib con dosis de 50 a 75 mg/día.<sup>24</sup> Un estudio retrospectivo reciente con 224 pacientes reportó insuficiencia cardiaca en 2.7% de pacientes que no fue reversible a pesar de suspender el medicamento, e incluso se asoció a mortalidad. Asimismo, en algunos casos se determinó insuficiencia cardiaca e hipertensión temprana en las primeras tres semanas de haberse iniciado el tratamiento.<sup>25</sup>

### ▷ SORAFENIB

El sorafenib es un fármaco de administración oral inhibidor multikinasa que actúa bloqueando o inhibiendo la Raf serina/Threonina cinasa y el receptor tirosinasa involucrado en el crecimiento tumoral y angiogénesis. Está indicado en cáncer renal avanzado y hepatocarcinoma. Los eventos de toxicidad cardiaca se consideraron raros, sin embargo, se ha reportado hasta 3% de eventos cardiológicos<sup>26</sup> incluyendo cardiopatía isquémica, hipertensión o alteraciones del ritmo cardiaco. En muchos casos se ha asociado la dislipidemia a un incremento en el riesgo cardiovascular. Evaluado de forma prospectiva en 86 pacientes (en el estudio se incluyeron pacientes en tratamiento con sunitinib y sorafenib), se observó que hasta 33.8% de los pacientes presentaron eventos cardiacos (9.4% considerados serios) lo que estaría por arriba de lo reportado inicialmente.<sup>27</sup> Por el contrario, otro estudio con 18 pacientes en tratamiento con sunitinib o sorafenib, utilizando métodos de detección preclínicos, no demostraron indicios de daño cardiaco subclínico, lo cual se consideró no esperado.<sup>28</sup> En pacientes previamente tratados con sunitinib que recibieron sorafenib como terapia de segunda línea, que presentaron dolor torácico, datos de cardiopatía isquémica y arritmia, hubo evidencia que sugirió que estos eventos en realidad pudieron estar relacionados al uso previo de sunitinib y no a sorafenib.<sup>29</sup> Actualmente se están haciendo estudios con la intención de evaluar la toxicidad cardiaca de este fármaco.

### ▷ IMATINIB

Imatinib es un agente oral de primera línea indicado en el tratamiento de leucemia mielocítica crónica (LMC) y tumores del estroma gastrointestinal. Actúa como inhibidor de la proteína tirosinasa Abelson (Abl). Reportes esporádicos determinaron la presencia de cardiotoxicidad por este fármaco con un rango de 0.1% a 1%. Un hallazgo inesperado es el reporte de 10 pacientes tratados en el MD Anderson Cancer Center que desarrollaron insuficiencia

cardíaca congestiva secundaria a imatinib (2 a 14 meses después de iniciado el tratamiento); la biopsia en dos pacientes documentó alteraciones mitocondriales y en otros, organelos sugerentes de toxicidad cardíaca. El hallazgo orienta a que la proteína Abl es necesaria para el correcto funcionamiento cardíaco y que podría ser la causa asociada a la toxicidad.<sup>30</sup> Sin embargo, el hecho de que la leucemia se presenta en sujetos mayores, puede favorecer eventos de cardiotoxicidad asociados a comorbilidades propias de la edad. Cabe resaltar que algunos autores proponen que la cardiotoxicidad reportada puede ser circunstancial y debido a otras investigaciones determinaron que dosis bajas de imatinib podrían actuar como cardioprotector.<sup>31</sup>

### ▷ ERLOTINIB / GEFITINIB

Ambos fármacos pertenecen al grupo de inhibidores de tirosincinasas; su principal indicación es cáncer de pulmón (cáncer de páncreas para erlotinib). Se han descrito eventos de toxicidad pulmonar pero no existe evidencia de cardiotoxicidad a estos fármacos.<sup>32,33</sup>

### ▷ CONCLUSIONES

El beneficio de la terapia blanco supera de forma amplia el riesgo de toxicidad; sin embargo, esto no excluye la necesidad de tener presente un potencial evento secundario de cardiotoxicidad en pacientes en tratamiento con esta nueva modalidad de fármacos. La identificación de factores de riesgo así como la estrecha vigilancia a los pacientes, son situaciones importantes para el médico tratante.

### Bibliografía

- Vincent T. En: DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg S. Cancer, Principles and Practice of Oncology. 7<sup>th</sup> Ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in 222 women with HER2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:97A.
- Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S. Addition of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increase anticancer activity: a randomized multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:98A.
- Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
- Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 2003;21(15): 2889-95.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4265-74.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(16):1659-72.
- Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. A randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369(9555):29-36.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M et al. BCIRG 006 trial. 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu positive early breast cancer patients. 29<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, 2006.
- Bria E, Cuppone F, Fornier M, Nisticò C, Carlini P, Milella M et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: The dark side of the moon? A meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(2):231-9.
- Martin M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Pérez-Isla L, García-Sáenz JA et al. Minimizing Cardiotoxicity While Optimizing Treatment Efficacy with Trastuzumab: Review and expert recommendations. *Oncologist* 2009;14(1):1-11.
- Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57(20):4593-9.
- Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Fehrenbacher I, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):60-5.
- Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil/leucovorin in first line metastatic colorectal cancer; results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23(16): 3697-705.
- Hurwitz F, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
- Langmuir VK, Cobleigh MA, Herbst RS. Successful long-term therapy with bevacizumab (Avastin) in solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:29
- Product Monograph 2005. Hoffmann-La Roche.
- Bonner JA, Harari PM, Giral J, Azamia N, Shin DM, Cohen R et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354(6):567-78.
- FDA approved for cetuximab [on line]. Disponible en: [http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-cetuximab/print?page=8&keyword=Pescovitz MD. Rituximab, an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: History and Mechanism of Action. Am J Transplant 2006;6\(5\):859-66.](http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-cetuximab/print?page=8&keyword=Pescovitz MD. Rituximab, an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: History and Mechanism of Action. Am J Transplant 2006;6(5):859-66.)
- Moy B, Goss PE. Lapatinib: Current status and future directions in breast cancer. *The Oncologist* 2006;11:1047-57.
- Perez EA, Byrne JA, Isaac W et al. Cardiac safety experience in 3127 patients treated with lapatinib. *Ann Oncol* 2006;17(suppl 9):ix70.
- Moy B, Goss PE. Lapatinib-Associated Toxicity and Practical Management Recommendations. *Oncologist* 2007;12(7):756-65.
- Grandinetti C, Goldspiel B. Sorafenib and Sunitinib: Novel Targeted Therapies for Renal Cell Cancer. *Pharmacotherapy* 2007;27(8):1125-44.
- Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008;112(11):2500-8.
- Bayer Pharmaceuticals. Nexavar (sorafenib) prescribing information (2006).
- Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C et al. Cardiac Toxicity of sorafenib and sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5204-12.
- Mardiak J, Mego M, Urbanova D, Mladovicicova B, Postulka J, Sycova-Mila Z et al. High-resolution electrocardiography (HRECG) in detection of preclinical cardiotoxicity of sunitinib and sorafenib in renal cell carcinoma (RCC) patients. *J Clin Oncol* 2008;(Suppl) abstr 16097.
- Mego M, Reckova M, Obertova Z, Sycova-Mila Z, Brozmanova K, Mardiak J. Increased cardiotoxicity of sorafenib in sunitinib pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2007;18(11): 1906-7.
- Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Ilescu C, Patten R, Beahm C et al. Cardiotoxicity of cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12(8):908-16.
- Schellings MW, Löwenberg B, Pinto YM, Strebhardt K. Another look at imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2007;356(11):1183.
- FDA approved for Erlotinib [on line]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/021743lbl.pdf>
- FDA approved for Erlotinib [on line]. Disponible en: <http://www.fda.gov/CDER/Drug/infopage/gefitinib/>

## Estrategias de cardioprotección; ¿mantienen la efectividad de la quimioterapia?

*Strategies of cardioprotection; is effectiveness  
of chemotherapy affected?*

Alberto Serrano Olvera

### ▷ RESUMEN

Las antraciclinas son un grupo de fármacos antitumorales que han mostrado su eficacia en distintas neoplasias; sin embargo, su utilización se limita por sus efectos tóxicos asociados, principalmente la cardiotoxicidad, la cual disminuye la calidad de vida y aumenta el índice de muertes prematuras por causas cardiovasculares en niños y adultos. Se han estudiado varias estrategias dirigidas a reducir la frecuencia de cardiotoxicidad relacionada con las antraciclinas (infusión prolongada, sustitución de fármacos o dexrazoxane), que han confirmado su capacidad cardioprotectora. Sin embargo, existe preocupación por la posibilidad de reducir el potencial terapéutico de la quimioterapia con estas estrategias de cardioprotección. En este trabajo se analiza la eficacia terapéutica de la quimioterapia en relación con cada una de las estrategias cardioprotectoras ensayadas en estudios comparativos.

**Palabras clave:** antraciclinas, cardiotoxicidad, cardioprotección, quimioterapia, eficacia.

### ▷ SUMMARY

*Anthracyclines are a group of anticancer drugs with proved efficacy on several neoplasms; however, their utility is limited because of toxic side effects, mainly cardiotoxicity which reduced the quality of life and increased frequency of premature cardiovascular death. Distinct strategies directed to reduce the frequency of cardiotoxicity-related anthracyclines have been studied (prolonged infusion, drug substitution, dexrazoxane) and confirmed their cardioprotectant capacity. Nevertheless, oncologists are worry because these strategies could reduce the chemotherapy efficacy. We analyzed the efficacy of cardio protective strategies in relation to efficacy of antineoplastic treatment evaluated on clinical trials.*

**Key words:** anthracyclines, cardiotoxicity, cardioprotectants, chemotherapy, efficacy.

Médico oncólogo adscrito a la Subdirección de investigación clínica, Instituto Nacional de Cancerología. México, DF.

*Correspondencia:* Dr. Alberto Serrano-Olvera. Subdirección de investigación clínica. Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando 22. Colonia Sección XVI. México 14080, DF. *Correo electrónico:* serranoolvera@yahoo.com.mx

## ▷ INTRODUCCIÓN

La cardiotoxicidad es un efecto adverso que se asocia con el empleo de distintos agentes antienoplásicos<sup>1</sup> y que, recientemente, se describió para diversos agentes biológicos, entre ellos: trastuzumab, bevacizumab, sorafenib, sunitinib, lapatinib.<sup>2</sup> Sin embargo, este tipo de toxicidad ha sido un distintivo de las antraciclinas (doxorubicina, epirrubicina, daunorrubicina e idarrubicina), que pueden generar cardiotoxicidad temprana o tardía, aguda o subaguda, clínica o subclínica. El efecto cardiotóxico de las antraciclinas se ha asociado con reducción de la calidad de vida de los pacientes y con mayor incidencia de muerte prematura.

El efecto tóxico de las antraciclinas sobre el corazón se reconoció hace casi 40 años. Las antraciclinas han demostrado su utilidad en la terapia de diversos cánceres en niños y adultos; sin embargo, su mayor limitante ha sido la cardiotoxicidad, la cual ha sido mejor estudiada en niños con cáncer. Recientemente se calculó que para el año 2010 uno de cada 570 adultos de entre 20 y 34 años de edad habrá sido tratado con antraciclinas.<sup>3</sup> El índice de muerte por causas cardíacas es ocho veces mayor en niños supervivientes de cáncer con seguimiento mayor a 20 años. En mujeres de 66 a 70 años de edad, con cáncer de mama y seguimiento mayor a 10 años, se informa mayor índice de falla cardíaca en las tratadas con antraciclinas.<sup>4</sup>

Las expectativas numéricas de casos con falla cardíaca y sus repercusiones en la calidad y el costo de tratamiento de este tipo de toxicidad, han hecho necesario valorar diversas líneas de investigación en relación con distintas estrategias de cardioprotección que pueden agruparse en tres rubros: a) sustitución de una antraciclina por un compuesto antracíclico distinto; b) modificar el tiempo de infusión del agente antracíclico y c) prescribir fármacos cardioprotectores. En este trabajo se revisan los datos disponibles en la bibliografía para determinar si las distintas estrategias de cardioprotección modifican la eficacia de la quimioterapia en términos de respuesta terapéutica y la supervivencia libre de progresión o global.

## ▷ INFUSIÓN CORTA O PROLOGADA DE LAS ANTRACICLINAS

Los estudios farmacocinéticos realizados en animales de laboratorio muestran que la cardiotoxicidad de varios fármacos antracíclicos (doxorubicina, daunorrubicina y detorrubicina) se relacionó con mayor concentración miocárdica del agente luego de su administración por vía intravenosa,<sup>5</sup> lo que condujo a pensar que la infusión prolongada de las antraciclinas (seis o más horas) podría limitar su acumulación cardíaca y, en consecuencia,

reducir su potencial cardiotóxico; esta hipótesis se estudió en algunos ensayos aleatorios.<sup>6,7</sup>

Un meta-análisis publicado en el año 2006,<sup>8</sup> analizó los resultados de estudios que compararon la frecuencia de cardiotoxicidad según el tiempo de infusión del medicamento antitumoral. Esos ensayos agruparon 299 y 302 pacientes tratados con infusión menor y mayor a seis horas, respectivamente. Dos estudios se realizaron en niños y cuatro en adultos. Se efectuaron dos ensayos en pacientes con leucemias, dos en sarcomas y uno cáncer de mama. El otro estudio incluyó pacientes con cáncer de mama y ovario. De los seis ensayos incluidos en el meta-análisis, cuatro compararon los resultados de doxorubicina administrada en infusión corta versus prolongada; otro valoró las diferencias con daunorrubicina y uno más con epirrubicina. De un total de 557 pacientes evaluables para insuficiencia cardíaca clínica se identificaron 19 que recibieron infusión corta y cuatro casos con infusión larga (RR: 0.27, IC 95%: 0.09 – 0.81;  $p = 0.02$ ). En relación con la tasa de respuesta se extrajeron los datos de 292 adultos con tumores sólidos: se observaron 23 respuestas completas o parciales entre 143 pacientes asignados a la infusión menor a seis horas y 28 pacientes con infusión mayor a seis horas (RR: 0.83, IC 95%: 0.45 – 1.54;  $p = 0.56$ ). Ningún estudio valoró la supervivencia libre de progresión y pudo determinarse en 322 pacientes adultos con tumores sólidos, en quienes no se detectaron diferencias [CR: 1.4, IC95% 0.61 – 3.31;  $p = 0.42$ ].

Los autores del metanálisis concluyen que la infusión de antracíclicos en un periodo igual o mayor a seis horas disminuye la frecuencia de cardiotoxicidad sin modificar, aparentemente, la tasa de respuesta ni la supervivencia de las pacientes. Sugieren que la infusión prolongada de las antraciclinas debe realizarse en todo paciente con factores de riesgo para cardiotoxicidad.

## ▷ SUSTITUCIÓN DE UN COMPUESTO ANTRACÍCLICO

Distintos estudios comparativos han evaluado la frecuencia de cardiotoxicidad asociada con doxorubicina, epirrubicina o doxorubicina liposomal.<sup>9,10</sup> La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva varía de acuerdo con la dosis y el tipo de agente antracíclico empleado. Para doxorubicina se estima 3%, 7% y 18% a dosis acumulativa de 400, 500 y 700 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente; mientras que para epirrubicina el riesgo acumulativo se ha establecido en 4% a dosis de 900 mg/m<sup>2</sup> y 15% con 1000 mg/m<sup>2</sup>.<sup>3,11</sup>

Para determinar la frecuencia de cardiotoxicidad y la eficacia terapéutica con distintos agentes antracíclicos se diseñó un meta-análisis que involucró la revisión de tres bases bibliográficas (CENTRAL, MEDLINE/pubmed y

EMBASE/ovid) de 1966 a 2005.<sup>12</sup> En el periodo de revisión se identificaron ocho estudios clínicos controlados aleatorizados (ECCA): cinco de ellos para doxorubicina vs epirubicina (Doxo vs Epi), dos en relación con doxorubicina vs doxorubicina liposomal (Doxo vs Doxo-L) y uno en relación con epirubicina vs doxorubicina liposomal (Epi vs Doxo-L).

**Doxorrubicina versus epirubicina:** en el grupo de doxorubicina se incluyeron 515 pacientes y 521 al de epirubicina, no hubo diferencias en la dosis acumulada. Todos los ensayos clínicos se realizaron en adultos con tumores sólidos, cuatro de los cinco estudios fueron en pacientes con cáncer de mama y el otro en sarcomas de partes blandas. En el grupo tratado con doxorubicina se identificaron 12 casos de insuficiencia cardíaca clínica vs tres en el de epirubicina (RR: 0.36, IC 95%: 0.12 – 1.11;  $p = 0.07$ ). Debido a un sesgo de deserción no fue posible determinar diferencias en relación con la insuficiencia cardíaca subclínica. En el grupo de doxorubicina se observaron 210 respuestas completas o parciales, en tanto que en el grupo epirubicina fueron 221 (RR: 0.94, IC 95%: 0.82 – 1.08;  $p = 0.40$ ). Para el análisis de supervivencia libre de progresión se incluyeron dos de los ensayos, con 446 pacientes en quienes no se observó diferencia (CRI= 1.05, IC 95%: 0.76 – 1.44;  $p = 0.78$ ), mientras que para supervivencia global se incluyeron dos ensayos con 245 pacientes adultos y tumores sólidos, en ellos no se observó diferencia (CRI= 0.95, IC 95%: 0.65 – 1.39;  $p = 0.79$ ). El meta-análisis identificó menor incidencia de toxicidad grado 3 o 4 en los pacientes tratados con epirubicina, en relación con anemia, leucopenia, náusea y vómito.

**Doxorrubicina versus Doxorubicina-L:** en dos ECCA comparativos efectuados en adultos con cáncer de mama, 271 pacientes se incluyeron en el grupo doxorubicina convencional y 271 a doxorubicina-L. La dosis acumulada en uno de los estudios fue de 360 mg/m<sup>2</sup> para ambos grupos, mientras que en el otro fue de 570 mg/m<sup>2</sup> en Doxo y 785 en Doxo-L. En los tratados con doxorubicina se detectaron 14 casos de insuficiencia cardíaca clínica y dos en los tratados con Doxo-L (RR= 0.20, IC 95%: 0.05 – 0.75;  $p = 0.02$ ). También se identificaron 67 casos de insuficiencia cardíaca subclínica en los tratados con Doxo y 23 en los de Doxo-L (RR= 0.38, IC 95%: 0.24 – 0.59;  $p < 0.0001$ ). En relación con la tasa de respuesta, se observaron 96 respuestas completas o parciales en los tratados con Doxo y 89 en el grupo de Doxo-L (RR= 1.01, IC 95%: 0.80 – 1.26;  $p = 0.95$ ). No se identificaron diferencias en supervivencia libre de progresión (CRI= 1.01, IC 95%: 0.83 – 1.24;  $p = 0.89$ ) ni supervivencia global (CRI: 1.12, IC 95%: 0.83 – 1.53;  $p = 0.46$ ).

En el análisis se observó menor frecuencia de náusea, vómito y diarrea grado 3 o mayor a favor del grupo tratado con Doxo-L.

**Epirubicina versus Doxorubicina-L:** un estudio clínico evaluó estos dos medicamentos, con 80 pacientes con cáncer de mama en cada grupo. En este ensayo no se observó diferencia en la incidencia de cardiotoxicidad clínica o subclínica ni en la tasa de respuesta; se detectó supervivencia libre de progresión de 7.7 meses para el grupo de Doxo-L y 5.6 meses en el de Epi (CRI: 1.52, IC 95%: 1.06 – 2.20); mientras que la supervivencia global fue 16 y 18.3 meses, respectivamente (CRI: 1.15, IC 95%: 0.77 – 1.72). En el estudio se observó neutropenia grado 4 con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Doxo-L. Los autores del meta-análisis señalan puntos clave para la interpretación de los resultados, entre ellos: a) epirubicina no sustituye a doxorubicina porque no redujo la frecuencia de cardiotoxicidad; b) doxorubicina liposomal sí puede sustituir a la doxorubicina convencional, mantiene la eficacia en cáncer de mama, pero los resultados no son transpolables a otras neoplasias o a niños con cáncer y c) falta información clínica sobre adriamicina liposomal frente a epirubicina para hacer consideraciones fundamentadas.

#### ▷ FÁRMACOS CARDIOPROTECTORES (DEXRAZOXANE)

Otra forma de afrontar el problema de la cardiotoxicidad ha sido utilizar fármacos con capacidad citoprotectora. Hasta ahora se han estudiado diversos fármacos para analizar el efecto cardioprotector, entre ellos N-acetilcisteína, fenetilaminas, coenzima Q10, combinación de E, C y N-acetilcisteína, L-carnitina, cerjedilol y dexrazoxane (ICRF-187), este último es el agente evaluado en mayor número de estudios aleatorizados y comparativos.

Un meta-análisis evaluó el papel de las opciones farmacológicas ensayadas en estudios clínicos controlados.<sup>13</sup> En ese meta-análisis se revisaron tres bases de datos (MEDLINE, CENTRAL y EMBASE) de 1966 a 2002 de donde se localizaron 10 estudios, seis para dexrazoxane y uno para cada uno de los siguientes fármacos: N-acetilcisteína, fenetilaminas, coenzima Q10, combinación de E, C y N-acetilcisteína, L-carnitina, carvedilol y dexrazoxane (ICRF-187). Debido al limitado número de estudios de los fármacos distintos al dexrazoxane, los autores no pudieron obtener datos para incluir en el análisis global. De los seis ensayos controlados de dexrazoxane,<sup>14-18</sup> cuatro se efectuaron en pacientes adultos y dos en niños; cuatro utilizaron doxorubicina y dos epirubicina; 492 pacientes recibieron dexrazoxane y 521 fueron controles. De 975 pacientes evaluables se detectaron 10 y 59 casos con insuficiencia cardíaca clínica en el grupo de estudio y

**Tabla 1.**

Estudios comparativos sobre la eficacia cardioprotectora del dexrazoxane en adultos

Autor	Neoplasia y EC	Protocolo Clínico	N = pts	Brazos	Eventos cardiacos	RC%	RP%	IR%	TTP	SG	Observaciones
Speyer, et al. <sup>14</sup>	Mama		74	FAC	37*	7	25		9.4	16.7	DZR no altera la eficacia de FAC
			76	FAC + DZR	6*	9	21	10.1	18.3		
Venturini, et al. <sup>16</sup>	Mama avanzado		78	FEC o AD-Epi	23.1%	10.3		46.2			Sin diferencia en toxicidad no cardiaca, IR, TTP, ni SG
			84	Epi+DZR	7.3%	11	47.6				
Swain, et al. <sup>15</sup>	Mama IIIB-IV	088001	181	FAC + placebo	31%	14	47	61	260	551	No diferencia en retrasos o suspensión de ciclos
			168	FAC + DZR	15%	9	38	47	254	598	
		088006	104	FAC + placebo	31%	7	42	49	249	553	
			81	FAC + DZR	14%	11	43	54	233	458	
López, et al. <sup>17</sup>	Mama y SPB	Mama	49	Epirrubicina	3*	7*	27*	69	8 m	19	No evidencia de efecto adverso en la actividad antitumoral
			43	EPI + DZR	0	9*	20*	67	8 m	29	
		SPB	16	Epirrubicina	1*	1*	5*	37.5	9	15.5	
			18	EPI+DZR	0	1*	1*	11	7	15	
Marty, et al. <sup>19</sup>	Mama avanzado/ IV antraciclina previa		79	A/Epi	39%	4	32	36	7	16	DZR no compromete la eficacia de las antraciclinas
			85	A/Epi + DZR	13%	7	28	35	7.8	13.5	

EC: Etapa clínica; SPB: sarcoma de partes blandas; FAC: 5-fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida; DZR: dexrazoxane; EPI: epirrubicina; AD-EPI: altas dosis de epirrubicina; A/Epi: Adriamicina o epirrubicina; pts: pacientes; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; IR: índice de respuesta; TTP: tiempo de progresión; SG: supervivencia global. \* Pacientes

control, respectivamente. El riesgo relativo se determinó a favor del dexrazoxane (RR 0.18, IC 95% :0.10 – 0.35,  $p < 0.00001$ ). El efecto protector del dexrazoxane en relación con la insuficiencia cardiaca subclínica también se demostró en ese análisis (RR 0.28, IC 95%: 0.18 – 0.42,  $p < 0.00001$ ). Por lo que se refiere a la tasa de respuesta terapéutica, en 875 pacientes se observó inferior en el grupo tratado con el cardioprotector, 193 versus 232 respuestas completas y parciales, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística (RR 0.88, IC 95%: 0.77 – 1.01;  $p = 0.06$ ). Además, los autores informaron que no hubo diferencia en cuanto a la supervivencia libre de progresión (CR: 1.13, IC 95%: 0.95 – 1.35;  $p = 0.18$ ) ni la supervivencia global (CR: 1.07, IC 95%: 0.89 – 1.28;  $p = 0.49$ ) en ambos grupos.

Independiente del meta-análisis, una búsqueda en la bibliografía internacional de estudios ECCA comparativos identificó otro estudio fase III<sup>19</sup> acerca del papel cardioprotector del dexrazoxane. Ese estudio no se incluyó en el meta-análisis porque se publicó en el año 2006. Marty y colaboradores,<sup>19</sup> asignaron 85 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, previamente tratadas con antraciclinas, para recibir doxorubicina o epirrubicina y el cardioprotector, mientras que 79 pacientes no lo recibieron. Diez pacientes (13%) en el grupo de estudio y 29 (39%) en el control tuvieron algún evento cardiaco; uno

de 74 pacientes en el grupo de estudio y ocho de 79 en el control tuvieron insuficiencia cardiaca clase 2 de la New York Heart Association (NYHA). La tasa de respuesta terapéutica fue 35% en ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias en cuanto al tiempo de progresión o la supervivencia global. Además, 28% de los pacientes en el grupo control y 36% en el grupo de estudio sufrió, al menos, un evento adverso serio, donde la neutropenia febril fue más frecuente entre los tratados con el cardioprotector, 11% vs 16%.

Los autores del meta-análisis señalaron que dexrazoxane es eficaz para prevenir la cardiotoxicidad por antraciclinas y que este fármaco no disminuye, significativamente, la tasa de respuesta ni la supervivencia global. Sin embargo, advirtieron que el uso de este medicamento podría inducir menor índice de respuestas objetivas.

La **tabla 1** muestra los datos de eficacia y supervivencia reportados en cada ECCA realizado en adultos e identificado en esta búsqueda independiente.

La comparación indirecta de estos estudios hace notar que el reporte de Swain,<sup>15</sup> es el único que establece una diferencia en cuanto a la tasa de respuesta objetiva a favor de los grupos que no recibieron el agente cardioprotector. Ese reporte incluyó los datos de dos protocolos (088001 y 088006), ambos realizados en pacientes con cáncer de mama avanzado, que fueron tratados con 5-Fluorouracilo/

**Tabla 2.**

Estudios comparativos de la eficacia cardioprotectora del dexrazoxane en niños

Autor	Neoplasia y EC	N = pts	Brazos	Eventos cardiacos	RC%	RP%	IR%	TTP	SG	Observaciones
Bu'Lock, et al. <sup>21</sup>	Sólidos y LMA	5 5	Antraciclina Antraciclina + DZR	2 pts 0	NR NR	NR NR	NR NR	NR NR	11 m 9.8 m	Estudio retrospectivo
Wexler, et al. <sup>18</sup>	Sarcomas	18 23	VAC VAC+DZR	67% 22%	3 pts 10 pts	4 pts 12 pts	81 80	17 m 17 m	24 m 43 m	IR, supervivencia libre de eventos (recurrencia o progresión) y SG no se modifican por DZR
Lipshultz, et al. <sup>22</sup>	LLA de alto riesgo	101 105	Doxo Doxo + DZR	32%* 10%*	96 pts 101 pts				83% 83%	SLE a 2.5 años. Severa elevación de Troponina T
Moghrabi, et al. <sup>23</sup>	LLA de alto riesgo	100 105	Doxo Doxo + DZR	50%* 21%*	NR NR	NR NR	NR NR	NR NR	77% 76%	SLE a 5 años. Aumento de troponina T cuando recibió DZR

EC: Etapa clínica; LMA: leucemia mieloide aguda; LLA: leucemia linfocítica aguda; DZR: dexrazoxane; VAC: vincristina, adriamicina, ciclofosfamida; Doxo: doxorubicina. NR: no reportado; pts: pacientes; m: meses. RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; IR: índice de respuesta; TTP: tiempo de progresión; SG: supervivencia global. SLE: Supervivencia libre de enfermedad; \* Proporción de casos con elevación de troponina T.

Doxorrubicina/Ciclofosfamida (FAC) + dexrazoxane vs FAC y placebo. En el protocolo 088001 se analizaron 349 pacientes y 185 en el 088006. Los autores reportaron una tasa de respuesta objetiva de 68% y 48% en el grupo placebo y estudio, respectivamente ( $p = 0.007$ ), en las pacientes del protocolo 088001. Sin embargo, los autores no identificaron diferencias en relación con el tiempo de progresión ni la supervivencia global en este grupo. Además, en las pacientes incluidas en el protocolo 088006 no se reportaron diferencias en cuanto a los parámetros de eficacia terapéutica analizados. Actualmente, los propios autores del estudio no tienen explicación clara para estos resultados.<sup>20</sup>

En el meta-análisis de intervenciones cardioprotectoras en pacientes que reciben antraciclinas,<sup>13</sup> sólo se incluyeron dos estudios realizados en niños, dado que no pudieron separarse los resultados en subpoblaciones. Por esta razón, se revisaron los estudios ECCA reportados en la bibliografía mundial acerca del uso de dexrazoxane en niños afectados por cáncer. La **tabla 2** muestra los resultados e incluye cuatro ensayos.<sup>18, 21-23</sup>

Son pocos los estudios controlados que han evaluado la eficacia cardioprotectora del dexrazoxane en niños. Todos los estudios encontrados cuentan con un número limitado de pacientes incluidos; sólo uno informó la tasa de respuesta objetiva detectada, que fue similar en los grupos estudiados, mientras que la supervivencia global se informó en los cuatro estudios, y tampoco mostró ser diferente. No obstante, el papel protector del dexrazoxane en la población pediátrica ha sido confirmado en estudios de costo-efectividad.<sup>24</sup>

## DISCUSIÓN

La eficacia terapéutica de las antraciclinas en diversas neoplasias en niños y adultos se ha demostrado a lo largo de 40 años; sin embargo, su utilidad se ve limitada por sus efectos tóxicos asociados, entre ellos la cardiotoxicidad. De las estrategias investigadas dirigidas a reducir la frecuencia de cardiotoxicidad, todas han confirmado su capacidad para inducir este efecto protector, como la infusión prolongada del fármaco, la sustitución de la doxorubicina convencional por fórmulas liposomadas y la administración de dexrazoxane. A pesar de haber comprobado la eficacia para reducir la frecuencia de la toxicidad cardiaca a partir de cada una de las estrategias mencionadas, existe preocupación por conocer si la eficacia de estos agentes antitumorales se modifica al emplear los métodos de cardioprotección señalados.

La eficacia de un fármaco antitumoral (citotóxico o no) se discrimina a través de estudios clínicos. Dependiendo de la fase de investigación en que se encuentre el fármaco los parámetros de eficacia pueden variar. En la actualidad, el principal parámetro de eficacia es la supervivencia global, que es el punto de comparación más importante en los ECCA; sin embargo, se han aceptado otros parámetros, como el tiempo de progresión y la respuesta objetiva (suma de las respuestas completas y parciales). En ensayos clínicos realizados para evaluar el papel de la terapia adyuvante, la supervivencia global y el tiempo de progresión se aceptaron para establecer la eficacia de un fármaco.<sup>25-27</sup>

A partir de estos parámetros de evaluación de la eficacia, los resultados identificados en los meta-análisis publicados no han detectado diferencias en relación con la supervivencia, tiempo de progresión o respuesta objetiva para la mayor parte de las estrategias cardioprotectoras analizadas. Sin embargo, la interpretación de los resultados observados debe considerarse cuidadosamente porque hay elementos que limitan su aplicación clínica. Las limitantes comunes a todas las estrategias cardioprotectoras aquí presentadas implican un escaso número de estudios comparativos, corto número de pacientes, escaso número de estudios en niños, tipos de neoplasias analizadas y defectos en el diseño y seguimiento de los pacientes. La administración de las antraciclina en un lapso mayor a seis horas y la sustitución de doxorubicina convencional por adriamicina liposomal, pueden considerarse estrategias inocuas que disminuyen la frecuencia de la cardiotoxicidad sin modificar su eficacia antitumoral.

Un estudio comparativo sugirió que dexrazoxane puede disminuir la tasa de respuesta objetiva cuando se prescribe como agente cardioprotector. Dexrazoxane es un miembro de la familia de las bisdioxipiperazinas<sup>28,29</sup> que en sus estudios iniciales se analizó como un potencial agente antitumoral; sin embargo, quedó a la zaga dado su limitado efecto citotóxico. Para intentar explicar cómo dexrazoxane podría ejercer la reducción en la eficacia terapéutica de la quimioterapia basada en antraciclina, se han diseñado algunos estudios preclínicos y clínicos de fase 1. Basser y colaboradores,<sup>30</sup> valoraron el comportamiento farmacocinético y la dosis máxima tolerada de epirubicina y dexrazoxane en ensayo fase 1, que incluyó a 38 pacientes con diversas neoplasias avanzadas. En los resultados se informó que la dosis máxima tolerada (DMT) para dexrazoxane fue 1 200 mg/m<sup>2</sup> y para epirubicina 135 mg/m<sup>2</sup>, ambos cada 21 días, mientras que la toxicidad limitante de la dosis fue neutropenia grado 4 y mucositis grado 4. El cardioprotector no alteró la vida media  $\alpha$  ni la  $\beta$  del antracíclico, la concentración máxima ni su volumen de distribución; sin embargo, se observó que la administración del cardioprotector, a dosis de 900 mg/m<sup>2</sup> disminuyó el área bajo la curva (AUC) de la epirubicina. No obstante, otros estudios farmacocinéticos no han encontrado modificaciones en el comportamiento cinético de la doxorubicina en asociación con dexrazoxane.<sup>31,32</sup>

En oposición, los resultados de estudios preclínicos indican la capacidad del cardioprotector para disminuir la resistencia celular a la doxorubicina. Sargent y colaboradores<sup>33</sup> condujeron un estudio *in vitro* con la intención de valorar los efectos de la combinación del cardioprotector

y la doxorubicina. El estudio se realizó en la línea celular K562 de leucemia mieloide crónica en fase blástica. Esta línea se caracteriza por desarrollar el fenotipo MDR1 en pocas semanas, luego de la exposición a los antracíclicos. Las células K562 se trataron con uno de cuatro niveles de dosis de doxorubicina [15 – 100 nM], con y sin dexrazoxane [20 nM] conformando los grupos: K562DOX<sub>15</sub>, K562DOX<sub>20</sub>, K562DOX<sub>30</sub> y K562DOX<sub>100</sub>. En el análisis se observó que a partir de la dosis de 20 nM del antraciclino, aumentó linealmente la concentración inhibitoria 50 (IC<sub>50</sub>), al agregar el dexrazoxane se notó escaso crecimiento celular y redujo a una décima parte la IC<sub>50</sub>. Además, en las sublíneas tratadas con más de 15 nM de doxorubicina se detectó la expresión del gen MRD1 y de la P-glicoproteína, la cual disminuyó o desapareció en presencia del cardioprotector, con una duración de cinco y ocho meses, respectivamente.<sup>33</sup>

Recientemente, se ha tratado de esclarecer el o los mecanismos a través de los cuales dexrazoxane logra ejercer su efecto citoprotector. Inicialmente se propuso que este fármaco induce la quelación del hierro a través de hidrólisis similar al ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), con lo que disminuye los radicales libres; sin embargo, otros agentes quelantes del hierro no han mostrado ejercer efectos cardioprotectores. En la actualidad se sabe que dexrazoxane es un inhibidor catalítico de la topoisomerasa, complejo enzimático en el que actúa la doxorubicina. La isoenzima  $\alpha$  de la topoisomerasa 2 (TOP2 $\alpha$ ) sólo se encuentra expresada en las células proliferativas y en células tumorales, participando en eventos del ciclo celular como: replicación del ADN, condensación y descondensación de la cromatina y en la segregación de cromátides; en tanto que la isoenzima  $\beta$  (TOP2 $\beta$ ) se encuentra en cualquier tipo de células. La TPO2 $\beta$  ha sido implicada en la cardiotoxicidad relacionada con doxorubicina. En un estudio *in vitro* se demostró que el dexrazoxane es capaz de limitar el daño al ADN inducido por la doxorubicina a través de interferir con la TOP2 $\beta$ ; sin embargo, dexrazoxane también puede modular los efectos de la TOP2 $\alpha$  lo que ha sido señalado como un potencial mecanismo de reducción del efecto antitumoral a la doxorubicina.<sup>34,35</sup>

## ► CONCLUSIONES

La infusión de antraciclina en un periodo igual o mayor a seis horas, el tratamiento con doxorubicina liposomal y la administración de dexrazoxane representan estrategias eficaces para reducir la frecuencia de cardiotoxicidad relacionada con las antraciclina, sin disminuir la eficacia de la quimioterapia.

## Bibliografía

1. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashier Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7685-96.
2. Saad A, Beto R, Abraham J, Remick SC. Cardiovascular safety and toxicity profile of new molecularly targeted anticancer agents. *Am Soc Clin Oncol Educational Book* 2008;(1):428-34.
3. Barry EV, Lipshultz SE, Sallan SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Natural history, risk factors and prevention. *Am Soc Clin Oncol Educational Book* 2008;(1):448-53.
4. Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: From bench to bedside. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3777-84.
5. Jaenke RS, Deprez-DeCampeneere D, Trouet A. Cardiotoxicity and comparative pharmacokinetics of six anthracyclines in the rabbit. *Cancer Res* 1980;40(10):3530-36.
6. Legha S, Benjamin R, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96:133-9.
7. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. *Cancer* 1990;65(4):870-3.
8. Van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18(4):CD005008.
9. Jain KK, Casper ES, Geller NL, Hakes TB, Kaufman RJ, Currie V, et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;3(69):818-26.
10. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chadrasekharan A, Guthrie J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1444-54.
11. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombrowski P. Epirubicin cardiotoxicity: An analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3502-8.
12. Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18(4):CD005006.
13. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD003917.
14. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte, Wernz JC, Rey M, Sanger J, et al. ICRF-187 permits longer-treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:117-27.
15. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318-32.
16. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Camino F, Garrone O, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:3112-20.
17. Lopez M, Vici P, Di Lauro L, Conti F, Paoletti G, Ferraironi A, et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin in patients with advanced breast cancer and soft tissues sarcomas. *J Clin Oncol* 1998;16:86-92.
18. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McClure L, Chen CC, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol* 1996;14:362-72.
19. Marty M, Espié M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline based chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17(4):614-22.
20. Swain SM, Vici P. The current and future role of dexrazoxane as a cardioprotectant in anthracycline treatment: Expert panel review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:1-7.
21. Bu'Lock FA, Gabriel HM, Oakhill A, Mott MG, Martin RP. Cardioprotection by ICRF187 against high-dose anthracycline toxicity in children with malignant disease. *Br Heart J* 1993;70(2):185-8.
22. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LV, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351(2):145-53.
23. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana Farber Cancer Institute ALL consortium protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109(3):896-904.
24. Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Clinical and cost-effectiveness of cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: A systematic review. *Br J Cancer* 2007;96(2):226-30.
25. Gill Sharlene, Sargent D. Endpoints for adjuvant therapy trials: Has the time come to accept disease-free survival as a surrogate end point for overall survival?. *Oncologist* 2006;11(6):624-9.
26. Kummer S, Gutierrez M, Doroshov JH, Murgo AJ. Drug development in oncology: classical cytotoxics and molecularly targeted agents. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:15-26.
27. Mathoulin-Pelissier S, Gourgou-Bourgade S, Bonnetain F, Kramar A. Survival end point reporting in randomized cancer clinical trials: A review of major journals. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3721-6.
28. Hellman K. Overview and historical development of dexrazoxane. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl 10):48-54.
29. Pouillart P. Evaluating the role of dexrazoxane as a cardioprotectant in cancer patients receiving anthracyclines. *Cancer Treat Rev* 2004;30(7):643-50.
30. Basser RL, Sobol MM, Duggan G, Cebon J, Rosenthal MA, Mihaly G, et al. Comparative study of the pharmacokinetic and toxicity of the high-dose epirubicin with or without dexrazoxane in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 1994;12:1659-66.
31. Baldwin JR, Phillips BA, Overmyer SK, Hatfield NZ, Narang PK. Influence of the cardioprotective agent dexrazoxane of doxorubicin pharmacokinetics in the dog. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30(6):433-8.
32. Hochster H, Liebes L, Wadler S, Oratz R, Wernz JC, Meyers M, et al. Pharmacokinetics of the cardioprotector ADR-529 (ICRF-187) in escalating doses combined with fixed-dose doxorubicin. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(22):1725-30.
33. Sargent JM, Williamson CJ, Yardley C, Taylor CG, Hellman K. Dexrazoxane significantly impairs the induction of doxorubicin resistance in the human leukemia line K562. *Br J Cancer* 2001;84:959-64.
34. Grauslund M, Thougard AV, Füchtbauer A, Hoflan KF, Hjorth PH, Jensen PB, et al. A mouse model for studying the interaction of bisdioxopiperazines with topoisomerase II in vivo. *Mol Pharmacol* 2007;72:1003-14.
35. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase II $\beta$ -mediated double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* 2007;67:8839-46.

# Cardioprotección con Dexrazoxane

## *Cardioprotection with Dexrazoxane*

Augusto Pereira González

### ▷ RESUMEN

El dexrazoxane (ICRF-187) es permeable a las células y se distribuye rápidamente por los tejidos. Su metabolito activo (ADR-925), es capaz de quelar iones férricos ( $Fe^{3+}$ ), que evitan la formación de complejos antraciclina- $Fe^{3+}$ , lo que reduce la incidencia de cardiotoxicidad. Su seguridad clínica y eficacia han sido evaluadas adecuadamente, en cerca de dos mil pacientes mediante diversos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA). Aproximadamente, la mitad de estos pacientes que habían alcanzado dosis de doxorubicina iguales o superiores a  $300\text{ mg/m}^2$ , y recibieron por primera vez antraciclinas, se trataron con dexrazoxane. La mayoría de los pacientes fueron adultos con cáncer de mama, pero también niños con sarcomas, leucemias y otras neoplasias. La tolerancia fue buena y los datos registrados indican que el fármaco no aumenta la incidencia ni la gravedad de la toxicidad de los regímenes quimioterápicos con antraciclinas. La evidencia clínica confirma su utilidad cardioprotectora, porque reduce la incidencia de insuficiencia cardíaca y de toxicidad subclínica, sin afectar la supervivencia. Se necesitan más ECCA, de preferencia multicéntricos, que evalúen el efecto del dexrazoxane en más padecimientos y desde el inicio de la terapia, incluyendo el uso de biomarcadores como las troponinas, entre otros.

**Palabras clave:** cardioprotección, dexrazoxane, antraciclinas

### ▷ ABSTRACT

*Dexrazoxane (ICRF-187) is permeable to cells and has a rapid tissue distribution, its active metabolite (ADR-925), is able to chelate ferrous ions ( $Fe^{3+}$ ), avoiding the formation of anthracycline- $(Fe^{3+})$  complexes, which reduces the incidence of cardiotoxicity in these patients. The clinical safety and efficacy of dexrazoxane has been properly evaluated, by various randomized and controlled clinical trials in about two thousand patients. Approximately, half of these patients had reached doxorubicin dose equal to or above  $300\text{ mg/m}^2$ , and who received first anthracyclines, were treated with dexrazoxane. Most patients were adults with breast cancer, but also children with sarcomas, leukemias and other malignancies. Tolerance was good and dexrazoxane data suggest that the drug does not increase the incidence or severity of the toxicity of chemotherapy regimens with anthracyclines. The evidence confirms the clinical cardioprotective effect of dexrazoxane. It reduces the incidence of heart failure and sub-clinical toxicity, without affecting survival. We need more randomized clinical studies, preferably multicenter, to evaluate the effect of dexrazoxane in a greater number of diseases and since the beginning of therapy, including the use of biomarkers such as troponin, among others.*

**Key words:** cardiotoxicity, dexrazoxane, anthracyclines

Servicio de oncología. Hospital de Niños J. M. de los Ríos. Caracas, Venezuela. Centro Clínico Profesional Caracas. Caracas, Venezuela.

*Correspondencia:* Dr. Augusto Pereira González. Centro Clínico Profesional Caracas. Piso 11. Consultorio 1100. Av. Panteón. San Bernardino. Caracas, Venezuela. Teléfono: 58+212+5744809. Correo electrónico: pereira.augusto@gmail.com

## ▷ INTRODUCCIÓN

Las antraciclinas constituyen una de las herramientas más efectivas en el tratamiento de quimioterapia para los diversos tipos de cáncer. Se utilizan desde hace décadas, principalmente asociadas a otros fármacos antineoplásicos con perfiles farmacológicos complementarios, para potenciar su eficacia anticancerosa. Las antraciclinas comparten el mismo mecanismo de acción citotóxico; actúan predominantemente sobre la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular, aunque también actúan durante la fase G2; afectan la integridad del ADN e impiden su replicación bloqueando la topoisomerasa II; provocan cortes en el ADN mediante la formación de radicales libres, por reacción de la antraciclina con iones férricos ( $\text{Fe}^{3+}$ ), formando un complejo que participa en el ciclo de óxido-reducción y tienen adicionalmente, acción directa sobre la membrana celular.<sup>1,2</sup> Estos mecanismos de acción son importantes en la aparición de la cardiotoxicidad atribuida a las antraciclinas, que es el factor limitante más importante para su uso como agente antineoplásico en enfermedades como el cáncer de mama, linfomas, leucemias, sarcomas y tumores infantiles.

En virtud de la importancia de esta cardiotoxicidad asociada a las antraciclinas, se han hecho múltiples intentos para reducirla o prevenirla. Tal es el caso de dexrazoxane, el cual se analizará en detalle en esta revisión.

## ▷ DEXRAZOXANE

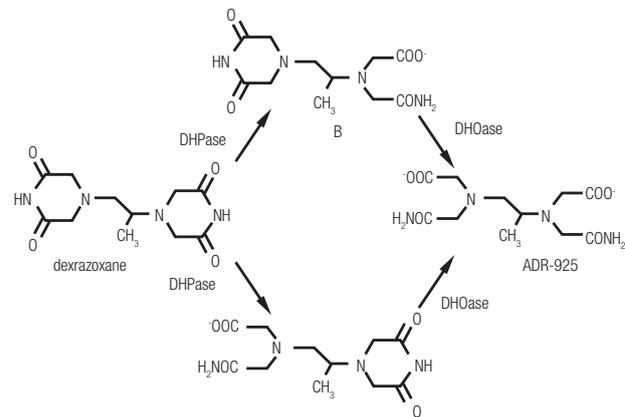
Dexrazoxane o ICRF-187 es una molécula pequeña con peso molecular promedio de 268,26 g/mol. Su fórmula química es ( $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ ) y su nombre químico 4-[(2S)-1-(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propan-2-yl]piperazine-2,6-dione.<sup>3,4</sup> Es el enantiómero (+) de la mezcla racémica razoxane (ICRF-159), compuesto utilizado inicialmente en humanos como agente antineoplásico, y que demostró tener capacidad para reducir la toxicidad cardíaca en animales de laboratorio tratados con doxorubicina.<sup>5,6</sup> El ICRF-187 es cinco veces más soluble que el ICRF-159, también empezó a probarse como antineoplásico en humanos, a partir de 1981,<sup>7</sup> pero por su capacidad para reducir la toxicidad cardíaca por antraciclinas, pasó a utilizarse sólo como cardioprotector, inicialmente en animales de laboratorio y luego en humanos.<sup>8</sup>

## ▷ MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo exacto por el que dexrazoxane tiene un efecto cardioprotector aún no se ha precisado por completo; sin embargo, con base en las pruebas disponibles, se plantea que el mecanismo de acción más importante

**Figura 1.**

Esquema de hidrolización del dexrazoxane (ICRF-187) a la forma activa quelante de iones metálicos ADR-925



es su capacidad para quelar iones metálicos, en especial el hierro.<sup>9,10</sup>

El dexrazoxane es permeable a las células y se distribuye rápidamente en los tejidos, las mayores concentraciones de la sustancia principal inalterada y del producto hidrolizado se alcanzan en el hígado y los riñones.<sup>11</sup> En condiciones fisiológicas (37 °C y pH 7.4) el dexrazoxane es rápidamente hidrolizado en el hepatocito por la enzima zinc hidrolasa DHPasa (dihidropirimidinasa), formándose los metabolitos B (*N*-[(1S)-2-(3,5-dioxo-1-piperazinil)-1-metiletill]glicina) y los metabolitos C (*N*-[(2S)-2-(3,5-dioxo-1-piperazinil)propil]glicina) (**Figura 1**).

Posteriormente, estos metabolitos B y C son nuevamente hidrolizados por otra enzima zinc hidrolasa, la DHOasa (dihidroorotasa), y forman el metabolito ADR-925 (*N,N'*-[(1S)-1-metil-1,2-etanedil]bis[*N*-(2-amino-2-oxoetil)]glicina), el cual tiene capacidad de quelar los iones férricos ( $\text{Fe}^{3+}$ ) de los complejos antraciclina- $\text{Fe}^{3+}$  o fijar hierro libre, y previenen la formación de radicales libres.<sup>12</sup> El ADR-925 coexiste en el tejido cardíaco en cantidades suficientes para quelar el hierro y evitar el daño ocasionado por la formación de los radicales libres antes de que el dexrazoxane sea eliminado (**Figura 1**).<sup>13</sup>

Las enzimas zinc-hidrolasas DHPasa (dihidropirimidinasa) y DHOasa (dihidroorotasa) actúan en forma secuencial y concertada para lograr el metabolismo total del dexrazoxane a su metabolito activo ADR-925, mientras que la DHPasa solo está presente en el hígado y el riñón, pero no en el corazón;<sup>14,15</sup> la DHOasa coexiste en una variedad de tejidos, incluidos el corazón, hígado, riñón,

eritrocitos y leucocitos.<sup>16</sup> Las dihidroorotasas extracelulares permiten la rápida formación de ADR-925 incluso en plasma, lo cual facilita la eliminación de hierro libre contribuyendo a la sideruria observada en pacientes a los que se les administra dexrazoxane;<sup>17</sup> sin embargo, estudios recientes muestran que esto quizá no contribuya a proteger el corazón debido al limitado acceso a los *pool* de hierro en compartimientos celulares críticos o porque en presencia de calcio su absorción se ve muy disminuida, presumiblemente debido a que forman un complejo con calcio.<sup>18</sup>

Es importante resaltar que a pesar de más de cuatro décadas de investigación, los mecanismos patogénicos responsables de la cardiotoxicidad por antraciclinas, todavía no han sido completamente dilucidados y muchos investigadores apoyan la necesidad de ir más allá de la hipótesis del estrés oxidativo, como principal mecanismo de cardiotoxicidad de las antraciclinas.<sup>19</sup> Además, el único compuesto que consecuentemente tiene efecto cardioprotector en los estudios experimentales y clínicos, es el quelante de hierro dexrazoxane. Curiosamente, el efecto protector del dexrazoxane tampoco ha sido dilucidado por completo. Hay algunas evidencias de que su acción no siempre puede estar asociada con su capacidad para evitar la formación de radicales hidroxilo. Esto hace pensar que la función del hierro en la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas quizá no se limite a la formación de radicales libres. También se han propuesto algunas acciones hierro-independiente para el dexrazoxane, específicamente a nivel de rotura de la doble cadena del ADN en un proceso mediado por la topoisomerasa II $\beta$ .<sup>20</sup>

#### ▷ FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética del dexrazoxane se viene estudiando en humanos desde 1982;<sup>21</sup> sin embargo, es en 1992 cuando un estudio en pacientes con cáncer de mama avanzado y función renal y hepática normal, tratados con dexrazoxane intravenoso por 15 minutos, a una dosis DEX:DOX 10:1, reportó que la cinética en el suero sigue un modelo abierto bi-compartimental, con eliminación de primer orden. El promedio de concentración plasmática máxima de dexrazoxane fue de 36.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  al final de los 15 minutos de infusión. A partir de ese momento las concentraciones plasmáticas decrecen, el tiempo medio alfa ( $t_{1/2}^{\alpha}$ ) es de aproximadamente 15 minutos y el tiempo medio beta ( $t_{1/2}^{\beta}$ ) es de  $\sim 2.5$  h. Tras una fase de distribución rápida ( $\sim 0.2$  a  $0.3$  horas), el dexrazoxane alcanza un equilibrio pos-distributivo entre las 2 y 4 horas, con un volumen de distribución de 22.4  $\text{L}/\text{m}^2$ , lo cual sugiere que el dexrazoxane se distribuye principalmente en todo el volumen de agua corporal. El aclaramiento

total del cuerpo en adultos es de  $\sim 7.88$   $\text{L}/\text{h}/\text{m}^2$ , con un aclaramiento renal de  $\sim 3.35$   $\text{L}/\text{h}/\text{m}^2$ . La recuperación urinaria de dexrazoxane inalterado total es del orden de 40%, la eliminación del principio activo puede ser menor en pacientes ancianos y con baja eliminación de creatinina, de tal manera que se recomienda reducir la dosis de dexrazoxane en 50% cuando la creatinina es  $< 40$   $\text{mL}/\text{min}$ . En pacientes pediátricos, aunque los niveles absolutos de eliminación sean mayores, los valores normalizados para el área de superficie corporal no son significativamente diferentes a los de los adultos. No se ha observado una unión significativa a las proteínas séricas (menos de 2% del dexrazoxane se liga a las proteínas) y dexrazoxane no pasa al líquido cefalorraquídeo en forma significativa.<sup>22</sup>

Los datos sobre las interacciones farmacocinéticas son limitados con antineoplásicos que no sean doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamida, etopósido, 5-fluorouracilo y paclitaxel, pero se plantea que el dexrazoxane puede incrementar levemente la toxicidad hematológica cuando se usa simultáneamente con fármacos antineoplásicos o radioterapia. Se ha evaluado el efecto del dexrazoxane en las principales isoenzimas del citocromo P450 (CYP1A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4) y ninguna de éstas se ha inhibido. Aunque la información es muy escasa, se recomienda precaución cuando se utiliza dexrazoxane simultáneamente con anfotericina B, agentes anti-tiroideos, azatioprina, cloranfenicol, colchicina, fluocitosina, ganciclovir, interferón o zidovudina, porque puede incrementar los efectos hematológicos de estas medicinas. En pacientes que utilizan anticoagulantes orales se recomienda un monitoreo más estricto. Puede reducir la absorción de fenitoína, por lo que se recomienda monitoreo de concentraciones séricas. No se recomienda el uso de vacunas de virus vivos atenuados durante la terapia con dexrazoxane, por riesgo de enfermedad sistémica.<sup>23,24</sup> No se ha demostrado ninguna interacción de dexrazoxane con alimentos.

#### ▷ EFECTO CARDIOPROTECTOR DEL DEXRAZOXANE

Desde 1992 hasta la fecha se han reportado varios estudios clínicos en adultos y niños donde se evalúa el efecto del dexrazoxane como cardioprotector. Como puede observarse en la **Tabla 1**, todos estos estudios reportan en forma individual un beneficio cardioprotector para el dexrazoxane, lamentablemente, tienen una gran variabilidad metodológica, lo cual no permite una adecuada comparación de los resultados.<sup>25-39</sup> A fin de poder evaluar adecuadamente estas intervenciones cardioprotectoras, Van Dalen y colaboradores en 2006, realizaron una revisión para la Biblioteca Cochrane

**Tabla 1.**

Resultados de algunos de los principales estudios clínicos donde se evalúa la actividad cardioprotectora del dexrazoxane

Estudio Clínico	Nº	Patologías	Resultados
Speyer, et al. <sup>25</sup>	150	Adultos Cáncer de mama	CAF ± Dexrazoxane Cardiotoxicidad clínica 3% vs 27% ( $p < 0.0001$ ) Cardiotoxicidad subclínica 7% vs 43% ( $p < 0.000001$ )
Feldmann, et al. <sup>26</sup>	105	Adultos Cáncer de pulmón	CAV ± Dexrazoxane Cardiotoxicidad subclínica 12% vs 29% ( $p = 0.029$ )
Bu'Lock, et al. <sup>27</sup>	10	Niños Múltiples	Insuficiencia cardíaca 0 vs 2 pacientes ↓FAVI 1% vs 11% ( $p = 0.04$ ). No compromete la eficacia antitumoral
Rubio, et al. <sup>28</sup>	22	Niños Osteosarcoma	Insuficiencia cardíaca 0% vs 10%. ↓FAVI 14% vs 27%
Wexler, et al. <sup>29</sup>	38	Niños Múltiples	Cardiotoxicidad subclínica 22% vs 67% ( $p = 0.01$ )
Venturini, et al. <sup>30</sup>	120	Adultos Cáncer de mama	CEF ± Dexrazoxane Cardiotoxicidad subclínica 5% vs 18% ( $p = 0.006$ )
Swain, et al. <sup>44</sup>	349	Adultos Cáncer de mama	CAF ± Dexrazoxane Cardiotoxicidad clínica 0% vs 8% ( $p < 0.001$ ) Cardiotoxicidad subclínica 15% vs 31% ( $p < 0.001$ )
Schiavetti, et al. <sup>31</sup>	30	Niños Múltiples	Dexrazoxane disminuye la incidencia de reducción de la fracción de eyección y acortamiento post-tratamiento
López, et al. <sup>32</sup>	92	Adultos Cáncer de mama	CEF ± Dexrazoxane Cardiotoxicidad subclínica 7% vs 24% ( $p = 0.01$ )
Lipshultz, et al. <sup>33</sup>	101	Niños LLA	Dexrazoxane reduce el daño cardíaco reflejado por una elevación en los niveles de troponina T (32% vs 10%, $p < 0.001$ )
Paiva, et al. <sup>36</sup>	58	Niños Osteosarcoma	La respuesta del miocardio al ECO de estrés con dobutamina en pacientes tratados con doxorubicina más dexrazoxane fue similar a la de los pacientes sin quimioterapia y mejor que la de los tratados sólo con doxorubicina
Arcamone, et al. <sup>37</sup>	173	Niños Múltiples	Dexrazoxane reduce la cardiotoxicidad subclínica. Doxorubicina < 350mg/m <sup>2</sup> (27,6% vs 8,9%) ( $p < 0.001$ ) Doxorubicina > 350mg/m <sup>2</sup> (55,8% vs 26,9%) ( $p < 0.003$ )
Elbl, et al. <sup>38</sup>	108	Niños Múltiples	Dexrazoxane reduce el riesgo de cardiotoxicidad tardía, tanto clínica como subclínica
Marty, et al. <sup>39</sup>	164	Adultos Cáncer de mama	Eventos cardíacos 13% vs 39% ( $p < 0.001$ ) Insuficiencia cardíaca congestiva 1% vs 11% ( $p < 0.05$ )
Testore, et al. <sup>40</sup>	318	Adultos Cáncer de mama	Dexrazoxane reduce la cardiotoxicidad clínica. No toxicidad asociada. No asociación a segundas neoplasias

CAF: Ciclofosfamida/Adriamicina/Fluorouracilo

CAV: Ciclofosfamida/Adriamicina/Vincristina

FAVI: Fracción de Acortamiento Ventrículo Izquierdo

CEF: Ciclofosfamida/Epirubicina/Fluorouracilo

de todos los ECCA, donde se evalúan intervenciones cardioprotectoras en pacientes con cáncer que reciben antraciclinas, la cual se actualizó en el 2008. Para ese momento se encontraron nueve estudios evaluables, donde se utilizaba el dexrazoxane como cardioprotector, con un total de 1 403 pacientes. En el análisis individual

de los estudios, ninguno pudo demostrar un claro efecto cardioprotector, pero al realizar el meta-análisis de los estudios con dexrazoxane, se evidencia un beneficio significativo a favor del uso de dexrazoxane, para la incidencia de insuficiencia cardíaca clínica y subclínica (**Tabla 1**).<sup>40</sup>

## ▷ INDICACIONES

Dexrazoxane está licenciado en Europa desde 1992 para la prevención de la miocardiopatía asociada con la administración de antraciclinas. Fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency - EMEA) para la prevención de la cardiotoxicidad crónica acumulativa originada por la doxorubicina o epirrubicina en pacientes con cáncer de mama metastásico y avanzado, después de un tratamiento previo con antraciclinas. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América (Food and Drug Administration - FDA) en 1995, dio una aprobación acelerada al producto para prevención de miocardiopatía asociada con antraciclinas, y posteriormente, en el año 2002, dio la aprobación regular para reducir la incidencia y gravedad de la miocardiopatía asociada con la administración de doxorubicina en mujeres con carcinoma de mama metastásico o avanzado después de un tratamiento previo con antraciclinas, que han recibido una dosis acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup> y que se beneficiarían de continuar la terapia con doxorubicina. No se recomienda como parte de la terapia inicial.

Ante la necesidad de establecer claramente qué pacientes pudieran beneficiarse de esta terapia y en qué momento, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology - ASCO) publicó por primera vez en 1999, una guía clínica basada en la evidencia, para el uso de quimioprotectores, entre los cuales está el dexrazoxane. Estas guías fueron revisadas en el 2002 y, por último, en el 2008,<sup>40</sup> estableciéndose las siguientes recomendaciones para el dexrazoxane:

1. No se recomienda su uso rutinario como terapia inicial en pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben quimioterapia con doxorubicina.
2. Se recomienda su uso en pacientes con cáncer de mama que han recibido más de 300 mg/m<sup>2</sup> de dosis acumulada de doxorubicina y que pueden beneficiarse de la continuación de la terapia.
3. No se recomienda su uso en terapia coadyuvante.
4. Se puede considerar su uso en pacientes adultos con neoplasias diferentes a cáncer de mama, que hayan recibido más de 300 mg/m<sup>2</sup> de dosis acumulada de doxorubicina y que puedan beneficiarse de la continuación de la terapia.
5. No hay evidencia suficiente para recomendar su uso en pacientes pediátricos o pacientes con factores de riesgo cardíaco.

Estas guías han sido ampliamente discutidas, porque se sustentan, sobre todo, en un sólo estudio clínico, el cual ha sido rigurosamente analizado y refutado,<sup>41</sup> considerando que deben ser revisadas y ampliadas. En el mismo orden de ideas, Swain y Vici en una revisión del papel cardioprotector del dexrazoxane, realizada en el 2004, plantean que aunque la mayor parte de los estudios clínicos han sido en pacientes con cáncer de mama, no existe ninguna razón para suponer que la acción cardioprotectora va a ser diferente en otras enfermedades, ya que el mecanismo de protección es dependiente de las antraciclinas y no de la enfermedad neoplásica. También acotan que en las guías se recomienda el uso de dexrazoxane, sólo en pacientes que alcanzan los 300 mg/m<sup>2</sup> de dosis acumulada de doxorubicina, pero es conocido que el daño cardíaco puede producirse con dosis acumuladas más bajas, por lo que ellos recomiendan que el tratamiento con dexrazoxane debe darse desde las primeras dosis de antraciclinas.<sup>42</sup>

No está claro por qué, a pesar de la gran cantidad de estudios clínicos que avalan el efecto cardioprotector del dexrazoxane, las recomendaciones y aprobaciones por los diferentes organismos reguladores, son tan limitadas. Se continúan planteando controversias e interrogantes con respecto a su uso, las cuales no han permitido que sea considerado como una terapia estándar. Algunas de estas dudas, interrogantes y mitos son: interfiere con la actividad antitumoral de las antraciclinas, agrega toxicidad al tratamiento, induce segundas neoplasias, agrega costos al tratamiento y realmente es necesario. Es reconocido que existen diversos estudios clínicos y datos aislados que podrían dar sustento a algunas de estas dudas y mitos, pero la mayor parte de las objeciones, sólo son parcialmente sustentadas y, en algunos casos, sobrevaloradas. Además, hay suficiente evidencia que permite refutar la mayor parte de ellas. En esta revisión se analizarán en detalle algunas de estas dudas o mitos, lo cual permitirá valorar en una forma más amplia y precisa, el papel cardioprotector del dexrazoxane y sus indicaciones.

## ▷ DEXRAZOXANE Y RESPUESTA TUMORAL

El primer estudio clínico donde se plantea que el dexrazoxane tiene un efecto real sobre la respuesta tumoral, es el de Swain y colaboradores en 1997, donde se reporta una tasa de respuesta en el grupo tratado con dexrazoxane de 48% en comparación con 61% en el grupo control.<sup>43</sup> Este resultado permanece aún sin una explicación clara. En un meta-análisis de cinco ECCA y 818 pacientes, presentado por Seymour y colaboradores en 1999, se concluye que el dexrazoxane no altera la eficacia de la

quimioterapia, ni en la tasa de respuesta a la quimioterapia, ni en la supervivencia global y vida libre de progresión.<sup>44</sup> Posteriormente, en una revisión del papel del dexrazoxane como cardioprotector realizada por Swain y Vici en el 2004, se planteó que los resultados del estudio de Swain de 1997, donde sólo se afecta la tasa de respuesta, pero no hay variaciones en supervivencia, deben considerarse como un resultado anómalo y no un efecto real sobre la respuesta tumoral. Además, se recuerda que para los estudios en cáncer la supervivencia es el punto final de evaluación y no la tasa de respuesta.<sup>42</sup>

La controversia continúa y los estudios clínicos siguen siendo escasos y con limitaciones metodológicas. Se presenta un ECCA, efectuado en niños con leucemia linfoblástica aguda, donde se demuestra que los que recibieron tratamiento con dexrazoxane tuvieron una supervivencia libre de evento similar a la de los que no recibieron.<sup>45</sup> Además, en el meta-análisis realizado por Van Dalen y colaboradores para la Biblioteca Cochrane, se analizaron nueve ensayos con dexrazoxane y 1 403 pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta entre el grupo de dexrazoxane y el grupo control, tampoco se observaron diferencias significativas en supervivencia.<sup>40</sup>

#### ▷ DEXRAZOXANE Y TOXICIDAD ASOCIADA

Se reporta que el dexrazoxane, ocasionalmente, puede incrementar la incidencia de neutropenia y trombocitopenia. En un estudio de 534 pacientes con cáncer de mama avanzado se registra mayor incidencia de toxicidad hematológica: glóbulos blancos al nadir menor en el grupo con dexrazoxane ( $p = 0.012$ ), granulocitos al nadir menor en el grupo con dexrazoxane ( $p = 0.009$ ), granulocitopenia grado 4 de 75% en el grupo con dexrazoxane y 64% en el grupo control y plaquetas al nadir menor en el grupo con dexrazoxane ( $p = 0.004$ ); la diferencia fue mayor en la toxicidad grado 1 y la variación fue menor en las toxicidades grado 2, 3 y 4; no hubo diferencia significativa en los valores de hemoglobina ni en la incidencia de fiebre o infecciones. Hay que resaltar que en este estudio se incluyeron pacientes que recibieron dosis diferentes de dexrazoxane, un grupo 20:1 y otro 10:1, pero no se discrimina la toxicidad según la dosis de dexrazoxane.<sup>43</sup> En otro ECCA, multicéntrico, fase III, en 164 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, no se reporta diferencia significativa en la incidencia de eventos adversos entre los grupos, con o sin dexrazoxane, por lo que concluyen que el dexrazoxane no produjo una toxicidad adicional, ni exacerbó la provocada por el esquema de quimioterapia utilizado.<sup>38</sup>

#### ▷ DEXRAZOXANE Y SEGUNDAS NEOPLASIAS

No hay reportes que asocien el dexrazoxane con segundas neoplasias hasta el 2007 cuando Tebbi y colaboradores,<sup>46</sup> reportaron que pacientes pediátricos tratados por linfoma Hodgkin con el esquema ABVE (doxorubicina, bleomicina, vincristina y etopósido) y que recibieron dexrazoxane, tuvieron mayor incidencia de segundas neoplasias, en particular leucemia mieloide aguda (LMA) y síndrome mielodisplásico (SMD). No se establece claramente la causa, pero se plantea que puede deberse al uso simultáneo de tres inhibidores de la topoisomerasa II, lo cual puede exceder el mecanismo inhibitor e inductor de la topoisomerasa. Estos resultados y la consiguiente aseveración de que el dexrazoxane puede incrementar el riesgo de segundas neoplasias es cuestionada por otros investigadores, quienes plantean que, con la evidencia estadística presentada por Tebbi y colaboradores, el poco tiempo de observación y la no existencia de otros reportes en la bibliografía que avalen esta asociación, no se puede establecer una relación de causalidad directa entre el dexrazoxane y el desarrollo de segundas neoplasias.<sup>47,48</sup> Recientemente se reportó un ECCA de 205 pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) de alto riesgo y un seguimiento de 6.2 años, no evidenciándose diferencias en la aparición de segundas neoplasias entre los pacientes que recibieron o no dexrazoxane. No se reporta ningún caso de leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico, sólo dos casos de melanoma en pacientes tratados sin dexrazoxane. Se concluye que en pacientes con LLA de alto riesgo, el dexrazoxane no se asoció con incremento en la incidencia de segundas neoplasias.<sup>49</sup>

#### ▷ DEXRAZOXANE Y COSTO DE LA TERAPIA

La aseveración de que el uso de dexrazoxane agrega costo al tratamiento pudiera ser cierta a corto plazo, pero falsa a largo plazo, si tomamos en cuenta los eventos cardiacos que se evitaron. En un análisis de costos realizado en Estados Unidos de América en 1997, se reporta que el costo de la terapia con dexrazoxane fue de 5 662 dólares por evento cardiaco prevenido y de 2 809 dólares por cada año de vida adicional ganado, y concluyen que el uso de dexrazoxane resultó ser costo-efectivo para los pacientes con cáncer de mama que recibieron quimioterapia con antraciclinas.<sup>50</sup>

Otro análisis fármaco-económico más reciente, en niños con leucemia de alto riesgo, reporta que el costo del dexrazoxane y su administración fue de 3 000 a 4 000 dólares, y que el costo de un evento cardiaco fue, aproximadamente, de 12 000 dólares, lo cual representa un considerable beneficio monetario.<sup>51</sup>

## ► CONCLUSIONES

Con base en la evidencia disponible puede concluirse que muchas de las dudas e interrogantes planteadas en relación con el dexrazoxane, no tienen mayor sustento. Se ha demostrado su efecto cardioprotector, que no altera la efectividad de las antraciclinas y que es inocuo. Lo que sorprende es que muchos oncólogos hayan tardado tanto tiempo en reconocer el potencial de un fármaco capaz de reducir o prevenir un efecto secundario de la quimioterapia, el cual puede amenazar la vida de los pacientes. De todas formas, consideramos necesario que se realicen más ECCA, preferiblemente multicéntricos, donde se evalúe el efecto cardioprotector del dexrazoxane en pacientes tratados con antraciclinas, en un número mayor de enfermedades y desde el inicio de la terapia. Además, incorporar a los estudios el uso de biomarcadores.

## Bibliografía

- Unverferth DV, Magorien RD, Leier CV, Balcerzak SP. Doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1982; 9(2):149-64.
- Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339:900-5.
- Hellmann K, Newton KA, Whitmore DN, Hanham IW, Bond JV. Preliminary clinical assessment of I.C.R.F. 159 in acute leukaemia and lymphosarcoma. *Br Med J* 1969; 1(5647):822-4.
- Hasinoff BB, Hellmann K, Herman EH, Ferrans VJ. Chemical, biological and clinical aspects of dexrazoxane and other bisdioxopiperazines. *Curr Med Chem* 1998; 5:1-8.
- Herman EH, Mhatre RM, Chadwick DP. Modification of some of the toxic effects of daunomycin by pretreatment with the antineoplastic agent ICRF 159. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 27(3):517-26.
- Herman EH, Ferrans VJ. Preclinical animal models of cardiac protection from anthracycline-induced cardiotoxicity. *Semin Oncol* 1998;25(4 Suppl 10):15-21.
- Koeller JM, Earhart RH, Davi HL. Phase I trial of ICRF-187 (NSC-169780) by 48-hour continuous infusion. *Cancer Treat Rep* 1981;65:459-63.
- Speyer JL, Green MD, Kramer E, Rey M, Sanger J, Ward C, et al. Protective effect of the bispiperazine ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1988;319(12):745-52.
- Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, Myers CE. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. *Cancer Res* 1988;48(17):4766-9.
- Buss JL, Hasinoff BB. The one-ring open hydrolysis product intermediates of the cardioprotective agent ICRF-187 (dexrazoxane) displace iron from iron-anthracycline complexes. *Agents Actions* 1993;40:86-95.
- Dawson KM. Studies on the stability and cellular distribution of dioxopiperazines in cultured BHK-21S cells. *Biochem Pharmacol* 1975;24:2249-53.
- Schroeder PE, Wang GQ, Burczynski FJ, Hasinoff BB. Metabolism of the cardioprotective drug Dexrazoxane and one of its metabolites by isolated rat myocytes, hepatocytes, and blood. *Drug Metab Dispos* 2005;33(6):719-25.
- Hochster H, Liebes L, Wadler S, Oratz R, Wernz JC, Meyers M, et al. Pharmacokinetics of the cardioprotector ADR-529 (ICRF-187) in escalating doses combined with fixed-dose doxorubicin. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1725-30.
- Hasinoff BB, Reinders FX, Clark V. The enzymatic hydrolysis-activation of the adriamycin cardioprotective agent (+)-1,2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane. *Drug Metab Dispos* 1991;19(1):74-80.
- Hamajima N, Matsuda K, Sakata S, Tamaki N, Sasaki M, Nonaka M. A novel gene family defined by human dihydropyrimidinase and three related proteins with differential tissue distribution. *Gene* 1996;180:157-63.
- Kennedy J. Dihydroorotase from rat liver: purification, properties and regulatory role in pyrimidine biosynthesis. *Arch Biochem Biophys* 1974;160(2):358-65.
- Tetef ML, Synold TW, Chow W, Leong L, Margolin K, Morgan R, et al. Phase I trial of 96-hour continuous infusion of dexrazoxane in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 2001;7(6):1569-76.
- Hasinoff BB, Schroeder PE, Patel D. The metabolites of the cardioprotective drug dexrazoxane do not protect myocytes from doxorubicin-induced cytotoxicity. *Mol Pharmacol* 2003;64(3):670-8.
- Gianni L, Herman EH, Lipshultz SE, Minotti G, Sarvazyan N, Sawyer DB. Anthracycline cardiotoxicity: From bench to bedside. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3777-84.
- Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase II beta mediated DNA double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* 2007;67:8839-46.
- Earhart RH, Tutsch KD, Koeller JM, Rodriguez R, Robins HI, Vogel CL, et al. Pharmacokinetics of (+)-1,2-di(3,5-dioxopiperazin-1-yl) propane intravenous infusions in adult cancer patients. *Cancer Res* 1982;42(12):5255-61.
- Hochster H, Liebes L, Wadler S, Oratz R, Wernz JC, Meyers M, et al. Pharmacokinetics of the cardioprotector ADR-529 (ICRF-187) in escalating doses combined with fixed-dose doxorubicin. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1725-30.
- Chiron therapeutics. Cardioxane (Dexrazoxane). Product Monograph. Amsterdam, the Netherlands: Chiron BV, 1995.
- Pfizer Canada Inc. Zinecard product monograph. Kirkland, Quebec; 8 October 2003.
- Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(1):117-27.
- Feldmann JE, Jones SE, Weisberg SR, Gandara DR, Lyman GH, York RM, et al. Advanced small cell lung cancer treated with CAV (Cyclophosphamide + Adriamycin + Vincristine) chemotherapy and the cardioprotective agent dexrazoxane (ADR-529, ICRF-187, Zinecard). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992;11:296. Abstract 993.
- Bu'Lock FA, Gabriel HM, Oakhill A, Mott MG, Martin RP. Cardioprotection by ICRF-187 against high dose anthracycline toxicity in children with malignant disease. *Br Heart J* 1993;70(2):185-8.
- Rubio M, Wiegman A, Naeff M. ICRF-187 (Cardioxane®) protection against doxorubicin induced cardiomyopathy in paediatric osteosarcoma patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:A440.
- Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McClure L, Chen CC, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol* 1996;14:362-72.
- Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carmino F, Garrone O, et al. Multicentric randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(12):3112-20.
- Schiavetti A, Castello MA, Versacci P, Varrasso G, Padula A, Ventriglia F, et al. Use of ICRF-187 for prevention of anthracycline cardiotoxicity in children: Preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol*. 1997;14:213-22.
- Lopez M, Vici P, Di Lauro K, Conti F, Paoletti G, Ferraironi A, et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1998;16:86-92.
- Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351(2):145-53.
- Paiva MG, Petrilli AS, Moisés VA, Macedo CR, Tanaka C, Campos O. Cardioprotective effect of dexrazoxane during treatment with doxorubicin: A study using low-dose dobutamine stress echocardiography. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(7):902-8.
- Arcamone G, Pereira A, Santos S, Giménez C, Borges F. Cardioprotection with Dexrazoxane in pediatric patients treated with doxorubicin. Proceedings of the Latin American Society of Pediatric Oncology (SLAOP) Meeting (P-023), 2005.
- Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I, Michalek J. Late anthracycline cardiotoxicity protection by dexrazoxane (ICRF-187) in pediatric patients: Echocardiographic follow-up. *Support Care Cancer* 2006;14(2):128-36.
- Marty M, Espie M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahlova V. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17(4):614-22.
- Testore F, Milanese S, Ceste M, de Conciliis E, Parello G, Lanfranco C, et al. Cardioprotective effect of dexrazoxane in patients with breast cancer treated with anthracyclines in adjuvant setting: A 10-year single institution experience. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8(4):257-63.
- Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2): CD003917.

40. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: Use of Chemotherapy and Radiation Therapy Protectants. *J Clin Oncol* 2009;27(1):127-45.
41. Hellmann K. Dexrazoxane and the ASCO guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: A critique. *J Clin Oncol* 2000;18(9):2004-6.
42. Swain S, Vici P. The current and future role of Dexrazoxane as a cardioprotectant in anthracycline treatment: Expert panel review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130(1):1-7.
43. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1318-32.
44. Seymour L, Bramwell V, Moran LA. Use of dexrazoxane as a cardioprotectant in patients receiving doxorubicin or epirubicin chemotherapy for the treatment of cancer. *Cancer Prev Control* 1999; 3(2):145-59.
45. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109(3):896-904.
46. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constance LS, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007; 25(5):493-500.
47. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Orav EJ. Dexrazoxane-associated risk for secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease: A claim without compelling evidence. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3179.
48. Hellmann K. Dexrazoxane-associated risk for secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease: A claim without evidence. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4689-90.
49. Barry EV, Vrooman LM, Dahlberg SE, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, et al. Absence of secondary malignant neoplasms in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with dexrazoxane. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1106-11.
50. Bates M, Lieu D, Zagari M, Spiers A, Williamson T. A pharmacoeconomic evaluation of the use of Dexrazoxane in preventing anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with stage IIIB or IV metastatic breast cancer. *Clin Ther* 1997;19(1):167-84.
51. Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Clinical and cost-effectiveness of cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2007; 96(2):226-30.

# Un corazón sano durante la quimioterapia

## *Keeping a healthy heart during chemotherapy*

Alejandra Meaney,<sup>2</sup> Eduardo Meaney,<sup>2</sup> Guillermo Ceballos.<sup>1</sup>

### ▷ RESUMEN

Conservar la salud cardiovascular es de gran importancia antes, durante y después del tratamiento antitumoral, especialmente en pacientes tratados con antraciclinas, que en buena proporción dañan el miocardio e incluso causan cardiomiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca. Algunos factores de riesgo y condiciones clínicas cardiovasculares son, a su vez, factores de riesgo para daño miocárdico originados por antraciclinas, por lo que su identificación y tratamiento son parte esencial de las estrategias de prevención de esta seria complicación de la quimioterapia. Los pacientes que reciben radioterapia en el tórax tienen mayor riesgo de cardiopatía isquémica. Por esto, junto con la terapia antitumoral específica, debe ponerse en práctica una estrategia global de protección cardiovascular. Se discuten los aspectos de la alimentación saludable, la importancia de que el paciente oncológico tenga un peso normal, la repercusión del ejercicio y el control de ciertas comorbilidades cardiometabólicas, como la hipertensión arterial, el tabaquismo, la dislipidemia, la obesidad central, el síndrome metabólico y la diabetes.

**Palabras clave:** salud cardiovascular, quimioterapia, factores de riesgo cardiovasculares, intervenciones terapéuticas en el estilo de vida.

### ▷ ABSTRACT

*Keeping cardiovascular health has paramount importance before, during and after antitumoral treatment, especially in patients exposed to anthracyclines, drugs that in a good proportion of subjects, cause myocardial damage, inclusive dilated cardiomyopathy and heart failure. Some cardiovascular risk factors and associated clinical conditions are at the same time risk factors for myocardial damage caused by anthracyclines, so the identification of those factors and conditions is an essential part of the preventive strategy of this serious complication of chemotherapy. In the other side, those patients exposed to chest radiotherapy face a greater risk for developing ischemic heart disease. We discussed several aspects of a healthy diet, the importance of maintaining a normal weight in the oncologic patient, the impact of exercise, and the control of cardiometabolic comorbidities, like systemic hypertension, smoking, dyslipidemia, central obesity, the metabolic syndrome and diabetes.*

**Key words:** cardiovascular health, chemotherapy, cardiovascular risk factors, therapeutic interventions on life style.

1 Unidad cardiovascular, Hospital Regional Metropolitano 1º de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). México, DF. 2 Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. México, DF.

*Correspondencia:* Dra. Alejandra Meaney. Unidad cardiovascular del Hospital Regional Metropolitano 1º de Octubre del ISSSTE. Avenida Instituto Politécnico Nacional No. 1669, Colonia Magdalena de las Salinas, 07300, México, DF. Teléfono: 5754-4512. Correo electrónico: meaneya@gmail.com

## ▷ INTRODUCCIÓN

Debido a la acción cardiotoxica de muchos agentes antitumorales, particularmente los antracíclicos, parte de la estrategia de cardioprotección en los pacientes con cáncer consiste en disminuir la carga a la que puede estar sometido el corazón por diversas condiciones concurrentes o emergentes, cada una de las cuales requiere consideraciones, cuidados y tratamientos específicos. En el manejo de todas las enfermedades crónicas, la adopción de hábitos de vida sana por parte del paciente, coadyuva al mantenimiento de la salud general, propicia una mejor respuesta al tratamiento específico y puede mejorar el bienestar y la calidad de vida. Desafortunadamente, en las enfermedades oncológicas terminales, a menudo el deterioro general es tan devastador que es poco lo que puede hacerse al respecto.

Este artículo trata acerca de las acciones generales que ayudan a mantener la salud cardiovascular y las que se aplican con el fin de reducir los factores de riesgo y controlar las comorbilidades que aumentan la probabilidad de cardiotoxicidad (**Tabla 1**).

## ▷ MODIFICACIONES CONDUCTUALES

*Alimentación y peso.* Aún antes del comienzo de la terapia antitumoral, las enfermedades malignas pueden afectar de manera muy importante el metabolismo y el apetito. Más de la mitad de los pacientes oncológicos tienen una afectación nutricional muy relevante en el momento del diagnóstico.<sup>1,2</sup> Las diferentes técnicas terapéuticas antitumorales, aisladas o en combinación (cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal o técnicas de inmunosupresión), pueden afectar todavía más, la nutrición del paciente oncológico al producir síntomas como: anorexia, náusea, vómito, diarrea, esofagitis, úlceras orofaríngeas, problemas dentales y de encías, disgeusia y anosmia, entre otros.<sup>3</sup> Mientras mejor se mantenga el estado nutricional del paciente, mejor será la respuesta al tratamiento y mayor la posibilidad de recuperación, en tanto que la pérdida exagerada de peso se asocia, en general, con peor pronóstico.<sup>4</sup> Sin embargo, no excepcionalmente, al momento del diagnóstico de la malignidad, algunos pacientes tienen sobrepeso u obesidad franca. Recuérdese que la obesidad incrementa el riesgo de una variedad de cánceres como el de mama en mujeres postmenopáusicas, el de próstata, colon, riñón, endometrio, páncreas, hígado, vesícula biliar y los adenomas malignos de esófago, entre otros.<sup>5,6</sup> Aunque parece no recomendable someter a esos pacientes con alto riesgo de sufrir futura caquexia a regímenes dietéticos

**Tabla 1.**

Intervenciones para mantener o alcanzar un buen estado cardiovascular

Modificaciones terapéuticas del estilo de vida	Reducción de factores de riesgo cardiovascular y control de comorbilidades
Dieta saludable	Control de la presión arterial
Ejercicio	Control de la disglucemia
Mantenimiento del peso	Control de la dislipidemia
Suspensión del consumo de tabaco	Control de otros factores metabólicos
Moderación del consumo de alcohol	Control de la anemia
Apoyo psicológico/manejo del estrés	Control de la función renal

estrictos, que produzcan importante y rápida disminución del peso, en muchos de ellos, sobre todo en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, es aconsejable, si la malignidad está en los estadios iniciales, aplicar un programa de dieta y ejercicio que disminuya el peso, teniendo en cuenta que las recaídas aumentan en quienes permanecen con obesidad o sobrepeso.<sup>7,8</sup>

Los esfuerzos del equipo médico en relación con el estado nutricional del paciente antes, durante y después del tratamiento oncológico específico, se enfocan a revertir las deficiencias nutricionales existentes o a prevenir las que puedan suceder durante el tratamiento, manteniendo o alcanzando las variables antropométricas adecuadas (el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura) y disminuyendo los efectos adversos gastrointestinales del tratamiento antitumoral; de esta manera, se coadyuva al éxito del tratamiento y al mantenimiento de la calidad de vida.<sup>9</sup>

Las recomendaciones dietarias saludables del paciente oncológico, antes, durante y después del tratamiento antitumoral específico no difieren considerablemente de los consejos generales para otras enfermedades, o para los individuos sanos. La dieta saludable debe ser *completa*, es decir debe contener todos los nutrientes indispensables para la vida (carbohidratos, lípidos, proteínas, vitaminas, minerales, fibra y agua); *equilibrada*, con un balance adecuado entre los nutrientes y las sustancias enunciadas; *diversa*, en el sentido de que incluya un número grande de elementos nutricionales; *suficiente*, es decir, que suministre las cantidades adecuadas de todos los elementos constitutivos; *segura o inocua*, al no contener sustancias lesivas al organismo, como químicos tóxicos o microorganismos patógenos; *adecuada* a la edad, la corpulencia, la actividad física, las preferencias, las enfermedades y el estado dental de cada quien, y finalmente, *sabrosa*,

a fin de que su ingestión se facilite y se brinde una de las satisfacciones esenciales del ser humano, enmarcadas en el concepto de calidad de la vida. Escapa a los propósitos de este artículo describir al detalle las características del plan de alimentación idóneo para los pacientes que van a recibir o ya reciben tratamiento antitumoral, de tal suerte que sólo se delinearán los aspectos más generales. Cuando sea posible, es muy recomendable que el plan de alimentación lo supervise un profesional de la alimentación, preferentemente un nutriólogo.<sup>9</sup>

Las claves decisivas en la alimentación del paciente oncológico antes, durante y después del tratamiento antitumoral son las siguientes:

1. **Mantener un peso saludable.** Ya se mencionó la relación entre la obesidad y la respuesta al tratamiento y el pronóstico, por lo que es necesario tratar de reducir el índice de masa corporal y la circunferencia abdominal lo más que se pueda, sin comprometer la buena nutrición general. El paciente oncológico grave o terminal enfrenta, a menudo, un desgaste progresivo y una serie de síntomas atribuibles a la enfermedad y a la terapia que dificultan la alimentación y la conservación o ganancia de peso. Pueden implantarse diversas estrategias, como fraccionar las comidas para reducir el volumen de las mismas y facilitar la ingestión. En algunos casos, y supervisados por el especialista en nutrición, puede recurrirse a productos fortificados comerciales o elaborados en casa y suplementos alimenticios enriquecidos. En caso necesario, a fin de evitar un catastrófico desgaste y excesiva consunción, puede llegarse al apoyo nutricional a corto plazo por gastroclisis o por vía parenteral, que requieren la intervención de un especialista en la materia.<sup>10</sup>
2. **Intervenciones dietarias acordes con las morbilidades cardiovasculares.** Si el paciente oncológico tiene, además, los factores de riesgo cardiovasculares tan prevalentes en la sociedad moderna (hipertensión arterial sistémica, diabetes, síndrome metabólico, dislipidemia, etc.), el consejo dietario debe considerar tales problemas ajustando el plan de alimentación al contenido de sodio, de carbohidratos simples y complejos, de calorías y de colesterol y grasa saturada, que cada uno de los problemas requiera. Sin embargo, en términos generales, los fundamentos de la dieta prudente la hacen aplicable tanto a sujetos sanos como a los que sufren hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad o diabetes.
3. **El uso de complementos vitamínicos y minerales es aún controversial.** Si bien es necesario y razonable

administrar un suplemento vitamínico que contenga a la vez los minerales esenciales, en pacientes que por su estado clínico no puedan comer en forma adecuada, la utilidad de megadosis de algunos de estos elementos no está del todo esclarecida. El uso de algunas vitaminas (particularmente la C), en la prevención y tratamiento del cáncer tienen numerosos defensores, algunos de elevada reputación científica;<sup>11</sup> no obstante están presentes numerosas fuentes que testimonian la falla terapéutica de dicha vitamina,<sup>11,12</sup> de la vitamina E, de los bioflavonoides y otros antioxidantes.<sup>13-15</sup> Existen situaciones en que la administración de estas sustancias ha probado ser perjudicial. Por ejemplo, el uso de regímenes ricos en folatos debe considerarse con cuidado en los pacientes que reciben metotrexato, fármaco que precisamente actúa utilizando el transporte reducido de folato, para penetrar a la célula, donde inhibe enzimas clave que incluyen la biosíntesis de nucleótidos.<sup>16</sup> Hay opiniones en el sentido de que el uso de antioxidantes no es aconsejable, pues disminuye el efecto del tratamiento sobre las células tumorales.<sup>17,18</sup> Pese a claras evidencias experimentales y menos contundentes evidencias clínicas, acerca del posible efecto benéfico de altas dosis de betacarotenos y vitaminas A, C y E,<sup>19</sup> la opinión generalizada es que no tenemos sólidas razones para el uso de megadosis de estas sustancias durante el tratamiento antitumoral. Inclusive, en la prevención del cáncer, hay estudios que señalan el incremento de algunos cánceres en pacientes a los que se administró vitamina A o vitamina E y selenio.<sup>13,20,21</sup>

4. **La dieta saludable aplicable a cualquier sujeto,** enfermo o sano, debe suministrar las calorías necesarias para las funciones orgánicas y la actividad motora. El peso es el resultado del balance entre la ingestión calórica y el gasto energético. Ya se ha mencionado que dos son las variables de importancia clínica que deben medirse en todos los individuos: el índice de masa corporal (IMC) que se obtiene de dividir el peso en Kg entre la estatura en metros al cuadrado ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). El bajo peso se caracteriza por un IMC inferior a 20; la corpulencia normal se manifiesta por un IMC de 20 a 24.9; el sobrepeso se define cuando el IMC mide 25 a 29.9 y la obesidad a partir de 30. El perímetro abdominal (cuyo aumento define a la obesidad abdominal, central o androide, que se relaciona con el síndrome metabólico) no debe ser mayor de 80 cm en las mujeres y de 90 cm en hombres mexicanos (valores recomendados por la Secretaría de Salud, con base en observaciones de

la Encuesta Nacional de Salud, ENSA 2000<sup>22</sup>). El llamado “peso ideal” es un término engañoso, que depende mucho del biotipo y de la relación entre el peso óseo, el de los músculos esqueléticos y el de la grasa. Pero es útil su cálculo pragmático (estatura en cm – 100), porque permite un cálculo rápido de las calorías requeridas para mantener, aumentar o conservar el peso. En términos muy generales, un individuo con actividad física normal necesita 30 Kcal por Kg de peso ideal para mantener su peso y 20 Kcal para disminuirlo. Para los interesados en las características de diferentes variedades de dietas diseñadas para alcanzar y mantener la salud cardiovascular, se sugiere la consulta de diferentes y amplios documentos nacionales e internacionales (el National Cholesterol Education Program<sup>23</sup> de los Estados Unidos de América; las guías de la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis y sus Complicaciones, AMPAC,<sup>24</sup> el concepto de la llamada “polymeal”,<sup>25</sup> los rasgos de la dieta mediterránea<sup>26,27</sup> y la dieta DASH (enfoques dietéticos para reducir la hipertensión; en Inglés Dietary Approaches to Stop Hypertension) para prevenir y tratar la hipertensión arterial).<sup>28</sup>

*Ejercicio.* La actividad física tiene gran importancia para mantener la salud general y cardiovascular. Hay suficiente evidencia para recomendar la práctica de ejercicio dinámico (caminata, trote, natación, gimnasia aeróbica, ciclismo, golf, etc.) a los pacientes durante y después del tratamiento antitumoral. No existen pruebas de que el ejercicio tenga una influencia directa sobre el problema oncológico, pero sí influye en el alcance y mantenimiento de una buena calidad de vida. Por ejemplo, los pacientes con cáncer de próstata que reciben radioterapia y son físicamente activos, tienen menos disfunción eréctil que los sedentarios.<sup>29</sup> De la misma manera, el ejercicio ayuda a disminuir la osteopenia que se observa en pacientes bajo tratamiento oncológico.<sup>30</sup> Por supuesto que la magnitud del ejercicio debe ser congruente con el estado clínico del paciente, con la gravedad de la enfermedad y la existencia o no de importante deterioro.<sup>31</sup> Pero aún los pacientes con deterioro importante, pueden mejorar con sencillos ejercicios, incluso cuando están postrados en cama. El ejercicio es particularmente importante en el paciente oncológico que además tiene problemas cardiovasculares, pues la práctica de actividad física es fundamental en el tratamiento de la hipertensión arterial, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y dislipidemia (particularmente la hipertrigliceridemia y la disminución de las HDL, dislipidemia llamada hipoalfalipoproteinemia).

El ejercicio debe llevarse a cabo por lo menos cinco días a la semana, entre 30 y 120 minutos al día, dependiendo de las condiciones clínicas y el grado de acondicionamiento físico del paciente. Para quienes (que son los más) eran sedentarios antes del diagnóstico oncológico, la caminata es la forma de ejercicio más natural, simple y fisiológica. No se requiere de la práctica de ejercicio intenso para obtener los beneficios de esta actividad. Incluso, actividades moderadas como caminar a paso más o menos vivo (5 Km por hora, es decir, 1 Km cada 12 min), más diversas actividades laborales o caseras (jardinería o labores domésticas), alcanzan las metas de consumir alrededor de 1 000 Kcal a la semana, suficiente para ayudar a la prevención cardiovascular. Este hecho tiene relevancia para los pacientes oncológicos, muchos de los cuales, en virtud de su padecimiento o del efecto del tratamiento, no están en condiciones de realizar un ejercicio de mayor demanda energética. Diversas evidencias fundamentan el valor del ejercicio en la prevención y el manejo de las alteraciones cardiovasculares.<sup>32</sup> El ejercicio tiene numerosos efectos benéficos para la salud general y para la cardiovascular: aumenta la capacidad física; junto con la dieta ayuda al control del peso; reduce la presión arterial elevada; tiene un buen impacto en el perfil de lípidos, hace descender fundamentalmente triglicéridos y en menor medida el colesterol LDL (aterogénico), mientras incrementa la concentración del colesterol HDL (protector); disminuye la resistencia a la insulina; etc.<sup>32</sup> Por esas razones, tiene particular importancia el plan de ejercicio en el control glucémico del diabético.

*Consumo de alcohol.* El alcohol en pequeñas dosis no tiene efecto negativo en la salud general, al contrario, hay indicios de que puede proporcionar beneficios en la prevención cardiovascular.<sup>33</sup> Es sabido, sin embargo, que algunas neoplasias tienen relación con el consumo de alcohol (cánceres orofaríngeos, de mama y de hígado, entre otros), por lo que debe recomendarse con precaución el consumo moderado de alcohol a ciertos pacientes y no en forma general e indiscriminada. Se prefiere el consumo de pequeñas cantidades de vino tinto, a cuyos flavonoides (principalmente el resveratrol) se les atribuyen las propiedades cardio y angioprotectoras.<sup>34</sup> Existen evidencias experimentales de la utilidad de este bioflavonoide en la prevención del cáncer, pero todavía no se acumula suficiente evidencia clínica.

*Consumo de tabaco.* A diferencia del alcohol, donde existen evidencias de efectos saludables asociados con su consumo moderado, con el tabaco, el riesgo cardiovascular comienza con el consumo mínimo posible, de tal suerte que el III Panel de Tratamiento para Adultos (ATP III, por sus siglas en inglés) que depende del Programa

Nacional de Educación del Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés) considera que el consumo de cualquier cantidad de tabaco en el mes anterior, es un factor de riesgo para la ocurrencia de un síndrome coronario agudo.<sup>23</sup> El consumo de esta droga legal pero letal, tiene señalados efectos oncogénicos en fumadores activos y pasivos.<sup>35,36</sup> Por estas razones, el consumo de este producto, en cualquiera de sus variedades, debería desalentarse vigorosamente en los pacientes con cáncer, durante y después del tratamiento. Si aparte de la enfermedad maligna, el paciente tiene problemas cardiovasculares, particularmente cardiopatía isquémica, dejar de fumar es todavía más obligado.

#### ▷ MODIFICACIONES DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

No sólo porque los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales mencionados tienen relevancia en la génesis de los síndromes vasculares agudos en los territorios cerebral, coronario y periférico, sino porque además son factores de riesgo durante la terapia antitumoral, particularmente con las antraciclina y la radiación terapéutica en el tórax, es indispensable su control, como parte de la estrategia general de la cardioprotección. Escapa a los propósitos de esta obra hacer un recuento detallado de las intervenciones terapéuticas sobre el estilo de vida y la farmacoterapia que deben aplicarse a los pacientes con estos riesgos cardiovasculares. Simplemente se describirán las razones generales de su empleo y las metas terapéuticas que se esperan alcanzar con el tratamiento.

**Hipertensión arterial esencial (HAS).** Esta enfermedad común, que afecta a la tercera parte de los adultos mexicanos,<sup>37</sup> está involucrada en la génesis del evento vascular cerebral y el síndrome coronario agudo, que están entre las primeras causas de mortalidad general en el país. La hipertensión arterial esencial se asocia con la obesidad y la diabetes mellitus; esta tríada patogénica constituye un problema relevante de salud pública en nuestro país.<sup>38</sup> Aparte de sus acciones patogénicas en toda la vasculatura arterial, la hipertensión arterial sistémica ejerce directamente un efecto deletéreo en el miocardio ventricular izquierdo, provocando su hipertrofia concéntrica o su dilatación excéntrica, hecho anatómico que es un factor de riesgo independiente para insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares letales y muerte súbita.<sup>39,40</sup> Ciertamente, la hipertensión arterial sistémica descontrolada aumenta el riesgo de miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca en el paciente tratado con antraciclina, por lo que su control es obligado, antes, durante y después del tratamiento antitumoral. En el paciente no oncológico,

si es menor de 55 años,<sup>41</sup> se sugieren los inhibidores de la enzima convertidora (IECA, por sus siglas en inglés) o antagonistas de los receptores AT<sub>1</sub> de angiotensina 2 (ARA2), mientras que en los pacientes más ancianos, es más aconsejable el uso de diuréticos tiazídicos, calcioantagonistas<sup>42</sup> o indapamida de lenta liberación.<sup>43</sup> En los pacientes con hipertensión arterial sistémica que deben ser tratados con antraciclina, aunque no existan evidencias al respecto, parece lógico prescribir desde el principio un IECA o un ARA2, porque aparte de su capacidad antihipertensiva (por cierto, no mejor que la de otros agentes antihipertensivos) han demostrado no sólo mejorar la insuficiencia cardíaca clínica, sino retrasar el comienzo de la misma, cuando el paciente sólo tiene disfunción asintomática.<sup>44</sup> La presión arterial se considera controlada cuando se alcanzan cifras inferiores a 140/90 mmHg y 130/80 mmHg en pacientes con diabetes o enfermedad cardiovascular establecida.<sup>42</sup>

**Dislipidemia.** Diversas evidencias actuales revelan que los mexicanos tienen en buena proporción trastornos de los lípidos, preferentemente los ligados a la obesidad, que afecta a más de 70% de la población urbana mexicana.<sup>38</sup> La combinación de hipercolesterolemia LDL, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia, la llamada tríada lipídica o dislipidemia aterogénica, es sumamente frecuente en la población con obesidad abdominal y síndrome metabólico,<sup>45</sup> el cual es muy prevalente en nuestra sociedad contemporánea.<sup>46,47</sup> La corrección de estos trastornos es decisiva para la prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica y de otros síndromes ateroscleróticos.<sup>48</sup> Las modificaciones del estilo de vida (dieta, ejercicio, suspensión del uso del tabaco, etc.) son imperativas en la prevención primaria y secundaria de la aterosclerosis.<sup>49,50</sup> Los fármacos utilizados en el control de la dislipidemia son las estatinas para la hipercolesterolemia LDL, los fibratos para la hipertrigliceridemia y la niacina para la hipoalfalipoproteinemia y la tríada lipídica. Los pacientes que reciben tratamiento antitumoral, particularmente los que han sido radiados, tienen un riesgo incrementado de sufrir síndromes coronarios, razón por la cual en forma preventiva se debe, desde el principio de la terapia, combinar las modificaciones terapéuticas con el estilo de vida comentado y con el tratamiento farmacológico específico. En pacientes de alto riesgo se recomienda que las concentraciones de colesterol LDL sean inferiores a 100 mg/dL, las de colesterol HDL superiores a 40 mg/dL y las de triglicéridos menores a 150 mg/dL.<sup>23</sup>

**Disglucemia.** El metabolismo anormal de la glucosa abarca un espectro muy amplio, que va desde la glucemia anormal de ayuno (glucemia >100 y <126 mg/dL) hasta la diabetes mellitus (glucemia ≥126 mg/dL). La obesidad

abdominal, extraordinariamente frecuente en nuestra sociedad, sobre todo en las mujeres urbanas,<sup>51</sup> es un antecesor común de la diabetes, la que es precedida por largos años de un estado de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, responsable de las alteraciones cardiometabólicas del síndrome metabólico.<sup>52</sup> La disglucemia en sí es un factor de daño principalmente microangiopático, aunque influye también en la génesis de los síndromes macroangiopáticos cerebrales, coronarios y periféricos. De ahí la importancia de someter a los pacientes oncológicos obesos o con sobrepeso a las medidas descritas para el control del peso, lo que además redundará en mejor pronóstico de la neoplasia primaria y menor incidencia de otras neoplasias secundarias. El tratamiento de la disglucemia se fundamenta en las medidas higiénico-dietéticas y de ejercicio comentadas y de fármacos antidiabéticos o hipoglucemiantes. La metformina es el agente antidiabético por excelencia, pues combina su poder reductor de la glucemia con múltiples efectos pleiotrópicos, entre los que destaca su potente acción antioxidante, especialmente contra los productos carbonílicos. La metformina puede normalizar la glucosa anormal de ayuno y retrasar la diabetes mellitus tipo 2.<sup>52</sup> Durante la fase del tratamiento antitumoral no es infrecuente el descontrol de las cifras de glucemia o la aparición clínica de la diabetes. A fin de mejorar el entorno metabólico general y asegurar una mejor calidad de vida, debe lograrse rápidamente el control de la disglucemia, alcanzando los objetivos de una glucemia de ayuno inferior a 110 mg/dL (e idealmente por debajo de 100) y una hemoglobina glucosilada, que refleja el control glucémico en los últimos 120 días, menor a 6.5% (e idealmente menor de seis).<sup>53</sup> A veces es necesario que el oncólogo solicite la interconsulta de un especialista en diabetes, para conseguir los mejores resultados.

## ► CONCLUSIONES

El mantenimiento de una buena salud cardiovascular antes, durante y después del tratamiento antitumoral, es decisivo en los pacientes oncológicos, particularmente los que reciben fármacos antitumorales que dañan el miocardio ventricular y pueden producir miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca. Las intervenciones no farmacológicas y la reducción de los factores de riesgo cardiovasculares, mediante la combinación de dichas medidas y tratamientos farmacológicos específicos, ayudan al mantenimiento de la salud del aparato cardiovascular, hecho que tiene múltiples influencias en el alcance de una buena calidad de vida, de mejor respuesta al tratamiento y menor tasa de complicaciones cardiovasculares.

## Bibliografía

1. Langstein HN, Norton JA. Mechanisms of cancer cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5:103-23.
2. McMahon K, Decker G, Ottery FD. Integrating proactive nutritional assessment in clinical practices to prevent complications and cost. *Semin Oncol* 1998; 25(Suppl 6):20-7.
3. U.S. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Eating hints for cancer patients: Before, during, and after treatment. Disponible en: <http://www.cancer.gov>
4. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69(4):491-97.
5. Murthy NS, Mukherjee S, Ray G, Ray A. Dietary factors and cancer chemoprevention: An overview of obesity-related malignancies. *J Postgrad Med* 2009; 55:45-54.
6. Pischon T, Nöthlings U, Boeing H. Obesity and cancer. *Proc Nutr Soc* 2008; 67(2):128-45.
7. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002; 20(4):1128-43.
8. Jen KL Catherine, Djuric Z, DiLaura NM, Buisson A, Redd JN, Maranci Vet al. Improvement of metabolism among obese breast cancer survivors in differing weight loss regimens. *Obes Res* 2004; 12(2):306-12.
9. Rock CL. Dietary counseling is beneficial for the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(7):1348-49.
10. Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Grant B et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: An American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(6): 323-53.
11. Frei B, Lawson S. Vitamin C and cancer revisited. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105; 11037-38.
12. Creagan ET, Moertel CG, O'Fallon JR, Schutt AJ, O'Connell MJ, Rubin J et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med* 1979; 301:687-90.
13. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301:39-51.
14. Lonn E, for the HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:1338-47.
15. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334(18):1145-9.
16. Bosson G. Reduced folate carrier: Biochemistry and molecular biology of the normal and methotrexate-resistant cell. *Br J Biomed Sci* 2003; 60(2):117-29.
17. Labriola D, Livingston R. Possible interactions between dietary antioxidants and chemotherapy. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13:1003-8.
18. D'Andrea GM. Use of antioxidants during chemotherapy and radiotherapy should be avoided. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:319-21.
19. Prasad KN, Kumar A, Kochupillai V, Cole WC. High doses of multiple antioxidant vitamins: Essential ingredients in improving the efficacy of standard cancer therapy. *J Am Coll Nutr* 1999; 18:13-25.
20. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effects of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029-35.
21. Omenn GS, Goodman G, Thomsen M, Balmes J, Cullen MR, Glass A et al. The beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET) for chemoprevention of lung cancer in high risk populations: Smokers and asbestos-exposed workers. *Cancer Res* 1994; 54(7 Suppl):2038s-43s.
22. Sánchez-Castillo CP, Velázquez-Monroy O, Berber A, Lara-Esqueda A, Tapia-Conyer R, James WP et al. Anthropometric cutoff points for predicting chronic disease in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res* 2003; 11:442-51.
23. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285(19):2486-97.
24. Ahumada Ayala M, Calzada León R, Canale Huerta JM, Cardona Muñoz E, et al. Recomendaciones de la segunda reunión de expertos en dislipidemias organizada por la Asociación Mexicana para la Prevención de la Aterosclerosis

- sis y sus Complicaciones. Lineamientos sobre la detección, el manejo diagnóstico y el tratamiento dietario y farmacológico de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia. *Rev Mex Cardiol* 1996; 7:7-24.
25. Franco OH, Bonneux L, de Laet C, Peeters A, Steyerberg EW, Mackenbach. The Polymeal: A more natural, safer, and probably tastier (than the Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ* 2004; 329:1447-50.
  26. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, St Jeor S, Bazzarre TL. Lyon diet heart study. Benefits of a mediterranean-style, national cholesterol education program/american heart association step I dietary pattern on cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1823-25.
  27. Lorgèril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamele N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon diet heart study. *Circulation* 1999; 99(6):779-85.
  28. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336:1117-24.
  29. Dahn JR, Penedo FJ, Molton I, López L, Schneiderman N, Antoni MH. Physical activity and sexual functioning after radiotherapy for prostate cancer: Beneficial effects for patients undergoing external beam radiotherapy. *Urology* 2005; 65(5):953-58.
  30. Demark-Wahnefried W, Kenyon AJ, Eberle P, Skye A, Kraus WE.. Preventing sarcopenic obesity among breast cancer patients who receive adjuvant chemotherapy: Results of a feasibility study. *Clin Exerc Physiol* 2002; 4(1):44-49.
  31. Schmitz KH, Holtzman J, Courmeya KS, Masse LC, Duval S, Kane. Controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(7):1588-95.
  32. Myers J. Exercise and cardiovascular health. *Circulation* 2003; 107:e2-e5.
  33. Aviram M, Furrman B. Wine flavonoids protect against LDL oxidation and atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 957:146-61.
  34. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 6:493-506.
  35. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT et al. Tobacco and cancer: Recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:99-106.
  36. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997; 315:980-88.
  37. Velázquez Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelín Hernández G, Grupo ENSA 2000, Attié F et al. Hipertensión arterial en México. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002; 72:71-84.
  38. Meaney E, Lara-Esqueda A, Ceballos-Reyes GM, Asbun J, Vela A, Martínez-Marroquín Y et al. Cardiovascular risk factors in the urban mexican population: The FRIMEX study. *Pub Health* 2007; 121:378-84.
  39. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-66.
  40. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001; 104:1577-79.
  41. National Institute of Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline 18-management of hypertension in adults in primary care, 2004. Disponible en: [www.nice.org.uk/CG018NICEguideline](http://www.nice.org.uk/CG018NICEguideline)
  42. Hernández y Hernández H, Meaney Mendiola E, Navarro Robles J. III Consenso Nacional de Hipertensión Arterial Sistémica. *Rev Mex Cardiol* 2005; 16(1).
  43. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005; 104(11):2492-98.
  44. Grundy SM. Small LDL. Atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 95:1-4.
  45. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Ríos-Torres JM, Franco A et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004; 35:76-81.
  46. Aguilar-Salinas C, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Franco A, Ríos-Torres JM, Valles V et al. Prevalence of the metabolic syndrome diagnosed using the WHO criteria in a nation-wide survey in Mexico. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 2): A218.
  47. Meaney E, Vela A, Ramos A, Alemao E, Yin D. Cumplimiento de las metas con reductores del colesterol en pacientes mexicanos. El Estudio COMETA México. *Gac Méd Méx* 2004; 140(5):493-502.
  48. Meaney-Mendiola E. Prevención secundaria en pacientes con SICA previo. *Gac Méd Méx* 2006; 142 (supl 1):S163-S165.
  49. Meaney-Mendiola E. Intervenciones terapéuticas sobre el estilo de vida. *Gac Méd Méx* 2006; 142 (supl 1):S197-S199.
  50. Lara-Esqueda A, Meaney E, Ceballos-Reyes GM, Asbun-Bojalil J, Ocharán-Hernández ME. Factores de riesgo cardiovascular en población femenina urbana de México. El estudio FRIMEX Ila. *Rev Mex Cardiol* 2007; 18:24-34.
  51. Meaney E, Vela A, Samaniego V, Meaney A, Asbún J, Zempoalteca JC et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome: The Mefisto study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35:895-903.
  52. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment o therapy. *Diabetes Care* 2009; 32:193-203.

## Estrategias de cardioprotección en oncohematología pediátrica

### *Cardioprotective strategies in pediatric oncohematology*

Sergio Gallegos Castorena

#### ▷ RESUMEN

Aproximadamente 60% de los niños con enfermedades neoplásicas reciben antraciclinas y se estima que el daño cardíaco por estos fármacos es superior a 57%. Se debe tomar en cuenta que los niños tienen mayor riesgo de cardiotoxicidad que los adultos; sin embargo la expectativa de curación en la población infantil hace imperativo disminuir las secuelas del tratamiento. Para ello se ha usado limitar la dosis de antracíclico, modificar el esquema de administración, uso de análogos antracíclicos menos tóxicos y el empleo de fármacos cardioprotectores. Cabe mencionar que limitar la dosis puede comprometer la curación y además, no existe efecto benéfico significativo al usar esquemas de infusión continua en comparación con administración en bolo. No existen estudios prospectivos comparativos en niños que aseguren que las formas pegiladas son menos cardiotóxicas; sin embargo, los estudios en adultos concluyen que conservan la eficacia con menor toxicidad. En estudios prospectivos en niños, el único fármaco que ha demostrado tener efecto cardioprotector, sin disminuir la efectividad es el dexrazoxane.

**Palabras clave:** antracíclicos, cardiotoxicidad en niños, dexrazoxane

#### ▷ ABSTRACT

*Approximately 60% of children with neoplastic diseases receive anthracyclines and the cardiac damage produced by these drugs is more than 57%. We should take into account that children have more risk of cardiotoxicity than adults; however, the expectation of cure in children makes it essential to reduce the treatment's side effects. A limit to the dose of anthracyclines, modification of administration schedule, use of less toxic anthracyclines analogues and use of cardioprotective drug have been used. Limiting the dose can affect the cure and there is no benefit when continuous infusion schedules are compared with bolus administration. The absence of comparative and prospective studies in children to state that pegylated forms are less cardiotoxic; although, studies in adults have concluded they keep efficacy with less toxicity. In prospective studies in children, the only drug that has shown a cardio protective effect without decrease in efficacy is dexrazoxane.*

**Key words:** anthracyclines, children cardiotoxicity, dexrazoxane

Encargado de clínicas de hematología y oncología pediátrica. Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

*Correspondencia:* Dr. Sergio Gallegos Castorena. Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca. Salvador Quevedo y Zubieta 750, Piso 7, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono y Fax: 33-36180690. Correo electrónico: galramos@prodigy.net.mx

## ▷ INTRODUCCIÓN

Los esquemas de tratamiento aplicados a niños con enfermedades oncológicas y hematológicas malignas han logrado tasas de curación en muchos casos superiores a 80%. Al aumentar la expectativa de curación y de una vida prolongada libre de enfermedad, se incrementa la necesidad de disminuir las secuelas relacionadas con el tratamiento para no limitar la calidad de vida de los supervivientes. La esperanza de vida en México, en el año 2006, de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía, fue de 75 años. Un niño curado de leucemia linfoblástica aguda a los siete años, tendrá 68 años más de vida, por lo que debe procurarse que esté en toda su capacidad física para que pueda tener una vida plena. Las antraciclina son uno de los agentes más efectivos de quimioterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer; son sumamente prescritas para el tratamiento de tumores sólidos y leucemias en niños. Se estima que alrededor de 60% de los niños con enfermedades neoplásicas reciben antracíclicos. Sin embargo, su uso se ve limitado por el daño cardíaco que ocasionan, sobre todo a dosis altas. El corazón es particularmente vulnerable a lesiones por radicales libres debido a la menor concentración de enzimas protectoras, como la superóxido dismutasa, en comparación con otros tejidos. Este daño no sólo se produce durante el tratamiento, sino que puede desarrollarse varios años después; lo que justifica el seguimiento prolongado de los pacientes para aumentar su detección.<sup>1</sup> El daño cardíaco por antracíclicos puede ser irreversible, por lo que se hace indispensable que todo paciente que recibe antraciclina sea considerado como un superviviente potencial al que hay que prevenirle la cardiotoxicidad. Ningún paciente que recibe antraciclina está exento de daño cardíaco, aunque sea mínimo. Existe una amplia variación en la comunicación de daño cardíaco secundario a antracíclicos reportado en la bibliografía. En niños se ha reportado la prevalencia de insuficiencia cardíaca subclínica después de terapia con antracíclicos en una mediana de 6.4 años, superior a 57%; la incidencia de insuficiencia cardíaca clínica ha sido tan alta como 16%, 0.9 a 4.8 años posterior a la terapia. En una cohorte de 830 niños, el riesgo de insuficiencia cardíaca a los dos años fue de 2.0% y aumentó a 5.5% a 20 años. Se han reportado excesos en la mortalidad por enfermedad cardíaca 6 a 8 veces más en los pacientes supervivientes de cáncer comparados con las tasas poblacionales de sujetos equiparados en edad y género.<sup>2,3,4</sup>

En la producción de daño cardíaco por antracíclicos se han implicado diversos factores: tipo de antraciclina, dosis acumulada, intensidad de la dosis y factores

adicionales como la radioterapia concomitante, el tipo de tumor, la exposición a ciclofosfamida, ifosfamida, amsacrina, el sexo femenino, la edad (los niños se consideran con mayor riesgo) y enfermedad cardíaca preexistente. Para disminuir dicha toxicidad se han investigado diversos abordajes, como prescribir análogos menos tóxicos de antracíclicos, incluidas formas liposomales; y disminuir la dosis acumulada y dosis pico mediante infusiones prolongadas. Aún así, la carditoxicidad sigue siendo un problema.<sup>5,6,7</sup> Un abordaje importante ha sido la prescripción de fármacos cardioprotectores como la digoxina, enalapril, coenzima Q-10, deferoxamina, superóxido dismutasa, L-carnitina; entre ellos, dexrazoxane ha sido el más estudiado. Se han reportado efectos benéficos de estos fármacos.<sup>8,9</sup>

Una pregunta importante cuando se indican fármacos protectores es si serán efectivos sin disminuir la eficacia del tratamiento antineoplásico ni aumentar otros efectos adversos de la quimioterapia.

Esta revisión pretende abordar las diferentes estrategias empleadas para la cardioprotección en niños que reciben quimioterapia y evaluar su eficacia. Estas estrategias se han centrado en tres enfoques principales: disminuir la concentración miocárdica de antracíclicos y sus metabolitos al limitar la dosis y los esquemas de administración, desarrollo de análogos antracíclicos menos tóxicos y la administración de agentes cardioprotectores.

## ▷ LÍMITE DE DOSIS Y MODIFICACIÓN DEL ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN

El abordaje clásico para prevenir o circunscribir el daño cardíaco ha sido limitar la dosis de antracíclicos administrados; se ha demostrado incremento de ocho veces en el riesgo de insuficiencia cardíaca clínica en pacientes tratados con dosis acumuladas de antracíclicos superiores a 300 mg/m<sup>2</sup> o más, en comparación con los que recibieron dosis menores a 300 mg/m<sup>2</sup>.<sup>10</sup> Se ha propuesto que las dosis pico plasmáticas están relacionadas con la toxicidad, por lo que muchos profesionales prefieren las infusiones prolongadas (mayores de seis horas y hasta 48 horas), en lugar de la administración en bolo; sin embargo, algunos autores proponen que la exposición prolongada de los cardiomiocitos al antracíclico pudiera ocasionar mayor daño cardíaco.<sup>11</sup> Sólo se han realizado dos estudios prospectivos comparativos, controlados y aleatorizados en niños, sobre los esquemas de infusión prolongada contra bolo, ambos en pacientes con leucemia. En el estudio de Steinhertz y colaboradores<sup>12</sup> se asignaron al azar 22 niños para recibir daunorrubicina en bolo y 22 en infusión mayor a 48 horas, aunque la disminución de la fracción de eyección fue mayor en el grupo de administración en bolo, no existió diferencia significativa entre ambos grupos

**Tabla 1.**  
Dosis máximas recomendadas de fármacos antracíclicos

Fármaco	Dosis máxima recomendada
Doxorrubicina	400-550 mg/m <sup>2</sup>
Epirubicina	900 mg/m <sup>2</sup>
Mitoxantrona	160 mg/m <sup>2</sup>
Daunorrubicina	800 mg/m <sup>2</sup>
Idarrubicina	150 mg/m <sup>2</sup>
Pirarrubicina	650 mg/m <sup>2</sup>
Doxorrubicina + Dexrazoxane	800-1000 mg/m <sup>2</sup>

( $p = 0.10$ ). Lipshutz y colaboradores<sup>13</sup> incluyeron 121 niños con leucemia linfoblástica aguda que recibieron doxorubicina, 64 la recibieron en bolo y 57 en infusión mayor a 48 horas. Se tuvo un seguimiento de 1.5 años con ecocardiografía y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, por lo que se concluyó que la infusión prolongada no tiene un efecto cardioprotector. Sin embargo, es necesario realizar estudios prospectivos con mayor seguimiento para aportar evidencia sobre el valor protector del tiempo de infusión de antracíclicos. Limitar la dosis de antracíclicos a un tope ha sido un abordaje muy asistido; se han descrito dosis máximas de los diferentes antracíclicos por la posibilidad de producir daño cardiaco. En la **Tabla 1** se resumen dichos datos, así como el potencial cardiotóxico de cada agente. Este abordaje tiene la desventaja de comprometer las posibilidades de curación y debe recordarse que las dosis inferiores al tope propuesto han demostrado producir daño cardiaco subclínico (**Tabla 1**).<sup>14</sup>

#### ► EMPLEO DE ANÁLOGOS ANTRACÍCLICOS DIFERENTES A DAUNORRUBICINA Y DOXORRUBICINA

Otra estrategia empleada para prevenir la cardiotoxicidad son los análogos antracíclicos, como la epirubicina, aunque se ha visto cardiotoxicidad grado 1 y 2 a dosis mayores a 450 mg/m<sup>2</sup>.<sup>15</sup>

Una estrategia exitosa para reducir la cardiotoxicidad asociada con doxorubicina ha sido la encapsulación liposomal, que altera la distribución tisular y la farmacocinética de estos agentes con el objetivo de mantener la eficacia y mejorar el índice terapéutico. Esto está soportado por el hecho de que los liposomas no escapan del espacio vascular en áreas que tienen uniones capilares estrechas, como el músculo cardiaco, pero pueden salir de la circulación en tejidos y órganos en los que las células no están

unidas estrechamente.<sup>16</sup> Se han sintetizado tres análogos: la daunorrubicina liposomal, doxorubicina liposomal no pegilada y doxorubicina liposomal pegilada. La última se asocia con bajas concentraciones de doxorubicina libre, con distribución limitada en el miocardio, lo que sugiere menor cardiotoxicidad.

Los estudios sugieren que la daunorrubicina liposomal produce menor daño cardiaco que la daunorrubicina convencional; sin embargo, se ha reportado cardiotoxicidad a dosis de 600-900 mg/m<sup>2</sup>.<sup>17</sup> Se realizó un estudio fase I que avanzó a fase II para determinar la máxima dosis tolerada de daunorrubicina liposomal, los autores concluyeron que la forma liposomal comparte la cardiotoxicidad temprana de la forma convencional en oncología pediátrica. No se ha realizado seguimiento suficiente para determinar la efectividad en la prevención de cardiotoxicidad tardía.<sup>18</sup>

Existe evidencia en pacientes adultos que permite asumir que la doxorubicina pegilada tiene excelente perfil de actividad antitumoral con menor cardiotoxicidad, en comparación con la doxorubicina convencional; sin embargo, no existen estudios prospectivos comparativos en niños que soporten estos hallazgos.<sup>19</sup>

#### ► ADICIÓN DE CARDIOPROTECTORES AL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

Otro abordaje para reducir el daño cardiaco inducido por antracíclicos son los agentes cardioprotectores que atenúen la cardiotoxicidad, sin alterar la actividad antitumoral del fármaco. El cardioprotector más estudiado en pacientes pediátricos es el dexrazoxane (ICRF-187). Otros agentes incluyen antioxidantes como: tocoferol, ácido ascórbico y N-acetilcisteína. Otros antioxidantes cardioprotectores son: probucol, l-carnitina, coenzima Q-10, digoxina, enalapril, fenetilaminas, deferoxamina, superóxido dismutasa y complementación con glutamina. Estos agentes actúan secuestrando radicales libres pero tienen la desventaja que pueden proteger a las células tumorales del efecto antineoplásico de la quimioterapia.<sup>20-24</sup>

El dexrazoxane se diferencia de otros agentes cardioprotectores en que actúa previniendo la formación de radicales libres en vez de actuar después de que se formen éstos. Proporciona protección cardiaca mediante la quelación sistémica de hierro libre y hierro ligado a complejos de antraciclina, que puede contribuir a la formación de radicales de oxígeno reactivos cardiotóxicos durante la exposición a antracíclicos.<sup>21,22</sup> La principal preocupación cuando se indica un fármaco protector durante el tratamiento es que realmente reduzca el daño por antraciclina sin disminuir la eficacia antineoplásica y sin causar otros efectos tóxicos.

Lipshutz y colaboradores realizaron un estudio prospectivo, comparativo y aleatorizado en niños con leucemia linfoblástica aguda en el Dana-Farber Cancer Institute. Los pacientes se asignaron al azar para recibir doxorubicina sola o dexrazoxane inmediatamente seguida de doxorubicina, recibieron doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup> por cada dosis hasta una dosis acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup>; el dexrazoxane se administró a 300 mg/m<sup>2</sup>/dosis. Hubo 101 individuos en el grupo control y 105 en el experimental. Se monitorizó a los pacientes con niveles de troponina T y mediciones ecocardiográficas con un seguimiento medio de 2.7 años. Un número significativamente menor de pacientes en el grupo de dexrazoxane tuvo elevación de la troponina T (21% vs 50%  $p < 0.001$ ). La fracción de acortamiento estuvo significativamente disminuida en ambos grupos durante y después del tratamiento. Estos hallazgos indican que el dexrazoxane puede tener un efecto benéfico significativo en niños que reciben doxorubicina al prevenir daño cardíaco mediado por doxorubicina; sin embargo, más de 20% de los pacientes del grupo experimental tuvieron evidencia serológica de daño cardíaco agudo, indicando que el dexrazoxane no previno la cardiotoxicidad en todos los pacientes. No hubo diferencias en la supervivencia libre de evento, por lo que se concluyó que el dexrazoxane no disminuyó la eficacia de la quimioterapia.<sup>23</sup>

En el Hospital Infantil de México se realizó un estudio prospectivo para evaluar el uso de dexrazoxane en niños con leucemia mieloide aguda con tratamiento intenso con daunorubicina y mitoxantrona, se administró dexrazoxane a una dosis de 20:1 con respecto a daunorubicina y 10:1 con respecto a mitoxantrona. Los pacientes fueron seguidos con ecocardiografía seriada. Se incluyeron 50 pacientes que recibieron una dosis acumulada promedio de antracíclicos de 424 mg/m<sup>2</sup>, 46% recibieron una dosis acumulada superior a 475 mg/m<sup>2</sup>, 28% tuvieron algún grado de cardiotoxicidad, 24% grado 1 y 4% grado 2, no hubo grado 3 y 4. Un régimen similar de quimioterapia reportó nueve muertes por insuficiencia cardíaca con dosis de antracíclicos de 300 mg/m<sup>2</sup>. Por lo anterior, se concluyó que el dexrazoxane fue útil en la prevención y disminución del daño cardíaco por antracíclicos; además, permitió la administración de mayores dosis de antracíclicos con menor daño. Ambos estudios recomiendan el empleo de dexrazoxane desde el inicio de la administración de los antracíclicos, sin la necesidad de esperar alcanzar una dosis tope.

Un estudio pequeño sugirió que el uso de Coenzima Q10 durante la administración de quimioterapia proporcionaba un efecto cardioprotector, sin embargo,

la información estadística proporcionada no fue útil para soportar esta sugerencia. En un meta-análisis de estudios con asignación al azar, comparativos, de fármacos cardioprotectores, se encontró un beneficio estadísticamente significativo a favor de dexrazoxane para prevenir el daño cardíaco clínico y subclínico por antracíclicos sin disminuir la eficacia de la quimioterapia. Los autores concluyeron que hasta el momento el dexrazoxane es el único fármaco cardioprotector que ha demostrado con evidencia clínica, un efecto benéfico sin alterar la efectividad de la quimioterapia y recomiendan considerar su uso en todo paciente con riesgo de daño cardíaco por antraciclina.<sup>25</sup>

## ► CONCLUSIONES

Está demostrado que los niños que reciben quimioterapia con antracíclicos tienen alto riesgo de sufrir algún grado de daño cardíaco, subclínico o clínico, que puede limitar la calidad de vida, por lo que todo paciente pediátrico que deba recibir antraciclina debe recibir alguna estrategia de cardioprotección. Abordajes como limitar la dosis o prolongar el tiempo de infusión no otorgan beneficio comprobado y pueden comprometer las posibilidades de curación. Los análogos liposomales son prometedoros pero no existen estudios controlados que permitan evaluar su efectividad. La única estrategia efectiva para disminuir el daño cardíaco por antraciclina comprobada en estudios aleatorizados, controlados y prospectivos es el uso de dexrazoxane.

## Bibliografía

1. Sorensen K, Levitt GA, Bull C, Dorup I, Sullivan ID. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: A prospective longitudinal study. *Cancer* 2003;97:1991-8.
2. Kremer LCM, van der Pal HJH, Offringa M, Van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13(6):819-29.
3. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voute PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: A systematic review. *Ann Oncol* 2002;13(4):503-12.
4. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3163-72.
5. Muggia FM, Green MD. New anthracycline antitumor antibiotics. *Crit Rev Oncol Hematol* 1991;11(1):43-64.
6. Lipshutz SE, Sallan SE, Giantris AL, Lipsitz SR, Dalton V, Colan SD. 48 hour continuous doxorubicin infusion is not cardioprotective in children assessed 18 months later: the DFCI 91001 ALL protocol. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:528a.
7. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96:133-9.
8. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318-32.
9. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in

- high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114:2474-81.
10. Van Dalen EC, Van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: A long-term follow-up study. *Eur J Cancer* 2006;42:3191-8.
  11. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: A review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005; 131:561-78.
  12. Steinherz PG, Redner A, Steinherz L, Meyers P, Tan C, Heller G. Development of a new intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia in children at increased risk of early relapse. *Cancer* 1993;72:3120-30.
  13. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, Kimball DV, Asselin BL, Barr RD, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: The Dana-Farber 91-01 acute lymphoblastic leukemia protocol. *J Clin Oncol* 2002;20:1677-82.
  14. Ewer MS, Benjamin RS. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Drugs. En: Perry MC. *The Chemotherapy Source Book*. 2ª Ed. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1996: 649-63.
  15. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: Incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000;22:263-302.
  16. Gabizon A, Martin F. Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin: Rationale for use in solid tumours. *Drugs* 1997;54(Suppl 4):15-21.
  17. Fassas A, Buffels R, Anagnostopoulos A, Gacos E, Vadikolia C, Haloudis P, et al. Safety and early efficacy assessment of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in adults with refractory or relapsed acute myeloblastic leukaemia: A Phase I-II study. *Br J Haematol* 2002;116:308-15.
  18. Lowis S, Lewis I, Elsworth A, Weston C, Doz F, Vassal G, et al. A phase I study of intravenous liposomal daunorubicin (DaunoXome) in paediatric patients with relapsed or resistant solid tumours. *Br J Cancer* 2006;95(5):571-80.
  19. Theodoulou M, Hudis C. Cardiac profiles of liposomal anthracyclines: Greater cardiac safety versus conventional doxorubicin? *Cancer* 2004;100:2052-63.
  20. Bryant J, Picot J, Levitt G, Sullivan I, Baxter L, Clegg A. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: A systematic review. *Health Technol Assess* 2007;11(27): 1-84.
  21. Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane: A review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs* 2005;65(7):1005-24.
  22. Horenstein MS, Vander Heide RS, L'Ecuyer TJ. Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention. *Mol Genet Metab* 2000;71:436-44.
  23. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351(2):145-53.
  24. Iarussi D, Auricchio U, Agretto A, Murano A, Giuliano M, Casale F, et al. Protective effect of coenzyme Q10 on anthracyclines cardiotoxicity: Control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Mol Aspects Med* 1994; 15(Suppl):S207-12.
  25. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2:CD 003917.

# Estrategias de cardioprotección en oncología de adultos

## *Cardioprotective strategies in adults' oncology*

Flavia Morales Vásquez

### ▷ RESUMEN

La cardiotoxicidad después de la terapia sistémica en pacientes con cáncer se divide en temprana y tardía. El mecanismo subyacente no es del todo comprendido; será distinto para quimioterapia, radioterapia o para las terapias blanco y el daño será diferente en la infancia o la vejez. La cardiotoxicidad varía ampliamente y se incrementa de manera muy importante en pacientes ancianos. El riesgo de insuficiencia cardíaca permanece durante el tratamiento y el seguimiento.

El daño cardíaco puede presentarse como entidad subclínica, a manera de anomalías cardíacas en pacientes previamente sanos que han sobrevivido al cáncer, o como una toxicidad clínica, definida con base en los síntomas de insuficiencia cardíaca confirmada por estudios diagnósticos.

En este artículo veremos diferentes estrategias de cardioprotección en oncología y nuevos métodos de monitoreo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo como el objetivo durante la quimioterapia y algunas terapias blanco, así como posibles opciones futuras de prevención o tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas como el dexrazoxane que previene la generación de radicales libres.

Es necesario realizar más investigación sobre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

### ▷ ABSTRACT

*The cardiotoxicity after systemic therapy in cancer is divided into early and late. The mechanism underlying is not fully understood; it is different for chemotherapy, radiotherapy and the target therapy and the damage will be different between children and adults. The cardiotoxicity varies widely with a very important increase with advancing age. The risk of developing heart failure remains a lifelong treat and follows up. Heart damage may be present as either subclinical cardiotoxicity, which is the development of asymptomatic cardiac abnormalities in previously healthy survivors of cancer, or clinical toxicity, which is defined on the basis of symptoms of clinical heart failure confirmed by diagnostic tests.*

*In this article we had a different cardioprotective strategy in oncology and new methods of monitoring left ventricular ejection fraction as an endpoint during chemotherapy or target therapy. Possible future treatment options for managing anthracycline induced cardiotoxicity include agents such as dexrazoxane that prevent oxygen-free radical generation.*

*Further investigation is required into the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors to redress cardiac damage and new methods of identifying patients at high risk of congestive heart failure before cardiac damage has occurred.*

**Key words:** cardiotoxicity, ventricular ejection fraction, cardiovascular evaluation, dexrazoxane

para revertir el daño cardíaco y sobre nuevos métodos diagnósticos para identificar pacientes con alto riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva antes de que el daño cardíaco se presente.

**Palabras clave:** cardiotoxicidad, fracción de eyección ventricular, evaluación cardiovascular, dexrazoxane.

## ▷ INTRODUCCIÓN

La principal limitación de los tratamientos sistémicos es la toxicidad. Los eventos de toxicidad que se observan con mayor frecuencia con los regímenes de quimioterapia y otros agentes sistémicos se refieren a la toxicidad hematológica y digestiva; sin embargo, una complicación real, es la cardiotoxicidad, la cual se observa en 6% a 8% de los pacientes tratados con esquemas basados en antraciclina,<sup>1</sup> recurriéndose a la prolongación de la infusión del agente citotóxico o al empleo de agentes como el dexrazoxane para reducirla, ¿cuál es la mejor estrategia para lograrlo?, aún se desconoce.

Con la aparición de nuevos agentes, como los anticuerpos monoclonales, se ha observado mayor porcentaje de cardiotoxicidad, de hasta 22%<sup>2</sup> según algunos reportes, y ha traído a colación un viejo temor que se resuelve, por lo pronto, en algunos casos, con evitar el empleo de los mejores agentes contra el cáncer. La cuestión no se dirime aún y en la actualidad, se evalúa el nivel de cardiotoxicidad de un agente frente otro, como es el caso de la adriamicina vs epirubicina, esta última menos cardiotóxica, y de agentes como las adriamicinas liposomales.

Este capítulo es una revisión actualizada de las mejores estrategias empleadas hasta el momento para brindar

cardioprotección basada en la siguiente evidencia: a) la evaluación cuidadosa y constante del sistema cardiovascular en el paciente con cáncer, b) la identificación de los fármacos antineoplásicos con toxicidad cardíaca relevante y los mecanismos de cardiotoxicidad, c) la limitación de la dosis de los fármacos cardiotoxicos, d) la modificación en la forma de administración de fármacos con potencial cardiotoxicos, e) el monitoreo cardíaco protocolizado de los pacientes que reciben agentes cardiotoxicos, f) el empleo de agentes de formulación liposomal, g) la eficacia de los agentes cardioprotectores como el dexrazoxane y h) el papel de la dieta y el ejercicio en la cardioprotección del paciente oncológico (**Cuadro 1**).

En principio, el oncólogo debe tener en mente que cualquier paciente con un padecimiento oncológico, puede tener paralelamente, cualquier otro padecimiento que pudiera afectar y repercutir en el adecuado funcionamiento del sistema cardiovascular. Estos procesos pueden ser el resultado de condiciones subyacentes como: aterosclerosis, hipertensión o anomalías valvulares, o surgir como resultado del cáncer en sí mismo o de su tratamiento. Por esto es muy importante evaluar cuidadosamente al paciente con cáncer para identificar la extensión de la enfermedad, las patologías concomitantes, la condición funcional que el paciente pueda presentar, a fin de brindar la mejor opción terapéutica.

**Cuadro 1.**  
Estrategias de cardioprotección.

N	Estrategia	Nivel de aceptación
1	La evaluación cuidadosa y constante del sistema cardiovascular en el paciente con cáncer	Moderado
2	La identificación de los fármacos antineoplásicos con toxicidad cardíaca relevante y los mecanismos de cardiotoxicidad	Alto
3	La limitación de la dosis de los fármacos cardiotoxicos	Alto
4	La modificación en la forma de administración de fármacos con potencial cardiotoxicos	Moderado
5	El monitoreo cardíaco protocolizado de los pacientes que reciben agentes cardiotoxicos.	Alto
6	El empleo de agentes de formulación liposomal	Bajo
7	La eficacia de los agentes cardioprotectores como el dexrazoxane	Bajo
8	El papel de la dieta y el ejercicio en la cardioprotección del paciente oncológico.	Bajo

## ▷ EVALUACIÓN DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE CON CÁNCER

### Historia médica, examen físico y rutina de estudios de imagen y laboratorio.

La evaluación del sistema cardiovascular en pacientes con cáncer es la primera y más importante estrategia de protección cardíaca. Se inicia con una detallada historia clínica y un examen físico completo de las estructuras cardiovasculares, incluida la observación, la palpación y la auscultación.<sup>3</sup> Los exámenes iniciales de evaluación consisten en una radiografía de tórax anteroposterior y lateral, electrocardiograma estándar de 12 derivaciones, ecocardiograma (ECG) o ventriculografía isotópica (MUGA), para determinar la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). La radiografía nos permite observar las estructuras musculares, el flujo sanguíneo como una estructura homogénea, isodensa. Las válvulas, el miocardio, el pericardio y los vasos sanguíneos, sólo pueden verse cuando se encuentran calcificados, cuando hay derrames o crecimientos anormales. No obstante, las radiografías proporcionan datos importantes acerca del tamaño del corazón y qué cavidad o cavidades se encuentran crecidas. La radiografía de tórax permite visualizar derrames pericárdicos y pulmonares y su tamaño; proporcionan información fundamental acerca de la vasculatura, el intersticio o el espacio pleural. En casos seleccionados puede recurrirse a proyecciones especiales, lo que permite identificar mejor algún problema cardiovascular específico.

El electrocardiograma estándar permite conocer si existen trastornos del ritmo, anormalidades en la conducción o bloqueos, hipertrofia del miocardio o daño isquémico e incluso evidencia de trastornos metabólicos.

La evaluación inicial del paciente con cáncer debe incluir la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), debido a que este parámetro ha sido seleccionado por consenso en diferentes reuniones y ensayos clínicos para determinar cardiotoxicidad secundaria al tratamiento con múltiples agentes antineoplásicos, por considerarse una medida objetiva.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), es la proporción del volumen sanguíneo en el ventrículo izquierdo antes del principio de la sístole y la cantidad de volumen sanguíneo al final de la sístole. Los métodos más utilizados para la determinación de la FEVI son el ECG y los estudios de medicina nuclear, porque suelen ser los métodos más accesibles en cualquier medio. La ecocardiografía es más económica, no requiere radionúclidos, sin embargo, es operador dependiente; aunque

los estudios de medicina nuclear realizan mediciones tridimensionales, y la ECG es la técnica más antigua, esta última, proporciona resultados más exactos. Finalmente, optar por uno u otro método dependerá de los recursos del centro o la preferencia del médico tratante.

### Estudios adicionales para la evolución de la función cardíaca en pacientes seleccionados

El ecocardiograma modo M no sólo brinda información de la FEVI, sino que es una técnica de imagen no invasiva muy útil, segura y reproducible que puede auxiliar para diagnosticar y evaluar múltiples situaciones estructurales o funcionales, como la determinación de cardiomiopatía o la evolución de la miopatía.<sup>4</sup> El ECG de dos dimensiones permite medir todas las estructuras cardíacas, visualizar las diferentes cavidades e identificar trastornos valvulares, percibir los trastornos de movilidad en las diferentes áreas de la pared muscular miocárdica, identificar y evaluar derrames pericárdicos o masas intracardíacas; aunque su utilidad puede ser menor en pacientes previamente radiados<sup>5</sup> en quienes se prefieren los estudios de medicina nuclear.

El ecocardiograma Doppler informa la dirección y velocidad del flujo sanguíneo en las diferentes cavidades; la información se grafica y puede superponerse en dos dimensiones o en ecocardiograma Modo-M. El estudio Doppler puede ser muy útil para medir estructural y funcionalmente toda la actividad del corazón.

El ecocardiograma transesofágico es un estudio invasivo que proporciona una mejor visualización de las estructuras cardíacas posteriores, puede ser útil para identificar vegetaciones de las válvulas cardíacas, trombos o alguna masa intracardíaca que algunas veces pueden ser poco visibles por el estudio transtorácico. Intraoperatoriamente puede ser un excelente auxiliar para determinar cuánto afecta el tumor a la vena cava cuando se planea una resección tumoral mayor.

### Técnicas de imagen nuclear

Las técnicas de imagen nuclear pueden ofrecer información importante de las funciones cardíacas de la sístole y diástole, gracias a un bolo de isótopos y un multigatillo de imágenes que se almacenan en una computadora. Permiten medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; la medición es altamente reproducible, por lo que es una técnica vigente para este uso desde hace más de cuarenta años; sin embargo, deben tomarse con reserva otros datos acerca de la función cardíaca. En la actualidad existen estudios más precisos y confiables para determinar algunos trastornos o características cardiovasculares.

### Otras técnicas de imagen

La resonancia magnética nuclear puede ser muy útil en la medición de masas intracardíacas y la evaluación de las estructuras propiamente cardíacas; sin embargo, su costo y el tiempo tan prolongado para obtener las imágenes no han permitido la aceptación del estudio. Existen algunas técnicas novedosas poco utilizadas, como: la adquisición magnética de imágenes rápidas, la resonancia magnética cine-nuclear y la angiografía nuclear. El PET CT (tomografía por emisión de positrones) proporciona ventajas sobre todos los estudios descritos, pero la accesibilidad al mismo ha limitado su uso extendido.

En los pacientes pediátricos algunas veces se prefiere utilizar el ecocardiograma modo-M; sin embargo, no existe ningún tipo de beneficio o superioridad entre este método y los comentados previamente.

### Biopsia cardíaca

La biopsia cardíaca es el mejor método diagnóstico para medir el daño al miocardio; permite obtener mayor información acerca de la toxicidad y el daño permanente. El procedimiento invasivo se originó en Japón, en los primeros años del decenio de 1960; posteriormente, la técnica fue modificada por investigadores de la Universidad de Stanford, con una pobre comprensión de los hallazgos descritos en el trabajo original: una toma de tejido en diferente sitio. Los pacientes no sufren dolor debido a la realización de la biopsia mediante cateterismo; sin embargo, en menos de 0.6%, las complicaciones incluyen: *tamponade*, perforación de la pared libre del ventrículo derecho, pericarditis, arritmia, reacción vagal, además de las complicaciones posibles en el sitio de la punción de la vena yugular.<sup>6</sup>

Para evaluar el daño a partir de los cambios observados con microscopia electrónica se han elaborado algunas escalas, a partir de la establecida originalmente por Billingham, hasta desarrollar finalmente la usada hasta nuestra época, que integra las observaciones de Mackay y colaboradores<sup>7,8</sup> y Legha y colaboradores.<sup>9</sup>

Hoy día, la mejor opción en la evaluación es integrar las observaciones de los estudios de imagen más la biopsia; no obstante, en la práctica clínica habitual, la biopsia se encuentra en desuso. Se estudian algunos marcadores séricos que quizá aportarán datos que permitan cuantificar mejor el daño cardiovascular y puedan ser integrados a los proyectos de investigación o usarse en los casos que particularmente requieran mayor análisis.

Se han descrito otros métodos para evaluar la posibilidad de cardiotoxicidad entre los que destacan, pero no superan los descritos: a) anticuerpos monoclonales

antimiosina marcados con indio 111, tántalo 178, I-MIB, b) radiomarcador con metayodobencilguanidina, c) determinaciones de troponina T y péptidonatriuréticos.

### Variabilidad de la frecuencia cardíaca

El electrocardiograma, la radiografía de tórax y la determinación de la FEVI son parte de la evaluación inicial, pero a lo largo del tratamiento de un paciente oncológico, pueden ir siendo de ayuda para identificar algunos trastornos específicos relacionados con el tratamiento o la enfermedad neoplásica.

### Afectación metastásica de estructuras cardiovasculares

La afectación metastásica de las estructuras cardiovasculares en el paciente con cáncer se reporta aproximadamente en 10% de los casos;<sup>10</sup> por lo general se identifica de manera incidental porque la manifestación clínica es muy variada, dependiendo del tipo de tumor y la afección estructural presente. Las nuevas técnicas y estudios de imagen permiten un diagnóstico más temprano; se sabe que los tumores con mayor diseminación e implantación cardiovascular son el cáncer de pulmón, de mama, cáncer de ovario, sarcomas, y entre las neoplasias hematológicas, los linfomas, algunas leucemias y el mieloma.<sup>11-14</sup> La manifestación más común es el derrame pericárdico, el *tamponade* y, con menor frecuencia, la participación metastásica del miocardio que, por lo general, se diagnostica *post mortem*.

Los tumores, por sí mismos, pueden activar diferentes mediadores metabólicos activos que se traducen en síntomas y signos cardíacos, característicamente los síndromes paraneoplásicos, como la enfermedad cardíaca carcinoide, la disritmia de causas variadas o el estado hiperdinámico, como consecuencia de la anemia, el hipertiroidismo, el aldosteronismo, la secreción inapropiada de hormona antidiurética, enfermedades hepáticas, amiloidosis cardíaca, fiebre o hipoxemia. Todos estos trastornos son de presentación clínica variable, donde es muy importante el análisis de la historia clínica y la exploración cuidadosa, a fin de brindar el tratamiento específico sin escatimar recursos, más aún si se trata de un paciente oncológico. Si se requiere deberán cumplirse los protocolos de manejo establecidos para los trastornos cardiovasculares.

### Manifestaciones clínicas de la cardiotoxicidad y su confirmación por estudios de imagen

Los tratamientos utilizados en pacientes con cáncer pueden ser dañinos para el sistema cardiovascular a través de

una considerable cantidad de vías. El trastorno puede deberse a agentes físicos como la radiación ionizante, a agentes químicos como las antraciclinas o a la cantidad de la dosis prescrita de algún agente en particular, como las altas dosis de ciclofosfamida. La combinación de algunos factores deletéreos incrementa el daño a las estructuras cardiovasculares; por ejemplo, sin duda alguna, combinar radioterapia con antraciclinas puede resultar en un daño adicional o supraadicional. El daño puede observarse en cualquier estructura cardiovascular: el pericardio, el miocardio, los grandes vasos, el sistema de conducción o las válvulas. En ocasiones, el corazón puede tener daño subclínico y, de manera súbita y posterior, una disfunción severa.

#### ▷ IDENTIFICACIÓN DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS CON TOXICIDAD CARDIACA RELEVANTE Y LOS MECANISMOS DE CARDIOTOXICIDAD

La toxicidad cardiaca más conocida es la causada por el grupo de las antraciclinas y la más estudiada es la cardiomiopatía dilatada. Desde el punto de vista clínico, los efectos cardiotóxicos de daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina, pirarrubicina y mitoxantrone son idénticos a los observados con doxorubicina. La dosis acumulativa para causar cardiotoxicidad es diferente para cada agente y no se han estudiado tan extensamente como la doxorubicina.

A veces, con otros agentes, como el alfa-interferón, se ha observado una disminución muy importante en la función miocárdica con descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo,<sup>15</sup> su mecanismo de acción se desconoce, y se ha descrito recuperación posterior después de discontinuar el uso del fármaco. La administración de dosis altas de ciclofosfamida se asocia con daño severo en forma de miocarditis hemorrágica.<sup>16, 17, 18</sup> El proceso es agudo y se relaciona con la dosis individual, por lo general mayor de 4.5 mg/m<sup>2</sup>; la FEVI y el voltaje de los complejos QRS disminuyen, no precisamente con la dosis acumulada. La miocarditis puede evolucionar y ser fatal, aunque algunas veces podría ser leve, asintomática y reversible.

La cardiomiopatía tardía se debe con frecuencia, a una infección viral, más que al daño por el tratamiento en sí. Los hallazgos histológicos son inespecíficos para explicar que la causa sea la infección viral o la exposición previa a fármacos citotóxicos.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humano activo contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER 2), se encuentra en 25% a 30% de las pacientes con cáncer de mama y su repercusión en periodo libre de enfermedad y supervivencia global ha

sido considerable. Cuando se combina con antraciclinas condiciona una cardiomiopatía potencialmente progresiva en alrededor de 28% de las pacientes, del cual 19%, casi la cuarta parte, tienen una disfunción cardiaca clase III o IV de la escala de la New York Heart Association. En 11% condiciona a una cardiomiopatía, cuando trastuzumab se combina con taxanos, y de este 11% la quinta parte presenta disfunción clase III o IV.<sup>19</sup> El mecanismo sigue desconocido, la posible explicación apunta a la adherencia del anticuerpo monoclonal a receptores HER2, otros autores señalan el estrés citológico de tejido expuesto previamente a antraciclinas. A diferencia de las antraciclinas, suspender el anticuerpo se traduce en una recuperación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en un par de semanas; en muy pocos casos se requiere tratamiento específico.

#### Fármacos asociados con isquemia del miocardio

Existen numerosos agentes de quimioterapia con el potencial de causar isquemia al miocardio, con o sin franco infarto de miocardio. El agente de quimioterapia más estudiado con esta característica es el 5-fluorouracilo.<sup>20, 21</sup> Los eventos isquémicos se han observado de manera más frecuente cuando se administra en combinación con cisplatino. Existen reportes aislados de isquemia al miocardio con algunos otros agentes, como vinblastina, vincristina, bleomicina, cisplatino e interleucinas.

Sin embargo, se considera que el fenómeno es más frecuente de lo que se reporta. La evidencia de estos fenómenos isquémicos se detecta adecuadamente por medio de cambios electrocardiográficos, elevación o depresión del segmento ST o algunos cambios realmente sugerentes de infarto de miocardio.

Estos fenómenos son más frecuentes en pacientes con alteraciones cardiovasculares subyacentes o enfermedades degenerativas de larga evolución. De ninguna manera el riesgo de que algunos de estos fármacos se asocie con eventos isquémicos contraindica su prescripción; lo recomendable es que ante pacientes con factores de riesgo importantes se realice un monitoreo estrecho.

Se sabe que el advenimiento de eventos isquémicos con el 5-fluorouracilo es independiente de la dosis indicada y es más bien una característica idiosincrásica. Las complicaciones más frecuentes son los procesos vaso-oclusivos y la insuficiencia cardiaca es habitualmente transitoria. La incidencia y gravedad de su cardiotoxicidad es difícil de dilucidar porque se administra con otros antineoplásicos, algunos autores reportan cardiotoxicidad en 1.5% a 3 % de los pacientes en tratamiento. Sin embargo, se han observado muertes súbitas por este trastorno. En los pacientes con trastornos isquémicos el ECG

puede ser normal o presentar alteraciones de la motilidad parietal, en el llenado ventricular o dilatación de las cavidades izquierdas, con flujo regurgitante mitral.

El tratamiento con ciclofosfamida se ha asociado con arritmias y miocardiopatía aguda, no dosis dependiente, que conducen a insuficiencia cardiaca congestiva hasta en 17 % y se han reportado índices de mortalidad de 43%. Existen reportes aislados de pericarditis aguda. Los antecedentes cardiológicos o una FEVI menor de 50% se correlacionan con mayor cardiotoxicidad.

El cisplatino y la bleomicina etopósido se relacionan con eventos de isquemia de miocardio y pericarditis aguda, con algunos desenlaces fatales; también son importantes los antecedentes de alteraciones cardiovasculares o enfermedades crónicas y la edad mayor.

El agente de quimioterapia amsacrina, poco utilizado en la actualidad, se asociaba con arritmias graves agudas, miocardiopatía, muerte súbita e insuficiencia cardiaca congestiva.

El interferón y las interleucinas se han asociado con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca congestiva, generalmente reversible, después de suspender estos agentes; aunque se han reportado francos infartos, arritmias, hipovolemia e hipotensión.

#### Agentes asociados con hipotensión

Muchos pacientes desarrollan algún grado de hipotensión, como consecuencia de algún régimen de quimioterapia, debido principalmente a la depleción de volumen como consecuencia del vómito secundario a la toxicidad gastrointestinal. Sin embargo, otras pueden ser las causas de la hipotensión, especialmente de origen vascular, como la pérdida del tono vascular y el incremento de la permeabilidad capilar en vasos y capilares. En la mayoría de los pacientes es un fenómeno transitorio que requiere incrementar la administración de fluidos y, en ocasiones, tratamiento farmacológico con agentes depresores.

El uso de interleucinas ha evidenciado hipotensión severa, fenómenos isquémicos y disritmias; aunque la causa no está bien determinada, quizá estos fenómenos tengan una causa común y algunos datos apuntan hacia la alteración en la síntesis del óxido nítrico.<sup>22</sup> De cualquier forma se debe ser muy cuidadoso en la observación y brindar aminas depresoras en caso necesario.

Con los taxanos, especialmente el paclitaxel, la bradicardia severa asintomática ocurre en 29% de las pacientes tratadas con dosis altas. También se han reportado arritmias y desequilibrio electrolítico, pero los eventos cardiotóxicos serios son poco frecuentes. Sin embargo, se ha observado incremento en la severidad de los mismos cuando se asocian con otros fármacos, especialmente

antraciclinas con dosis acumuladas mayores a 350 mg/m<sup>2</sup>, condiciones que pueden monitorearse estrechamente.

#### Efecto de la irradiación al corazón

La radioterapia es un recurso terapéutico indispensable e insustituible en diversas neoplasias. Los tejidos que forman el corazón tienen diferente sensibilidad a los efectos de la radioterapia y muestran una extensa variedad de respuestas clínicas a la irradiación; Asimismo, el efecto de la radioterapia dependerá de la dosis, el fraccionamiento y la prostración y puede desencadenar complicaciones agudas o tardías.

Varios agentes antineoplásicos se han relacionado con el desarrollo de cardiomiopatías. Las antraciclinas han sido, quizá, los agentes más estudiados; no obstante, también las antraquinonas y otros agentes pueden ser causa de cardiomiopatía dilatada.

La cardiotoxicidad dependerá de la dosis de exposición a un agente de quimioterapia con potencial cardiotóxico, de la forma de administración, de la combinación con otro agente quimioterapéutico y de las características de los pacientes. Los grupos de riesgo de cardiotoxicidad son los pacientes ancianos y pediátricos.

Lipshultz y colaboradores<sup>23</sup> reportan 57% de alteraciones de la función cardiaca evaluada por ECG, electrocardiografía de Holter y test de ejercicio, en pacientes pediátricos entre 1 a 5 años con leucemia aguda. En tanto que Postma y colaboradores<sup>24</sup> identificaron 58% de alteraciones cardiacas, detectadas por ondas pospotenciales, arritmias ventriculares en el Holter y disminución de la función sistólica por ecocardiografía, en pacientes pediátricos entre 2 a 5 años con tumores malignos de hueso.

La cardiotoxicidad puede ocurrir en el curso del tratamiento en forma temprana o tardía; es más frecuente en forma tardía, por lo general se presenta como una mio-pericarditis que puede progresar a disfunción cardiaca severa en pocas semanas.<sup>25</sup> La toxicidad temprana es más frecuente en pacientes ancianos, se observa principalmente con daunorrubicina más que con otras antraciclinas, el mecanismo por el cual se origina la toxicidad temprana se desconoce y el tratamiento suele ser de soporte. Se ha reportado muerte súbita pero ésta es extremadamente rara. Las disritmias ventriculares o supraventriculares se observan durante la administración de doxorrubicina.

La cardiomiopatía dilatada es el daño crónico de mayor relevancia clínica que desencadenan las antraciclinas; se manifiesta lentamente, de forma progresiva, en ocasiones irreversible y requiere tratamiento médico de por vida. Las complicaciones se asocian con la dosis acumulada, cuando ésta es menor de 400 mg/m<sup>2</sup>, la cardiomiopatía es muy poco frecuente. Sin embargo, la cardiomiopatía

se incrementa considerablemente cuando la dosis es mayor de 550 mg/m<sup>2</sup> con la infusión rápida.<sup>26,27,28</sup> También puede presentarse a menor dosis si se combina con otros agentes con potencial cardiotoxico, como los taxanos, anticuerpos monoclonales o antiangiogénicos. Antes, la cardiomiopatía se consideraba irreversible, resistente al tratamiento y fatal; sin embargo, ahora se sabe que puede responder al tratamiento farmacológico de insuficiencia cardíaca.<sup>29,30</sup>

El éxito del tratamiento depende, en parte, del intervalo ocurrido entre la administración del fármaco, la aparición de la disfunción cardíaca y la forma de administración. Si la disfunción cardíaca sobreviene en menos de cuatro semanas de la administración del fármaco, generalmente es de evolución fatal.<sup>31</sup> La cardiomiopatía tardía puede aparecer meses o años más tarde de la última dosis y puede asociarse con infecciones virales.<sup>32</sup> Desde la introducción de las antraciclinas, algunos de los pacientes curados de leucemias, linfomas, sarcomas y cáncer de mama han presentado daño subclínico de forma crónica y otros insuficiencia cardíaca manifiesta. En un reporte, cerca de 25% de los pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a la exposición con antraciclinas tuvieron un desenlace fatal. Si el fármaco se aplica en infusión continua de 48 a 96 horas, la insuficiencia cardíaca es inusual.

Con base en los datos derivados de estudios de dosis equivalentes a doxorubicina con epirrubicina se ha demostrado un descenso pequeño, pero estadísticamente significativo, de la toxicidad cardíaca con epirrubicina en infusión rápida de 30 a 60 minutos contra la doxorubicina. La toxicidad de epirrubicina fue similar a la observada con la administración de doxorubicina semanal, pero mucho más tóxica que la doxorubicina administrada en infusión continua de 96 horas.<sup>33</sup> La mitoxantrona, una antraquinona, demostró una cardiotoxicidad idéntica a la observada con doxorubicina en infusión continua de 96 horas.<sup>34,35</sup>

El cuadro clínico secundario a cardiomiopatía es semejante al de insuficiencia cardíaca congestiva; los síntomas frecuentes son la taquicardia en descanso y la pérdida de la variación respiratoria en el ritmo cardíaco. En cuanto el daño progresa, el paciente experimenta algún grado de disnea, la cual será progresiva. La disnea en reposo constituye el signo de peor pronóstico.

Al examen físico, un paciente con cardiomiopatía severa tendrá un ritmo de galope, un crecimiento en la matidez del área cardíaca y taquicardia con pulsos disminuidos, congestión pulmonar y estertores difusos. La radiografía de tórax puede mostrar crecimiento de la silueta cardíaca y derrame pleural de dimensiones variables. El electrocardiograma mostrará cambios inespecíficos, como disminución del voltaje del complejo QRS, en las

**Cuadro 2.**

Dosis recomendadas para seguridad cardíaca

Agente de quimioterapia	Modo de aplicación	Dosis máxima recomendada mg/m <sup>2</sup>
Doxorrubicina	Infusión rápida	400
Doxorrubicina	Semanal	550
Doxorrubicina	Infusión de 24 h	550
Doxorrubicina	Infusión de 48 h	625
Doxorrubicina	Infusión de 96 h	800-1 000
Epirrubicina	Infusión rápida	900
Mitoxantrone	Infusión rápida	160
Daunorrubicina	Infusión rápida	800
Idarrubicina	Infusión rápida	150
Pirarubicina	Infusión rápida	650
Doxorrubicina con dexrazoxane	Infusión rápida	800-1 000
Doxorrubicina 300mg/m <sup>2</sup> con dexrazoxane	Infusión rápida	550

derivaciones estándar. Sin embargo, en varias condiciones clínicas como derrame pleural o pericárdico, enfermedad pulmonar crónica o anasarca puede observarse disminución del voltaje.<sup>36</sup>

La fracción de eyección ventricular izquierda es el parámetro no invasivo más frecuentemente utilizado en el seguimiento de pacientes que reciben tratamiento con agentes cardiotoxicos.

El tratamiento de la cardiomiopatía dependerá de la forma y severidad de la misma. Una disfunción leve, con o sin retención de líquidos obvia, puede tratarse sólo con diuréticos, como furosemida a la dosis de 20-40 mg por vía oral. Cuando la disfunción es severa se agregan: captopril o enalapril más digitálicos, como la digoxina y, en ocasiones, anticoagulación. Cuando la severidad es muy importante se requerirá reposo en cama, oxigenoterapia en casa y pocos pacientes requerirán ser manejados en terapia intensiva.

#### ▷ ESTABLECER LÍMITES EN LAS DOSIS DE LOS FÁRMACOS CARDIOTÓXICOS

Una estrategia adecuada y de uso universal es el registro cuidadoso de las dosis administradas de los fármacos cardiotoxicos para limitar su prescripción a menos de las dosis acumuladas recomendadas, donde inusualmente se observan fenómenos de cardiotoxicidad. La evaluación del éxito de esta estrategia no ha sido debidamente documentada por la razón obvia de que a menor exposición menor riesgo; sin embargo, es realmente útil. En el caso de la doxorubicina se recomienda exponer al paciente a una cantidad menor de 300 mg/m<sup>2</sup> (**Cuadro 2**), dosis recomendada por cada agente antraclíco.<sup>37</sup>

### ▷ MODIFICAR LA FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS CON POTENCIAL CARDIOTÓXICO

La sugerencia inicial de que la cardiotoxicidad podría modularse con base en la forma de administración de los fármacos con potencial cardiotoxicó la hicieron Weiss y colaboradores;<sup>38</sup> sin embargo, se tomó con escepticismo hasta que Von Hoff<sup>39</sup> reportó una revisión que incluía aproximadamente 4 000 pacientes, en la que encontró que con la administración semanal de antraciclina había menor índice de cardiotoxicidad, y que este cambio se debía a los picos plasmáticos de la doxorubicina.

Por lo tanto, la mejor vía para descender los picos plasmáticos resultó ser la infusión prolongada en el tiempo de un fármaco. Una serie de ensayos clínicos ha probado la infusión continua de doxorubicina en periodos variables que han oscilado de 24 a 96 horas, midiéndose los efectos cardiotoxicos por biopsias endomiocárdicas.<sup>40,41</sup> Los pacientes tratados con infusiones continuas tuvieron menor incidencia de daño endomiocárdico, a pesar de una importante dosis acumulada de doxorubicina. La eficacia antitumoral comparada con controles históricos de cáncer de mama y sarcomas, fue similar.<sup>42,43</sup> La eficacia antitumoral de la doxorubicina ha sido similar ya sea en bolo o infusión continua; lo que cambia es el perfil de toxicidad, según se demostró en algunos estudios.<sup>44,45</sup> A mayor tiempo de infusión, menor cardiotoxicidad.<sup>46,47</sup> La administración en infusión continua de 24 horas es similar a la administración semanal. La administración de 96 horas o más tiempo se ve limitada por un incremento importante en la mucositis y el síndrome mano-pie. Las infusiones menores a 48 horas reducen la severidad de la mucositis. El inconveniente es el riesgo en el cuidado de infusores ambulatorios y las vías de acceso venoso, pues las antraciclina son agentes vesicantes, por ello se recomienda el uso de catéteres permanentes, internos o externos, actualmente aceptados. Sin embargo, algunos oncólogos aún prefieren el uso convencional de administración en tiempos de 30 a 60 minutos, cuidando mantener la dosis acumulada de menor riesgo.

Algunos estudios<sup>48</sup> también han fallado en demostrar el beneficio en cuanto a cardioprotección de la administración en infusión continua, por lo que se considera que es necesaria mayor investigación.

### ▷ MONITOREO CARDIACO PROTOCOLIZADO DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN AGENTES CARDIOTÓXICOS

Otra estrategia a la que se recurre con suma frecuencia y que permite un adecuado manejo del paciente, es el monitoreo cardiaco protocolizado. Se utiliza desde hace

mucho tiempo para pacientes expuestos a antraciclina y ahora se recomienda para monitorear la cardiotoxicidad en pacientes expuestos a anticuerpos monoclonales, antiangiogénicos y pequeñas moléculas, como las tirocincinas; las recomendaciones son muy similares.

En el caso de las antraciclina, antes de su administración debe realizarse la determinación basal de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por el método de elección del centro o médico tratante.

Se practicarán estudios subsecuentes al menos tres semanas después de haber administrado la dosis total acumulativa recomendada, antes de considerar la siguiente dosis.

En pacientes con FEVI normal, establecida como una fracción de eyección mayor a 50%, el segundo estudio de monitoreo debe efectuarse después de una dosis acumulada de 250 a 300 mg/m<sup>2</sup>; repetir el estudio después de 400 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con cardiopatía diagnosticada, exposición a radiación, resultados anormales en el ECG, o tratamiento con ciclofosfamida, o después de 450 mg/m<sup>2</sup> en ausencia de cualquiera de estos factores de riesgo. Deben realizarse estudios secuenciales antes de cada dosis.

La suspensión del tratamiento con doxorubicina debe efectuarse en el momento en que se satisfagan los criterios funcionales de cardiotoxicidad; es decir, la reducción de la FEVI de más de 10% o ante un valor menor de 50%. En pacientes con FEVI basal anormal (menor de 50), deberá ponderarse cuidadosamente el riesgo vs el beneficio. El tratamiento con doxorubicina no debe iniciarse con una FEVI basal menor de 30%. En pacientes con FEVI mayor de 30% y menor de 50% deben practicarse estudios secuenciales antes de cada dosis. En el caso de una reducción absoluta en FEVI mayor de 10% o una FEVI final menor de 30%, o ambas cosas, se debe interrumpir la administración de doxorubicina.

El grupo de pacientes con mayor riesgo de toxicidad cardiaca por antraciclina son los de edad extrema de la vida (menores de cuatro años o mayores de setenta, quienes padecen cardiopatías previas o comorbilidades que condicionen deterioro cardiovascular); los pacientes que reciban dosis acumulativas mayores de 550 mg/m<sup>2</sup>, que requieran irradiación mediastinal asociada; y los pacientes expuestos a esquemas de quimioterapia combinados con otros agentes antineoplásicos con potencial cardiotoxicó como 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, taxanos, etc.

Para trastuzumab la norma es realizar fracción de eyección del ventrículo izquierdo por estudios de medicina nuclear o ECG cada tres meses.

## ▷ EL EMPLEO DE AGENTES DE FORMULACIÓN LIPOSOMAL

El recurso de encapsular a los agentes de quimioterapia en liposomas para su liberación más dirigida al blanco terapéutico busca una mayor eficacia; sin embargo, se pueden presentar cambios en la toxicidad y el efecto cardioprotector se observa especialmente con doxorubicina liposomal.

En un estudio fase II del MD Anderson se demostró que el tratamiento con doxorubicina liposomal proporcionaba menor toxicidad cardíaca a una dosis acumulada de 528 mg/m<sup>2</sup>, con una adecuada actividad antitumoral en un grupo de mujeres con cáncer de mama metastásico.<sup>49</sup> De las observaciones posteriores en diferentes ensayos clínicos, se corrobora la observación inicial y, sin duda, es una de las principales indicaciones de este agente de quimioterapia.

## ▷ LA EFICACIA DE LOS AGENTES CARDIOPROTECTORES COMO EL DEXRAXOXANE

El mecanismo exacto de cardiotoxicidad en pacientes tratados con doxorubicina es multifactorial y complejo. Se han identificado algunos fenómenos como: formación de radicales libres por reacción oxidativa del fármaco, lo que conduce a la formación de superóxidos; efecto de la interacción del fármaco con el hierro intracelular; elevación de las concentraciones de troponina-T; daño directo a la membrana lipídica; sobrecarga de calcio; daño celular ocasionado por metabolitos de las antraciclinas; alteración de la bomba Na-K y el transporte de electrones de la mitocondria; inhibición selectiva de la expresión genética del miocito; liberación de aminas vasoactivas, la disfunción adrenérgica y anomalías en la relajación-contracción.<sup>50</sup>

Se han estudiado muchos compuestos para evaluar su posible efecto cardioprotector en pacientes expuestos a antraciclinas, quizá el más destacado sea el dexrazoxane, un agente quelante, del grupo de las bisdioxopiperazinas. Los estudios han mostrado una eficacia similar de cardioprotección a la brindada por la administración en infusión continua de 96 horas, sin los efectos colaterales, pero con menor eficacia antitumoral al asociar doxorubicina con dexrazoxane.<sup>51,52</sup>

Sin embargo, en una revisión Cochrane reciente, para cardioprotectores, de van Dalen y colaboradores<sup>53</sup> no se confirma este efecto adverso en la actividad tumoral. En esta revisión se identificaron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ACCA) para siete agentes cardioprotectores: N-acetilcisteína, fenetilaminas, coenzima Q10, combinación de vitamina E y C y N-acetilcisteína,

L-carnitina, carvedilol y dexrazoxano (principalmente en mujeres adultas con cáncer de mama avanzado). Todos los estudios tuvieron limitaciones metodológicas. Para los primeros seis agentes se encontraron muy pocos estudios para el agrupamiento de los resultados. Ninguno de los estudios individuales mostró un efecto cardioprotector. Los nueve estudios incluidos de dexrazoxane reclutaron 1 403 pacientes. El meta-análisis de la revisión mostró un beneficio estadísticamente significativo a favor del dexrazoxane para insuficiencia cardíaca (riesgo relativo [RR] 0,29; IC de 95%: 0,20 a 0,41). No se encontraron pruebas de diferencia en la tasa de respuesta o supervivencia entre el grupo tratado con dexrazoxane y el grupo control. Sólo para un efecto adverso (recuento de leucocitos nadir anormal) se identificó una diferencia a favor del grupo control.

Dexrazoxane es una adecuada estrategia de cardioprotección que no ha sido bien explotada en el caso de pacientes adultos, ya que es común saber del uso de este agente cardioprotector en menores, y en el curso del tiempo se ha destacado su eficacia. La evidencia escrita nos reporta más experiencia en adultos que en menores, no obstante, en nuestro medio es más empleada por los oncólogos pediatras que por los oncólogos de adultos, quizá por limitaciones de costo o acceso.

## ▷ EL PAPEL DE LA DIETA Y EL EJERCICIO EN LA CARDIOPROTECCIÓN DEL PACIENTE ONCOLÓGICO

No existe mayor desarrollo para fármacos cardioprotectores ni existe el fármaco ideal: de ser útil conlleva efectos colaterales. Aunque dexrazoxane es un recurso adecuado, en las últimas publicaciones médicas se destacan como estrategias cardioprotectoras el cuidado de la dieta y el incremento del ejercicio físico.

### Dieta cardioprotectora

La dieta mediterránea es una alimentación cardioprotectora que cumple con ocho reglas básicas:

**Regla 1. Incrementar el consumo de frutas y verduras.** Las frutas son hidratantes y diuréticas. Contienen pocas calorías y aportan al organismo fibras, vitaminas y sales minerales, son ricas en antioxidantes y protegen de los radicales libres. Las verduras protegen contra el estrés oxidativo, además de que tienen la ventaja de contener potasio, importante para el funcionamiento cardiovascular. Un buen aporte de potasio disminuye el riesgo de hipertensión arterial<sup>54</sup> y la tasa de mortalidad asociada con los accidentes vasculares

cerebrales.<sup>55</sup> Según algunos estudios, se ha demostrado que <sup>56,57,58</sup> la incidencia de enfermedades cardiovasculares y de cáncer disminuye cuando se consumen entre 5 y 9 porciones diarias de frutas y verduras.

**Regla 2. Aumentar el consumo de omega 3 de origen animal y vegetal** para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular, lo que se observa entre las poblaciones que consumen mucho pescado (esquimales, japoneses) y las que lo consumen en poca cantidad (en general los occidentales). Un buen aporte de omega 3 y, más específicamente del ácido graso docosahexaenoico (DHA), permite disminuir considerablemente el riesgo de muerte súbita. Ésta representa 70% de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en las poblaciones occidentales. En el estudio DART,<sup>59</sup> con más de 2 000 pacientes que sobrevivieron a un infarto de miocardio y a quienes se les hicieron algunas recomendaciones generales sobre nutrición, en especial aumentar el consumo de determinado tipo de pescado; al cabo de dos años de seguimiento se observó una disminución significativa de la mortalidad global y la mortalidad cardíaca, en aproximadamente 30%. El estudio de Gissi,<sup>60</sup> consistió en 11,000 pacientes repartidos en cuatro grupos, uno de los cuales fue el grupo testigo, un grupo con suplemento de omega 3 en forma de cápsulas de aceite de pescado (1 g de ácido eicosapentatenóico (EPA) + DHA), un grupo con suplemento únicamente de vitamina E y por último, un grupo con suplemento de vitamina E + cápsula de aceite de pescado. En este estudio de seguimiento durante cuatro años, se observó disminución en 20% de la mortalidad, 30% en la mortalidad cardíaca y 45% de la muerte súbita entre los sujetos a quienes se administró un suplemento de omega 3 más vitamina E. Los estudios de Lyon<sup>61</sup> pusieron en evidencia la influencia de la dieta enriquecida en omega 3 de origen vegetal (aceite de colza) en el riesgo de trastornos cardiovasculares después de un primer infarto de miocardio en 600 pacientes. Los investigadores observaron una disminución de 50% a 70% de los trastornos cardíacos, de la mortalidad cardíaca y de los riesgos de nueva aparición de infarto no mortal.

**Regla 3. Aumentar el consumo de grasas monoinsaturadas, sobre todo ácido oleico (aceite de oliva), el cual** contiene antioxidantes como la vitamina E y polifenoles y permiten prevenir, en parte, las enfermedades

cardiovasculares, el cáncer y el envejecimiento. Este aceite también contiene ácidos grasos monoinsaturados que a diferencia de los ácidos grasos saturados (existentes en la mantequilla, la carne, el queso, etc.), reducen la tasa de colesterol dañino (el vinculado con las lipoproteínas de baja densidad - LDL).<sup>62,63</sup> Un estudio reciente puso en evidencia la influencia favorable del consumo de aceite de oliva sobre la proporción entre los omega 6 y los omega 3.<sup>64</sup> Veintiocho pacientes de 50 años de edad recibieron diariamente 20 g de aceite de oliva como parte de su alimentación habitual. Luego de seis semanas de experimento, los autores del estudio observaron una disminución de las tasas totales de colesterol en la sangre, de colesterol LDL y, sobre todo, una disminución significativa del contenido de ácido linoleico (omega 6).

**Regla 4. Incluir en la dieta nueces, avellanas y almendras** porque contienen un ácido graso cardioprotector: el ácido alfa-linolénico. También tienen la ventaja de ser ricos en grasas insaturadas, principalmente las monoinsaturadas. Los frutos de cáscara también son ricos en proteínas vegetales, fibras, minerales (magnesio), oligoelementos (selenio para la nuez del Brasil, manganeso, cobre), vitamina E (avellana y almendra) y folatos (vitamina B9).

**Regla 5. Integrar el consumo de vino en la dieta en cantidad moderada porque** contiene polifenoles, lo que le confiere propiedades antioxidantes.

**Regla 6. Disminuir el consumo de grasas saturadas.** Las carnes grasas, los productos derivados de leche entera, los pasteles, las galletas, la mantequilla, etc., son fuentes ricas de grasas saturadas, las cuales intervienen en la aparición de enfermedades cardiovasculares y del cáncer. El exceso de grasas saturadas aumenta el riesgo de hipercolesterolemia, aterosclerosis e infarto de miocardio.

**Regla 7: Incrementar el consumo de leguminosas porque son** ricas en fibras, proteínas vegetales, vitaminas como el ácido fólico y minerales.

**Regla 8. Preferir los cereales y el arroz no refinados;** el trigo, el arroz y el pan integral son fuente de azúcares complejos, el combustible favorito de los músculos y del cerebro; además de que facilitan el tránsito intestinal y hacen más lenta la digestión de los azúcares, disminuyendo los picos insulínicos. También son fuente de minerales, como el selenio y el cinc, indispensables para el buen funcionamiento del organismo.

### Papel del ejercicio en la cardioprotección

Existen algunos estudios<sup>65,71</sup> que confirman el papel cardioprotector del ejercicio en mujeres tratadas con antraciclinas. Para otros agentes cardiotóxicos como el trastuzumab esto aún no se valida, pero observaciones indirectas muestran el beneficio en cardioprotección y calidad de vida, por lo que es una intervención recomendable en pacientes tratados con antineoplásicos.<sup>72</sup>

### ▷ TENDENCIAS FUTURAS

Las guías NCCN (National Cancer Comprehensive Network) recomiendan, antes de cualquier tratamiento anti-neoplásico y después de la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes ancianos, que si ésta es menor a 45% ya sea un paciente sintomático o asintomático no prescribir antraciclinas, proponer adriamicina liposomal, dar dexrazoxane como protector o indicar un tratamiento alternativo. Lo primero sigue siendo no dañar.

En la actualidad, se utilizan todas las estrategias señaladas, se investigan nuevos fármacos cardioprotectores y se tiene información de algunos otros agentes que podrán brindar cardioprotección, como la metformina.

**De la misma manera, se explora el papel de la metformina, uno de los antidiabéticos más utilizados en la prevención de la diabetes tipo 2, porque se ha determinado que tiene también propiedades con efecto antineoplásico, ya que actúa en p70S6K1 y el oncogén HER2.<sup>73</sup>**

La metformina tiene dos papeles: si disminuyen las concentraciones de insulina, se reducen las de insulina circulante; la insulina es un factor muy importante en el crecimiento de los tumores. En casi todas las investigaciones con metformina, como prevención o tratamiento del cáncer de mama, se ha visto que reduce las concentraciones de insulina circulante, un mecanismo sistémico general. Además, la metformina ataca al mismo “núcleo informático de la célula”, en concreto a la proteína p70S6K1, que es efecto de otro blanco molecular muy conocido, la vía mTOR.

La metformina actúa más abajo que los fármacos clásicos inhibidores de la vía mTOR en la cascada de señalización. Si se inhibe la función de la p70S6K1, es posible impedir que se den las condiciones energéticas adecuadas para que se produzca la proliferación tumoral. La metformina actúa de forma muy rápida y potente, inhibiendo la actividad de esta proteína. Este efecto se ha analizado en células de cáncer de mama y ahora se está viendo en otros, como los de pulmón y ovarios.

### Doble efecto y ataque a la vía metabólica

El otro gran hallazgo efectuado por el grupo de Javier Menéndez, del Instituto Catalán de Oncología en Gerona, ha

sido la identificación de que la metformina, al actuar sobre p70S6K1, produce un doble efecto. En las células tumorales HER2+ induce un efecto tóxico, mientras que en las células cardiacas provoca un efecto de supervivencia, según publica este grupo en *Annals of Oncology*.

Por una parte, gracias al uso de metformina es posible obtener un doble efecto: inhibir tumores HER2 y proteger de eventos cardiovasculares. Este mismo efecto se ha visto con otros fármacos, como lapatinib, que actúa sobre HER2 y que no tiene efectos cardiotóxicos. Esta cardioprotección podría deberse a que la metformina que al actuar sobre p70S6K1, retarda el envejecimiento, según ha visto el grupo de Menéndez en otra investigación en curso en modelos animales.

En cualquier caso, todos estos estudios refuerzan la hipótesis de que algunos tumores son alteraciones del metabolismo de las células similares a las asociadas con la obesidad y la diabetes. Por ello, en el futuro también habría que tratar el cáncer desde un punto de vista metabólico. En Canadá y Estados Unidos de América ya se han iniciado ensayos clínicos de metformina en pacientes con cáncer de mama.

Existen en desarrollo un par de agentes cardioprotectores; sin embargo, la mejor forma de cuidar a un paciente de la cardiotoxicidad será una evaluación adecuada y un plan de manejo integral.

### Bibliografía

1. Lefrak E, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb J. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32(2):302-14.
2. Ewer M, Benjamin R. Herceptin cardiotoxicity-inherent toxicity, sequential stress or artifact? *Semin Oncol* 1999;26(Suppl 26):96-101.
3. Braunwald E. Cardiology: how did we get here, where are we today and where are we going? *Can J Cardiol* 2005;21(12):1015-7.
4. Jensen BV. Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2006;33(3 Suppl 8):S15-21.
5. Dymond D, Elliot A, Stone D, Hendix G, Spurrell R. Factor that affect the reproducibility of measurements of left ventricular function from first pass radionuclide ventriculograms. *Circulation* 1982;65:311-22.
6. Benjamin RS, Chawla SP, Ewer MS, Carrasco CH, Mackay B, Holmes F. Evaluation of mitoxantrone cardiac toxicity by nuclear angiography and endomyocardial biopsy: an update. *Invest New Drugs* 1985;3(2):117-21.
7. Mackay B, Keyes L, Benjamin R, Ewer M, Legha S, Wallace S. Cardiac biopsy. *Tex Soc Electron Microsc J* 1980;11:7-15.
8. Mackay B, Ewer MS, Carrasco CH, Benjamin RS. Assessment of anthracycline cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *Ultrastruct Pathol* 1994;18(1-2):203-11.
9. Legha S, Benjamin R, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96:133-39.
10. Berge T, Sievers J. Myocardial metastases: a pathological and electrocardiographic study. *Br Heart J* 1968;30(3):383-90.
11. Kline I. Cardiac lymphatic involvement by metastatic tumor. *Cancer* 1972;29(3): 799-808.
12. Onuigbo W. The spread of lung cancer to the heart, pericardium and great vessels. *Jpn Heart J* 1974;15(3):234-38.
13. DeLoach J, Haynes J. Secondary tumors of the heart and pericardium: Review of the subject and report of 137 cases. *Arch Intern Med* 1953;91:224-49.
14. Gassman H, Meadows R, Baker L. Metastatic tumors of the heart. *Am J Med* 1955;19:357-65.

15. Crum D. Biological-response modifier-induced emergencies. *Semin Oncol* 1989;16:579-87.
16. Appelbaum F, Strauchen J, Graw R Jr, Savage DD, Kent KM, Ferrans VJ, et al. Acute lethal carditis caused by high dose combination chemotherapy: a unique clinical and pathological entity. *Lancet* 1976;1:58-62.
17. Buja L, Ferrans V, Graw RJ. Cardiac pathologic findings in patients treated with bone marrow transplantation. *Hum Pathol* 1976;7:17-45.
18. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:758-63.
19. Martín M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Pérez-Isla L, García-Sáenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: Review and expert recommendations. *Oncologist* 2009;14(1):1-11.
20. Mancuso L, Bondi F, Marchi S, Iacona MA, Di Gregorio L. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil. Report of a case of spontaneous angina. *Tumori* 1986;72(1):121-4.
21. Ewer M, Benjamin R, Hong W, et al. Electrocardiographic changes in patients receiving chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin with and without diethylthiocarbamate. *Proceedings 15th International Congress Chemother*, 1987: 203.
22. Kilbourn RG, Fonseca GA, Griffith OW, Ewer M, Price K, Striegel A, et al. NG-monomethyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthase, reverses interleukin-2-induced hypotension. *Crit Care Med* 1995;23:1018-24.
23. Lipshultz SE, Wilkinson JD. Epidemiological and outcomes research in children with pediatric cardiomyopathy: Discussions from the international workshop on primary and idiopathic cardiomyopathies in children. *Prog Pediatr Cardiol* 2008;25(1):23-5.
24. Postma A, Bink-Boelkens MT, Beaufort-Krol GC, Kengen RA, Elzenga NJ, Schasfoort-van Leeuwen MJ, et al. Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor. *Med Pediatr Oncol* 1996;26(4):230-7.
25. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978;65(5):823-32.
26. Lefrak E, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb J. A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-14.
27. Minow RA, Benjamin RS, Lee ET, Gottlieb JA. **Adriamycin cardiomyopathy-risk factors**. *Cancer* 1977;39:1397-402.
28. Ali M, Ewer M. Cardiovascular problems in the patient with cancer: Effects of chemotherapy. *Prim Care Cancer* 1989;9:29.
29. Haq MM, Legha SS, Choksi J, Hortobagyi GN, Benjamin RS, Ewer M, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer* 1985;56:1361-5.
30. Haggège AA, Desnos M. New trends in treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102(5):441-7.
31. Minow RA, Benjamin RA, Lee ET, Gottlieb JA. **Adriamycin cardiomyopathy-risk factors**. *Cancer* 1977;39:1397-402.
32. Ali MK, Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Graff KL. Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children: The possible role of intercurrent viral infection. *Cancer* 1994;74:182-88.
33. Chawla S, Benjamin R, Hortobagyi G, Ajani J, Bodey G. Decreased cardiotoxicity of 96 hour continuous infusion Adriamycin compared with epirubicin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986;5:44.
34. Koc Y, Oyan B, Kars A, Tekuzman G, Canpinar H, Kansu E. A randomized trial of continuous infusion versus bolus mitoxantrone in combination with cytarabine in newly diagnosed patients with acute myeloblastic leukemia. *Hematol Oncol* 2004;22(2):43-53.
35. Allegra JC, Woodcock T, Woolf S, Henderson IC, Bryan S, Reisman A, et al. A randomized trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in patients with stage IV breast cancer. *Invest New Drugs* 1985;3:153-61.
36. Ali M, Ewer M. Cardiovascular problems in the patient with cancer: Effects of chemotherapy. *Prim Care Cancer* 1989;9:29.
37. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(8):1039-58.
38. Weiss AJ, Metter GE, Fletcher WS, Wilson WL, Grage TB, Ramirez G. Studies on Adriamycin using a weekly regimen demonstrating its clinical effectiveness and lack of cardiac toxicity. *Cancer Treat Rep* 1976;60:813-22.
39. Torti FM, Bristow MR, Howes AE, Aston D, Stockdale FE, Carter SK, et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1983;99:745-49.
40. Benjamin R, Chawla S, Hortobagyi G, et al. **Continuous-infusion Adriamycin**. En: Rosenthal C, Rotman M, ed. *Clinical applications of continuous infusion chemotherapy and concomitant radiation therapy*. New York (NY): Plenum Press; 1986: 19-25.
41. Legha S, Benjamin R, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96:133-39.
42. Legha S, Benjamin R, Mackay B, Yap HY, Wallace S, Ewer M, et al. Adriamycin therapy by continuous intravenous infusion in patients with metastatic breast cancer. *Cancer* 1982;49(9):1762-66.
43. Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, Ewer MS, Fraschini G, Hug V, et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1989;63(1):37-45.
44. Zalupski M, Metch B, Balcerzak S, Fletcher WS, Chapman R, Bonnet JD, et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: A Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(13):926-32.
45. Bielack S, Bielung P, Fuchs N, et al. Can doxorubicin administration be altered from "bolus" to continuous infusion without compromising antineoplastic efficacy [abst 0772]. 5th Intl Cong Anti-Cancer Chemother 1995;5:167.
46. Benjamin R, Chawla S, Ewer M, et al. Adriamycin cardiac toxicity -an assessment of approaches to cardiac monitoring and cardioprotection. En: Hacker M, Lazo J, Tritton T, ed. *Organ directed toxicities of anticancer drugs*. Boston (BT): Martinus Nijhoff Publishing; 1988: 41-55.
47. Hortobagyi GN, Yap HY, Kau SW, Fraschini G, Ewer MS, Chawla SP, et al. A comparative study of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989; 12(1):57-62.
48. Lipshultz SE, Sallan SE, Giantris AL, et al. 48 hour continuous doxorubicin infusion is not cardioprotective in children assessed 18 months later: The DFCI 91001 ALL Protocol [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:528a.
49. Valero V, Buzdar AU, Theriault RL, Azarnia N, Fonseca GA, et al. Phase II trial of liposome-encapsulated doxorubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1425-34.
50. Olson RD, Mushlin PS, Brenner DE, Fleischer S, Cusack BJ, Chang BK, et al. Doxorubicin cardiotoxicity may be caused by its metabolite, doxorubicinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(10):3585-9.
51. Speyer J, Green M, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(1):117-27.
52. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1318-32.
53. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003917.
54. Siani A, Strazzullo P, Giacco A, Pacioni D, Celentano E, Mancini M. Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann Intern Med* 1991;115(10):753-9.
55. Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N Engl J Med* 1987;316(5):235-40.
56. Genkinger JM, Platz EA, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Fruit, vegetable, and antioxidant intake and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in a community-dwelling population in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* 2004;160(12):1223-33.
57. Dauchet L, Ferrières J, Arveiler D, Yarnell JW, Gey F, Ducimetiere P, et al. Frequency of fruit and vegetable consumption and coronary heart disease in France and Northern Ireland: The PRIME study. *Br J Nutr* 2004;92(6):963-72.
58. Liu S, Manson JE, Lee IM, Cole SR, Hennekens CH, Willett WC, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular diseases: the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2000;72(4):922-8.
59. Burr ML, Fehily AM, Rogers S, Welsby E, King S, Sandham S. Diet and reinfarction trial (DART): Design, recruitment, and compliance. *Eur Heart J* 1989;10(6):558-67.
60. GISSI-Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354(9177):447-55. Erratum in: *Lancet* 2001;357(9256):642.
61. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen, Martin JL, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343(8911):1454-9.
62. Weinbrenner T, Fitó M, de la Torre R, Saez GT, Rijken P, Tomos C, et al. Olive oils high in phenolic compounds modulate oxidative/antioxidative status in men. *J Nutr* 2004;134(9):2314-21.
63. Nagyova A, Haban P, Klvanova J, Kadrovova J. Effects of dietary extra virgin olive oil on serum lipid resistance to oxidation and fatty acid composition in elderly lipidemic patients. *Bratisl Lek Listy* 2003;104(7-8):218-21.
64. Haban P, Klvanova J, Zidekova E, Nagyova A. Dietary supplementation with olive oil leads to improved lipoprotein spectrum and low-density lipoprotein oxidation. *Med Sci Monit* 2004;10(4):P149-54.

65. Mock V, Burke MB, Sheehan P, Creaton EM, Winningham ML, McKeeney-Tedder S, et al. A nursing rehabilitation program for women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1994;21(5):899-907.
66. Mock V, Dow K, Meares CJ, Grim P, Dienemann JA, Haisfield Wolfe ME, et al. Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1997;24(6):991-1000.
67. Mock V, Frangakis C, Davidson N, Ropka M, Pickett M, Poniatowski B, et al. Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract* 2001 9:119-27.
68. Mock V, Frangakis C, Davidson N, Ropka M, Pickett M, Poniatowski B, et al. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2005;14(6):464-77.
69. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: Cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol* 2003;21(9):1660-68.
70. Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R. Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer* 2007;110(4):918-25.
71. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005;293(20):2479-86.
72. Wonders KY, Reigle BS. Trastuzumab and doxorubicin-related cardiotoxicity and the cardioprotective role of exercise. *Integr Cancer Ther* 2009;8(1):17-21.
73. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferreros C, Menendez JA. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein over expression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells. *Cell Cycle* 2009;8(1):88-96.

# Estrategias de cardioprotección en radioterapia

## *Cardioprotective strategies in radiotherapy*

María Adela Poitevin Chacón

### ▷ RESUMEN

La supervivencia global en pacientes con cáncer de mama se incrementó a consecuencia del tratamiento multidisciplinario, que incluye radioterapia. Sin embargo, los efectos adversos cardiovasculares en los pacientes que sobreviven al tratamiento con radiaciones ionizantes parecen estar en función del volumen incluido de tejido cardíaco y la dosis administrada. Los pacientes tratados por linfoma de Hodgkin y cáncer de mama son el grupo más cuidadosamente estudiado, aunque hay datos de cardiotoxicidad en pacientes radiados con tumores en el esófago y el pulmón. El daño más frecuente es al pericardio parietal del ventrículo derecho, con engrosamiento y fibrosis. Los síntomas pueden ser tempranos (días después de terminar el tratamiento) o tardíos (después de 15 años) y van desde derrame pericárdico, pericarditis fibrinosa aguda hasta pericarditis constrictiva. El daño a los endocitos de la capa íntima de las arterias coronarias puede provocar isquemia e infarto. Las estrategias para evitarla incluyen el uso de máquinas modernas de radioterapia, técnicas especiales como terapia conformal en tercera dimensión, protecciones al corazón, sincronización de la respiración, sostener la respiración en inspiración profunda, haces mixtos de fotones y electrones y radioterapia de intensidad modulada.

**Palabras clave:** cardiotoxicidad, técnicas de radioterapia

### ▷ ABSTRACT

*Overall survival in patients with breast cancer was increased due to a multidisciplinary approach including radiation therapy. Nevertheless, adverse cardiac effects in radiated patients seem to be related to the volume included and the total dose administered. Patients treated for Hodgkin lymphoma and breast cancer are the best studied even though patients treated for esophageal and lung cancer can have these effects as well. The most affected tissue is the pericardium of right ventricle, with fibrosis. Symptoms can appear early (days after treatment) or late (after 15 years) and vary from pericardial effusion, acute fibrinous pericarditis to constrictive pericarditis. Damage to arteriolar endocytes causes ischaemia and necrosis. Strategic techniques to avoid this damage include modern radiation machines, 3D conformal therapy, shielding to the heart, respiratory gating, deep inspiration respiration, mixed electron and photon beams and intensity modulated radiotherapy.*

**Key words:** cardiotoxicity, techniques in radiotherapy.

Jefa de la Unidad de radioterapia. Hospital Médica Sur. Profesora adjunta Maestría Física Médica, Universidad Nacional Autónoma de México.

*Correspondencia:* Dra. María Adela Poitevin Chacón. Médica Sur, Unidad de radioterapia. Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra, CP 14050 México, DF. Teléfono: 54247238 Fax: 54247210. Correo electrónico: adepoite@yahoo.com.mx

## ▷ INTRODUCCIÓN

La cardiotoxicidad radioinducida puede sobrevenir, principalmente, en pacientes con cáncer de mama, pulmón, esófago y linfoma de Hodgkin. Hay casos raros donde la radioterapia está indicada directamente al corazón, como infiltración pericárdica por leucemia.<sup>1</sup>

La incidencia estimada de enfermedad cardíaca radioinducida, clínicamente evidente, está entre 10% a 30%, de 5 a 10 años posradioterapia. Para neoplasia torácica y enfermedad cardíaca hay una sobreposición significativa entre los factores de riesgo. Así, los pacientes que reciben radioterapia al tórax están en riesgo de eventos cardíacos agudos, independientes del tratamiento.<sup>2</sup>

Hay datos que apoyan que la cardiotoxicidad inducida por radiación depende de la técnica de radioterapia, según se describe en un meta-análisis. Los estudios funcionales de imagen demostraron una alta incidencia de defectos de perfusión, algunos asociados con movilidad anormal de la pared cardíaca y cambios sutiles en la fracción de expulsión.<sup>3</sup>

En un estudio con asignación al azar de radiación torácica postoperatoria para pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas completamente reseca (escindido), la mortalidad cardíaca aumentó tres veces al administrar radioterapia.<sup>4</sup> El meta-análisis del grupo de estudio PORT (Postoperative Radiation Therapy) demostró un aumento absoluto de 7% en la mortalidad a dos años con radioterapia torácica.<sup>5</sup> El Grupo Colaborador de Estudios de Cáncer de Mama Temprano (EBCTCG) mostró que la mortalidad aumentó en pacientes irradiadas, debido a causas vasculares y no vasculares.

Las técnicas de radiación como: ortovoltaje, cobalto 60 y megavoltaje con técnicas de campos directos se consideran obsoletas en la actualidad. La irradiación a la cadena mamaria interna aumenta el riesgo de infarto de miocardio y de insuficiencia cardíaca crónica.<sup>6</sup> La tomografía de perfusión miocárdica, sincronizada con tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT), ha mostrado defectos de perfusión en 50% a 63% de las mujeres 6 a 24 meses después de la radioterapia. La incidencia de defectos de perfusión se correlaciona con el volumen de ventrículo izquierdo en el campo de radioterapia.<sup>7</sup>

En pacientes sobrevivientes al cáncer se realizó una comparación de la baja salud auto-informada con la función sistólica y los factores de riesgo cardíacos, encontrándose asociación, aún en ausencia de enfermedad cardíaca clínicamente evidente.<sup>8</sup> Después del tratamiento, durante un tiempo prolongado, los pacientes con linfoma de Hodgkin tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En pacientes jóvenes deben aplicarse

estrategias que reduzcan el riesgo como: tratamiento antihipertensivo, hipocolesterolemizante y evitar fumar.<sup>9,10</sup>

Los factores de riesgo son la dosis total (>35Gy), edad del paciente, volumen de exposición cardíaca, fraccionamiento, prostración, factores preexistentes de riesgo cardiovascular, aplicación concomitante de quimioterapia y consideraciones técnicas.<sup>11</sup>

## ▷ MECANISMOS Y CAMBIOS PATOLÓGICOS DE CARDIOTOXICIDAD POR RADIOTERAPIA

La característica histológica es la fibrosis intersticial y la estenosis capilar y arterial. La muerte súbita en pacientes radiados parece deberse a hiperplasia difusa de la íntima de todas las arterias coronarias o a estenosis significativa de la coronaria izquierda. El intervalo promedio para padecer enfermedad coronaria posradioterapia es aproximadamente, de 82 meses.<sup>12</sup>

La radiación también engruesa el pericardio; el ventrículo derecho es el que más frecuente y extensamente se afecta. La enfermedad pericárdica posradiación se presenta como derrame pleural o pericarditis. Los síntomas pueden aparecer entre 2 y 145 meses. El derrame pericárdico es más frecuente que sea temprano y la pericarditis constrictiva es tardía, después de 18 meses. La incidencia de síndromes pericárdicos agudos es de 2.5% en caso de protección subcarinal, 7.5% con protección cardíaca parcial y 20% con radiación al corazón completo.

El pericardio parietal es el que se afecta con más frecuencia. Cuando hay derrame crónico o de inicio tardío suele resolverse espontáneamente, pero toma incluso dos años. El 20% de estos pacientes padece pericarditis constrictiva. Desde el punto de vista morfológico, la pericarditis por radiación es similar a la idiopática, con excepción de células miofibroblásticas y fibroblásticas anormales. Hay infiltrado linfoplasmacitario o linfohistiocítico. En caso de pericarditis crónica hay engrosamiento del colágeno de ambas capas, con cambios predominantes en el pericardio parietal y afectación de la región anterior del pericardio. Las arterias pequeñas muestran proliferación mioíntima e hipertrofia muscular medial. Se desconoce la causa pero se considera multifactorial.

La disfunción diastólica es más común y de inicio acelerado. Pueden aparecer cardiomiopatías dilatadas, hipertróficas y restrictivas. El mecanismo subyacente es el daño a las células endoteliales inducido por la radiación y la rotura de los vasos con remodelación del intersticio por tejido fibroso e isquemia miocárdica. El daño directo a los miocitos también puede jugar un papel. La fibrosis del miocardio es otro efecto secundario de la radioterapia.

El tipo cardiomiopático de toxicidad por radiación incluye: engrosamiento marcado del endocardio

por aumento de colágena y fibras de elastina. También puede haber engrosamiento fibroso de las válvulas cardíacas; las izquierdas son las más afectadas, con cambios de regurgitación. La causa no es isquémica, se cree que es por las altas presiones en las cámaras del lado izquierdo que causan daño persistente a las válvulas dañadas.

Las alteraciones de conducción se clasifican en tempranas y tardías, las primeras son transitorias. Las tardías incluyen bloqueos infranodales, bradicardia nodal aurículo-ventricular y bloqueos de todo tipo. El tiempo medio de aparición de los síntomas es de 98 meses.

Los cambios en las arterias coronarias son similares a la enfermedad por aterosclerosis. Algunas diferencias sutiles incluyen la localización proximal aumentada con afección del ostium coronario. Hay lugares con parches focales o múltiples de fibrosis medial o adventicia sugerentes de arteritis curada y favorece la causa por radiación.

#### ▷ ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LA CARDIOTOXICIDAD POR RADIOTERAPIA

Deben limitarse las dosis al corazón y el volumen de corazón irradiado a través de terapia conformal. Se han descrito defectos de perfusión, incluso en pacientes tratados con planeación en tercera dimensión. Hay técnicas para el control del movimiento respiratorio con el propósito de reducir la dosis que recibe el corazón para minimizar la morbilidad a largo plazo y la mortalidad asociada con el tratamiento. En algunos pacientes el movimiento del corazón con la respiración puede ser importante.

En la tomografía de simulación con un aparato para respiración sincronizada se encontró que la arteria coronaria descendente anterior izquierda se desplaza en dirección inferior, moderadamente en la anterior y menos en dirección izquierda-derecha. Esto es útil para guiar estudios de optimización que consideren los movimientos respiratorios y reproduzcan la movilidad cardíaca en la dosis recibida a los órganos críticos.<sup>13</sup>

En el estudio de Mukherjee, se midieron los volúmenes cardíacos tratados en casos de cáncer del tercio inferior del esófago. Se usó una técnica en dos fases, con y sin protecciones, y la dosis fue de 27.4 Gy y 35 Gy, respectivamente; esta reducción de dosis fue estadísticamente significativa ( $p = 0.002$ ). Al usar la técnica de tres campos y conformar el campo de radiación se reduce el volumen del corazón en 25% y la dosis promedio de 27.4 Gy a 22.7 Gy ( $p = 0.001$ ).<sup>14</sup>

La terapia conformal en tercera dimensión permite elevar la dosis al tumor mediante una gran conformación del mismo al posicionar las hojas del colimador en aproximadamente la misma forma del volumen blanco. Hay arreglos simples del haz con márgenes generosos que

toman en cuenta la variación del posicionamiento diario y las características físicas del haz. Se usan hasta ocho campos, por lo que incrementando el número de hojas puede lograrse, reproducir lo más aproximado posible, la forma del tumor y dar un tratamiento más eficiente.<sup>15</sup> Los tejidos sanos circundantes son menos afectados por la radiación, por eso disminuye la toxicidad. Los técnicos en radioterapia realizarán menos esfuerzo al no cargar las protecciones personalizadas elaboradas con aleaciones de metal y el tiempo de elaboración de las protecciones desaparece. La técnica conformal provee una cobertura más adecuada del volumen blanco, con 99% del volumen blanco de planeación que recibe 95% de la dosis prescrita, comparada con 93% cuando sólo se usan dos campos. Los histogramas dosis-volumen para los órganos adyacentes demuestran dosis de radiaciones menores y debajo de la tolerancia.<sup>16</sup>

La radioterapia de intensidad modulada dinámica permite, mediante la modulación de la cantidad de radiación a través del haz, administrar una tasa alta de dosis al volumen blanco, mejorar la distribución de dosis, disminuir la dosis a estructuras de riesgo mediante el movimiento independiente, controlado y programado de las hojas del colimador durante los pocos minutos de cada tratamiento, cuando el haz está prendido. La energía utilizada es de 6 MV y se prefiere una tasa alta de dosis con, al menos, 600 UM porque así se permitirán tratamientos más cortos. En la técnica *sliding windows* (ventanas deslizantes), una ventana definida por las hojas del colimador multihojas se desliza a través del campo de tratamiento a una velocidad variable, mientras que las unidades monitor se administran continuamente. Administra radiación con hasta 300 a 400 subcampos dentro de un campo. Se puede realizar un tratamiento en un tiempo total de 15 minutos. Su objetivo primario es reducir la dosis a estructuras tisulares normales seleccionadas en un esfuerzo por preservar la función manteniendo una dosis completa a los blancos tumorales. La administración de una dosis muy alta en el sitio tumoral puede planearse al mismo tiempo que la dosis a administrar en las estructuras con riesgo de recaída que reciben una dosis moderada; las estructuras sin riesgo de recaída reciben la mínima cantidad posible de radiación. Se controla más la dosis al volumen crítico adyacente y se permite administrar dosis heterogéneas para incrementar la dosis a los sub-blancos del volumen tumoral. Pueden administrarse dosis a intensidades variables a través de segmentos de cada campo de tratamiento, haciendo máxima la conformación de la distribución de dosis final.

Otras estrategias incluyen el uso de máquinas modernas de radioterapia con aceleradores lineales, técnicas

especiales, como terapia conformal en tercera dimensión, protecciones al corazón, sincronización de la respiración y del latido cardiaco, haces mixtos de fotones y electrones y radioterapia de intensidad modulada.

## Bibliografía

1. Pérez Romasanta LA, Calvo FA. Guía terapéutica de soporte en oncología radioterápica. Barcelona: Masson; 2004: 125-32.
2. Kozac KR, Hong TS, Sluss PM, Lewandrowski EL, Aleryani SL, Macdonald SM, et al. Cardiac blood biomarkers in patients receiving thoracic (chemo) radiation. *Lung Cancer* 2008;62(3):351-55.
3. Raj KA, Marks LB, Prosnitz RG. Late effects of breast radiotherapy in young women. *Breast Dis* 2005;23:53-65.
4. Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB, Jarema A, Mezzetti M, Mattson K, et al. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. *Cancer* 1999;86:265-73.
5. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials, PORT Meta-Analysis Trialists Group. *Lancet* 1998;352:257-63.
6. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. Long term risk of cardiovascular disease in 10 -year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365-75.
7. Marks LB, Prosnitz RG, Hardenberg PM, Borges S. Functional consequence of radiation (RT) induced perfusion changes in patients with left sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(suppl 2):3-4.
8. Cox CL, Rai SN, Rosenthal D, Phipps S, Hudson MM. Subclinical late cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *Cancer* 2008;112(8):1835-44.
9. van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MH, de Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2007;109(5):1878-86.
10. Constine LS, Schwartz RG, Sacage DE, King V, Muhs A. Cardiac function, perfusion and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(4):897-906.
11. Berry GJ, Jorden M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(7):630-7.
12. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf W, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy. Diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122-31.
13. Jagi R, Moran JM, Kesler ML, Marsh RB, Balter JM, Pierce LJ. Respiratory motion of the heart and positional reproducibility under active breathing control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):253-8.
14. Mukherjee S, Aston D, Minett M, Brewster AE, Crosby TDL. The significance of cardiac doses received during chemoradiation of esophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. *Clin Oncol* 2003;15(3):115-20.
15. Hong TS, Ritter MA, Tomé WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: Emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer* 2005;92(10):1819-24.
16. Leong T, Willis D, Lim Joon DL, Condron S, Hui A, Ngan SY. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer: Results of a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2005;74(3):301-6.

# Cardioprotección en hematología del adulto

## *Cardioprotection in adult hematology patients*

Luz del Carmen Tarín Arzaga

### ▷ RESUMEN

Una complicación bien conocida de algunos agentes citotóxicos como las antraciclinas es la cardiotoxicidad. La cardioprotección se puede lograr disminuyendo la dosis de antracíclicos o bien utilizando quelantes del hierro con efecto antioxidante como el dexrazoxane, que permite usar dosis mayores de antraciclinas aumentando el porcentaje de curación y prolongando la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con neoplasias oncohematológicas, mientras disminuye la incidencia de eventos cardíacos inducidos por antraciclinas.

**Palabras clave:** cardiotoxicidad, dexrazoxane, supervivencia libre de enfermedad, neoplasias oncohematológicas

### ▷ ABSTRACT

*Cardiotoxicity is a well-known side effect of several cytotoxic drugs. A major complication of anthracycline therapy is its adverse cardiovascular effects. Cardiac protection can be achieved by limitation of the cumulative dose. If these cardiac complications could be reduced or prevented, higher doses of anthracyclines could be used, thereby further increasing cancer cure rates. Addition of the antioxidant and iron chelator dexrazoxane to anthracycline therapy has shown to be effective in lowering the incidence of anthracycline induced cardiotoxicity.*

**Key words:** cardiotoxicity, dexrazoxane, disease-free survival, onco-hematological malignancies

### ▷ INTRODUCCIÓN

El tratamiento de pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas requiere de agentes citotóxicos, algunos de los cuales son capaces de producir cardiotoxicidad, lo que limita su uso y, en ocasiones, interfiere con la respuesta al tratamiento. Los medicamentos que se conoce han producido algún efecto cardiotóxico son

las antraciclinas, 5 fluorouracilo, capecitabina, mitoxantrona, cisplatino, paclitaxel y docetaxel y un anticuerpo monoclonal de reciente introducción: el trastuzumab.<sup>1</sup>

Las antraciclinas son un grupo de agentes quimioterapéuticos muy efectivos y ampliamente utilizados como parte de esquemas de tratamiento en múltiples neoplasias; por desgracia, muchas veces su prescripción está limitada debido a su efecto cardiotóxico.

Hematología clínica. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Correspondencia: Dra. Luz del Carmen Tarín Arzaga. Calle Loma Grande 2717. Col. Lomas de San Francisco. Monterrey, Nuevo León,

México. CP 64710. Teléfono: 83339915 Fax: 83470002 Correo electrónico: tarinarzaga@prodigy.net.mx

## ▷ CARDIOTOXICIDAD

La cardiotoxicidad producida por las antraciclinas puede ser aguda, subaguda o crónica. Se estima que clínicamente se manifiesta en 3%, 7% y 18% en un estudio y, más recientemente, 5%, 26% y 48% de los pacientes que han recibido una dosis acumulada de 400, 550 y 700 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina, respectivamente.<sup>2,3</sup> Esta diferencia puede estar asociada con diferentes determinaciones y definiciones de cardiotoxicidad. La susceptibilidad individual varía, por lo que no es posible predecir qué paciente desarrollará cardiotoxicidad o a qué dosis. Es posible ver signos de insuficiencia cardíaca en quienes han recibido una dosis acumulada < 300 mg/m<sup>2</sup>, inclusive con dosis únicas de 50 mg/m<sup>2</sup>.<sup>2</sup> En estudios retrospectivos se han descrito factores predisponentes, como: edad mayor de 65 a 75 años, antecedente de cardiopatía y radioterapia a tórax.<sup>3</sup> De igual forma, los estudios que comparan diferentes formas de administración sugieren que existe menos toxicidad en esquemas de administración de dosis semanal<sup>3</sup> y en infusión continua,<sup>4</sup> así como con análogos de las antraciclinas, como epirubicina, mitoxantrona y doxorubicina liposomal<sup>5</sup> (Tabla 1). La cardiotoxicidad de la epirubicina ocurre en 16% a 35% de los pacientes que acumularon una dosis de 700-1000 mg/m<sup>2</sup>.<sup>6</sup> En la práctica clínica, el tratamiento con antraciclinas se interrumpe cuando se llega a una dosis acumulada de 450-550 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 900-1 000 mg/m<sup>2</sup> de epirubicina (Tabla 1).

Para intentar reducir la cardiotoxicidad se han evaluado varias estrategias, que siguen la hipótesis del daño

**Tabla 1.**

Principales factores predisponentes para cardiotoxicidad en pacientes que reciben antraciclinas

Dosis acumulada de antraciclina
Edad mayor a 65 años
Antecedente de cardiopatía
Radioterapia en tórax
Uso concomitante de otros agentes cardiotóxicos
Forma de administración

ocasionado por los radicales libres con agentes antioxidantes como acetilcisteína, tocoferol y melatonina; desafortunadamente ninguno ha demostrado un beneficio en los estudios clínicos.<sup>7-9</sup>

El dexrazoxane es un compuesto que confiere un efecto protector en el daño bioquímico y morfológico del miocardio inducido por antraciclinas.<sup>10</sup> La mayor parte de los estudios clínicos están realizados en pacientes con enfermedades oncológicas y un menor número de ellos en pacientes adultos con padecimientos hematológicos, los cuales muestran que la administración de dexrazoxane en una proporción de 10:1 no afecta de forma significativa la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia global en pacientes que reciben doxorubicina o epirubicina<sup>11-17</sup> (Tabla 2).

La **Food and Drug Administration** (FDA) aprobó el dexrazoxane para adultos cuando la dosis acumulada de doxorubicina sobrepasa 300 mg/m<sup>2</sup>. Los lineamientos

**Tabla 2.**

Estudios clínicos comparativos de la eficacia de dexrazoxane

Estudio	No. pacientes	Tratamiento	Evento cardíaco (%)	IC %	Respuesta objetiva	SLP	SG
Swain, et al. <sup>12</sup>	168	FAC+DZR	15	0	47	254	598
	181	FAC+PL	32	8	61	260	561
	81	FAC+DZR	14	3	54	233	458
	104	FAC+PL	31	7	49	249	553
Speyer, et al. <sup>14</sup>	76	FAC+DZR	8	3	37	303	549
	74	FAC	50	27	41	282	501
Venturini, et al. <sup>15</sup>	82	FEC/EPI +DZR	7	2	48	348	1206
	78	FEC/EPI	23	5	46	303	1140
Vici, et al. <sup>16</sup>	43	EPI+DZR	0	0	67	240	870
	49	EPI	16	NR	69	240	570
Lopez, et al. <sup>17</sup>	18	EPI+DZR	9	7	11	210	450
	16	EPI	29	24	38	270	465

FAC: 5FU, adriamicina, ciclofosfamida; FEC: 5FU, epirubicina, ciclofosfamida; DZR: dexrazoxane; EPI: epirubicina; PL: placebo; IC: insuficiencia cardíaca; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global

de la Sociedad Americana de Oncología Clínica recomiendan el dexrazoxane en pacientes con cáncer de mama metastásico y otras neoplasias, que han recibido una dosis acumulada de > 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina, y que se beneficiarían de continuar un esquema con antraciclinas. La indicación de utilizar dexrazoxane en pacientes que inician el tratamiento con antraciclinas y en quienes tienen factores de riesgo cardíaco, se sugiere realizar dentro de estudios clínicos y no de manera rutinaria.<sup>18</sup>

Las manifestaciones relacionadas con cardiotoxicidad con el resto de los agentes citotóxicos diferentes a los antracíclicos comprenden: taquiarritmias, bradiarritmias, defectos de conducción, isquemia, hipotensión, insuficiencia cardíaca; sin embargo, son menos frecuentes y en la mayoría de los casos sobrevienen cuando estos medicamentos se prescriben en combinación con antraciclinas, de tal forma que no es posible definir con precisión el mecanismo de toxicidad individual, por lo que se desconocen los métodos de prevención.<sup>1</sup>

## Bibliografía

- Schimmel KJM, Richel DJ, Brink RBA Van den, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004;30(2):181-91.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97(11):2869-79.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710-7.
- Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, Ewer MS, Fraschini G, Hug V, et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1989;63(1):37-45.
- Alderton PM, Gross J, Green MD. Comparative study of doxorubicin, mitoxantrone and epirubicin y combination with ICRF-187 in a chronic cardiotoxicity animal model. *Cancer Res* 1992;52(1):194-201.
- Baldini E, Prochilo T, Salvadori B, Bolognesi A, Aldrighetti D, Venturini M, et al. Multicenter randomized phase III of epirubicin plus paclitaxel vs epirubicin followed by paclitaxel in metastatic breast cancer patients: Focus on cardiac safety. *Br J Cancer* 2004;9(1):45-9.
- Dorr R. Chemoprotectants for cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1991;18(Suppl 2):48-58.
- Myers CE, Bonow R, Palmeri S, Jenkins J, Corden B, Locker G, et al. A randomized controlled trial assessing the prevention of doxorubicin cardiomyopathy by N-acetylcysteine. *Semin Oncol* 1983;10(1 Suppl 1):53-5.
- Lissoni P, Barni S, Mandala M, Ardizzoia A, Paolorossi F, Vaghi M, et al. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumor patients with poor clinical status. *Eur J Cancer* 1999;35:1688-92.
- Cvetkovic RS, Scott L. Dexrazoxane: A review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs* 2005;65:1005-24.
- Testore F, Milanese S, Ceste M, Enrico C, Parello G, Lanfranco C, et al. Cardioprotective effect of dexrazoxane in patients with breast cancer treated with anthracyclines in adjuvant setting. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8(4):257-63.
- Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1318-32.
- Speyer JL, Green MD, Kramer E, Rey M, Sanger J, Ward C, et al. Protective effect of the bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1988;319(12):745-52.
- Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(1):117-27.
- Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Camino F, Garrone O, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(12):3112-20.
- Vici P, Ferraironi A, Di Lauro L, Carpano S, Conti F, Belli F, et al. Dexrazoxane cardioprotection in advanced breast cancer patients undergoing high dose epirubicin treatment. *Clin Ther* 1998;149(921):15-20.
- Lopez M, Vici P, Di Lauro L, Conti F, Paoletti G, Ferraironi A, et al. Randomized prospective clinical trial of high dose epirubicin and dexrazoxane in patients with breast cancer and soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1998;16(1):86-92.
- Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Waserman TH, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 Clinical Practice Guideline Update: Use of Chemotherapy and Radiation Therapy Protectants. *J Clin Oncol* 2009;27(1):127-45.

# Estrategias de prevención de cardiotoxicidad

## *Preventive strategies of cardiotoxicity*

Eduardo Meaney,<sup>1</sup> Alejandra Meaney,<sup>1</sup> Guillermo Ceballos.<sup>2</sup>

### ▷ RESUMEN

Antes de indicar la terapia antracíclica es necesario monitorear los factores de riesgo modificables (hipertensión) y establecer el estado cardiovascular basal, midiendo la fracción de expulsión y la función diastólica por ecocardiografía. Marcadores como troponina C o I y el péptido natriurético cerebral (BNP) indican la magnitud del daño cardíaco y disfunción subclínica temprana. La dosis acumulada de antraciclina es factor de riesgo importante de cardiotoxicidad, por lo que debe usarse la menor dosis terapéutica. En adultos, la infusión lenta (48 o 96 horas) es mejor tolerada que la administración en bolos. Las preparaciones liposomales y pegiladas disminuyen considerablemente el riesgo. No todos los antioxidantes han demostrado utilidad. El quelante, dexrazoxane, remueve el hierro del complejo antraciclina-hierro o atrapa el hierro libre e impide la formación de especies reactivas de oxígeno, reduciendo el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes adultos. En niños, la evidencia es menos sólida, aunque dexrazoxane disminuye la concentración de troponina en los expuestos a antraciclinas. Varios moduladores del eje renina angiotensina impiden los cambios funcionales tempranos de cardiotoxicidad por antraciclinas. El monitoreo a largo plazo se realiza mediante clínica, electrocardiograma, ecocardiograma y mediciones seriadas de troponina y BNP.

### ▷ ABSTRACT

*Before antitumoral therapy with anthracyclines, it is needed to treat some modifiable risk factors as hypertension, and to establish the basal cardiovascular state, measuring ejection fraction and diastolic function by means of echocardiography. Markers as troponin C or I, and the brain natriuretic peptide (BNP) show the magnitude of myocardial damage and early subclinical dysfunction. The accumulated dose of anthracyclines is an important risk factor of cardiotoxicity; so it has to be used the minimal effective dose. In adults, slow infusion (over 48 to 96 hours) is better tolerated than bolus administration. Liposomal and pegylated formulations decrease considerably cardiotoxicity risk. Several antioxidants have not showed any usefulness. The chelating agent dexrazoxane, removes iron from the anthracycline-iron complexes or snares free iron, preventing reactive oxygen species formation, reducing substantially the risk of heart failure in adult patients. In children, the evidence is less conclusive, although dexrazoxane reduces troponin levels in those exposed to anthracyclines. Several renin angiotensin axis modulators prevent early functional changes due to anthracycline cardiotoxicity. Long-range follow-up is done with clinical, electrocardiographic and echocardiographic assessment, and troponin and BNP serial measurements.*

**Key words:** cardiotoxicity, anthracyclines, heart failure prevention, liposomale and pegylated formulations, dexrazoxane, renin-angiotensin modulators

1 Unidad Cardiovascular, Hospital Regional Metropolitano 1º de Octubre, ISSSTE, México, DF. 2 Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, México, DF.

Correspondencia: Dr. Eduardo Meaney. Unidad Cardiovascular del Hospital Regional Metropolitano 1º de Octubre, ISSSTE. Avenida Instituto Politécnico Nacional 1669, México, CP 07300, DF. Correo electrónico: lalitimini@prodigy.net.mx

**Palabras claves:** cardiotoxicidad, antraciclinas, prevención de insuficiencia cardíaca, formulaciones liposomales

y pegiladas, dexrazoxane, moduladores de renina-angiotensina

## ▷ INTRODUCCIÓN

Las estrategias preventivas durante el tratamiento antitumoral, especialmente cuando se usan antraciclinas, se fundamenta en el amplio conocimiento de los diferentes mecanismos de daño miocárdico ejercido por dichos compuestos y del comportamiento clínico de sus efectos tóxicos sobre el músculo cardíaco. La meta estratégica ideal sería erradicar esta temible complicación sin comprometer la potencia antitumoral y aunque dicho *desiderátum*, por ahora no es posible, mucho puede hacerse para disminuir razonablemente la magnitud del riesgo. Dado que la cardiotoxicidad causada por antraciclinas constituye una verdadera encrucijada y un enorme problema con múltiples aristas de diferente naturaleza, es aconsejable que el manejo de los pacientes oncológicos expuestos a estas sustancias sean manejados por un equipo multidisciplinario formado por: oncólogos o hemato-oncólogos, cardiólogos, internistas, pediatras, nutriólogos, enfermeras, psicólogos, etc. Además, debido a que a menudo las manifestaciones de cardiotoxicidad pueden ocurrir lustros después de la exposición a las antraciclinas, el período de seguimiento debe ser largo, a fin de detectar oportunamente las primeras manifestaciones de disfunción ventricular, y paliarlas o retrasar su avance con el manejo adecuado.

## ▷ PLAN DE ESTUDIO Y SEGUIMIENTO

Una vez que el diagnóstico oncológico ha sido elaborado y diseñado el plan de tratamiento, el internista, pediatra o cardiólogo que se encargue del monitoreo cardiovascular a largo plazo, debe establecer el riesgo de cardiotoxicidad por antraciclinas, de acuerdo con el conjunto de factores de riesgo descritos en el capítulo previo.

**Etapas inicial.** Antes de iniciar el tratamiento, la historia clínica deberá señalar los factores de riesgo para cardiotoxicidad (edad, género femenino, raza negra, trisomía 21, exposición previa a antraciclinas), antecedentes de hipertensión arterial sistémica, cardiopatía establecida con disfunción cardíaca o insuficiencia cardíaca previa, necesidad de radioterapia concomitante o exposición a otros fármacos potencialmente cardiotoxicos (ciclofosfamida, vincristina, etc.).<sup>1-3</sup> Algunos de estos factores o rasgos pueden ser manipulados y reducidos,

mientras que otros como género, edad, etnia y alteraciones genéticas o cromosómicas son inmodificables. Aunque en las enfermedades oncológicas existe casi siempre la premura por iniciar el tratamiento, reducir la carga del corazón antes de exponerlo a fármacos cardiotoxicos parece ser una estrategia correcta, si se logra en un tiempo razonablemente corto. Algunos han señalado que los antecedentes cardiovasculares elevan hasta tres veces el riesgo de cardiotoxicidad, independientemente de la dosis de antraciclina.<sup>4</sup> Sin embargo, otros análisis destacan que entre los factores de riesgo cardiovascular el único que influye, para cardiotoxicidad, es la hipertensión arterial sistémica.<sup>5</sup> hecho no sorprendente, debido a que además de lesionar el árbol arterial tiene un mecanismo directo sobre el daño ventricular. La hipertensión arterial no sólo determina un mayor trabajo cardíaco por aumentar la impedancia (fuerza opuesta al vaciamiento ventricular) y el estrés parietal sistólico del ventrículo izquierdo (fuerza soporte del espesor de la pared ventricular izquierda durante la contracción), sino que en asociación con sobreexpresión del sistema renina angiotensina, determinan el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, factor de riesgo independiente para disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca, arritmias potencialmente letales y muerte súbita.<sup>6,7</sup> Dependiendo de las cifras de presión arterial que maneje el paciente, duración de la enfermedad hipertensiva y la respuesta al tratamiento, la asociación de dos o tres fármacos antihipertensivos puede descender rápidamente las cifras hasta valores meta (ver capítulo Manteniendo un corazón sano durante la quimioterapia). Aunque existe menor evidencia en contra de eventos cardiometabólicos, como: síndrome metabólico, dislipidemia y diabetes, hay indicios que el pronóstico mejora mientras más sano sea la condición metabólica.<sup>5</sup>

Antes de iniciar el tratamiento es indispensable revisar el estado cardiovascular y medir la función ventricular. Aparte del registro de la historia clínica general y cardiovascular es conveniente practicar un examen físico completo, el cual debe comprender una telerradiografía simple de tórax, mediante la cual se establecerá, con la ayuda de información clínica, presencia o no de congestión venocapilar pulmonar (empastamiento hilar, moteado pulmonar difuso confluyente, cefalización de la

circulación pulmonar, líneas A y B de Kerley, derrames pleurales) y de crecimiento cardiaco, mediante la cuidadosa medición del índice cardiorácico (relación entre el diámetro transversal máximo de la silueta cardiaca y el diámetro torácico transversal máximo, que normalmente no debe ser mayor de 0.5). Asimismo, se realizará un electrocardiograma escalar con 12 derivaciones. Se registrarán mediciones habituales, con especial consideración al tipo de ritmo cardiaco, datos de crecimiento ventricular y trastornos de la repolarización ventricular.

La ecocardiografía M, bidimensional con Doppler color, es el método de diagnóstico más sencillo, asequible, confiable y económico, de cuantos son capaces de brindar la información referente a la funcionalidad sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo.<sup>8</sup> Aunque pueden utilizarse diversos índices, la fracción de expulsión es el método más conocido y útil en ese sentido.<sup>9</sup> La fracción de expulsión es la relación entre el volumen que alberga el ventrículo izquierdo al final de la diástole y el volumen latido (cantidad de sangre expulsada en la contracción).<sup>9</sup> En otras palabras, corresponde a la proporción de volumen telediastólico expulsado por la contracción. Mientras más efectiva es la función expulsiva, mayor es la fracción eyectada y a la inversa. La reducción de este índice acompaña la disminución de la incapacidad expulsiva del ventrículo izquierdo. El índice tiene limitaciones importantes,<sup>10</sup> no refleja solo el estado inotrópico del ventrículo y está afectado por las condiciones de carga del corazón (la precarga o volumen diastólico ventricular y la poscarga o fuerza que soporta la pared ventricular durante la contracción, condicionada por la impedancia, el conjunto de fuerzas que se oponen al vaciamiento, las resistencias vasculares y rigidez. Después del vaciamiento continúan dos puntos, debido a que la resistencia, rigidez y viscosidad son determinantes de la impedancia aórtica y viscosidad de la sangre). El **cuadro 1** muestra los valores normales de este índice y la clasificación de los grados de disfunción sistólica. Existen otros métodos para medir la fracción de expulsión, por ejemplo mediante imágenes de resonancia magnética nuclear o a partir de cineventriculografía de contraste durante el cateterismo izquierdo o ventriculografía nuclear, con radiofármacos, pero es indudable que estas técnicas son mucho más costosas y menos accesibles.

Por su parte, la función diastólica (término que engloba la relajación ventricular, el llenado del ventrículo y la rigidez de las paredes y la cámara ventriculares), mucho más compleja de entender y medir en la clínica y en el laboratorio hemodinámico, puede ser estudiada mediante imágenes ecocardiográficas y el patrón del flujo transmitral evaluado por el espectro Doppler,<sup>11</sup> que puede

**Cuadro 1.**

Categorías y valores de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

Categoría de función ventricular sistólica	Valores de fracción de expulsión
Normal	0.57 ± 0.07
Disfunción fronteriza	0.40-0.49
Disfunción ligera	0.39-0.30
Disfunción moderada	0.29-0.20
Disfunción severa	Menor de 0.20

señalar relajación anormal, disminución de la distensibilidad ventricular y del patrón de restricción del llenado.<sup>12</sup> Aparte, el estudio ecocardiográfico permite llevar a cabo una evaluación extensa de la estructura y función del corazón, sus válvulas y pericardio. Esta primera evaluación ecocardiográfica debe consignar dimensiones de cavidades cardiacas y los grandes vasos emergentes, espesor de paredes y ausencia de defectos valvulares o comunicaciones anormales. En los niños, por supuesto, el ecocardiograma es indispensable para establecer el diagnóstico de cardiopatías congénitas, incluso complejas.

Debido al hecho que las anomalías de la contracción o de la diástole ventriculares son fenómenos que, en general, ocurren tardíamente en pacientes expuestos a antraciclinas, el monitoreo de la fracción de expulsión no es suficiente para determinar el daño inicial causado por estos agentes antitumorales.<sup>13,14</sup> Por ello, aparte de los exámenes de laboratorio basales, en esa primera evaluación hay que determinar la concentración de marcadores de daño miocárdico (enzimas cardiacas, como la fracción MB de la creatinina (MB-CK) y sobre todo la troponina (C o I), excelentes marcadores de daño celular miocárdico, utilizados en el diagnóstico de necrosis miocárdica, aun de pequeña magnitud.<sup>15,16</sup> Diversos estudios han documentado el poder predictivo del aumento de estos marcadores, particularmente de la troponina, en el desarrollo de disfunción ventricular izquierda.<sup>17,18</sup> Por ejemplo, en niños, el aumento de concentración de troponina T acompaña la dilatación ventricular inicial y al adelgazamiento de la pared ventricular, a la vez su disminución se observa con el uso del agente quelante dexrazoxane.<sup>19</sup>

A la vez, es menester medir las concentraciones del péptido natriurético cerebral (BNP, por sus siglas en inglés)<sup>20</sup> producido en el miocardio ventricular, como respuesta a la sobrecarga y a falla de cavidad ventricular izquierda, es un excelente marcador de disfunción cardiaca, convirtiéndose hoy día en herramienta clínica indispensable para el diagnóstico y monitoreo de insuficiencia

cardiaca. La concentración del péptido natriurético cerebral es buen predictor de cardiotoxicidad por antraciclina y del desarrollo de disfunción ventricular.<sup>21-24</sup> Hay que resaltar, que los niños pequeños sanos tienen concentraciones más elevadas de los péptidos natriuréticos.<sup>25</sup>

La medición de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) da una amplia idea del estado inflamatorio de baja intensidad que caracteriza la mayor parte de los grandes síndromes cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardiaca. Éste y otros marcadores de inflamación pueden encontrarse elevados en las enfermedades oncológicas y su concentración puede elevarse todavía más con tratamiento antitumoral. La concentración de marcadores como PCRhs, el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 6 (IL-6), diversas moléculas de adhesión como las selectinas, el factor de von Willebrand, la molécula de adhesión intercelular (ICAM) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), entre otros,<sup>26</sup> se encuentran elevados en ciertos cánceres, como el de mama. Cuando el estado inflamatorio es muy evidente en la fase previa al tratamiento antitumoral, es más factible que se eleve aún más después de la exposición a las drogas antitumorales, aunque la quimioterapia se asocia preferentemente en pacientes con cáncer de mama a elevaciones de VEGF, ICAM, selectinas y factor de von Willebrand. En el mismo sentido, el daño ventricular se asocia con elevación de ciertos marcadores de daño endotelial y estrés nitroxidativo.<sup>27</sup> Falta todavía por establecer la importancia pronóstica de estas anomalías, por lo que actualmente no deben ser mediciones obligadas en el manejo clínico de estos pacientes.

#### ► ETAPA DE EXPOSICIÓN A ANTRACICLINAS

**Dosis.** Dado que el factor de riesgo más importante es la dosis acumulada,<sup>2,29</sup> en todos los pacientes, pero sobre todo en los de alto riesgo de cardiotoxicidad, se deberá limitar la dosis, a la mínima indispensable, para asegurar el éxito del tratamiento contra el cáncer, vigilando estrechamente el inicio de manifestaciones de daño miocárdico. Tanto en modelos animales,<sup>30</sup> como en humanos (niños y adultos),<sup>30-32</sup> la frecuencia de manifestaciones de cardiotoxicidad es proporcional a la magnitud de dosis acumulada (que varía con cada compuesto antracíclico). En el **cuadro 2** se muestran las dosis a partir de las cuales se incrementa el riesgo de cardiotoxicidad con las diferentes antraciclina disponibles en el mercado. Sin embargo, aunque la proporción es menor, no hay dosis suficientemente segura de antraciclina y la cardiotoxicidad crónica y aguda puede presentarse a cualquier dosis utilizada,<sup>33</sup> incluso con dosis pequeñas de 100 mg/m<sup>2</sup>.<sup>34</sup>

**Cuadro 2.**

Dosis acumuladas para riesgo incrementado de cardiotoxicidad.

Antraciclina	Dosis acumulada con riesgo de cardiotoxicidad (mg/m <sup>2</sup> )
Doxorrubicina	450-550
Epirubicina	~900
Daunomicina	400-450 en adultos 300 en niños mayores de 2 años 10 mg/kg en niños menores de 2 años
Idarrubicina	150-290

**Velocidad de infusión.** Hay evidencias que señalan que en pacientes adultos la infusión endovenosa continua (entre 48 a 96 horas) del agente antracíclico tiene menos efectos cardiotoxicos agudos que la administración en bolo (15-60 minutos),<sup>35-37</sup> al reducirse el pico de concentración plasmática del agente. Además, la infusión continua permite duplicar la dosis, sin que se atenúe el efecto antitumoral.<sup>35-37</sup> Aunque es una práctica generalizada usar la misma técnica en niños, no hay pruebas que en ellos sea protectora como en adultos. En un estudio llevado a cabo en niños con leucemia linfoblástica aguda por Lipshultz,<sup>38</sup> observaron la misma proporción de defectos contráctiles e igual incidencia de miocardiopatía dilatada en pacientes tratados con doxorubicina 360 mg/m<sup>2</sup>, con dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, unos con administración en inyección rápida de una hora y otros en infusión lenta durante 48 horas. Al parecer, en el paciente pediátrico es igualmente lesivo un pico de alta concentración con duración breve que una exposición de menor cuantía, pero prolongada.

**Variación de antracíclico.** Desde que se introdujeron las primeras antraciclina [doxorubicina (DOX) y daunorrubicina (DNR)], en la década de 1960, demostraron utilidad antitumoral pero también potencial cardiotoxicidad. Numerosos intentos por lograr una antraciclina mejorada han conducido a la síntesis de más de 2 000 análogos, pero sólo la epirubicina (EPI) y la idarrubicina (IDA) compiten con las primeras moléculas de esta clase.<sup>33</sup> La pequeña modificación estructural del derivado semisintético EPI permite una vida media más corta que facilita prescribir doble dosis de DOX con igual actividad pero sin mayor toxicidad.<sup>39</sup> La experiencia clínica indica que el uso de EPI no elimina el riesgo de lesión miocárdica. Por su parte, IDA es la única antraciclina que puede administrarse por vía oral, tiene espectro antitumoral más amplio y a pesar que existen reclamos, respecto a que este compuesto no es cardiotoxico cuando se administra oralmente,<sup>40</sup> hay otros autores que afirman lo contrario.<sup>41</sup>

*Preparaciones liposomales y pegiladas.* Una estrategia farmacológica para disminuir la cardiotoxicidad consiste en utilizar preparaciones que lleven el fármaco más selectivamente a las células tumorales y menos a otros tejidos, particularmente al corazón.<sup>42</sup> Los liposomas son pequeñas vesículas que tienen una membrana formada por fosfolípidos. Las preparaciones liposomales encierran al agente farmacológico en estas vesículas que alargan la vida media del fármaco, disminuyen la posibilidad de formación de alcoholes secundarios (cuyo papel patológico fue discutido en el capítulo previo) y llegan más fácilmente a tumores, a través de la vasculatura tumoral caracterizada por grandes poros endoteliales, y menos al corazón, cuyos vasos tienen un endotelio con poros de menor calibre.<sup>43</sup> Los liposomas entre 60 y 80 nm de diámetro pueden conducir al tumor 10 veces más cantidad del fármaco,<sup>44</sup> hecho que explica su éxito en tumores resistentes a la terapia convencional. Las preparaciones liposomales tienen claras ventajas de eficacia y toxicidad sobre las preparaciones estándares.<sup>33</sup> En el tumor, la acción de diversas enzimas, el pH ácido y la acción de especies reactivas de oxígeno desarmen la vesícula liposomal y liberan el agente tumoral en medio del tejido neoplásico.<sup>33</sup> Cuando la vesícula liposomal es recubierta por el polímero polietilenglicol (PEG) se le llama a la preparación “pegilada”. El término “pegilación” describe la unión del PEG a otra molécula mediante una unión covalente,<sup>45</sup> que altera sus propiedades farmacocinéticas y fotofísicas, y su acción sobre determinado tipo de células.<sup>45</sup> La cubierta pegilada enmascara al antitumoral e impide que sea captada por los macrófagos, que al fagocitarlo disminuyen la llegada del agente a las células tumorales.<sup>45</sup> La pegilación además de disminuir la exposición sistémica de la droga, disminuye notablemente los efectos secundarios,<sup>46</sup> excepto la incidencia del síndrome de mano-pie (eritrodistesia palmar-plantar).<sup>47</sup> Las preparaciones liposomales pegiladas disminuyen de forma importante la cardiotoxicidad de las antraciclinas, incluso cuando se usan grandes dosis y se asocian con otros agentes antitumorales que tienen la capacidad de incrementar su poder tóxico.<sup>48-51</sup> Otras preparaciones pueden ser útiles, aún cuando no haya gran experiencia clínica: los inmunoliposomas y las prodrogas, incapaces de entrar a las células normales, pero que son activadas por peptidasas secretadas por las células tumorales.<sup>33</sup>

*Antioxidantes.* Anteriormente se estableció que uno de los mecanismos de daño miocárdico era la formación de especies reactivas de oxígeno y la puesta en marcha de la cascada de la nitroxidación y daño al ADN. Los antioxidantes parecen tener lugar en la estrategia de prevención del daño por antraciclinas. Desafortunadamente, no hay evidencias claras del papel protector de dosis grandes de

antioxidantes, tal como se discutió en el capítulo “Un corazón sano durante la quimioterapia”. En este orden de ideas, numerosos estudios hechos en humanos se han enfocado al efecto de la vitamina E, vitamina A, la coenzima Q10, la carnitina y la N-acetilcisteína, sin resultados evidentes. Desde el punto de vista experimental, el hipolipemiente probucol, la amifostina, el carvedilol, el selenio y el glutatión, entre otros, han mostrado, resultados esperanzadores, pero falta aplicarlos a gran escala, en humanos.<sup>52</sup>

*Dexrazoxane (DEX).* Este agente quelante es cardioprotector durante la quimioterapia con antraciclinas. La actividad cardioprotectora se deriva de su conversión intracelular en un anillo abierto (parecido a la EDTA) que remueve el hierro (quelación) del complejo doxorubicina-hierro, o atrapa el hierro libre, previniendo la formación de especies reactivas de oxígeno.<sup>52,53</sup> Además, el dexrazoxane es inhibidor de la topoisomerasa II, lo que le confiere acciones antitumorales.<sup>33</sup> Pese a que se le conoce desde hace mucho tiempo y hay considerable evidencia experimental y clínica respecto a su eficacia protectora, el fármaco ha sido víctima de prejuicios y falacias. Un antiguo estudio señaló la posibilidad de que redujera la acción antitumoral de las antraciclinas,<sup>54</sup> aunque posteriores investigaciones, incluyendo una de Swain (quien originalmente advirtió sobre la reducción de las acciones antitumorales), no encontraron evidencias que interfiriera con la actividad antitumoral de las antraciclinas.<sup>55,56</sup> Van Dalen analizó siete agentes cardioprotectores (N-acetilcisteína, fenetilaminas, coenzima Q10, una combinación de vitaminas E y C y N-acetilcisteína, L-carnitina, carvedilol y dexrazoxane). Ninguno de los seis primeros agentes mostró utilidad, aunque los estudios tenían importantes limitaciones metodológicas. Se consideraron nueve estudios con dexrazoxane que englobaron 1 403 pacientes. El metanálisis de estos nueve estudios mostró beneficio significativo para el fármaco, que disminuyó 29% el riesgo de insuficiencia cardíaca, aunque sin evidencia de influencia en la supervivencia entre los pacientes medicados con el fármaco y los controles.<sup>57</sup> Marty y colaboradores, en 164 pacientes con cáncer de mama, encontraron reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en 16% de las pacientes tratadas con dexrazoxane. Se observó insuficiencia cardíaca en 11% del grupo control contra 1% en el grupo tratado con el quelante. Además, no hubo diferencias en la respuesta antitumoral en ambos grupos.<sup>58</sup>

Las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology de 2002,<sup>59</sup> para el uso de dexrazoxane, modificadas ligeramente en 2008,<sup>60</sup> son las siguientes:

1. No se recomienda su uso rutinario, de forma inicial, en mujeres con cáncer de mama metastático.
2. Se recomienda evaluar su uso en mujeres con cáncer de mama metastático que recibieron más de 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina debido a que se pueden beneficiar con terapia adicional de antraciclinas.
3. Debe individualizarse cada caso, balanceando los efectos cardioprotectores de dexrazoxane vs la presumible disminución del efecto antitumoral,<sup>53</sup> en la que todavía se insiste sin pruebas concluyentes.
4. En pacientes que reciban terapia coadyuvante para cáncer de mama no se recomienda el uso de dexrazoxane.
5. Para otros pacientes adultos, con diferentes tumores que hayan recibido más de 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina.
6. No hay suficiente evidencia para recomendar su uso en pacientes pediátricos.
7. Se puede sugerir la prescripción de dexrazoxane con epirubicina, en pacientes con cáncer de mama avanzado que requieran terapia adicional con epirubicina, aunque los datos de interacción entre epirubicina y dexrazoxane son limitados.
8. No hay suficientes evidencia para recomendar su uso en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o cardiopatía subyacente.
9. Se recomienda monitoreo continuo, sobre todo cuando las dosis acumuladas alcanzan 500 mg/m<sup>2</sup>. La terapia debe interrumpirse cuando hay datos de insuficiencia cardíaca o declinación de la función cardíaca.

Puede observarse la cautela de estas guías que no son compartidas por algunos expertos, como Lipshultz que preconiza un uso más liberal en niños con cáncer tratados con antraciclinas.<sup>61</sup> Los hallazgos recientes del Childhood Cancer Survivor Study<sup>62</sup> demostraron que el riesgo relativo de insuficiencia cardíaca es cuatro veces mayor en pacientes que recibieron antraciclinas a dosis iguales o mayores a 250 mg/m<sup>2</sup>. Este hecho debe motivar una conducta preventiva completa, utilizando todos los recursos disponibles.

En el **cuadro 3** se muestran las dosis recomendadas de dexrazoxane, de acuerdo con el tipo de antraciclina y dosis empleada. Se administra por infusión endovenosa durante 15 minutos o media hora antes de la administración de la antraciclina, en cada ciclo de quimioterapia. Se recomienda vigilar el conteo de leucocitos y plaquetas porque en ocasiones el fármaco provoca leucopenia y plaquetopenia.

Uso de moduladores del eje renina angiotensina aldosterona. Evidencias recientes señalan que la adición

### Cuadro 3.

Dosis de dexrazoxane con diferentes antraciclinas.

Clase de antraciclina	Dosis de antraciclina (mg/m <sup>2</sup> )	Dosis de Dexrazoxane (mg/m <sup>2</sup> )
Doxorrubicina	50-60	1000
Daunorrubicina	50-60	1000
Epirubicina	75-90 100-160	750 1000
Idarrubicina	12 - 20	250 - 400

temprana de un agente modulador del eje renina angiotensina aldosterona, como el antagonista de los receptores AT<sub>1</sub> de angiotensina 2 (ARA2), valsartán, previene cambios funcionales tempranos de cardiotoxicidad por antraciclinas en humanos,<sup>63</sup> de la misma manera que zofenopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina u otro ARA2, el candersartán previene el daño por antraciclinas en animales de experimentación. Aunque no hay suficiente experiencia clínica, es razonable sugerir prescripción temprana de cualquiera de estos moduladores, porque existe experiencia que los inhibidores de la ECA, por ejemplo, son capaces de retardar la aparición de insuficiencia cardíaca en pacientes con disfunción ventricular asintomática.<sup>64-66</sup>

### Bibliografía

1. Puma N, Ruggiero A, Ridola V, Maurizi P, Lazzareschi I, Attiná G, et al. Anthracycline-related cardiotoxicity: risk factors and therapeutic options in childhood cancers. *Signae vitae* 2008;3:30-4.
2. Barry EV, Lipshultz SE, Sallan SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Natural history, risk factors, and prevention. *ASCO Educational Book* 2008; 448-53.
3. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1231-8.
4. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Scovgaard T, Andersen PK, et al. Insight into epirubicin cardiac toxicity: Competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1058-67.
5. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai W, Grann V, Jacobson J, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:3159-65.
6. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
7. Tin LL, Beevers G, Lip GYH. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden death. *Curr Cardiol Rep* 2002;4:449-57.
8. Picard MH, Popp RL, Weyman HE. Assessment of left ventricular function by echocardiography: A technique in evolution. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:14-21.
9. Meaney E, S.Pierre J, Shabetai R, Davignon A. Estimation of left ventricular volumes using a simplified method. *Am Heart J* 1976;91:399-400.
10. Behrendt DM. Use and misuse of ejection fraction. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1166-68.
11. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000;45:813-25.
12. Tunçkale A, Lerigelen B, Aktu G. Evaluation of the left ventricular systolic and diastolic functions by echocardiography in patients with acute leukemia. *Acta Haematol* 1999;102:38-41.

13. Carrió I, Estorch M, López-Pousa A. Assessing anthracycline cardiotoxicity in the 1990s. *Eur J Nucl Med* 1996;23:359-64.
14. Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, Martinoni A, et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clin Chem* 2003;49:248-52.
15. Harris BM, Negeh T, Marsden JT, Thomas MR, Sherwood MA. Comparison of cardiac troponin I and T and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem* 2000;37:764-9.
16. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997;43:2047-51.
17. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:517-22.
18. Auner HW, Tinchon C, Quehenberger F, Linkesch W, Sill H. Troponins in prediction of cardiotoxic effects. *Lancet* 2001;357:808.
19. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation* 1997;96:2641-8.
20. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.
21. Steinhilber LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics* 1992;89:942-9.
22. Lenihan DJ, Massey MR, Baysinger KB. Superior detection of cardiotoxicity during chemotherapy using biomarkers. *J Cardiac Failure* 2007;13(Suppl 2):S151.
23. Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, Nakamura S, Takeshima M, Takamatsu H, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol* 2000;104:158-63.
24. Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H, Ito M, Sakurai M, et al. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:4-9.
25. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003;89:875-78.
26. Mills PJ, Ancoli-Israel S, Parker B, Natarajan L, Hong S, Jain S, et al. Predictors of inflammation in response to anthracycline-based chemotherapy for breast cancer. *Brain Behav Immun* 2008;22:98-104.
27. Mercurio G, Cadeddu C, Piras A, Dessì M, Madeddu C, Deidda M, et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: Correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *The Oncologist* 2007;12:1124-33.
28. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1738-44.
29. Hershman DL. Anthracycline cardiotoxicity after breast cancer treatment. *JHK Coll Radio* 2005;8:26-9.
30. Imondi AR, Della Torre P, Mazué G, Sullivan TM, Robbins TL, Hagerman LM, et al. Dose-response relationship of dexrazoxane for prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice, rats, and dogs. *Cancer Res* 1996;56:4200-4.
31. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3808-15.
32. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1738-43.
33. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines. Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185-229.
34. Hudson MM, Rai SN, Nunez C, Merchant TE, Marina NM, Zalamea N, et al. 2007 Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2000;25:3635-43.
35. Chlebowski RT, Paroly WS, Pugh RP, Hueser J, Jacobs EM, Pajak TF, et al. Adriamycin given as a weekly schedule without a loading course: Clinically effective with reduced incidence of cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1980;64:47-51.
36. Hortobagyi GN, Frye D, Budzar AU, Ewer MS, Fraschini G, Hug V, et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1989;63:37-45.
37. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen: A prospective randomized evaluation. *Cancer* 1990;65:870-73.
38. Lipshultz SE, Giantris AL, Lipsitz SR, Kimball Dalton V, Asselin BL, Barr RD, et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: The Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia Protocol. *J Clin Oncol* 2002;20:1677-82.
39. Robert J. Epirubicin. Clinical pharmacology and dose-effect relationship. *Drugs* 1993;45 Suppl 2:20-30.
40. Toffoli G, Sorio R, Aita P, Crivellari D, Corona G, Rimondi G, et al. Pharmacology of chronic oral daily administration of idarubicin. *Haematologica* 1997;82:1-3.
41. Anderlini P, Benjamin RS, Wong FC, Kantarjian HM, Andreeff M, Kornblau SM, et al. Idarubicin cardiotoxicity: a retrospective study in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol* 1995;13:2827-34.
42. Perez-Soler R, Sugarman S, Zou Y, Priebe W. Anthracycline antibiotics, new analogues, methods of delivery and mechanisms of action. *Am Chem Soc Symp Ser* 1995;574:300-19.
43. Drummond DC, Meyer O, Hong K, Kirpotin DB, Papahadjopoulos K. Optimizing liposomes for delivery of chemotherapeutic agents to solid tumors. *Pharmacol Rev* 1999;51:692-743.
44. Iarus D, Indolfi P, Casale F, Coppolino P, Tedesco MA, Di Tullio MT. Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Curr Med Chem* 2001;8:1649-60.
45. Hamblin MR, Miller JL, Rizvi I, Loew HG, Hasan T. Pegylation of charged polymer-photosensitizer conjugates: effects on photodynamic efficacy. *Br J Cancer* 2003;89:937-43.
46. Alberts DS, Garcia DJ. Safety aspects of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cancer. *Drugs* 1997;54(suppl 4):30-35.
47. Jansman FGA, Sleijfer DT, de Graaf JC, Coenen JLM, Brouwers JRB. Management of chemotherapy-induced adverse effects in the treatment of colorectal cancer. *Drug Safety* 2001;24:353-67.
48. Lyass O, Uzieli B, Ben-Yosef R, Tzemach D, Heshing NI, Lotem M, et al. Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:1037-47.
49. Campos SM, Matulonis UA, Penson RT, Lee H, Berkowitz RS, Duska LR, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin and weekly paclitaxel for recurrent Mullerian tumors. *Gynecol Oncol* 2003;90:610-18.
50. Harris R, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2002;94:25-36.
51. Goram AL, Richmond PL. Pegylated liposomal doxorubicin: tolerability and toxicity. *Pharmacotherapy* 2001;21:751-63.
52. Wouters KA, Kremer LCM, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005;131:561-78.
53. Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cardiotoxicity of antitumoral drugs. *Chem Res Toxicol* 2008;21:978-89.
54. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spice D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318-32.
55. Swain SM, Vici P. The current and future role of dexrazoxane as a cardioprotectant in anthracycline treatment: Expert panel review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:1-7.
56. Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Armstrong FD, Constine LS, Friedman DL, et al. Long-term effects of treatments for childhood cancers. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:23-31.
57. Dalen Van EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.pub3.
58. Marty M, Espie M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahlova V. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:614-22.
59. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropo NJ, Cohen GI, Broder G, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants. *J Clin Oncol* 1999;17:3333-55.
60. American Society of Clinical Oncology 2008 Clinical Practice Guideline Update: Use of Chemotherapy and Radiation Therapy Protectants. <http://www.jco.org/ascopubs.org/cgi/content/full/4/6/277>.
61. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Lev DE, Silverman LB, Lipsitz SR. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145-53.

62. Mulrooney DA, Yeaze MW, Mitby PA, Kawashima T, Leisenring WM, Stovall M. et al. Cardiovascular disease in adult survivors of childhood and adolescent cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). Meeting: 2008 ASCO Annual Meeting. Abstract No: 9509.
63. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005;104:2492-98.
64. Sacco G, Bigioni M, Evangelista S, Goso C, Manzini S, Maggi CA. Cardio-protective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Eur J Pharmacol* 2001;414:71-78.
65. Soga M, Kamal FA, Watanabe K, Ma M, Palaniyandi S, Prakash P, et al. Effects of angiotensin II receptor blocker (candesartan) in daunorubicin-induced cardiomyopathic rats. *Intl J Cardiol* 2006;110:378-85.
66. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.

# Medición y monitorización del daño cardíaco por antraciclinas

## *Measurement and monitorization of cardiac damage with anthracyclines*

Eduardo Meaney,<sup>1,2</sup> Alejandra Meaney,<sup>1,2</sup> Guillermo Ceballos.<sup>2</sup>

### ▷ RESUMEN

Los antracíclicos, doxorubicina y sus análogos, útiles en el tratamiento de ciertas neoplasias, pueden producir cardiotoxicidad años después de la exposición. El riesgo de insuficiencia cardíaca es dependiente de la dosis acumulada (26%-36% con 550 mg/m<sup>2</sup>), y se incrementa por diversos factores como: rapidez en la administración, edades extremas, género femenino, raza negra, síndrome de Down, radiación, uso de otros antitumorales y ciertos polimorfismos. La regeneración de semiquinona a quinona forma superóxido, que por acción de la enzima dismutasa convierte en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, al que la catalasa (escasa en el miocardio) y peroxidasa de glutatión reducen a agua y oxígeno molecular. La oxidación forma alcohol de doxorubicina y facilita la formación de complejos oxidantes antraciclinas-hierro que, almacenados en el miocito, dañan e inducen apoptosis precedida por disfunción asintomática; la miocardiopatía dilatada productora de insuficiencia cardíaca en ocasiones requiere de trasplante; su manejo incluye: evaluación cardiovascular, y medición basal por ecocardiografía de la fracción de expulsión y posteriormente con el uso por años de antracíclicos liposomales y pegilado, bimestralmente realizar medición periódica del péptido natriurético cerebral y troponina, y uso temprano de moduladores del eje renina-angiotensina. El quelante dexrazoxane inhibe el daño de

### ▷ ABSTRACT

*Anthracyclines, doxorubicin and its analogues, useful in the treatment of certain neoplasias, can produce cardiotoxicity years after drug exposition. The risk of developing heart failure is dose-dependent (26%-36% with 550 mg/m<sup>2</sup>), and increase further with velocity infusion, extreme ages, black race, Down syndrome, radiation therapy, the use of other antitumoral drugs and some polymorphisms. The regeneration of semiquinone moiety to quinone, produces superoxide, converted by superoxide dismutase in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, converted by catalase (scarce in the myocardium) and glutation peroxidase in water and molecular oxygen. Oxidation builds-up alcohol compounds of doxorubicin and stimulates the production of oxidant anthracycline-iron compounds, which are stored into the cardiac myocyte, damaging its structure and causing apoptosis. Preceded by asymptomatic dysfunction, dilated cardiomyopathy causes at last heart failure, sometimes needing heart transplant. Management includes basal cardiovascular evaluation and echocardiographic measurement of ejection fraction, and afterward bianually serial evaluations, for long time. It is advisable the use of liposomales and pegylated anthracyclines formulations, the serial measurement of brain natriuretic peptide and troponin, as well an early use of renin angiotensin axis modulators. Chelating agent dexrazoxane inhibits the damage of the doxorubicin-iron compounds, reducing cardiovascular mortality in adults and children, without interference with objective tumor response.*

1 Unidad cardiovascular, Hospital Regional Metropolitano 1º de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). México, DF. 2 Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. México, DF. *Correspondencia:* Dr. Eduardo Meaney. Unidad cardiovascular del

Hospital Regional Metropolitano "1º de Octubre", Instituto de Seguridad y Servicios sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) Avenida Instituto Politécnico Nacional No.1669, Colonia Magdalena de las Salinas, CP 07300 México, DF. Teléfono: 01 (55) 10 55 05 87. *Correo electrónico:* lalitomini@prodigy.net.mx

doxorubicina-hierro y reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes adultos y niños, sin que disminuya la actividad antitumoral de antraciclinas.

**Palabras clave:** antracíclicos, doxorubicina, miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca, dexrazoxane, México

**Key words:** anthracyclines, doxorubicin, dilated cardiomyopathy, heart failure, dexrazoxane, Mexico

## ▷ INTRODUCCIÓN

En los últimos lustros, los avances del tratamiento antitumoral han modificado el pronóstico de pacientes afectados por una variedad de neoplasias, lográndose larga supervivencia e, incluso, la cura completa de la enfermedad. En algunos tipos de cáncer de tejidos sólidos (tumores de mama, colon y recto, vejiga, testículo, hueso y melanoma de piel, entre otros) las tasas de proporción ha aumentado significativamente.<sup>1</sup> A la vez, se ha observado notable mejoría en el pronóstico de muchos pacientes con diversos trastornos hemato-oncológicos (algunos tipos de leucemia, linfoma y mieloma múltiple). Particularmente, el tratamiento oncológico moderno obtiene curación en un porcentaje elevado en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA)<sup>2,3</sup> siempre y cuando se llegue a un diagnóstico temprano. La curación del cáncer en la infancia es alrededor de 70%,<sup>4</sup> aunque en países subdesarrollados el impacto de innovaciones terapéuticas es menor,<sup>5</sup> debido a la falta de conocimiento, escasos recursos y, sobre todo, a la falta de cobertura universal de servicios de alta especialidad para la mayoría de la población. Como consecuencia de lo anterior, niños y adultos menores de 70 años afectados por diferentes enfermedades malignas, proporcionan un número creciente de supervivientes, en quienes se observa con frecuencia complicaciones tardías de las terapias antitumorales (fármacos y radioterapia).<sup>6</sup> Algunos de éstos efectos dependen de la toxicidad en distintos tejidos de tratamientos empleados (fármacos y radioterapia) como es el caso particular de las antraciclinas, que son fármacos cardiotóxicos antitumorales, que pueden llegar a producir a un número sustancial de sujetos miocardiopatía e insuficiencia cardíaca y, en otros, incidencia incrementada de un segundo evento maligno. El reconocimiento de la frecuencia de esta complicación, su historia natural, manifestaciones clínicas, fundamentos de la prevención del daño, manejo y tratamiento de la miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca, son esenciales para reducir el daño miocárdico y sus elevadas tasas de morbilidad y letalidad.

## ▷ FÁRMACOS ANTITUMORALES Y DAÑO CARDIACO

Las antraciclinas, introducidas en la terapéutica antitumoral hace varias décadas, demostraron desde un principio eficacia en el manejo de numerosas neoplasias sólidas y hematopoyéticas (cáncer de mama, sarcomas y leucemias, entre otros).<sup>7,8</sup> Sin embargo, desde su introducción en el arsenal terapéutico se observó su capacidad para lesionar el miocardio y causar, en algunas ocasiones, miocardiopatía dilatada y desarrollar síndrome de insuficiencia cardíaca congestivo-venosa, asociado a múltiples eventos mórbidos, fuente de discapacidad, mortalidad temprana y gastos onerosos.<sup>9</sup>

Aunque otros fármacos antitumorales tienen evidencias inequívocas de provocar diferentes complicaciones cardiovasculares<sup>10-13</sup> (**Tabla 1**), las antraciclinas son fármacos donde la relación de dosis con la aparición de insuficiencia cardíaca se ha documentado mejor, lo que hace más predecible la complicación cardíaca. Además, se ha ahondado especialmente con antraciclinas que con otros fármacos antitumorales, la naturaleza de los mecanismos moleculares responsables del daño miocárdico. Desde hace años existe otro fármaco, el dexrazoxane, que limita considerablemente el riesgo de la insuficiencia cardíaca en pacientes expuestos a dosis altas de antraciclinas, que por razones extracientíficas no ha extendido su uso para la profilaxis de esas complicaciones.<sup>14</sup>

## ▷ DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

La percepción de la verdadera importancia clínica sobre las complicaciones cardiovasculares y el tratamiento antitumoral se oscurece artificialmente por varios hechos concurrentes, uno de ellos es lo que suceden en la etapa aguda del tratamiento, en la que manifestaciones cardiotóxicas suelen ser de poca gravedad e incluso asintomáticas, sólo se hacen evidentes si se buscan intencionalmente con el monitoreo y seguimiento de electrocardiogramas y ecocardiogramas, medición de biomarcadores de daño ventricular o indicadores de falla cardíaca. Otro aspecto

**Tabla 1.**Efectos cardiovasculares indeseables de diversos fármacos antitumorales y de la radioterapia a nivel torácico<sup>7,10</sup>

Fármaco o radiación	Efectos adversos cardiovasculares
<b>Agentes antibióticos</b>	
Bleomicina	Cuando se asocia a otros fármacos antitumorales se han informado casos raros de cardiopatía isquémica, evento vascular cerebral, microangiopatía trombótica y fenómeno de Raynaud
Antraquinonas	Riesgo mínimo de insuficiencia cardíaca
<b>Agentes inhibidores de la topoisomerasa II</b>	
Etoposide	Hipotensión en 2% de los casos durante la administración IV rápida. Se han documentado casos raros de insuficiencia cardíaca e infartos del miocardio
Antraciclinas (doxorubicina, DOX; daunorrubicina, DAU; epirubicina, EPI; idarrubicina, IDA)	26%-36% de insuficiencia cardíaca con dosis acumulativas mayores
Mitoxantrone	13% de riesgo de disfunción ventricular izquierda y 2.6% de insuficiencia cardíaca grave
<b>Agentes que actúan sobre los microtúbulos</b>	
Alcaloides de la vinca	Riesgo tardío aumentado de infarto del miocardio, sobre todo con la asociación vincristina más radiación supra diafragmática
Taxanes (placitaxel, docetaxel)	Aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca cuando se asocia placitaxel (pero no docetaxel) a antraciclinas. El vehículo de placitaxel, cremofor EL, puede causar arritmias e hipertensión arterial
<b>Agentes alquilantes</b>	
Ciclofosfamida	Disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca en pacientes trasplantados de médula ósea que recibieron la droga a altas dosis
Ifosfamida	Arritmias supraventriculares reversibles
Cisplatín	Arritmias en relación a la hipomagnesemia
Busulfán	Se han informado de casos de fibrosis subendocárdica
<b>Agentes antimetabolitos</b>	
Fluoruracil	Manifestaciones cardiotóxicas entre el 0.5 y el 8% de los pacientes expuestos. Se han documentado casos de vasoespasmo coronario
Metotrexate	Algunas manifestaciones cardiovasculares no frecuentes incluyen arritmias, cardiopatía isquémica, pericarditis, aumento de la rigidez vascular, flebitis
Fludarabina	Insuficiencia cardíaca, sobre todo cuando se asocia a melfalan
Citarabine	Angina más pericarditis
<b>Otros agentes farmacológicos</b>	
Celecoxib	Insuficiencia renal, edema, hipertensión arterial
<b>Radioterapia</b>	
Radiación supra diafragmática	Pericarditis aguda, pericarditis constrictiva, aumento del riesgo de cardiopatía isquémica

son las complicaciones tardías que suelen aparecer meses o años después de la exposición a fármacos antitumorales, y que el seguimiento a largo plazo no lo realice el médico que prescribió el tratamiento antitumoral. Otro agravante de esta situación son los escasos centros oncológicos y hemato-oncológicos de tercer nivel que hay en el país, los cuales se han visto rebasados por la demanda y seguimiento a largo plazo de pacientes tratados desde la niñez o pubertad. En el caso de pacientes adultos, la gravedad de la neoplasia se convierte en la primera preocupación

del oncólogo o hemato-oncólogo y las complicaciones tardías se desplazan a un lugar secundario. Como el pronóstico de la neoplasia del adulto, en general, es más ominoso que el de niños, a menudo el desenlace fatal ocurre antes de que se manifiesten los efectos tóxicos de naturaleza cardiovascular.

Las ramas de la medicina interna, como cardiología, hematología y oncología trabajan en la práctica de forma independiente. No obstante, complicaciones cardiovasculares de tratamiento antitumoral, prevenibles en buena

**Tabla 2.**

Relación entre la dosis y la ocurrencia de insuficiencia cardíaca en dos estudios<sup>16,18</sup>

Dosis acumulada (mg/m <sup>2</sup> )	Van Hoff DD (1979) % de IC	Dosis acumulada (mg/m <sup>2</sup> )	Swain SM (2003) % de IC
400	3	? 300	2
550	7	450	8
700	18	550	26

IC= insuficiencia cardíaca.

medida, obligan a especialistas a encontrarse para el manejo multidisciplinario de estos pacientes.

### ▷ EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

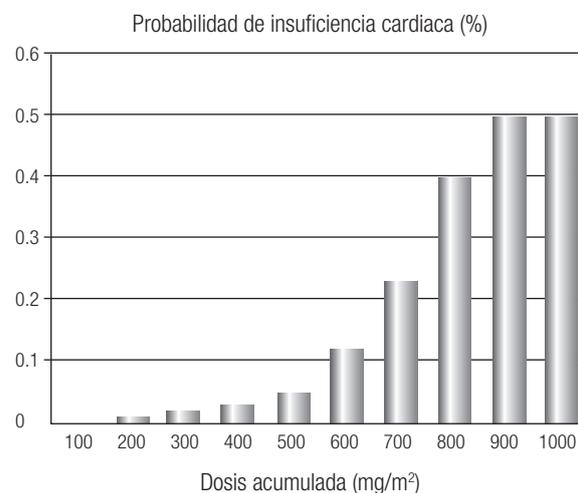
Desde el decenio de 1970 se había manifestado la ocurrencia de complicaciones cardiovasculares con el uso de antracíclicos en niños y adultos,<sup>15,16</sup> se habían revelado los factores de riesgo que incrementaban la posibilidad de daño miocárdico. El factor más importante es la dosis de exposición acumulada.<sup>17</sup> Von Hoof,<sup>16,17</sup> en el siglo pasado, y más recientemente Swain,<sup>18</sup> establecieron la frecuencia del síndrome de insuficiencia cardíaca en sujetos tratados con antraciclinas, en relación con la magnitud de dosis acumulada (**Tabla 2**).

De hecho, la relación entre dosis y la ocurrencia de insuficiencia cardíaca es de tipo curvilíneo, como se observa en la **figura 1**, aumentado la frecuencia de la complicación en forma exponencial después de la dosis acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup>, para doxorubicina y daunorrubicina. Sin embargo, se observa que aun con dosis menores a 300 mg/m<sup>2</sup> puede desarrollarse síndrome de insuficiencia cardíaca, sobre todo si se presentan factores de riesgo señalados en otro apartado de este capítulo.

Sin embargo, el beneficio de las antraciclinas supera el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca, en la medida en que aumenta la tasa de curación de enfermedades malignas, particularmente en niños, la población de supervivientes aumentará considerablemente en los próximos años con el riesgo de sufrir múltiples complicaciones tardías del tratamiento antitumoral, especialmente en expuestos a antraciclinas, (cerca del 50%).<sup>19</sup> Muchas de las complicaciones agudas y crónicas son de naturaleza trivial: arritmias no letales y cambios electrocardiográficos inespecíficos (alteraciones de la onda T y del segmento ST), 50% de pacientes expuestos a antraciclinas tienen alteraciones ecocardiográficas que indican alteraciones de la contractilidad.<sup>20</sup> Por ejemplo, sólo una fracción de niños expuestos manifiesta clínicamente toxicidad aguda,

**Figura 1.**

Dosis acumulativa de doxorubicina e incidencia de insuficiencia cardíaca<sup>17</sup>



pero se ha informado que el daño subclínico puede ser más de 57%, 6.4 años después del tratamiento.<sup>21</sup> La incidencia de insuficiencia cardíaca es cercana a 16%, entre 0.9 y 4.8 años posexposición. La proporción de muerte, una vez desarrollada la miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca, es 50% a los siete años de seguimiento. El riesgo de mortalidad por eventos cardíacos es ocho veces más alta en estos supervivientes, en comparación con la población no expuesta a antraciclinas.<sup>21,22</sup>

Observaciones hechas en poblaciones de países nórdicos señalan que el riesgo de muerte cardíaca y muerte súbita es 5.9 y 3.9 veces más alto, respectivamente, que el de la población no expuesta a tratamiento anticanceroso.<sup>23</sup> De manera similar, el Childhood Cancer Survivor Study mostró un riesgo relativo de 15 para insuficiencia cardíaca, 10 para enfermedad cardiovascular y 9 para evento vascular cerebral para quienes reciben tratamiento anticanceroso (fármacos y radiación), en comparación con los controles.<sup>24</sup>

### ▷ FACTORES DE RIESGO

Aparte de la dosis, diversas observaciones han revelado factores de riesgo que elevan la probabilidad del daño miocárdico asociado al tratamiento con antraciclinas. En la **Tabla 3** se resaltan las más importantes.

La dosis es el factor determinante en la aparición del síndrome de insuficiencia cardíaca en pacientes expuestos a antraciclinas.

**Tabla 3.**

Factores de riesgo asociados al daño miocárdico por antraciclinas

Factor de riesgo	Efecto
Dosis acumulada (mg/m <sup>2</sup> )	Con > 300 se incrementa el riesgo
Velocidad de administración	La infusión lenta es menos cardiopélica en adultos; faltan evidencias en niños
Uso de formas no liposomales ni pegiladas de la antraciclina	Las formas liposomales y pegiladas de las antraciclinas aumentan el depósito de la droga en el tumor y reducen la llegada del fármaco al miocardio
Edad del paciente	Los niños son más sensibles. El riesgo aumenta en las edades extremas
Género	Las mujeres son más sensibles que los hombres
Radioterapia supra diafragmática	Aumenta el riesgo, no así la radiación fuera del tórax
Fármacos antitumorales concomitantes	La adición de otros fármacos antitumorales, como el anticuerpo anti HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), trastuzumab o con otras drogas como taxanes, ciclofosfamida, bleomicina, vincristina, mitoxantrone, etc. incrementa el riesgo de cardiotoxicidad
Factores genéticos	Los pacientes con trisomía 21 o con polimorfismos de la reductasa de carbonilos 3 (CBR 1 y 3) tienen mayor riesgo de cardiotoxicidad
Factores étnicos	Los sujetos de raza negra tienen un riesgo aumentado
Enfermedad cardiovascular previa, adquirida o congénita	Cualquier enfermedad cardiovascular previa, con o sin repercusión en la funcionalidad del corazón acarrea mayor riesgo. Lo mismo puede decirse de factores de riesgo cardiometabólicos, como la hipertensión arterial
Seguimientos prolongados	A mayor periodo de observación, mayor detección de complicaciones tardías

La velocidad de infusión parece ser importante, debido a que un alto pico de concentración sérica se relaciona con mayor probabilidad de daño miocárdico.<sup>25</sup> Se recomienda administrar antraciclinas en infusión lenta durante varios días. En niños hay datos poco convincentes, aunque la mayoría de protocolos de administración eligen, como en el adulto, perfusión lenta.<sup>18,25,26</sup>

Las formas liposomales y pegiladas de las antraciclinas permiten que el fármaco llegue más al tejido tumoral que al miocardio reduciendo de esta manera la cardiotoxicidad.

La edad del paciente también influye en la aparición de insuficiencia cardíaca, presentándose con más frecuencia en edades extremas. En general, los niños son más sensibles al efecto tóxico de antraciclinas.

La terapia antitumoral concomitante, radioterapia u otros medicamentos oncológicos elevan el riesgo de cardiotoxicidad. Particularmente, la combinación de antraciclinas con taxanes o con el anticuerpo anti-HER2 (el receptor 2 del factor del crecimiento epidérmico humano, que juega un papel etiológico en una cuarta parte de los cánceres de mama), elevando el riesgo de insuficiencia cardíaca. El papel de algunas alteraciones genéticas ha sido señalado en diversas observaciones. Por ejemplo, pacientes con trisomía 21 presentan alto riesgo, así como aquellos que tienen mutaciones (polimorfismos) en la estructura molecular de las reductasas de carbonilos 1 y 3 (CBR) y que metabolizan muchos productos tóxicos,

como las quinonas, que forman parte de la estructura de las antraciclinas. Los polimorfismos hacen menos eficaz este sistema de óxido-reducción. Al parecer, muchas personas de raza negra tienen un polimorfismo del CBR1 que explica su proclividad a la cardiotoxicidad por antraciclinas.<sup>10,27,28</sup>

Por supuesto, la concurrencia de cualquier enfermedad cardiovascular, congénita o adquirida, facilita la expresión de cardiotoxicidad.

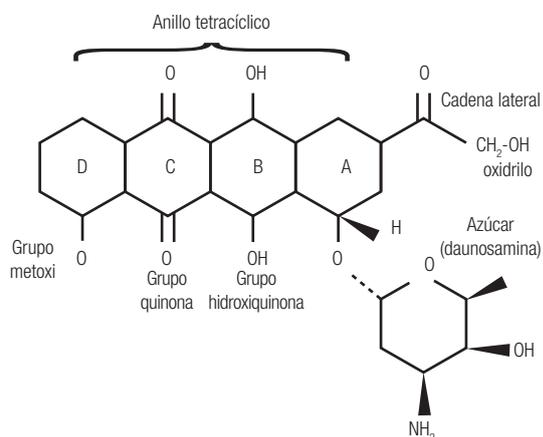
Finalmente, mientras mayor sea el tiempo de seguimiento habrá más oportunidad de detectar complicaciones cardíacas tardías.

#### ► MECANISMOS MOLECULARES DEL DAÑO MIOCÁRDICO POR ANTRACICLINAS

Los mecanismos por los cuales las antraciclinas ejercen efecto dañino en el miocardio son múltiples y complejos.<sup>29</sup> La mayor parte de los mecanismos de daño miocárdico son diferentes a las acciones antitumorales de estos fármacos que dependen de su interposición entre las fibras de ADN y la inhibición de la topoisomerasa II. Estas acciones interfieren con la replicación celular y si los miocitos cardíacos son células terminales que no se replican deben existir otros procesos de daño miocárdico diferentes, por ejemplo, la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y el daño al ADN.

Con el fin de entender los mecanismos involucrados es importante repasar la química orgánica de estos

**Figura 2.**  
Estructura química de las antraciclinas



Las antraciclinas son glucósidos (cuerpos químicos formados por un azúcar que se une a otro grupo de diferente naturaleza.) La molécula básica está formada por un anillo tetracíclico (el núcleo aglicona, no azúcar, de la molécula) unido al azúcar daunosamina. El anillo C tiene un grupo carbonilo. En el anillo A ancla la cadena lateral que termina en un oxidrilo en el caso de la doxorubicina y de un metilo, en el caso de la daunomicina.

fármacos. La **figura 2** muestra la estructura química general de las antraciclinas.

Las antraciclinas más utilizadas son: doxorubicina (DOX), daunorrubicina (DAU), epirubicina (EPI) y lidarrubicina (IDA), las cuales difieren estructuralmente poco entre ellas, pero tienen comportamiento farmacocinético y actividad antitumoral variable.<sup>30</sup>

Se conocen varios mecanismos básicos involucrados en el daño miocárdico causado por antraciclinas, pero los más importantes se encuentran en la **Tabla 4**.

La visión simplista y original se basaba en la explicación del daño miocárdico por la generación de ERO,<sup>30,31</sup> secundario al ataque óxido-reducción de diversas oxidazas que reducen la porción quinona (el anillo C del grupo tetracíclico), tal como se observa con la **figura 3**.<sup>32</sup>

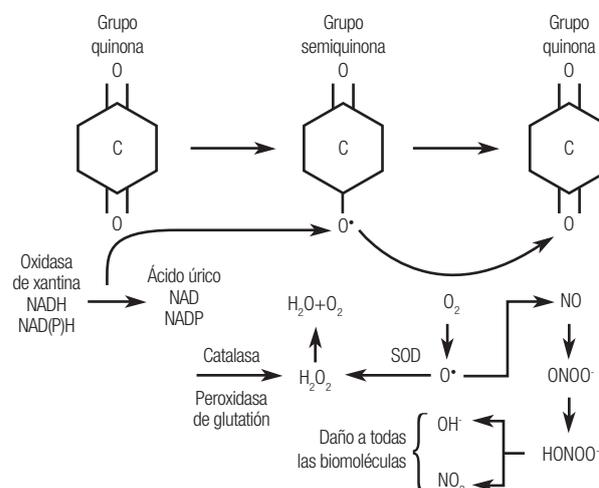
Diversos sistemas de óxido-reducción ceden un electrón al grupo quinona, convirtiéndolo en radical libre semiquinona. Para regenerar la molécula original se reduce el oxígeno molecular para tomar otro electrón que reconstituya la quinona, dejando al oxígeno en forma de superóxido; es decir, un átomo de oxígeno cuyo último orbital contiene un electrón no apareado. La conversión en semiquinona le confiere a la molécula de antraciclina capacidades oxidantes, formando a su vez cuerpos reactivos que oxidan diversas biomoléculas de las estructuras celulares aledañas, especialmente las membranas

**Tabla 4**  
Algunos mecanismos de daño miocárdico por antraciclinas<sup>29</sup>

1. Formación de radicales libres
2. Formación de metabolitos tóxicos de alcohol
3. Formación de compuestos oxidantes de hierro
4. Daño al ADN
5. Estimulación de la apoptosis
6. Lipoperoxidación de membranas
7. Daño directo a las proteínas contráctiles
8. Afectación del metabolismo del Ca<sup>++</sup>
9. Daño a organelos, retículo sarcoplasmático, mitocondrias y plasmalema
10. Otros

**Figura 3.**  
Generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) con antraciclinas

NADH, deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina; NAD(P)H, forma fosfatada de la anterior. SOD, dismutasa del superóxido; ONOO<sup>-</sup>, peroxinitrito; HONO<sup>•</sup>, ácido peroxinitroso; OH<sup>•</sup>, radical oxidrilo; NO<sub>2</sub>, dióxido de nitrógeno.



(lipoperoxidación). La producción de aniones superóxido activa la cascada nitro-oxidativa, en la que el anión oxidado al óxido nítrico para formar peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), agente biológico potente que es utilizado por animales inferiores como bactericida, el cual genera ácido peroxinitroso (HONO<sup>•</sup>) que, por un lado, forma radicales oxidrilo (OH<sup>•</sup>) y, por otro, crea compuestos nitrogenados como el dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) que ataca las proteínas (nitrosación), afectando de ese modo todas las estructuras celulares. Sin embargo, el organismo posee mecanismos de defensa contra la generación excesiva de ERO. Una primera línea de enzimas antioxidantes, la dismutasa del superóxido (SOD) convierte al superóxido en peróxido de hidrógeno, que ya no es radical libre, pero sigue siendo un compuesto oxidante. Por tanto,

**Tabla 5.**Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca <sup>52</sup>

Clase funcional	Descripción
I	Pacientes con enfermedad cardiaca pero sin síntomas a los esfuerzos ordinarios
II	Pacientes con enfermedad cardiaca y moderada restricción al esfuerzo, con la aparición de síntomas con los esfuerzos ordinarios (subir un piso de escalera, por ejemplo)
III	Pacientes con enfermedad cardiaca e importante restricción, con la aparición de síntomas con esfuerzos menores que los ordinarios (caminar unos cuantos pasos, peinarse, hablar, entre otros)
IV	Pacientes con severa restricción y síntomas aun en reposo

una segunda línea de enzimas antioxidantes, la catalasa (producida fundamentalmente en los peroxisomas) y peroxidasa del glutatión reducido (GSH), convierten finalmente el peróxido en agua y oxígeno molecular. Esta peroxidasa es inhibida por la acción de antraciclinas, y como el miocardio es particularmente pobre en catalasa, la defensa contra el estrés nitro-oxidativo es menos efectiva, lo que explica que el daño tóxico de estos fármacos se manifiesta, sobre todo, en el miocardio y no en otros órganos.<sup>33</sup> A mayor abundamiento, la reducción de dos electrones en la cadena lateral convierte a la molécula de antraciclina en derivados alcohólicos (doxol en caso de doxorubicina y epiol con epirubicina).<sup>34</sup> Estos compuestos antraciclinas-alcohol, por su mayor polaridad, se difunden con dificultad a través de las membranas y tienden a almacenarse dentro del miocito, prolongando el daño nitro-oxidativo y las lesiones estructurales.<sup>31,34</sup>

También se ha estudiado el efecto de las antraciclinas sobre el metabolismo del hierro y formación de complejos antraciclinas-hierro, el origen de la lesión miocárdica (llamada “hipótesis de la cardiotoxicidad por radicales libres y hierro”).<sup>35</sup> Las células normalmente no están expuestas al efecto del hierro, ya que este metal, mediante la reacción de Fenton, acelera la formación de ERO, el cual es transportado en la sangre por la transferrina y almacenado en las células en forma de una proteína (llamada ferritina o hemosiderina). La formación de semiquinona y superóxido se acompaña de alteración del metabolismo del hierro intracelular, liberándose importantes cantidades del metal de sus depósitos en la ferritina, mediante varios mecanismos moleculares complejos. Las antraciclinas son poderosos agentes quelantes (capacidad de una molécula de establecer varias uniones con metales).

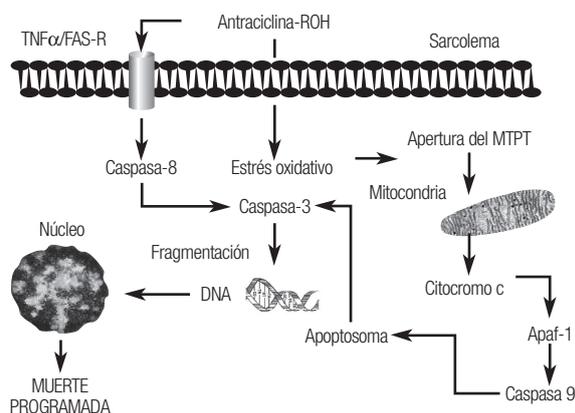
La formación de complejos antraciclinas hierro se hace mediante la unión del metal en el radical carbonilo en la parte superior del carbón C (**figura 2**). Estos complejos de hierro ejercen varios efectos lesivos, afines a la cardiolipina (bisfosfatidil glicerol) elemento estructural en la membrana interna de las mitocondrias y del retículo sarcoplásmico.<sup>36,37</sup> El complejo antraciclinas-hierro por esa reacción, produce una importante lesión mitocondrial provocando detrimento de la función miocárdica.

Otro mecanismo de daño estudiado recientemente se refiere a la enzima aconitasa, que cataliza la isomerización del citrato en isocitrato en el ciclo de Krebs como responsable de lesión miocárdica.<sup>38</sup> Tal enzima contiene una agrupación de hierro-sulfuro, [Fe4S4]2+, que reacciona directamente con el sustrato de la enzima y esta agrupación hierro-sulfuro es particularmente sensible al estrés oxidativo. La proteína IRE-BP (que en español significa proteína de unión del elemento que responde al hierro) es análoga de la aconitasa, la cual regula el almacenaje, captura el hierro e interviene en la síntesis del hierro hem.<sup>39</sup> La homeostasia del hierro exige el papel concordante de las llamadas proteínas reguladoras de hierro (IRP-1, IRP-2). El IRP-1 se activa cuando hay poco hierro intracelular, activando la entrada por almacenaje del metal en la ferritina, en tanto que el IRP-2 tiene una función contraria, hace que disminuya la importación del metal. Cuando la unidad hierro-sulfuro se altera por el estrés oxidativo, el elemento que responde al hierro, IRE, deja de tener acciones de aconitasa. Los derivados antraciclinas alcohol perturban esta maquinaria de regulación del hierro al convertir la aconitasa/IRP-1 en una proteína inválida.<sup>29</sup>

Finalmente, la inducción de la apoptosis es otro de los mecanismos de daño miocárdico causado por antraciclinas.<sup>40,41</sup> Estos fármacos activan dos vías de apoptosis: una, que utiliza receptores de membrana y otra, mitocondrial.<sup>40</sup> En las dos vías se activa la cadena enzimática de las caspasas, las cuales inducen el suicidio celular. En la **figura 4** se muestran los efectos inducidos por antraciclinas.

Los receptores membranales de señales de muerte (TNF $\alpha$  y FAS o CD95) activan a las caspasas iniciadoras y éstas, finalmente, a las ejecutoras, encargadas de fragmentar el material genético. La producción de peróxido de hidrógeno durante el estrés nitro-oxidativo tiene como consecuencia la activación del factor nuclear  $\kappa$ B, agente de transcripción múltiple que hace que el núcleo exprese citocinas proinflamatorias y proapoptóticas. El TNF $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) induce la apoptosis al conjugarse con su receptor específico en la membrana del miocito. El estrés oxidativo abre el poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP), permitiendo que

**Figura 4.**  
Apoptosis inducida por antraciclinas



Las antraciclinas están involucradas en el proceso apoptótico mediante diversos mecanismos que involucran la vía de receptores de membrana y procesos mitocondriales. Unos y otros activan la cascada de las caspasas, enzimas que inducen la fragmentación del DNA y llevan a la muerte programada. TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa; FAS-R, receptor de Fas, proteína de membrana iniciadora de señales de muerte celular; MTPT, poro de permeabilidad de transición mitocondrial; ADN, ácido desoxirribonucleico; Apaf-1, factor activador de la proteasa de apoptosis-1.

lleguen al citosol varias sustancias apoptogénicas, entre ellas el citocromo c y la procaspasa-9.<sup>42</sup> Las tres forman el apoptosoma que activa finalmente a la caspasa ejecutora, la caspasa-3.<sup>43</sup>

#### ▷ ASPECTOS CLÍNICOS DE LA CARDIOTOXICIDAD

Las manifestaciones clínicas de cardiotoxicidad por antraciclinas pueden ser tempranas o tardías.<sup>43</sup>

Las manifestaciones pueden ser expresión de daño agudo o subagudo, presentándose en los primeros días después de la exposición al agente antitumoral, dichas manifestaciones suelen presentar cambios electrocardiográficos inespecíficos de la repolarización ventricular o arritmias no letales, algunas veces, la cardiotoxicidad aguda origina miopericarditis aguda que se resuelve en días o semanas o avanza en poco tiempo a insuficiencia cardíaca y muerte. En niños, las manifestaciones agudas son significativamente menos frecuentes (menos de 1% de los casos) y, en contraste, en varias series la incidencia de manifestaciones subclínicas en niños va de 0% a 56%.<sup>44</sup> Caso contrario en adultos, cuyas manifestaciones subclínicas pueden afectar a una tercera parte de los sujetos expuestos; más de 50% de los adultos tienen alteraciones

electrocardiográficas inespecíficas o arritmias no letales, años después de la exposición.<sup>20</sup>

Las manifestaciones cardiotoxícas pueden presentarse tempranamente, durante el primer año después de la exposición o ser tardías, hasta 20 años después del tratamiento antracíclico.<sup>21</sup>

La forma típica del daño por antraciclinas es la miocardiopatía dilatada, condición en la cual, durante un tiempo indeterminado y variado, los pacientes pueden permanecer asintomáticos, pese a la dilatación progresiva de ambos ventrículos y a la disminución concomitante de la función sistólica, manifestada por una reducción progresiva de la fracción de expulsión (porcentaje del volumen telediastólico expulsado en la contracción) medida por ecocardiografía o ventriculografía nuclear.<sup>45,46</sup> El curso clínico de la miocardiopatía por antraciclinas no difiere, de la evolución habitual por otras miocardiopatías dilatadas. Después de un periodo asintomático, más o menos largo, la eclosión clínica del síndrome de insuficiencia cardíaca con manifestaciones de falla izquierda y derecha (taquicardia, disnea de esfuerzo y decúbito, disnea paroxística nocturna, edema pulmonar, congestión venosa sistémica, etc.) se asocia con un rápido deterioro clínico, con remisiones temporales y recaídas frecuentes, que obligan a hospitalizar al paciente. Con el tiempo, el tratamiento a base de diuréticos de asa, moduladores del eje renina angiotensina,  $\beta$ -bloqueadores y digital se hace progresivamente menos eficaz. Muchos pacientes tienen crisis de taquiarritmias potencialmente letales, que de hecho son uno de los mecanismos de muerte súbita en estos sujetos. Tratamientos complejos, como resincronización ventricular por medio de técnicas de estimulación cardíaca tricameral o el implante de dispositivos de desfibrilación, pueden ser efectivos en el corto y mediano plazo en algunos pacientes, aunque el costo de estas técnicas es sumamente alto. Finalmente, en muchos pacientes estará indicado el trasplante cardíaco total, cuyo desarrollo y resultados ha sido pobre a escala nacional, por diferentes razones, cuya explicación rebasa los límites de este artículo.

Otras veces, la miocardiopatía causada por antraciclinas puede ser de tipo restrictivo y no dilatada. La miocardiopatía restrictiva se define como una enfermedad miocárdica que dificulta el llenado ventricular, con disminución del volumen diastólico, con función sistólica (expulsiva) preservada. Se ha visto esta variedad clínica en niños, y en adultos en etapas muy tardías.<sup>47-49</sup>

La categorización clínica del deterioro miocárdico se hace en adultos mediante la antigua pero aún actual clasificación de la New York Heart Association (NYHA)<sup>50</sup> (Tabla 5).

**Tabla 6.**Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca en niños pequeños<sup>53</sup>

Grado funcional	Descripción
I	Asintomáticos
II	Taquipnea o diaforesis ligera durante la alimentación o disnea de esfuerzo en niños mayores
III	Taquipnea o diaforesis marcadas durante la alimentación, tiempo de alimentación más prolongado, falta de ganancia de peso. En niños mayores, marcada disnea al esfuerzo
IV	Taquipnea, retracciones y tiros, gruñidos o diaforesis en reposo

En niños pequeños, en quienes por razones obvias no se maneja la clasificación de la NYHA, se utiliza la clasificación de Ross<sup>51</sup> para categorizar la insuficiencia cardiaca en ellos.

Más adelante se hablará de dos marcadores de gran importancia: la troponina I o C cuya concentración refleja existencia de necrosis miocárdica y el péptido natriurético cerebral (PNB), cuya concentración es sumamente útil para monitorizar el comienzo y la evolución de la insuficiencia cardiaca.<sup>52,53</sup>

Teniendo en cuenta la historia natural de la miocardiopatía por antraciclina, es necesario establecer el grado de competencia ventricular antes de la exposición a los medicamentos, como durante el seguimiento a largo plazo. Aun existen varios métodos para el estudio de la función sistólica y diastólica; en la práctica clínica debe utilizarse el electrocardiograma, la telerradiografía de tórax y el ecocardiograma transtorácico como herramientas útiles, sencillas, inocuas, y de bajo costo. Se encuentran disponibles universalmente para estudiar la función cardiaca, la aparición temprana del deterioro y monitorear la evolución de la miocardiopatía.<sup>54</sup> Es en este contexto donde debe existir una cercana colaboración entre oncólogos y hemato-oncólogos, cardiólogos e internistas. La troponina I o T es uno de los biomarcadores de daño miocárdico más útiles, por su alta especificidad miocárdica y estrecha correlación entre los valores de su concentración plasmática y magnitud del daño miocárdico.<sup>55</sup> En niños, por ejemplo, Lipshultz ha demostrado la importancia de la troponina para evaluar el efecto del agente quelante cardioprotector dexrazoxane en niños tratados con antraciclina.<sup>56,57</sup>

El siguiente artículo de este suplemento, describirá las estrategias diagnósticas y protectoras del miocardio en pacientes tratados con antraciclina, con estas técnicas.

## Bibliografía

- Richards MA, Stockton D, Babb P, Coleman MP. How many deaths have been avoided through improvements in cancer survival? *BMJ* 2000;320(7239):895-8.
- Leukemia, Lymphoma, Myeloma Facts 2008-2009. The Leukemia & Lymphoma Society. Disponible en: [www.leukemia-lymphoma.org](http://www.leukemia-lymphoma.org)
- Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER National Cancer Institute, Bethesda, MD. Cancer Statistics Review 2006:1975-2003.
- Moller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck Winther J, Glatte E, Olafsdottir G et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: A population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3173-81.
- Ka AS, Imbert P, Moreira C, Niang A, Baujat G, Seye MN, et al. Epidemiology and prognosis of childhood cancers in Dakar, Senegal. *Med Trop* 2003;63:521-6.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572-82.
- Weiss RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol* 1992;19(6):670-86.
- Hitchcock-Bryan S, Gelber RD, Cassidy JR, Sallan SE. The impact of induction anthracycline on long-term failure-free survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1986;14(4):211-5.
- Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1039-58.
- Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drugs. *Chem Res Toxicol* 2008;21:978-89.
- Robben NC, Pippas AW, Moore JO. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. *Cancer* 1993;71:493-509.
- Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9:1215-23.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185-229.
- Wiseman LR, Spencer CM. Dexrazoxane: A review of its use as a cardioprotective agent in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Drugs* 1998;56:385-403.
- Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-14.
- Von Hoff DD, Rozencweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults: a review of 110 cases. *Am J Med* 1977;62:200-8.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-17.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-79.
- O'Shaughnessy J. Liposomal anthracyclines for breast cancer: Overview. *The Oncologist* 2003;8(Suppl 2):1-2.
- Barry EV, Lipshultz SE, Sallan SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Natural history, risk factors, and prevention. American Society of Clinical Oncology. Educational Book, 2008: 448-53.
- Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47-58.
- Puma N, Ruggiero A, Ridola V, Maurizi P, Lazzareschi I, Attiná G, et al. Anthracycline-related cardiotoxicity: risk factors and therapeutic options in childhood cancers. *Signae Vitae* 2008;3:30-4.
- Redfield MM, Gersh BJ, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Natural history of incidentally discovered, asymptomatic idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardio* 1994;74:737-9.
- Moller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck WJ, Glatte E, Olafsdottir G, et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood

- and adolescence: A population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol* 2001;19:3173-81.
25. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. For the Childhood Cancer Survivor Study (2006). Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572-82.
  26. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96:133-9.
  27. Berrak SG, Ewer MS, Jaffe N, Pearson P, Ried H, Zietz HA et al. Doxorubicin cardiotoxicity in children: reduced incidence of cardiac dysfunction associated with continuous-infusion schedules. *Oncol Rep* 2001;8:611-4.
  28. Lakhman SS, Ghosh D, Blanco JG. Functional significance of a natural allelic variant of human carbonyl reductase 3 (CBR3). *Drug Metab Dispos* 2005;33: 254-7.
  29. Forrest GL, Gonzalez B, Tseng W, Li X, Mann J. Human carbonyl reductase overexpression in the heart advances the development of doxorubicin-induced cardiotoxicity in transgenic mice. *Cancer Res* 2000;60:5158-64.
  30. Minotti G, Menna Poerantonio, Salvatorelli E, Catro G, Gianni L. Anthracyclines molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185-229.
  31. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Coppolino P, Tedesco MA, Di Tulio MT. Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Curr Medic Chem* 2001;8:1649-60.
  32. Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, Myers CE. Adriamycin induced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. *Cancer Res* 1988;48:4766-9.
  33. Olson RD, Mushlin PS. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J* 1990;13:3076-30.
  34. Vander Heide RS, L'Ecuier TJ. Molecular basis of anthracycline induced cardiotoxicity. *Heart Metab* 2007;35:1-4.
  35. Minotti G, Cavaliere AF, Mordente A, Rossi M, Schiavello R, Zamparelli R, et al. Secondary alcohol metabolites mediate iron delocalization in cytosolic fractions of myocardial biopsies exposed to anticancer anthracyclines. Novel linkage between anthracycline metabolism and iron-induced cardiotoxicity. *J Clin Invest* 1995;95:1595-605.
  36. Minotti G, Cairo G, Monti E. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? *FASEB J* 1999;13:199-212.
  37. Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, Schlattne U. Multiple interference of anthracyclines with mitochondrial creatine kinases: Preferential damage of the cardiac isoenzyme and its implications for drug cardiotoxicity. *Mol Pharmacol* 2002;61:516-23.
  38. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008;94:525-33.
  39. Mordente A, Meucci E, Martorana GE, Giardina B, Minotti G. Human heart cytosolic reductases and anthracycline cardiotoxicity. *IUBMB Life* 2001;52:83-8.
  40. Minotti G, Recalcati S, Liberi G, Calafiore AM, Mancuso C, Preziosi P et al. The secondary alcohol metabolite of doxorubicin irreversibly inactivates aconitase/iron regulatory protein-1 in cytosolic fractions from human myocardium. *FASEB J* 1998;12:541-51.
  41. Chen B, Peng X, Pentassuglia L, Chew Lim C, Sawyer DB. Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:114-21.
  42. Thorburn A, Frankel AE. Apoptosis and anthracycline cardiotoxicity. *Mol Cancer Ther* 2006;5:197-9.
  43. Xu Z, Lin S, Wu W, Tan H, Wang Z, Cheng C et al. Ghrelin prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through TNF-alpha/NF-B pathways and mitochondrial protective mechanisms. *Toxicol* 2008;247:133-8.
  44. Vergely C, Delemasure S, Cottin Y, Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: From basic concepts to clinical data. *Heart Metab* 2007;35:1-7.
  45. Kremer LCM, van der Pal HJH, Offringa M, van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13:819-29.
  46. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med* 1987;82:1109-18.
  47. Borow KM, Henderson IC, Neuman A, Colan S, Grady S, Papish S et al. Assessment of left ventricular contractility in patients receiving doxorubicin. *Ann Intern Med* 1983;99:750-6.
  48. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:2629-36.
  49. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Simbre V, Shaikh SI, Mone SM et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2002;23:4517-22.
  50. Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, Stefanelli M, Cipriani S, Valagussa P, et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol* 2001;19:37-43.
  51. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great basis. 9th Ed. American Heart Association. Boston: Little Brown; 1994: 254.
  52. Ross RD, Daniels SR, Schwartz DC, Hannon DW, Shukla R, Kaplan S. Plasma norepinephrine levels in infants and children with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1987;59:911-4.
  53. Kremer LCM, Caro HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med* 2004;351:120-1.
  54. Germanakis I, Anagnostatou N, Kalmant M. Troponins and natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:327-33.
  55. Dewey M, Müller M, Eddicks S, Schnapauff D, Teige F, Rutsch W, et al. Evaluation of global and regional left ventricular function with 16-slice computed tomography, biplane cineventriculography, and two-dimensional transthoracic echocardiography: Comparison with Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2034-44.
  56. Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, Sacks DB. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J* 1997;133:596-98.
  57. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145-53.

# Cardioprotección en el niño con síndrome de Down

## *Cardioprotection in Down syndrome*

Enrique López Aguilar

### ▷ RESUMEN

En los últimos decenios se ha incrementado de manera importante la supervivencia de niños con cáncer, gracias a estrategias terapéuticas agresivas que conllevan a mayor toxicidad de órganos, incluida la complicación más importante: la cardiotoxicidad. En el niño con síndrome de Down la incidencia de leucemia linfoblástica aguda es elevada, y el uso de antraciclinas es fundamental. Una correcta cardioprotección en estos niños permitirá brindar tratamiento correcto con mínimos efectos de cardiotoxicidad y mejorar su calidad de vida.

**Palabras clave:** cardioprotección, leucemia, síndrome de Down, México

### ▷ ABSTRACT

*In the last 10 years, we have observed an increase in survival of children with cancer due to the development of new drugs and different combination protocols. However these increase in the survival achieved an increment the secondary effects included cardiotoxicity. Child with Down Syndrome have been associated with an increase in the incidence of leukemia, and the use of cardio protection is essential in the management of these patients, and in this way we can get a better treatment and life quality.*

**Key words:** cardioprotection, leukemia, Down syndrome, Mexico

### ▷ INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer en México se ha incrementado en los últimos años; actualmente se registran 116 casos por millón/año. De éstos, las leucemias corresponden a 60% de los casos, y con frecuencia se asocian con síndrome de Down.

La última década se ha caracterizado por un incremento significativo de la proporción de curación en niños con cáncer, incluidas las leucemias, sobre todo con el advenimiento de fármacos y estrategias terapéuticas nuevas que han logrado administración de altas dosis de algunos medicamentos antineoplásicos aunado a la

Hospital de Pediatría, Servicio de oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF. México.

*Correspondencia:* Dr. Enrique López Aguilar. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores México, D.F. Teléfono: 01 (55) 56 27 69 00, Extensión 22499. *Correo electrónico:* elopezaguilar@hotmail.com

posibilidad de disminuir la morbilidad y mortalidad a través del uso de agentes citoprotectores. Igualmente, con la introducción del trasplante de médula ósea y células progenitoras se ha logrado recuperar algunos pacientes con pobre expectativa de vida.<sup>1</sup>

Por lo anterior, es indispensable preservar el correcto funcionamiento de algunos órganos vitales para poder administrar fármacos en dosis convencionales o elevadas como parte del tratamiento. Es de vital importancia prevenir la toxicidad en dichos órganos, producto de las dosis acumuladas que suelen ser irreversibles.

Es frecuente que en el niño con síndrome de Down se asocie leucemia aguda no linfoblástica (LANL). Los infantes con trisomía 21 pueden, desde su nacimiento, presentar un síndrome mielodisplásico idéntico a LANL. El conteo de leucocitos puede ser tan elevada como 5 000 a 400 000 y los mieloblastos arriba de 95%; incluso se pueden observar en frotis de sangre periférica. También es común encontrar hiperplasia de la serie eritroide y mieloides hasta en 60% de los casos con mieloblastos en sangre periférica, junto con hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, infiltración a piel y trombocitopenia. La mayoría de estos niños, presentan alteraciones cromosómicas que sugieren un clon de alteraciones leucémicas o preleucémicas.<sup>2-6</sup>

El niño con síndrome de Down y leucemia o alguna mielodisplasia presenta dos problemas debido a que, la mayoría de casos cursan con cardiopatía congénita agregada que duplica el riesgo cardiaco al estar expuesto a algún fármaco citotóxico, como antraciclina, el cual se usa como primera línea en pacientes con leucemias linfoblásticas agudas o agudas no linfoblásticas. Esta es una indicación clara para prescribir medicamentos cardioprotectores, como establecen las guías prácticas para el uso de protectores de quimioterapia y radioterapia publicadas por la American Society of Clinical Oncology en 1999. La toxicidad de algunos fármacos quimioterápicos puede producir efectos adversos permanentes que afectan directamente la calidad de vida de los pacientes, o puede limitar las dosis o duración del tratamiento recomendado como óptimo para este tipo de pacientes.<sup>1</sup>

#### PROBLEMÁTICA CON EL USO DE ANTRACICLINAS

Las antraciclina (daunorrubicina o doxorrubicina) son fármacos necesarios para la fase de inducción en niños con síndrome de Down y leucemia, e indispensable en la terapia de mantenimiento. Ambas, ocasionan una toxicidad acumulativa que origina cardiomiopatía dilatada. La mayoría de publicaciones apoyan la relación de causalidad de esta cardiopatía secundaria al empleo de dosis de antraciclina cercanas a 450 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal

(SC); incluso desde la primera dosis recibida estos pacientes pueden llegar a tener cardiomiopatía dilatada, debido a que estos medicamentos son cardiotoxicos, potenciando el daño estructural congénito existente en la mayoría de estos pacientes.<sup>7</sup>

Estudios retrospectivos han demostrado que la insuficiencia cardiaca congestiva sintomática ocurre en 6% a 10% de pacientes que recibieron dosis acumulada. La frecuencia de esta miocardiopatía puede modificarse y reducirse cambiando los esquemas de administración de antraciclina. Esta falla cardiaca se presentó en 5.4% de pacientes (8/149) cuando la doxorrubicina se administró siguiendo un esquema semanal de bajas dosis superior a 600 mg/m<sup>2</sup> SC (dosis acumulada). Incluso, 64% de estos pacientes llegaron a recibir hasta dosis que excedió los 1 000 mg/m<sup>2</sup> SC.<sup>8,9</sup>

En el paciente pediátrico existe controversia en cuanto al decremento en el riesgo de cardiomiopatía por antracíclicos, comparado con el adulto; en otras series han demostrado lo contrario, sobre todo cuando los niños han sido expuestos a radioterapia mediastinal o en quienes la radiación involucra la parte baja del corazón.<sup>10</sup>

Estudios recientes demuestran daños cardiomiopáticos en corazones expuestos, incluso a dosis de 45 mg/m<sup>2</sup> SC. En biopsias de endomiocardio se ha encontrado daño histológico en las fibras musculares del corazón. Los cambios histológicos fueron significativos conforme se incrementaba la dosis, sin que en esos pacientes, paralelamente, hubiera disminución en los resultados de fracción de eyección ventricular. En otras palabras, se encontró menos daño con dosis bajas acumuladas de antraciclina y cambios histológicos mayores conforme se incrementó la dosis acumulada, sin reflejarse necesariamente en los estudios de funcionalidad miocárdica.<sup>11</sup>

Los cambios histológicos que corroboraban daño miocárdico fueron menores cuando las antraciclina se emplearon en infusión continua, comparada con administración en bolo.<sup>9-17</sup>

El dexrazoxane es un cardioprotector derivado del ácido etileno diamino tetracético (EDTA) que penetra en la membrana celular y actúa como agente quelante intracelular. Este fármaco ha demostrado ser efectivo para disminuir la incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a cardiomiopatía dilatada producida por la cardiotoxicidad de antraciclina. El mecanismo de acción propuesto es la quelación del hierro intracelular, lo cual podría disminuir los radicales libres que ocasionan daño celular miofibroblástico. La vida media de este medicamento es de 2.1 a 2.5 horas, y debe administrarse 15 minutos antes de la infusión de antraciclina. Es importante tener presente que este cardioprotector

aparentemente no disminuye la efectividad de la doxorubicina. La proporción recomendada de dosis dexrazoxane-doxorrubicina es 10:1. El dexrazoxane debe administrarse lentamente por vía intravenosa, aunque también puede suministrarse en bolo.<sup>11</sup>

Algunos efectos tóxicos posteriores a la administración del dexrazoxane son: dolor local y aumento de la mielosupresión. En realidad, no existe experiencia específica con cardioprotectores en niños con síndrome de Down y leucemia linfoblástica aguda o no linfoblástica. Su empleo está avalado por las guías prácticas de citoprotección de la American Society of Clinical Oncology en el rubro referente a pacientes con riesgo cardiaco, como los niños con síndrome de Down.<sup>1</sup>

### Bibliografía

- Martee L, Lynn H, Schuchter M, Lindley C, Merapol N. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for the use of chemotherapy and Radiotherapy Protectants. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3333-53.
- Arceci RJ. Progress and controversies in the treatment of pediatric acute myelogenous leukemia. *Curr Opin Hematol* 2002;9:353-60.
- Clark JJ, Smith FO, Arceci RJ. Update in childhood acute myeloid leukemia: recent developments in the molecular basis of disease and novel therapies. *Curr Opin Hematol* 2003;10:31-9.
- Margolin JF, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pizzo PA, Poplack DG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia (PA): Lippincott; 2002: 489-544.
- Stevens RF, Hahn IM, Wheatley K, Grayon RG. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in pediatric acute leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Councils 10<sup>th</sup> AML trial. *Br J Haematol* 1998;101:130-40.
- Webb KH, Harison G, Stevens RF, Gibson BG, Hann IM, Wheatley K. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;98:1714-20.
- Cortes EP, Lutman G. Adryamicin cardiotoxicity: A clinicopathologic correlation. *Cancer Chem Rep* 1995;6:215-25.
- Lefrak EA, Pitha J. Clinicopathologic analysis of adryamicin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-14.
- Prout MN, Richards MJS. Adriamycin cardiotoxicity in children. *Cancer* 1977;39:62-5.
- Pinkel D, Camitta B. Doxorubicin cardiomyopathy in children. *Med Pediatr Oncol* 1982;10:483-8.
- Bukowsky R. Cytoprotection in the treatment of Pediatric Cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:124-34.
- Jemal A, Murray T. *Cancer Statistics*. *Cancer J Clin* 2005;55(1):10-30.
- Farag SS, Ruppert AS. Outcome of induction and post remission therapy in younger adults with Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(3):482-93.
- Chang Y, Wang H, Chen Z, Jin J. Trisomy 21 in patients with acute leukemia. *Am J Hematol* 2009;84(3):193-4.
- Rabin KR, Whitlock JA. Malignancy in children with trisomy 21. *Oncologist* 2009;14(2):164-73.
- Gianni L, Herman GH, Lipshultz SE, Minotti G, SarvazyanN, Sawyer-DB. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. *J Clin Oncol* 2008;26:3777-84.
- Germanakis I, Anagnostatou N, Kalmanti M. Troponins and natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:327-33.

# Farmacoeconomía y cardioprotectores

## *Pharmacoeconomic and cardioprotectors*

Amador Covarrubias Pinedo,<sup>1,2</sup> Adriana Galaviz Muro,<sup>1</sup> Benjamín Gálvez Gálvez.<sup>1,2</sup>

### ▷ RESUMEN

La farmacoeconomía es la ciencia que analiza los gastos generados por el uso de fármacos, no sólo el costo que generan sino de la utilidad clínica, la eficacia, la efectividad, la eficiencia y la seguridad. Durante la administración de quimioterapia se observan muchas complicaciones relacionadas con los medicamentos utilizados, la cardiotoxicidad es una de las complicaciones más alarmantes que ocasiona la muerte o daño cardíaco en pacientes que reciben quimioterapia. La cardioprotección parece ser efectiva en la prevención de complicaciones cardíacas con repercusiones clínicas graves, a pesar del alto costo para nuestro medio. Conforme se identifiquen los pacientes con mayor riesgo de daño cardíaco, la cardioprotección será mejor dirigida y se podrán optimizar recursos en beneficio de los pacientes. Diferentes autores señalan que la mortalidad por daño cardíaco varía de 3% a 6% y la afectación cardíaca clínica o subclínica puede variar de 20% a 50%. Sus manifestaciones son graves en un porcentaje elevado y la cardioprotección permite disminuir, significativamente, estos porcentajes. Hacen falta más estudios para tener conclusiones más precisas. Sin embargo, con los datos disponibles se puede calcular que la cardioprotección disminuye significativamente el daño producido por la quimioterapia permitiendo aumentar las dosis para manejar mejor la enfermedad.

### ▷ ABSTRACT

*Pharmacoeconomics is the science that analyzes the expenses generated by drug use, not only the cost that these generate but of the clinical utility, the effectiveness, the efficiency and the security. During chemotherapy administration a great number of drug related complications develop. Cardiotoxicity is one of the most alarming complications, it causes death or cardiac damage in patients who receive chemotherapy. Cardioprotection seems to be effective in the prevention of these serious complications, in spite of being of a high cost for our means. In patients at increased risk of cardiac damage, cardioprotection shall be intended and these resources should be optimized. Different authors indicate that cardiac related mortality varies from 3% to 6% and that the clinical or sub-clinical heart toxicity can vary from 20% to 50%. Their manifestations are serious in a high percentage and the cardioprotection allows reducing, significantly, this percentage. There is need for more studies to make solid conclusions. Nevertheless, with the available data it can calculate that the cardioprotection significantly diminishes the damage produced by the chemotherapy and allows increasing the doses of chemotherapy for the best handling of the disease.*

**Key words:** *cardioprotection, pharmacoeconomic, chemotherapy, Mexico*

1 Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca. Órgano Público Desconcentrado. 2 Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

*Correspondencia:* Amador Covarrubias Pinedo. Avenida Beethoven No. 5674. Colonia la Estancia, Zapopan, Jalisco, México. CP 45030. Teléfono 333 6 29 84 85 Fax 333 6 29 11 42 *Correo electrónico:* amadorc@hotmail.com

**Palabras clave:** cardioprotección, farmacoeconomía, quimioterapia, México

## ▷ INTRODUCCIÓN

La velocidad con la que se producen nuevos tratamientos farmacológicos y terapias para las diferentes enfermedades hace difícil su incorporación al arsenal terapéutico de los clínicos. El objetivo es proporcionar el mejor tratamiento disponible basado en evidencia científica de calidad, debido a que se enfrenta a información producida de forma continua. Se estima que un médico general promedio debería leer 19 artículos diarios para mantenerse actualizado. Un intento por resolver este problema justifica la existencia de guías clínicas, como elemento objetivo, pero de nuevo la cantidad de información disponible parece excesiva. Por ejemplo, en 2006, la American Heart Association–American College of Cardiology (AHA/ACC) publicó la Guía de tratamiento de enfermedad valvular. Esta guía consta de 180 páginas de texto condensado, tablas y figuras. ¿Cómo leerla, estudiarla y asimilarla, o incluso hallar la respuesta ante un paciente concreto y en el tiempo disponible en la consulta? Además, las guías tienen un inconveniente importante: sus conclusiones se derivan de amplios grupos de pacientes, por lo que deben aplicarse con cuidado en pacientes individuales. Es decir, se deben conocer, y de no seguirse sus recomendaciones, se deben justificar las razones en cada caso concreto.<sup>1</sup>

La evaluación clínica de un fármaco y su posible interés terapéutico se basa en la comparación de sus efectos benéficos vs perjudiciales, de forma que el fármaco se utilizará si los primeros son suficientemente superiores para compensar la aparición de los segundos. Sin embargo, al lado de la evaluación clínica tradicional, a la hora de elegir un fármaco u otro, cada día resulta más importante considerar otro tipo de factores, como el costo.

Antes de definir qué es la farmacoeconomía, es necesario distinguir tres conceptos: eficacia, efectividad y eficiencia.

La eficacia refleja los beneficios del fármaco en condiciones ideales, que habitualmente tienen lugar en un estudio clínico, con pacientes seleccionados según criterios de inclusión y exclusión más o menos estrictos, con estrecha vigilancia, cumplimiento terapéutico riguroso, control de la evolución del paciente, mayor número de

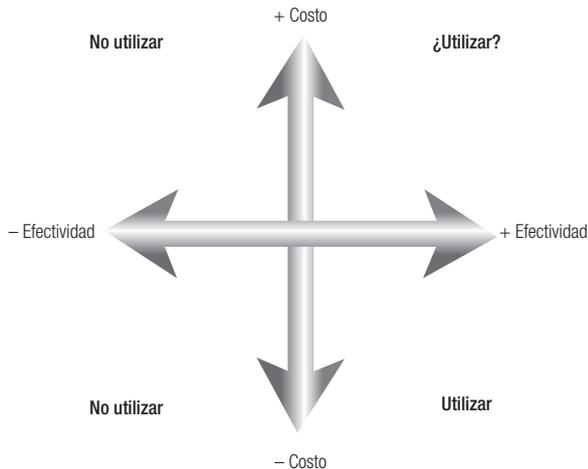
pruebas diagnósticas que en condiciones reales, entre otras. Cuando lo que se mide son los beneficios del fármaco al ser usado en la práctica clínica se habla de efectividad. Puesto que se trata del uso del medicamento en condiciones menos rigurosas que las del ensayo clínico, generalmente la efectividad es menor que la eficacia. Si además de tener en cuenta los resultados de la administración de un fármaco se consideran sus costos, se habla de eficiencia. Para la elección de un nuevo tratamiento deben evaluarse su costo y eficacia (**Gráfica 1**). Actualmente, en la cardioprotección que nos ocupa, se observa, en el cuadrante superior derecho de la gráfica, que es altamente costoso y efectivo.

La farmacoeconomía trata de determinar qué fármaco es más eficiente o, lo que es lo mismo, cuál produce mejores resultados para la salud según los recursos invertidos, una vez identificados, medidos y comparados los costos, riesgos y beneficios de los programas, servicios y terapias. Según la definición, y contrariamente a lo que podría suponerse, en una evaluación farmacoeconómica no se considera exclusivamente el costo de los fármacos comparados, sino que se trata de relacionar dichos costos con los efectos obtenidos, es decir, comparar su eficiencia. Así, dentro de la evaluación global de un medicamento podemos distinguir la evaluación clínica, basada en la eficacia-efectividad y seguridad, la evaluación farmacoeconómica, basada en eficiencia, donde además se incluyen los costos.

Cualquier método que aporte información sobre los costos o los efectos de un medicamento podrá utilizarse como base para realizar una evaluación farmacoeconómica. Se pueden obtener datos sobre eficacia y seguridad de un fármaco a través de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos, bases de datos, revisiones bibliográficas, meta-análisis, opinión de expertos, etc. Algunos de estos métodos (por ejemplo, ensayos clínicos) pueden utilizarse para obtener información directa sobre los costos de un tratamiento, pero en otras ocasiones será necesario recurrir a suposiciones y construcción de modelos basados en datos indirectos, fundamentalmente opinión de expertos y datos bibliográficos. El ensayo clínico es considerado la mejor forma de obtener datos válidos acerca de la

**Gráfica 1.**

Comparación de efectividad y costos de tratamientos.



eficacia y seguridad de los fármacos; por ello, se considera a menudo como el método natural para realizar análisis económicos. En ese caso, la evaluación económica puede ser un objetivo secundario, ser el principal propósito del ensayo o basarse en datos de estudios ya publicados. Aunque la evaluación económica puede realizarse durante las fases I, II, III y IV de un ensayo clínico, es más apropiada durante las fases III y IV. Los resultados obtenidos en la fase III pueden servir para decidir la inclusión del fármaco dentro del sistema de reembolso, o para orientar su precio, y en la fase IV la información se obtendrá en condiciones reales.<sup>1,2,3</sup>

En el caso de cardioprotección, conocer la magnitud del problema puede dar una idea más clara acerca de si los medios disponibles para mejorar el desarrollo del manejo antineoplásico de un paciente a través de un determinado cardioprotector es conveniente, farmacoeconómicamente hablando.

Las antraciclinas, usadas solas o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, son la base del tratamiento de diversos tipos de cáncer. Sin embargo, su utilidad clínica es limitada por la cardiotoxicidad. Las biopsias endomiocárdicas y la medición de la fracción de eyección ventricular izquierda han revelado anomalías cardíacas subclínicas, aun con dosis muy pequeñas. El daño cardíaco es irreversible y potencialmente progresivo con cada dosis subsecuente de antraciclinas. El

daño en la función cardíaca puede resultar en enfermedad clínicamente manifiesta, como insuficiencia cardíaca congestiva, la cual puede ocurrir en pacientes adultos en cualquier momento durante o después del tratamiento. El desarrollo de signos clínicos de insuficiencia cardíaca puede ser agudo, resultando en aumento de la morbilidad y mortalidad.

A la fecha, es imposible predecir cuáles pacientes están en riesgo de progresar a insuficiencia cardíaca congestiva clínica. Los análisis retrospectivos estiman que la incidencia general de insuficiencia cardíaca congestiva es de 3% a 5% a una dosis total acumulada de doxorubicina de 400 mg/m<sup>2</sup>, aumentando de 7% a 26% a 550 mg/m<sup>2</sup> y arriba de 48% con 700 mg/m<sup>2</sup>.

Puesto que el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva aumenta de manera importante al llegar a dosis acumulativa de 450-550 mg/m<sup>2</sup>, este rango de dosis suele considerarse la dosis máxima acumulativa inocua para el tratamiento con doxorubicina (equivalente a dosis máxima acumulativa de epirrubicina de 900-1 100 mg/m<sup>2</sup>). Sin embargo, la insuficiencia cardíaca congestiva se ha reportado con dosis menores aun después de la primera dosis de doxorubicina, por lo que el concepto de dosis máxima inocua puede ser incorrecto.<sup>4</sup> Además, existen otros factores predisponentes que incrementan el riesgo de padecer esta complicación con dosis menores: edad (niños y ancianos), enfermedades cardíacas asociadas (especialmente coronariopatías), insuficiencia hepática o renal, diabetes, obstrucción de vía biliar, irradiación mediastínica, tratamiento antracíclico previo, deficiencias nutricionales, forma de administración o combinación con otros fármacos oncológicos.<sup>5</sup>

En los niños tratados con citotóxicos existe una probabilidad mayor de trastorno miocítico, debido a la posible interferencia en el crecimiento de la célula cardíaca, que es grave entre más corta es la edad del infante y, sobre todo, de sexo femenino. Asimismo, los pacientes mayores de 65 años de edad, que padecen enfermedades cardíacas asociadas (miocardiopatías, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y, especialmente, coronariopatías), insuficiencia hepática o renal, diabetes, obstrucciones de vía biliar, irradiación mediastínica, tratamiento anterior con antraciclinas, forma de administración o combinación con otros fármacos oncológicos (ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, vincristina, entre otros), deficiencias nutricionales (hipovitaminosis), tendrían mayor susceptibilidad de producir deterioro miocárdico, aun con dosis menores a la habitual.<sup>5</sup>

Se han investigado muchas estrategias en un intento por minimizar la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, disminuyendo la dosis total acumulada, alterando

los esquemas de administración de antraciclinas, usando menos análogos cardiotoxicos y el desarrollo de sistemas de liberación liposomal.<sup>4</sup>

La miocardiopatía puede manifestarse inmediatamente después del suministro del fármaco y hasta 231 días después de la última dosis administrada. Sin embargo, en la literatura médica existen publicaciones acerca de la enfermedad cardíaca en supervivientes de padecimientos neoplásicos después de cinco años o más finalizada la quimioterapia.<sup>5</sup>

La mortalidad referida por diversas series va de 25% a 60%; destaca que pacientes con cuadro de insuficiencia cardíaca en las cuatro semanas posteriores a la terminación del tratamiento quimioterapéutico, la mortalidad es mayor.<sup>5</sup>

Generalmente, los pacientes que padecen esta miocardiopatía degenerativa pueden ser estabilizados hemodinámicamente con la implementación del tratamiento clásico para insuficiencia cardíaca: digitálicos, diuréticos y betabloqueadores. Pero existen casos en los cuales, liberados de los daños tumorales, la falla miocárdica es resistente a las medidas terapéuticas tradicionales, incluso puede llegarse a plantear el trasplante cardíaco.<sup>5</sup>

En la actualidad, el único medicamento con buena evidencia de efecto cardioprotector, tanto en el ámbito experimental como en el medio clínico, es dexrazoxane (ICRF-187).<sup>6</sup>

La coadministración de dexrazoxane (Cardioxane®, ICRF-187) con cada dosis de antraciclinas ha mostrado reducir significativamente la cardiotoxicidad en algunos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA).<sup>4</sup>

Dexrazoxane es un agente quelante capaz de difundirse al interior de los cardiocitos, se transforma en agente quelante activo, capaz de capturar iones férricos ( $\text{Fe}^{3+}$ ), evita o reduce la formación de complejos antraciclina- $\text{Fe}^{+3}$  en pacientes tratados con este tipo de agentes anti-neoplásicos. Por tanto, reduce la incidencia de cardiotoxicidad. El fármaco no previene otro tipo de toxicidades asociadas a las antraciclinas.

#### ▷ EVALUACIÓN DE LA PROTECCIÓN CARDIACA

La eficacia y seguridad clínica del dexrazoxano han sido debidamente contrastada mediante diversos ECCA. En general, los criterios de eficacia clínica empleados en estos estudios se fundamentan en una definición de cardiotoxicidad consistente en la aparición de signos clínicos de insuficiencia cardíaca y en valores de fracción de eyección ventricular izquierda por debajo de 55%. Algunos ensayos utilizaron la variación de valores séricos de troponina T como parámetro subrogado o la dispersión de valores correspondientes al intervalo QT del electrocardiograma.

La mayor parte de los datos clínicos se obtuvieron a partir de pacientes tratados con antraciclinas con cáncer avanzado de mama, aunque se dispone de información de pacientes con otras formas de cáncer o, incluso, con otras indicaciones no neoplásicas: cáncer microcítico de pulmón, sarcoma de tejidos blandos y osteosarcoma, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda, otras neoplasias sanguíneas, y esclerosis múltiple, entre otras.

El conjunto de estudios clínicos actualmente disponibles totalizan cerca de dos mil pacientes, de los que aproximadamente la mitad se trataron con dexrazoxano. El fármaco se utilizó en pacientes en los que se indicaba por vez primera una antraciclina, y en los que las habían utilizado en ciclos anteriores; la dosis total de doxorubicina fue igual o superior a 300  $\text{mg}/\text{m}^2$ .

En el estudio de Marty y colaboradores<sup>4</sup> ocurrieron significativamente pocos eventos cardíacos en el grupo de dexrazoxane comparados con el grupo control ( $p < 0.001$ ). Diez pacientes (13%, intervalo de confianza (IC) 95%: 6% a 22%) que recibieron dexrazoxane experimentaron un evento cardíaco vs 29 pacientes (39%, IC 95%: 28% a 51%) en el grupo control. Esto implicó reducción del riesgo relativo de 68%.

Significativamente pocos casos de insuficiencia cardíaca congestiva ocurrieron en el grupo de dexrazoxane ( $p = 0.015$ ) y estos casos fueron menos agudos que los experimentados en el grupo control. Un paciente (1%, IC 95%: 0.032% a 7%) en el grupo de dexrazoxane tuvo insuficiencia cardíaca congestiva (grado 2 de la New York Heart Association, NYHA), contra ocho pacientes (11%, IC 95%: 5% a 20%) en el grupo control (uno grado 2 NYHA, tres grado 3 NYHA y cuatro grado 4 NYHA), con una reducción del riesgo relativo de 88%. Al momento de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva la dosis acumulativa de pacientes que habían recibido dexrazoxane del grupo de doxorubicina era de 346  $\text{mg}/\text{m}^2$  vs 255, 550, 600, 612 y 661  $\text{mg}/\text{m}^2$  de doxorubicina y 892, 1195 y 1 200  $\text{mg}/\text{m}^2$  epirubicina en el grupo control. Además, los pacientes del grupo de dexrazoxane tuvieron un tiempo de supervivencia libre de eventos cardíacos significativamente mayor [media, no alcanzada para dexrazoxane (intervalo 0.8–28 más meses) vs 7.1 meses (intervalo 1.3–13.4 más meses) para el control,  $p = 0.004$ ] y recibieron dosis de antracíclicos acumulativas significativamente mayores, previas a la aparición de un evento cardíaco [media, no alcanzada para dexrazoxane (intervalo 294–936 más  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) vs 833  $\text{mg}/\text{m}^2$  (intervalo 298–900 más  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) para el grupo control,  $p = 0.001$ ] comparado con los que sólo recibieron quimioterapia.

Los índices de respuesta general fueron similares en ambos grupos de tratamiento: 35% (IC 95%: 25% a 46%) para el grupo de dexrazoxane comparado con 35% (IC 95%: 25% a 47%) para el grupo control. No hubo diferencia significativa tanto en supervivencia libre de progresión o supervivencia general.

Este estudio confirma el efecto cardioprotector del dexrazoxane en un grupo de pacientes con daño cardíaco subclínico existente secundario a exposición previa de antracíclicos.

En el grupo de pacientes de alto riesgo, dexrazoxane disminuyó significativamente la incidencia de eventos cardíacos ( $p < 0.001$ ), incluida insuficiencia cardíaca congestiva ( $p < 0.05$ ). La adición de dexrazoxane mostró reducción aproximada de tres veces el riesgo de eventos cardíacos, mientras, el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva se redujo cerca de 90%. Este beneficio es comparable con la reducción general de 76% de decremento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva obtenida de un metanálisis reciente de varios ECCA, de pacientes tratados con doxorubicina o epirubicina donde el dexrazoxane se dio desde la primera dosis de antraciclina.

No sólo la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue significativamente menor en el grupo de dexrazoxane, sino que también fue menos grave respecto al grupo control. Si bien, un paciente que recibió dexrazoxane tuvo insuficiencia cardíaca congestiva, fue leve (NYHA grado 2) en comparación con la experimentada en los pacientes del grupo control.

Siete de ocho pacientes del grupo control tuvieron insuficiencia cardíaca congestiva grado 3 a 4 de gravedad según la NYHA. Previamente se han reportado resultados similares. Identificar cuáles pacientes tendrán insuficiencia cardíaca congestiva es difícil de predecir; en la práctica clínica esto ha conllevado a definir límites de dosis convencionales. Sin embargo, este estudio muestra claramente que la insuficiencia cardíaca congestiva sobreviene aun en pacientes que recibieron dosis de antracíclicos inferiores a los límites convencionales.

En los Estados Unidos de América, un análisis farmacoeconómico preeliminar indicó que el dexrazoxane es costo-efectivo: el costo del tratamiento con dexrazoxane por años de vida gastados fue menor (2 809 dólares por año de vida ganado) en comparación con las intervenciones médicas convencionales para salvar la vida (19 000 dólares por año-vida ganado). Lo que establece un ahorro de 17 000 dólares aproximadamente por años de vida, sin contar el aumento en la supervivencia y calidad de vida que, llevado a valor monetario, es difícil de estimar.

Este estudio también mostró que el dexrazoxane aumenta la inocuidad de la quimioterapia basada en antraciclina en pacientes previamente expuestos a éstas. Dexrazoxane puede soportar una terapia antracíclica óptima y facilita la administración de esquemas completos y retratamiento con terapia basada en antraciclina en pacientes con recaída.

En este estudio la adición de dexrazoxane no redujo la eficacia de las antraciclina; no hubo diferencias significativas en el índice de respuesta del tumor con un índice general de 35% observado en ambos grupos. Aunque la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general parecen a favor del grupo de dexrazoxane vs el grupo control, las diferencias no alcanzaron a ser estadísticamente significativas.

De los estudios clínicos, destaca el de Lipshultz, quien realizó un seguimiento medio de 2.7 años a un grupo de 206 niños con leucemia linfoblástica aguda tratados con 10 ciclos de doxorubicina (30 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas), la mitad de los cuales recibió, complementariamente, dexrazoxano en proporción 10:1 (300 mg/m<sup>2</sup>). La determinación sérica de troponina T cardíaca, como índice subrogado de cardiotoxicidad, mostró elevación de estos valores en 21.6% de los pacientes tratados con dexrazoxano, frente a 50% de los no tratados ( $p < 0.001$ ). Las frecuencias comparadas de los que experimentaron grandes elevaciones fueron, respectivamente, de 10% y 32% ( $p < 0.001$ ). La proporción de supervivencia libre de eventos entre, pacientes de ambos grupos, a los 2.5 años, fue idéntica (83%) ( $p = 0.87$ ).<sup>7</sup>

Por su parte, Elbl realizó un estudio retrospectivo en el que incluyó 108 jóvenes (5-29 años de edad) que recibieron antraciclina para el tratamiento de neoplasias hematológicas. Sesenta y ocho pacientes recibieron, además, cardioprotección con dexrazoxano. El seguimiento clínico medio fue de siete años (2 a 20), lapso durante el cual se observó que ninguno de los pacientes que recibieron cardioprotección, mostró valores patológicos en la fracción de eyección, mientras que 10% de los no protegidos con dexrazoxano, sí lo mostraron.<sup>8</sup>

En conclusión, estos estudios confirman que el dexrazoxane es cardioprotector, no sólo cuando se suministra desde la primera dosis de antraciclina, sino también en pacientes con alto riesgo de toxicidad debido a tratamientos antracíclicos previos. Dexrazoxane permite la administración inocua de antraciclina sin afectar su eficacia, posibilitando a los oncólogos opciones terapéuticas más amplias y mejorar la calidad de vida de pacientes con cáncer.<sup>4,5</sup>

Desafortunadamente debido a su potencial mielosupresivo y alto costo, el dexrazoxane está limitado

a pacientes selectos que estén recibiendo más de 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina (o su equivalente). En Europa se estima que sólo 6% a 7 % de pacientes que reciben antracíclicos son tratados con dexrazoxane<sup>6-17</sup>

## ▷ CONCLUSIONES

Los datos clínicos disponibles permiten concluir que el dexrazoxano es capaz de reducir de forma significativa la incidencia de insuficiencia cardiaca y otros eventos adversos cardíacos inducidos por los citostáticos antracíclicos en pacientes adultos con diferentes tipos de cáncer, independientemente de que su administración se suministre simultáneamente con el primer ciclo del régimen quimioterapéutico o luego de varios ciclos. En este sentido hay datos que confirman la eficacia cardioprotectora del dexrazoxane, incluso en pacientes que habían recibido dosis superiores previas a 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina. Incluso, este efecto es independiente de la existencia de antecedentes cardiovasculares previos.<sup>9-16</sup>

Aunque los datos clínicos disponibles en pacientes infantiles y juveniles son más limitados, la evidencia clínica reciente parece confirmar la utilidad cardioprotectora en este tipo de pacientes. Todo ello con un perfil toxicológico razonablemente benigno, a excepción de la mayor incidencia de leucopenia grave registrada, tal circunstancia no parece ensombrecer el potencial preventivo del dexrazoxano.<sup>9-16</sup>

El dexrazoxano es el único agente cardioprotector frente a la toxicidad de las antraciclina actualmente disponible. Lo anterior supone básicamente, dos cosas: que los pacientes soportan mejor la quimioterapia con este grupo de fármacos citotóxicos y que esto puede extender la utilidad de los mismos. Es bien sabido que la cardiotoxicidad ligada a la doxorubicina y daunorrubicina, algo menor con la epirubicina, son factores limitantes de su empleo en la práctica clínica.<sup>9-16</sup>

Está por demostrarse, clínicamente, que el dexrazoxano mejora la supervivencia media de los pacientes, al permitir el empleo de dosis más elevadas o mayor número de ciclos de quimioterapia en pacientes susceptibles de

mejorar con antraciclina. Por tanto, prevenir o al menos reducir la incidencia de insuficiencia cardiaca en este tipo de pacientes no es tarea fácil.

## Bibliografía

1. Borrás P. Criterios económicos en la selección de nuevos tratamientos por el cardiólogo clínico. *Rev Esp Cardiol Supl* 2007;7:12C-20C.
2. Consultado en: [http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1\\_Cap2-11.pdf](http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-11.pdf). 6 de enero de 2009.
3. Sacristán JA, Soto J, Reviriego J. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Galendeb Med Clin (Barc)* 1994;103:143-9.
4. Marty M, Espie MA, Llombart N, Monnier N, Rapoport BL, Stahlova V. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:614-22.
5. Pasca AJ, Pereiro G, Mansilla S, Lastiri H. Toxicidad miocárdica por antraciclina. *Rev Fed Arg Cardiol* 2000;29:319-25.
6. Sterba M, Popelova O, Simunek T, Mazurová Y, Potáková A, Adamcová M et al. Cardioprotective Effects of a Novel Iron Chelator, Pyridoxal 2-Chlorobenzoyl Hydrazone, in the Rabbit Model of Daunorubicin-Induced Cardiotoxicity. *JPET* 2006;319:1336-47.
7. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351(2):145-53.
8. Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I, Michalek J. Late anthracycline cardiotoxicity by dexrazoxane (ICRF-187) in pediatric patients: echocardiographic follow-up. *Support Care Cancer* 2006;14(2):128-36.
9. Bernitsas E, Wei W, Mikol DD. Suppression of mitoxantrone cardiotoxicity in multiple sclerosis patients by dexrazoxane. *Ann Neurol* 2006;59(1):206-9.
10. Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs* 2005;65(7):1005-24.
11. Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I, Blazek B, Michalek J. Long-term serial echocardiographic examination of late anthracycline cardiotoxicity and its prevention by dexrazoxane in paediatric patients. *Eur J Pediatr* 2005;164(11):678-84.
12. Galetta F, Franzoni F, Cervetti G, Cecconi N, Carpi A, Pettrini M et al. Effect of epirubicin-based chemotherapy and dexrazoxane supplementation on QT dispersion in non-Hodgkin lymphoma patients. *Biomed Pharmacother* 2005;59(10):541-4.
13. Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. *Semin Oncol* 2006;33(1):2-14.
14. Paiva MG, Petrilli AS, Moises VA, Macedo CR, Tanaka C, Campos O et al. Cardioprotective effect of dexrazoxane during treatment with doxorubicin: a study using low-dose dobutamine stress echocardiography. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(7):902-8.
15. Youssef G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5(4):233-43.
16. Xu X, Persson HL, Richardson DR. Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. *Mol Pharmacol* 2005;68(2):261-71.
17. Swain SM, Vici P. The current and future role of dexrazoxane as a cardioprotectant in anthracycline treatment: expert panel review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130(1):1-7.

# Estrategias de prevención en pacientes oncológicos tratados con antraciclinas

## *Preventive strategies in oncologic patients treated with anthracyclines*

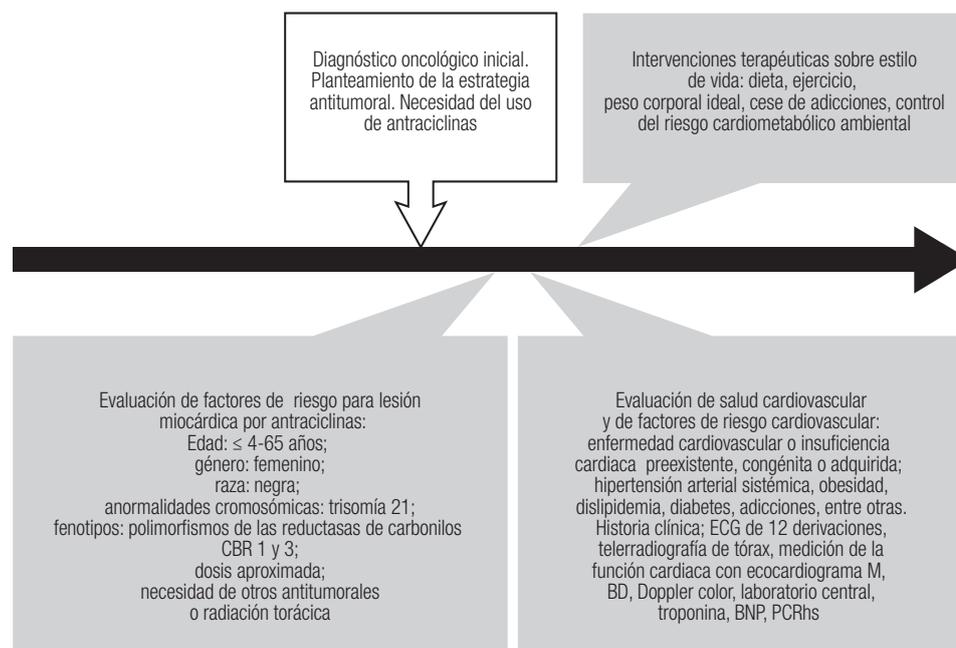
Alejandra Meaney,<sup>2</sup> Eduardo Meaney,<sup>2</sup> Guillermo Ceballos.<sup>1</sup>

### ▷ INTRODUCCIÓN

En capítulos previos se discutieron con suficiente amplitud los mecanismos celulares y moleculares responsables de la cardiotoxicidad de las antraciclinas, así como

los factores de riesgo para daño miocárdico, las manifestaciones clínicas y diversas estrategias de prevención y tratamiento. El siguiente algoritmo resume las intervenciones preventivas ya discutidas.

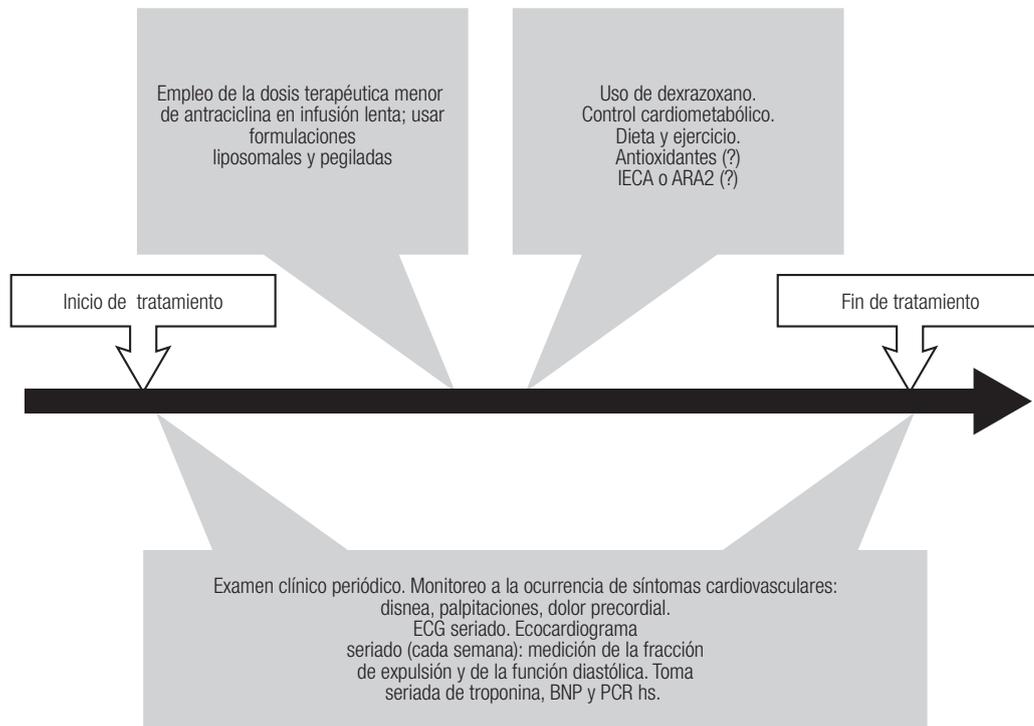
### ▷ 1. FASE: PRE-EXPOSICIÓN A ANTRACICLINAS



1 Unidad Cardiovascular, Hospital Regional Metropolitano 1º de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). México, DF. 2 Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. México, DF.

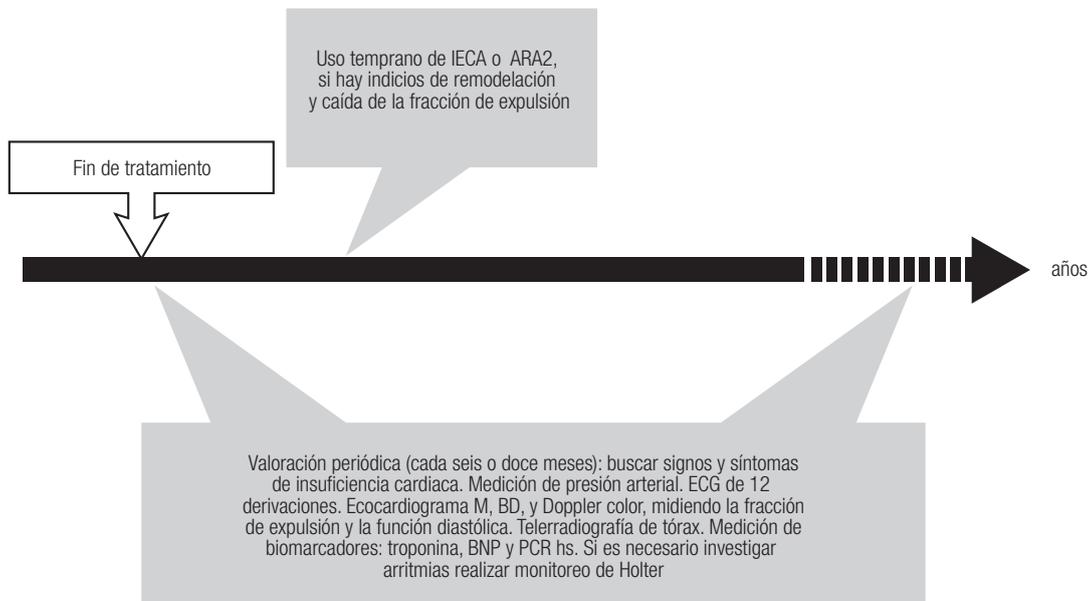
*Correspondencia:* Dra. Alejandra Meaney. Unidad Cardiovascular del Hospital Regional Metropolitano “1º de Octubre” del ISSSTE. Avenida Instituto Politécnico Nacional No. 1669, Colonia Magdalena de las Salinas, México, DF. Col. 07300. Teléfono: 01 (55) 57 54 45 12. *Correo electrónico:* meaneya@gmail.com

▷ **2. FASE: ADMINISTRACIÓN DE ANTRACICLINAS**



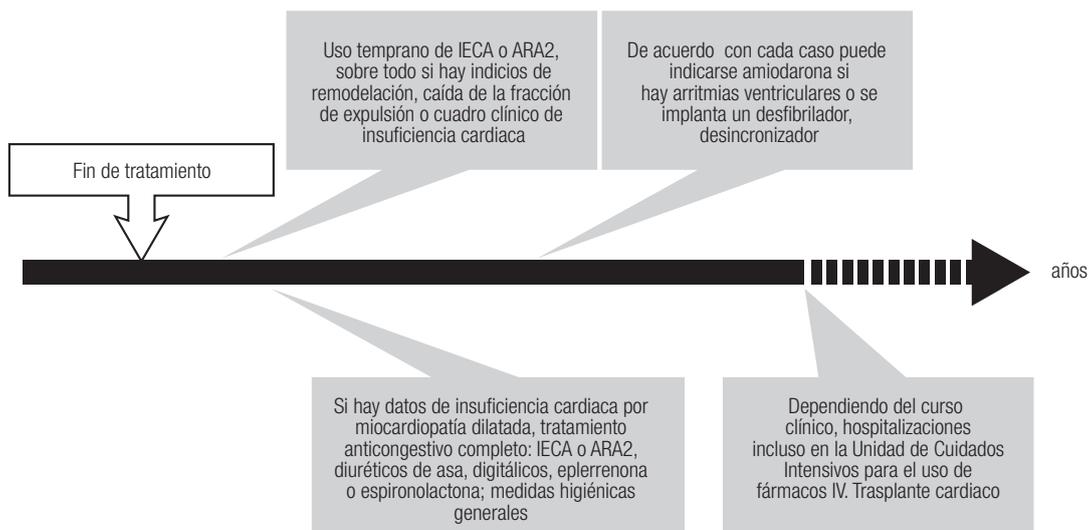
▷ **3A. FASE DE SEGUIMIENTO TARDÍO**

(En ausencia de datos evidentes de insuficiencia cardiaca)



### ▷ 3B. FASE DE SEGUIMIENTO TARDÍO

(Con datos evidentes de disfunción ventricular aguda o insuficiencia cardiaca)



#### Glosario de siglas

ECG = electrocardiograma.

CBR = reductasa de carbonilos (por las siglas en inglés *carbonyl reductase*).

Eco M y BD = modos de ecocardiografía (M de movimiento y BD de bidimensional).

Doppler = nombre del físico alemán que describió el efecto de la lejanía de la fuente del sonido.

BNP = péptido natriurético cerebral (por sus siglas en inglés, *brain natriuretic peptide*).

PCR = proteína C reactiva de alta sensibilidad (*hs, high sensitivity*).

IECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

ARA2 = antagonistas de los receptores  $AT_1$  de angiotensina 2.

IV = endovenoso.

Holter = monitoreo del ritmo cardiaco mediante el registro en una grabadora de estado sólido de todos los latidos que ocurren en un lapso, generalmente de 24 horas, mientras el paciente realiza labores habituales.

## Preparación y administración de Dexrazoxane

### *Preparation and administration of Dexrazoxane*

Silvia Carrillo Muñoz

#### ▷ RESUMEN

Dexrazoxano es un compuesto derivado del ácido etileno diamino tetracético, que actúa como potente agente quelante del hierro que se une a antraciclinas lo que disminuye la cardiotoxicidad producida por éstas. Puede administrarse 15 a 30 minutos antes de la terapia con antraciclinas en proporción de 10:1 con doxorubicina en solución de Ringer lactato. Los efectos adversos del dexrazoxane son similares a los producidos por la quimioterapia, como: náusea, vómitos, estomatitis, diarrea y pancitopenia. El personal de enfermería debe conocer los signos y síntomas que produzca la enfermedad de base como aquellos asociados al consumo de este fármaco, y de esta forma enseñar al paciente a autoevaluarse.

**Palabras clave:** dexrazoxane, administración, efectos adversos, vigilancia de enfermería, México

#### ▷ ABSTRACT

*Dexrazoxane is a EDTA's derived compound, it acts as a potent chelator agent that bind the iron-anthracycline to diminishes the cardiotoxicity produced by anthracyclines. It could be administered 15 to 30 minutes before anthracycline therapy in a ratio 10:1 doxorubicin in ringer lactate solution. The side effects are similar to those produced by chemotherapy included nausea, vomits, stomatitis, diarrhea and pancitopenia. The nursing staff should know the signs and symptoms produced by their illness and those that produce this drug to teach the patient self-assessment.*

**Key words:** dexrazoxane, administration, side effects, monitoring of nursing, Mexico

#### ▷ DEXRAZOXANE

##### **Agente cardioprotector: uso**

Reduce la incidencia y gravedad de cardiomiopatía asociada con administración de doxorubicina.

##### **Cinética**

Es un derivado del ácido etileno diamino tetracético (EDTA) que actúa como potente quelante. Penetra en la membrana celular, se liga al hierro para evitar la formación del complejo antraciclina-hierro responsable de

Enfermera especialista. Hospital Ángeles del Pedregal.  
Correspondencia: Enf. Esp. Silvia Carrillo Muñoz. Hospital Ángeles del Pedregal. Santa Teresa 1055C- 243, Col. Héroes de Padierna,

México, D.F. Teléfono: 01 (55) 5568-5014 Correo electrónico: silviacarrillom@yahoo.com.mx

cardiotoxicidad aunque su mecanismo de acción no es bien conocido.

### Metabolismo

El 42% de la dosis se excreta en orina luego de haberse metabolizado en el hígado.

### Contraindicaciones

No debe emplearse con esquemas de quimioterapia que no incluyan antracíclicos.

### Efectos adversos

Se han reportado los siguientes efectos adversos que pueden ser secundarios a antracíclicos:

*Gastrointestinales:* náusea, vómito, estomatitis, diarrea, esofagitis, disfagia.

*Malestar general:* con fatiga, fiebre, sepsis y neurotoxicidad.

*Piel:* alopecia, eritema, urticaria, flebitis y dolor local a la administración e incluso extravasación.

*Hematológicos:* pancitopenia.

### Dosificación

Se emplea en una relación de 10:1 de doxorubicina.

*Sobredosis:* en casos de sobredosis se prolongarán los efectos adversos, incluida la mielosupresión, por lo que el paciente requerirá cuidados de apoyo que comprenden: tratamiento de infecciones, suministro de líquidos para conservar una adecuada función renal, nutrición apropiada y manejo de inmunosupresión.

### Interacciones

Con otros agentes quimioterapéuticos se incrementa el riesgo de inmunosupresión, como en el caso del esquema FAC (5-Fluorouracilo, adriplastina y ciclofosfámid) y empleo de dexrazoxane. Cuando se aplica de manera simultánea puede interferir con la eficacia antitumor de la quimioterapia.

### Preparación

- Se encuentra disponible en frasco ampolla de 500 mg.
- El contenido del frasco se diluye en 25 ml de agua estéril para inyección.
- La mezcla se realiza con solución ringer lactato o lactato de sodio 400-500 ml.

- Conservar el liofilizado a temperatura ambiente entre 15 °C a 30 °C.
- Debe administrarse en las primeras cuatro horas de su reconstitución.
- No mezclar con otros medicamentos.
- Se mantiene estable hasta por seis horas a temperatura ambiente o en refrigeración.
- Las precauciones para la preparación y administración de la quimioterapia deben seguirse puntualmente.
- Desechar las mezclas y soluciones no empleadas.

### Administración

1. Se administra en infusión de 15 a 30 minutos antes del antracíclico. Se debe suministrar la doxorubicina 30 minutos después del dexrazoxane.
2. Durante y posterior a la aplicación, el paciente puede referir dolor local en el sitio de administración, en estos casos se sugiere aplicar ciertas medidas, como disminución del ritmo de infusión, aplicación de calor local para favorecer la rápida distribución del medicamento con la vasodilatación.
3. Si el dexrazoxane o la mezcla entran en contacto con la piel o las membranas mucosas, se indica lavar la zona inmediatamente con abundante agua y jabón.

### Efectos adversos

Puede llegar a potenciar el efecto antracíclico.

### Vigilancia de enfermería

Evaluar los conteos celulares basales con biometría hemática, previa a la administración de cada dosis.

Instruir al paciente para autoevaluar sus signos y síntomas de infección o sangrado, para disminuir riesgos de infección y hemorragia.

Eventualmente se recomienda realizar pruebas de función renal y hepática, por los posibles daños en estos tejidos.

### Bibliografía

1. PDR nurses drug handbook. Compliments of Roche Laboratories Ink, 2001: 484-5.
2. Wilkes GM, Barton-Burke M. Oncology nursing drug handbook. México, DF: Novartis; 2007: 422-4.
3. Hurtado-Monroy R, Labardini-Méndez J. Manual de quimioterapia. México, DF: Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán; 1993: 161-71.
4. Hankins J, Waldman Lonsway RA, Hedrick C, Perdue M. Infusion Therapy in Clinical Practice. The Infusion Nurses Society. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia (PA): Saunders Co; 2001: 248-75.