

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 antineoplásicos¹ y que, recientemente, se describió para diversos agentes biológicos, entre ellos: trastuzumab, bevacizumab, sorafenib, sunitinib, lapatinib.² Sin embargo, este tipo de toxicidad ha sido un distintivo de las antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, daunorrubicina e idarrubicina), que pueden generar cardiotoxicidad temprana o tardía, aguda o subaguda, clínica o subclínica. El efecto cardiotoxico 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.³ 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.⁴

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,⁵ 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 cardiotoxico; esta hipótesis se estudió en algunos ensayos aleatorios.^{6,7}

Un meta-análisis publicado en el año 2006,⁸ 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 epirubicina. 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, epirubicina o doxorubicina liposomal.^{9,10} 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/m², respectivamente; mientras que para epirubicina el riesgo acumulativo se ha establecido en 4% a dosis de 900 mg/m² y 15% con 1000 mg/m².^{3,11}

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 2005.¹² 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).

Doxorubicina 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.

Doxorubicina 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/m² para ambos grupos, mientras que en el otro fue de 570 mg/m² 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, cervedilol 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.¹³ 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, cervedilol 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,¹⁴⁻¹⁸ 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. ¹⁴	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. ¹⁶	Mama avanzado		78 84	FEC o AD-Epi Epi+DZR	23.1% 7.3%	10.3 11		46.2 47.6			Sin diferencia en toxicidad no cardiaca, IR, TTP, ni SG
Swain, et al. ¹⁵	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. ¹⁷	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. ¹⁹	Mama avanzado/ IV antraciclina previa		79	A/Epi	39%	4	32	36	7	16	DZR no compromete la eficacia de las antraciclina
			85	A/Epi + DZR	13%	7	28	35	7.8	13.5	

EC: Etapa clínica; SBP: 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 III¹⁹ 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,¹⁹ asignaron 85 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico, previamente tratadas con antraciclina, 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 antraciclina 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,¹⁵ 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. ²¹	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. ¹⁸	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. ²²	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. ²³	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.²⁰

En el meta-análisis de intervenciones cardioprotectoras en pacientes que reciben antraciclinas,¹³ 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.^{18, 21-23}

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.²⁴

► 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 cardíaca 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.²⁵⁻²⁷

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^{28,29} 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,³⁰ 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/m² y para epirubicina 135 mg/m², 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 α ni la β del antracíclico, la concentración máxima ni su volumen de distribución; sin embargo, se observó que la administración del cardioprotector, a dosis de 900 mg/m² 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.^{31,32}

En oposición, los resultados de estudios preclínicos indican la capacidad del cardioprotector para disminuir la resistencia celular a la doxorubicina. Sargent y colaboradores³³ 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: K562DOX₁₅, K562DOX₂₀, K562DOX₃₀ y K562DOX₁₀₀. En el análisis se observó que a partir de la dosis de 20 nM del antraciclino, aumentó linealmente la concentración inhibitoria 50 (IC₅₀), al agregar el dexrazoxane se notó escaso crecimiento celular y redujo a una décima parte la IC₅₀. 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.³³

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 α de la topoisomerasa 2 (TOP2 α) 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 β (TOP2 β) se encuentra en cualquier tipo de células. La TPO2 β 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 β ; sin embargo, dexrazoxane también puede modular los efectos de la TOP2 α lo que ha sido señalado como un potencial mecanismo de reducción del efecto antitumoral a la doxorubicina.^{34,35}

► 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

- Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashier Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7685-96.
- 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.
- 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.
- 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.
- Jaenke RS, Deprez-DeCampeneere D, Trouet A. Cardiotoxicity and comparative pharmacokinetics of six anthracyclines in the rabbit. *Cancer Res* 1980;40(10):3530-36.
- 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.
- Shapira J, Gottfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. *Cancer* 1990;65(4):870-3.
- 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.
- 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.
- Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chadrasekharan A, Guthiel J, Guthiere 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.
- Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowski P. Epirubicin cardiotoxicity: An analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3502-8.
- 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.
- Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD003917.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Marty M, Espié 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(4):614-22.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kummar 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.
- 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.
- Hellman K. Overview and historical development of dexrazoxane. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl 10):48-54.
- Pouillart P. Evaluating the role of dexrazoxane as a cardioprotectant in cancer patients receiving anthracyclines. *Cancer Treat Rev* 2004;30(7):643-50.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Grauslund M, Thougard AV, Fuchtbauer 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.
- Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase II β -mediated double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* 2007;67:8839-46.