

# 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

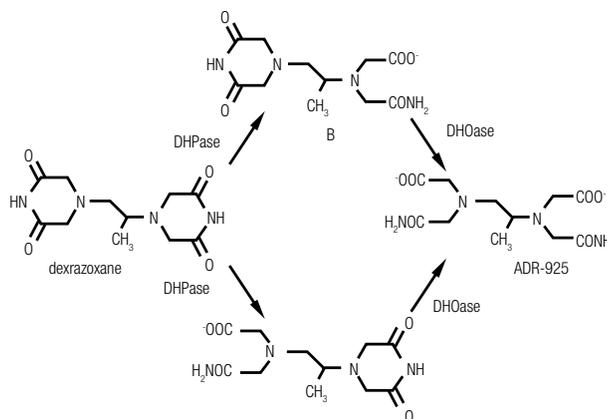
Dexrazoxane o ICRF-187 es una molécula pequeña con peso molecular promedio de 268,26 g/mol. Su fórmula química es ( $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ ) y su nombre químico 4-[(2S)-1-(3,5-dioxopiperazin-1-yl)propan-2-yl]piperazine-2,6-dione.<sup>3,4</sup> Es el enantiómero (+) de la mezcla 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 (dihidropirimidinas), formándose los metabolitos B (*N*-(2-amino-2-oxoetil)-*N*-[(1*S*)-2-(3,5-dioxo-1-piperazinil)-1-metiletill]glicina y los metabolitos C (*N*-(2-amino-2-oxoetil)-*N*-[(2*S*)-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'*-[(1*S*)-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 (dihidropirimidinas) 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  $\mu\text{g/mL}$  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  $\text{L/m}^2$ , 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  $\sim 7.88$   $\text{L/h/m}^2$ , con un aclaramiento renal de  $\sim 3.35$   $\text{L/h/m}^2$ . 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  $< 40$   $\text{mL/min}$ . 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, flucitosina, 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 lo 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 bispiperazinedione 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, Camino 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, Stahalova 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, Neuberger 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.