

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 cardiotoxícas; 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.¹ 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.^{2,3,4}

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 cardiotoxicidad sigue siendo un problema.^{5,6,7} 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.^{8,9}

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/m² o más, en comparación con los que recibieron dosis menores a 300 mg/m².¹⁰ 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.¹¹ 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 Steinerherz y colaboradores¹² 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 ²
Epirubicina	900 mg/m ²
Mitoxantrona	160 mg/m ²
Daunorrubicina	800 mg/m ²
Idarrubicina	150 mg/m ²
Pirarrubicina	650 mg/m ²
Doxorrubicina + Dexrazoxane	800-1000 mg/m ²

($p = 0.10$). Lipshutz y colaboradores¹³ 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 cardíaco. En la **Tabla 1** se resumen dichos datos, así como el potencial cardiotoxico 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 cardíaco subclínico (**Tabla 1**).¹⁴

▷ 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/m².¹⁵

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 cardíaco, pero pueden salir de la circulación en tejidos y órganos en los que las células no están

unidas estrechamente.¹⁶ 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 cardíaco que la daunorrubicina convencional; sin embargo, se ha reportado cardiotoxicidad a dosis de 600-900 mg/m².¹⁷ 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.¹⁸

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.¹⁹

▷ ADICIÓN DE CARDIOPROTECTORES AL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

Otro abordaje para reducir el daño cardíaco 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.²⁰⁻²⁴

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 cardíaca 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 cardiotoxicos durante la exposición a antracíclicos.^{21,22} 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/m² por cada dosis hasta una dosis acumulada de 300 mg/m²; el dexrazoxane se administró a 300 mg/m²/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.²³

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 daunorrubicina y mitoxantrona, se administró dexrazoxane a una dosis de 20:1 con respecto a daunorrubicina 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/m², 46% recibieron una dosis acumulada superior a 475 mg/m², 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/m². 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.²⁵

▷ 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 prometedores 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 alter 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.