

Cardioprotección en hematología del adulto

Cardioprotection in adult hematology patients

Luz del Carmen Tarín Arzaga

▷ RESUMEN

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

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

▷ ABSTRACT

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

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

▷ INTRODUCCIÓN

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

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

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

Hematología clínica. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

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

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

▷ CARDIOTOXICIDAD

La cardiotoxicidad producida por las antraciclinas puede ser aguda, subaguda o crónica. Se estima que clínicamente se manifiesta en 3%, 7% y 18% en un estudio y, más recientemente, 5%, 26% y 48% de los pacientes que han recibido una dosis acumulada de 400, 550 y 700 mg/m² de doxorubicina, respectivamente.^{2,3} Esta diferencia puede estar asociada con diferentes determinaciones y definiciones de cardiotoxicidad. La susceptibilidad individual varía, por lo que no es posible predecir qué paciente desarrollará cardiotoxicidad o a qué dosis. Es posible ver signos de insuficiencia cardíaca en quienes han recibido una dosis acumulada < 300 mg/m², inclusive con dosis únicas de 50 mg/m².² En estudios retrospectivos se han descrito factores predisponentes, como: edad mayor de 65 a 75 años, antecedente de cardiopatía y radioterapia a tórax.³ De igual forma, los estudios que comparan diferentes formas de administración sugieren que existe menos toxicidad en esquemas de administración de dosis semanal³ y en infusión continua,⁴ así como con análogos de las antraciclinas, como epirrubicina, mitoxantrona y doxorubicina liposomal⁵ (**Tabla 1**). La cardiotoxicidad de la epirrubicina ocurre en 16% a 35% de los pacientes que acumularon una dosis de 700-1000 mg/m².⁶ En la práctica clínica, el tratamiento con antraciclinas se interrumpe cuando se llega a una dosis acumulada de 450-550 mg/m² de doxorubicina y 900-1 000 mg/m² de epirrubicina (**Tabla 1**).

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

Tabla 1.

Principales factores predisponentes para cardiotoxicidad en pacientes que reciben antraciclinas

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

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

El dexrazoxane es un compuesto que confiere un efecto protector en el daño bioquímico y morfológico del miocardio inducido por antraciclinas.¹⁰ La mayor parte de los estudios clínicos están realizados en pacientes con enfermedades oncológicas y un menor número de ellos en pacientes adultos con padecimientos hematológicos, los cuales muestran que la administración de dexrazoxane en una proporción de 10:1 no afecta de forma significativa la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia global en pacientes que reciben doxorubicina o epirrubicina¹¹⁻¹⁷ (**Tabla 2**).

La **Food and Drug Administration** (FDA) aprobó el dexrazoxane para adultos cuando la dosis acumulada de doxorubicina sobrepasa 300 mg/m². Los lineamientos

Tabla 2.

Estudios clínicos comparativos de la eficacia de dexrazoxane

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

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

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

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

Bibliografía

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