

# Estrategias de prevención de cardiotoxicidad

## *Preventive strategies of cardiotoxicity*

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

### ▷ RESUMEN

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

### ▷ ABSTRACT

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

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

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

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

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

y pegiladas, dexrazoxane, moduladores de renina-angiotensina

## ▷ INTRODUCCIÓN

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

## ▷ PLAN DE ESTUDIO Y SEGUIMIENTO

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

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

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

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

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

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

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

**Cuadro 1.**

Categorías y valores de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

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

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

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

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

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

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

#### ► ETAPA DE EXPOSICIÓN A ANTRACICLINAS

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

**Cuadro 2.**

Dosis acumuladas para riesgo incrementado de cardiotoxicidad.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Cuadro 3.

Dosis de dexrazoxane con diferentes antraciclinas.

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

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

### Bibliografía

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

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

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