

Farmacoeconomía y cardioprotectores

Pharmacoeconomic and cardioprotectors

Amador Covarrubias Pinedo,^{1,2} Adriana Galaviz Muro,¹ Benjamín Gálvez Gálvez.^{1,2}

▷ RESUMEN

La farmacoeconomía es la ciencia que analiza los gastos generados por el uso de fármacos, no sólo el costo que generan sino de la utilidad clínica, la eficacia, la efectividad, la eficiencia y la seguridad. Durante la administración de quimioterapia se observan muchas complicaciones relacionadas con los medicamentos utilizados, la cardiotoxicidad es una de las complicaciones más alarmantes que ocasiona la muerte o daño cardíaco en pacientes que reciben quimioterapia. La cardioprotección parece ser efectiva en la prevención de complicaciones cardíacas con repercusiones clínicas graves, a pesar del alto costo para nuestro medio. Conforme se identifiquen los pacientes con mayor riesgo de daño cardíaco, la cardioprotección será mejor dirigida y se podrán optimizar recursos en beneficio de los pacientes. Diferentes autores señalan que la mortalidad por daño cardíaco varía de 3% a 6% y la afectación cardíaca clínica o subclínica puede variar de 20% a 50%. Sus manifestaciones son graves en un porcentaje elevado y la cardioprotección permite disminuir, significativamente, estos porcentajes. Hacen falta más estudios para tener conclusiones más precisas. Sin embargo, con los datos disponibles se puede calcular que la cardioprotección disminuye significativamente el daño producido por la quimioterapia permitiendo aumentar las dosis para manejar mejor la enfermedad.

▷ ABSTRACT

Pharmacoeconomics is the science that analyzes the expenses generated by drug use, not only the cost that these generate but of the clinical utility, the effectiveness, the efficiency and the security. During chemotherapy administration a great number of drug related complications develop. Cardiotoxicity is one of the most alarming complications, it causes death or cardiac damage in patients who receive chemotherapy. Cardioprotection seems to be effective in the prevention of these serious complications, in spite of being of a high cost for our means. In patients at increased risk of cardiac damage, cardioprotection shall be intended and these resources should be optimized. Different authors indicate that cardiac related mortality varies from 3% to 6% and that the clinical or sub-clinical heart toxicity can vary from 20% to 50%. Their manifestations are serious in a high percentage and the cardioprotection allows reducing, significantly, this percentage. There is need for more studies to make solid conclusions. Nevertheless, with the available data it can calculate that the cardioprotection significantly diminishes the damage produced by the chemotherapy and allows increasing the doses of chemotherapy for the best handling of the disease.

Key words: *cardioprotection, pharmacoeconomic, chemotherapy, Mexico*

1 Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca. Órgano Público Desconcentrado. 2 Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Amador Covarrubias Pinedo. Avenida Beethoven No. 5674. Colonia la Estancia, Zapopan, Jalisco, México. CP 45030. Teléfono 333 6 29 84 85 Fax 333 6 29 11 42 Correo electrónico: amadorc@hotmail.com

Palabras clave: cardioprotección, farmacoeconomía, quimioterapia, México

▷ INTRODUCCIÓN

La velocidad con la que se producen nuevos tratamientos farmacológicos y terapias para las diferentes enfermedades hace difícil su incorporación al arsenal terapéutico de los clínicos. El objetivo es proporcionar el mejor tratamiento disponible basado en evidencia científica de calidad, debido a que se enfrenta a información producida de forma continua. Se estima que un médico general promedio debería leer 19 artículos diarios para mantenerse actualizado. Un intento por resolver este problema justifica la existencia de guías clínicas, como elemento objetivo, pero de nuevo la cantidad de información disponible parece excesiva. Por ejemplo, en 2006, la American Heart Association–American College of Cardiology (AHA/ACC) publicó la Guía de tratamiento de enfermedad valvular. Esta guía consta de 180 páginas de texto condensado, tablas y figuras. ¿Cómo leerla, estudiarla y asimilarla, o incluso hallar la respuesta ante un paciente concreto y en el tiempo disponible en la consulta? Además, las guías tienen un inconveniente importante: sus conclusiones se derivan de amplios grupos de pacientes, por lo que deben aplicarse con cuidado en pacientes individuales. Es decir, se deben conocer, y de no seguirse sus recomendaciones, se deben justificar las razones en cada caso concreto.¹

La evaluación clínica de un fármaco y su posible interés terapéutico se basa en la comparación de sus efectos benéficos vs perjudiciales, de forma que el fármaco se utilizará si los primeros son suficientemente superiores para compensar la aparición de los segundos. Sin embargo, al lado de la evaluación clínica tradicional, a la hora de elegir un fármaco u otro, cada día resulta más importante considerar otro tipo de factores, como el costo.

Antes de definir qué es la farmacoeconomía, es necesario distinguir tres conceptos: eficacia, efectividad y eficiencia.

La eficacia refleja los beneficios del fármaco en condiciones ideales, que habitualmente tienen lugar en un estudio clínico, con pacientes seleccionados según criterios de inclusión y exclusión más o menos estrictos, con estrecha vigilancia, cumplimiento terapéutico riguroso, control de la evolución del paciente, mayor número de

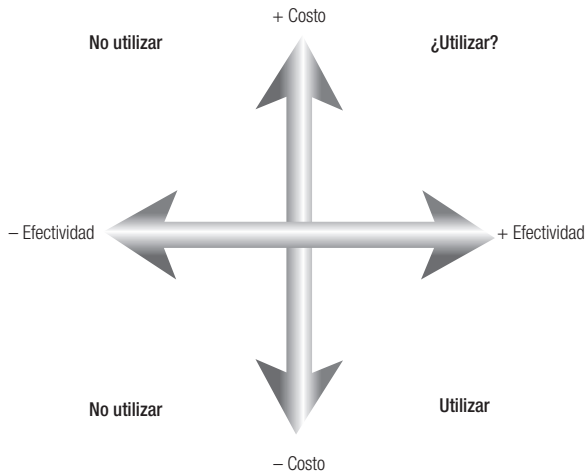
pruebas diagnósticas que en condiciones reales, entre otras. Cuando lo que se mide son los beneficios del fármaco al ser usado en la práctica clínica se habla de efectividad. Puesto que se trata del uso del medicamento en condiciones menos rigurosas que las del ensayo clínico, generalmente la efectividad es menor que la eficacia. Si además de tener en cuenta los resultados de la administración de un fármaco se consideran sus costos, se habla de eficiencia. Para la elección de un nuevo tratamiento deben evaluarse su costo y eficacia (**Gráfica 1**). Actualmente, en la cardioprotección que nos ocupa, se observa, en el cuadrante superior derecho de la gráfica, que es altamente costoso y efectivo.

La farmacoeconomía trata de determinar qué fármaco es más eficiente o, lo que es lo mismo, cuál produce mejores resultados para la salud según los recursos invertidos, una vez identificados, medidos y comparados los costos, riesgos y beneficios de los programas, servicios y terapias. Según la definición, y contrariamente a lo que podría suponerse, en una evaluación farmacoeconómica no se considera exclusivamente el costo de los fármacos comparados, sino que se trata de relacionar dichos costos con los efectos obtenidos, es decir, comparar su eficiencia. Así, dentro de la evaluación global de un medicamento podemos distinguir la evaluación clínica, basada en la eficacia-efectividad y seguridad, la evaluación farmacoeconómica, basada en eficiencia, donde además se incluyen los costos.

Cualquier método que aporte información sobre los costos o los efectos de un medicamento podrá utilizarse como base para realizar una evaluación farmacoeconómica. Se pueden obtener datos sobre eficacia y seguridad de un fármaco a través de ensayos clínicos, estudios epidemiológicos, bases de datos, revisiones bibliográficas, meta-análisis, opinión de expertos, etc. Algunos de estos métodos (por ejemplo, ensayos clínicos) pueden utilizarse para obtener información directa sobre los costos de un tratamiento, pero en otras ocasiones será necesario recurrir a suposiciones y construcción de modelos basados en datos indirectos, fundamentalmente opinión de expertos y datos bibliográficos. El ensayo clínico es considerado la mejor forma de obtener datos válidos acerca de la

Gráfica 1.

Comparación de efectividad y costos de tratamientos.



eficacia y seguridad de los fármacos; por ello, se considera a menudo como el método natural para realizar análisis económicos. En ese caso, la evaluación económica puede ser un objetivo secundario, ser el principal propósito del ensayo o basarse en datos de estudios ya publicados. Aunque la evaluación económica puede realizarse durante las fases I, II, III y IV de un ensayo clínico, es más apropiada durante las fases III y IV. Los resultados obtenidos en la fase III pueden servir para decidir la inclusión del fármaco dentro del sistema de reembolso, o para orientar su precio, y en la fase IV la información se obtendrá en condiciones reales.^{1,2,3}

En el caso de cardioprotección, conocer la magnitud del problema puede dar una idea más clara acerca de si los medios disponibles para mejorar el desarrollo del manejo antineoplásico de un paciente a través de un determinado cardioprotector es conveniente, farmacoeconómicamente hablando.

Las antraciclinas, usadas solas o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, son la base del tratamiento de diversos tipos de cáncer. Sin embargo, su utilidad clínica es limitada por la cardiotoxicidad. Las biopsias endomiocárdicas y la medición de la fracción de eyección ventricular izquierda han revelado anomalías cardíacas subclínicas, aun con dosis muy pequeñas. El daño cardíaco es irreversible y potencialmente progresivo con cada dosis subsecuente de antraciclinas. El

daño en la función cardíaca puede resultar en enfermedad clínicamente manifiesta, como insuficiencia cardíaca congestiva, la cual puede ocurrir en pacientes adultos en cualquier momento durante o después del tratamiento. El desarrollo de signos clínicos de insuficiencia cardíaca puede ser agudo, resultando en aumento de la morbilidad y mortalidad.

A la fecha, es imposible predecir cuáles pacientes están en riesgo de progresar a insuficiencia cardíaca congestiva clínica. Los análisis retrospectivos estiman que la incidencia general de insuficiencia cardíaca congestiva es de 3% a 5% a una dosis total acumulada de doxorubicina de 400 mg/m², aumentando de 7% a 26% a 550 mg/m² y arriba de 48% con 700 mg/m².

Puesto que el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva aumenta de manera importante al llegar a dosis acumulativa de 450-550 mg/m², este rango de dosis suele considerarse la dosis máxima acumulativa inocua para el tratamiento con doxorubicina (equivalente a dosis máxima acumulativa de epirrubicina de 900-1 100 mg/m²). Sin embargo, la insuficiencia cardíaca congestiva se ha reportado con dosis menores aun después de la primera dosis de doxorubicina, por lo que el concepto de dosis máxima inocua puede ser incorrecto.⁴ Además, existen otros factores predisponentes que incrementan el riesgo de padecer esta complicación con dosis menores: edad (niños y ancianos), enfermedades cardíacas asociadas (especialmente coronariopatías), insuficiencia hepática o renal, diabetes, obstrucción de vía biliar, irradiación mediastínica, tratamiento antracíclico previo, deficiencias nutricionales, forma de administración o combinación con otros fármacos oncológicos.⁵

En los niños tratados con citotóxicos existe una probabilidad mayor de trastorno miocítico, debido a la posible interferencia en el crecimiento de la célula cardíaca, que es grave entre más corta es la edad del infante y, sobre todo, de sexo femenino. Asimismo, los pacientes mayores de 65 años de edad, que padecen enfermedades cardíacas asociadas (miocardiopatías, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y, especialmente, coronariopatías), insuficiencia hepática o renal, diabetes, obstrucciones de vía biliar, irradiación mediastínica, tratamiento anterior con antraciclinas, forma de administración o combinación con otros fármacos oncológicos (ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, vincristina, entre otros), deficiencias nutricionales (hipovitaminosis), tendrían mayor susceptibilidad de producir deterioro miocárdico, aun con dosis menores a la habitual.⁵

Se han investigado muchas estrategias en un intento por minimizar la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, disminuyendo la dosis total acumulada, alterando

los esquemas de administración de antraciclinas, usando menos análogos cardiotoxicos y el desarrollo de sistemas de liberación liposomal.⁴

La miocardiopatía puede manifestarse inmediatamente después del suministro del fármaco y hasta 231 días después de la última dosis administrada. Sin embargo, en la literatura médica existen publicaciones acerca de la enfermedad cardíaca en supervivientes de padecimientos neoplásicos después de cinco años o más finalizada la quimioterapia.⁵

La mortalidad referida por diversas series va de 25% a 60%; destaca que pacientes con cuadro de insuficiencia cardíaca en las cuatro semanas posteriores a la terminación del tratamiento quimioterapéutico, la mortalidad es mayor.⁵

Generalmente, los pacientes que padecen esta miocardiopatía degenerativa pueden ser estabilizados hemodinámicamente con la implementación del tratamiento clásico para insuficiencia cardíaca: digitálicos, diuréticos y betabloqueadores. Pero existen casos en los cuales, liberados de los daños tumorales, la falla miocárdica es resistente a las medidas terapéuticas tradicionales, incluso puede llegarse a plantear el trasplante cardíaco.⁵

En la actualidad, el único medicamento con buena evidencia de efecto cardioprotector, tanto en el ámbito experimental como en el medio clínico, es dexrazoxane (ICRF-187).⁶

La coadministración de dexrazoxane (Cardioxane®, ICRF-187) con cada dosis de antraciclinas ha mostrado reducir significativamente la cardiotoxicidad en algunos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA).⁴

Dexrazoxane es un agente quelante capaz de difundirse al interior de los cardiocitos, se transforma en agente quelante activo, capaz de capturar iones férricos (Fe^{3+}), evita o reduce la formación de complejos antraciclina- Fe^{+3} en pacientes tratados con este tipo de agentes anti-neoplásicos. Por tanto, reduce la incidencia de cardiotoxicidad. El fármaco no previene otro tipo de toxicidades asociadas a las antraciclinas.

▷ EVALUACIÓN DE LA PROTECCIÓN CARDIACA

La eficacia y seguridad clínica del dexrazoxano han sido debidamente contrastada mediante diversos ECCA. En general, los criterios de eficacia clínica empleados en estos estudios se fundamentan en una definición de cardiotoxicidad consistente en la aparición de signos clínicos de insuficiencia cardíaca y en valores de fracción de eyección ventricular izquierda por debajo de 55%. Algunos ensayos utilizaron la variación de valores séricos de troponina T como parámetro subrogado o la dispersión de valores correspondientes al intervalo QT del electrocardiograma.

La mayor parte de los datos clínicos se obtuvieron a partir de pacientes tratados con antraciclinas con cáncer avanzado de mama, aunque se dispone de información de pacientes con otras formas de cáncer o, incluso, con otras indicaciones no neoplásicas: cáncer microcítico de pulmón, sarcoma de tejidos blandos y osteosarcoma, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda, otras neoplasias sanguíneas, y esclerosis múltiple, entre otras.

El conjunto de estudios clínicos actualmente disponibles totalizan cerca de dos mil pacientes, de los que aproximadamente la mitad se trataron con dexrazoxano. El fármaco se utilizó en pacientes en los que se indicaba por vez primera una antraciclina, y en los que las habían utilizado en ciclos anteriores; la dosis total de doxorubicina fue igual o superior a 300 mg/m².

En el estudio de Marty y colaboradores⁴ ocurrieron significativamente pocos eventos cardíacos en el grupo de dexrazoxane comparados con el grupo control ($p < 0.001$). Diez pacientes (13%, intervalo de confianza (IC) 95%: 6% a 22%) que recibieron dexrazoxane experimentaron un evento cardíaco vs 29 pacientes (39%, IC 95%: 28% a 51%) en el grupo control. Esto implicó reducción del riesgo relativo de 68%.

Significativamente pocos casos de insuficiencia cardíaca congestiva ocurrieron en el grupo de dexrazoxane ($p = 0.015$) y estos casos fueron menos agudos que los experimentados en el grupo control. Un paciente (1%, IC 95%: 0.032% a 7%) en el grupo de dexrazoxane tuvo insuficiencia cardíaca congestiva (grado 2 de la New York Heart Association, NYHA), contra ocho pacientes (11%, IC 95%: 5% a 20%) en el grupo control (uno grado 2 NYHA, tres grado 3 NYHA y cuatro grado 4 NYHA), con una reducción del riesgo relativo de 88%. Al momento de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva la dosis acumulativa de pacientes que habían recibido dexrazoxane del grupo de doxorubicina era de 346 mg/m² vs 255, 550, 600, 612 y 661 mg/m² de doxorubicina y 892, 1195 y 1 200 mg/m² epirubicina en el grupo control. Además, los pacientes del grupo de dexrazoxane tuvieron un tiempo de supervivencia libre de eventos cardíacos significativamente mayor [media, no alcanzada para dexrazoxane (intervalo 0.8–28 más meses) vs 7.1 meses (intervalo 1.3–13.4 más meses) para el control, $p = 0.004$] y recibieron dosis de antracíclicos acumulativas significativamente mayores, previas a la aparición de un evento cardíaco [media, no alcanzada para dexrazoxane (intervalo 294–936 más mg/m²) vs 833 mg/m² (intervalo 298–900 más mg/m²) para el grupo control, $p = 0.001$] comparado con los que sólo recibieron quimioterapia.

Los índices de respuesta general fueron similares en ambos grupos de tratamiento: 35% (IC 95%: 25% a 46%) para el grupo de dexrazoxane comparado con 35% (IC 95%: 25% a 47%) para el grupo control. No hubo diferencia significativa tanto en supervivencia libre de progresión o supervivencia general.

Este estudio confirma el efecto cardioprotector del dexrazoxane en un grupo de pacientes con daño cardíaco subclínico existente secundario a exposición previa de antracíclicos.

En el grupo de pacientes de alto riesgo, dexrazoxane disminuyó significativamente la incidencia de eventos cardíacos ($p < 0.001$), incluida insuficiencia cardíaca congestiva ($p < 0.05$). La adición de dexrazoxane mostró reducción aproximada de tres veces el riesgo de eventos cardíacos, mientras, el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva se redujo cerca de 90%. Este beneficio es comparable con la reducción general de 76% de decremento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva obtenida de un metanálisis reciente de varios ECCA, de pacientes tratados con doxorubicina o epirubicina donde el dexrazoxane se dio desde la primera dosis de antraciclina.

No sólo la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue significativamente menor en el grupo de dexrazoxane, sino que también fue menos grave respecto al grupo control. Si bien, un paciente que recibió dexrazoxane tuvo insuficiencia cardíaca congestiva, fue leve (NYHA grado 2) en comparación con la experimentada en los pacientes del grupo control.

Siete de ocho pacientes del grupo control tuvieron insuficiencia cardíaca congestiva grado 3 a 4 de gravedad según la NYHA. Previamente se han reportado resultados similares. Identificar cuáles pacientes tendrán insuficiencia cardíaca congestiva es difícil de predecir; en la práctica clínica esto ha conllevado a definir límites de dosis convencionales. Sin embargo, este estudio muestra claramente que la insuficiencia cardíaca congestiva sobreviene aun en pacientes que recibieron dosis de antracíclicos inferiores a los límites convencionales.

En los Estados Unidos de América, un análisis farmacoeconómico preeliminar indicó que el dexrazoxane es costo-efectivo: el costo del tratamiento con dexrazoxane por años de vida gastados fue menor (2 809 dólares por año de vida ganado) en comparación con las intervenciones médicas convencionales para salvar la vida (19 000 dólares por año-vida ganado). Lo que establece un ahorro de 17 000 dólares aproximadamente por años de vida, sin contar el aumento en la supervivencia y calidad de vida que, llevado a valor monetario, es difícil de estimar.

Este estudio también mostró que el dexrazoxane aumenta la inocuidad de la quimioterapia basada en antraciclina en pacientes previamente expuestos a éstas. Dexrazoxane puede soportar una terapia antracíclica óptima y facilita la administración de esquemas completos y retratamiento con terapia basada en antraciclina en pacientes con recaída.

En este estudio la adición de dexrazoxane no redujo la eficacia de las antraciclina; no hubo diferencias significativas en el índice de respuesta del tumor con un índice general de 35% observado en ambos grupos. Aunque la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general parecen a favor del grupo de dexrazoxane vs el grupo control, las diferencias no alcanzaron a ser estadísticamente significativas.

De los estudios clínicos, destaca el de Lipshultz, quien realizó un seguimiento medio de 2.7 años a un grupo de 206 niños con leucemia linfoblástica aguda tratados con 10 ciclos de doxorubicina (30 mg/m² cada tres semanas), la mitad de los cuales recibió, complementariamente, dexrazoxano en proporción 10:1 (300 mg/m²). La determinación sérica de troponina T cardíaca, como índice subrogado de cardiotoxicidad, mostró elevación de estos valores en 21.6% de los pacientes tratados con dexrazoxano, frente a 50% de los no tratados ($p < 0.001$). Las frecuencias comparadas de los que experimentaron grandes elevaciones fueron, respectivamente, de 10% y 32% ($p < 0.001$). La proporción de supervivencia libre de eventos entre, pacientes de ambos grupos, a los 2.5 años, fue idéntica (83%) ($p = 0.87$).⁷

Por su parte, Elbl realizó un estudio retrospectivo en el que incluyó 108 jóvenes (5-29 años de edad) que recibieron antraciclina para el tratamiento de neoplasias hematológicas. Sesenta y ocho pacientes recibieron, además, cardioprotección con dexrazoxano. El seguimiento clínico medio fue de siete años (2 a 20), lapso durante el cual se observó que ninguno de los pacientes que recibieron cardioprotección, mostró valores patológicos en la fracción de eyección, mientras que 10% de los no protegidos con dexrazoxano, sí lo mostraron.⁸

En conclusión, estos estudios confirman que el dexrazoxane es cardioprotector, no sólo cuando se suministra desde la primera dosis de antraciclina, sino también en pacientes con alto riesgo de toxicidad debido a tratamientos antracíclicos previos. Dexrazoxane permite la administración inocua de antraciclina sin afectar su eficacia, posibilitando a los oncólogos opciones terapéuticas más amplias y mejorar la calidad de vida de pacientes con cáncer.^{4,5}

Desafortunadamente debido a su potencial mielosupresivo y alto costo, el dexrazoxane está limitado

a pacientes selectos que estén recibiendo más de 300 mg/m² de doxorubicina (o su equivalente). En Europa se estima que sólo 6% a 7 % de pacientes que reciben antracíclicos son tratados con dexrazoxane⁶⁻¹⁷

▷ CONCLUSIONES

Los datos clínicos disponibles permiten concluir que el dexrazoxano es capaz de reducir de forma significativa la incidencia de insuficiencia cardiaca y otros eventos adversos cardíacos inducidos por los citostáticos antracíclicos en pacientes adultos con diferentes tipos de cáncer, independientemente de que su administración se suministre simultáneamente con el primer ciclo del régimen quimioterapéutico o luego de varios ciclos. En este sentido hay datos que confirman la eficacia cardioprotectora del dexrazoxane, incluso en pacientes que habían recibido dosis superiores previas a 300 mg/m² de doxorubicina. Incluso, este efecto es independiente de la existencia de antecedentes cardiovasculares previos.⁹⁻¹⁶

Aunque los datos clínicos disponibles en pacientes infantiles y juveniles son más limitados, la evidencia clínica reciente parece confirmar la utilidad cardioprotectora en este tipo de pacientes. Todo ello con un perfil toxicológico razonablemente benigno, a excepción de la mayor incidencia de leucopenia grave registrada, tal circunstancia no parece ensombrecer el potencial preventivo del dexrazoxano.⁹⁻¹⁶

El dexrazoxano es el único agente cardioprotector frente a la toxicidad de las antraciclina actualmente disponible. Lo anterior supone básicamente, dos cosas: que los pacientes soportan mejor la quimioterapia con este grupo de fármacos citotóxicos y que esto puede extender la utilidad de los mismos. Es bien sabido que la cardiotoxicidad ligada a la doxorubicina y daunorrubicina, algo menor con la epirubicina, son factores limitantes de su empleo en la práctica clínica.⁹⁻¹⁶

Está por demostrarse, clínicamente, que el dexrazoxano mejora la supervivencia media de los pacientes, al permitir el empleo de dosis más elevadas o mayor número de ciclos de quimioterapia en pacientes susceptibles de

mejorar con antraciclina. Por tanto, prevenir o al menos reducir la incidencia de insuficiencia cardiaca en este tipo de pacientes no es tarea fácil.

Bibliografía

1. Borrás P. Criterios económicos en la selección de nuevos tratamientos por el cardiólogo clínico. *Rev Esp Cardiol Supl* 2007;7:12C-20C.
2. Consultado en: http://sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2-11.pdf. 6 de enero de 2009.
3. Sacristán JA, Soto J, Reviriego J. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Galendeb Med Clin (Barc)* 1994;103:143-9.
4. Marty M, Espie MA, Llombart N, Monnier N, 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.
5. Pasca AJ, Pereiro G, Mansilla S, Lastiri H. Toxicidad miocárdica por antraciclina. *Rev Fed Arg Cardiol* 2000;29:319-25.
6. Sterba M, Popelova O, Simunek T, Mazurová Y, Potáková A, Adamcová M et al. Cardioprotective Effects of a Novel Iron Chelator, Pyridoxal 2-Chlorobenzoyl Hydrazone, in the Rabbit Model of Daunorubicin-Induced Cardiotoxicity. *JPET* 2006;319:1336-47.
7. 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.
8. Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I, Michalek J. Late anthracycline cardiotoxicity by dexrazoxane (ICRF-187) in pediatric patients: echocardiographic follow-up. *Support Care Cancer* 2006;14(2):128-36.
9. Bernitsas E, Wei W, Mikol DD. Suppression of mitoxantrone cardiotoxicity in multiple sclerosis patients by dexrazoxane. *Ann Neurol* 2006;59(1):206-9.
10. Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs* 2005;65(7):1005-24.
11. Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I, Blazek B, Michalek J. Long-term serial echocardiographic examination of late anthracycline cardiotoxicity and its prevention by dexrazoxane in paediatric patients. *Eur J Pediatr* 2005;164(11):678-84.
12. Galetta F, Franzoni F, Cervetti G, Cecconi N, Carpi A, Pettrini M et al. Effect of epirubicin-based chemotherapy and dexrazoxane supplementation on QT dispersion in non-Hodgkin lymphoma patients. *Biomed Pharmacother* 2005;59(10):541-4.
13. Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. *Semin Oncol* 2006;33(1):2-14.
14. Paiva MG, Petrilli AS, Moises VA, Macedo CR, Tanaka C, Campos O et al. Cardioprotective effect of dexrazoxane during treatment with doxorubicin: a study using low-dose dobutamine stress echocardiography. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(7):902-8.
15. Youssef G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5(4):233-43.
16. Xu X, Persson HL, Richardson DR. Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. *Mol Pharmacol* 2005;68(2):261-71.
17. 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):1-7.