



**Impacto del uso de Cardioprotectores en el
Tratamiento con Antraciclinas en Pacientes con
Cáncer en el Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca
2011-2012**

Tesis de Graduación Previa a la Obtención del
Título de Médico

Autora

Gabriela González Pozo

Director

Dr. Galo Duque Proaño

Asesora

Dra. María Elena Cazar

Cuenca, Ecuador

Agosto -2012

**Impacto del Uso de Cardioprotectores en el
Tratamiento con Antraciclinas en Pacientes con
Cáncer en el Hospital José Carrasco Arteaga,
Cuenca, 2011- 2012**

Gabriela González Pozo.

Universidad del Azuay

Facultad de Medicina

Código:41016

gabi_gonzalez_p@hotmail.com

Av. de las Américas y Arrayanes

098469559 – 072832413

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Juan Vintimilla Gárate por su aporte para la realización de este trabajo.

Índice

Agradecimientos	iii
Índice	iv
Resumen	5
Abstract	6
Introducción	7
Problema	9
Hipótesis	10
Objetivos	11
Objetivo Principal	11
Objetivos Secundarios.....	11
Justificación	12
Materiales y Métodos	13
Tipo de Estudio	13
Sujetos de Estudio.....	13
Mediciones, Test o Pruebas.....	15
Puntos de Finalización	16
Primarios.....	16
Secundarios.....	16
Análisis Estadístico	17
Resultados	18
Puntos de Finalización Primarios.....	18
Puntos de Finalización Secundarios.....	20
Discusión	22
Conclusión	25
Bibliografía	27

Resumen

Introducción: Las antraciclinas se encuentran entre los agentes quimioterapéuticos más efectivos en el tratamiento de numerosas neoplasiasⁱ. Desafortunadamente, su uso está limitado por su principal efecto adverso que es la cardiotoxicidadⁱⁱ. En un esfuerzo por prevenir este efecto adverso, diferentes agentes cardioprotectores han sido estudiados. Entre estos tenemos el Dexrazoxane, que ha demostrado reducir el riesgo de los daños asociados a las antraciclinasⁱⁱⁱ. El presente estudio pretende analizar si existe o no cardioprotección con el uso de dexrazoxane en los pacientes tratados con poliquimioterapia que incluya doxorubicina en el Hospital José Carrasco Arteaga.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio experimental, prospectivo, ciego simple, de grupos paralelos controlado con placebo, donde los participantes fueron asignados al azar. El grupo experimental recibió doxorubicina 50mg por m² de superficie corporal más dexrazoxane 500 mg por m² y el grupo control recibió doxorubicina 50 mg por m² de superficie corporal más placebo. Los dos grupos recibieron 6 ciclos de quimioterapia, aproximadamente cada 21 días.

Resultados: Se observó que ninguno de los pacientes del estudio, tanto los tratados con doxorubicina más placebo como los tratados con doxorubicina más dexrazoxane, mostraron criterios clínicos o subclínicos de Insuficiencia Cardíaca. Los resultados obtenidos muestran que todos los pacientes incluidos en el estudio presentan indicadores superiores a los límites clínicos que establecen insuficiencia cardíaca.

Conclusión: Los resultados del estudio muestran que no existe una cardioprotección estadísticamente significativa con el uso de dexrazoxane en los pacientes tratados con poliquimioterapia que incluya doxorubicina, por lo que se puede aceptar la hipótesis nula.

Palabras Clave: Antraciclinas, Doxorubicina, Dexrazoxane, Cardioprotección

Abstract

Background: Anthracyclines are among the most effective chemotherapeutic agents in the treatment of numerous malignancies, unfortunately its use is limited by its main adverse effect that is cardiotoxicity. In an effort to prevent this adverse effect different cardioprotective agents have been studied, among these we have the Dexrazoxane has been shown to reduce the risk of damage associated with anthracyclines. This study aims to analyze whether or not there is cardioprotection with the use of dexrazoxane in patients treated with combination chemotherapy that includes doxorubicin in the Hospital José Carrasco Arteaga.

Materials and Methods: We conducted an experimental study, prospective, single-blind, parallel group placebo-controlled study, where participants were randomized. The experimental group received doxorubicin 50 mg per m² body surface plus dexrazoxane 500 mg per m² and the control group received doxorubicin 50 mg per m² body surface plus placebo, both groups received 6 chemotherapy cycles approximately every 21 days.

Results: We observed that none of the patients in the study, both treated with doxorubicin plus placebo as those treated with doxorubicin plus dexrazoxane showed clinical or subclinical heart failure. The results shows that all patients included in the study presented indicators above the established limits for clinical heart failure.

Conclusion: The results of the study show that there is no statistically significant cardioprotection with the use of dexrazoxane in patients treated with combination chemotherapy that includes doxorubicin, so we can accept the null hypothesis.

Keywords: Anthracyclines, Doxorubicin, Dexrazoxane, Cardioprotection

Introducción

Las antraciclinas son un grupo de antibióticos altamente citotóxicos utilizados desde hace décadas (Singal and Iliskovic, 1998) como agentes antineoplásicos en una amplia variedad de tumores malignos, especialmente en leucemias, linfomas, cáncer de mama y otros tumores sólidos.^{iv}

Estas actúan sobre la cadena de ADN afectando su integridad e impidiendo su replicación normal. Esto lo logran por medio de diferentes mecanismos: se intercalan entre las parejas de bases de la doble hebra del ADN promoviendo la deformación de la cadena, causan cortes en el ADN formando radicales libres por reacción de la antraciclina con iones férricos (Fe^{3+}) y por ultimo tienen acción directa sobre la membrana celular.^v

A pesar del gran uso de las antraciclinas en varios protocolos de quimioterapia, su utilización está limitada por sus efectos tóxicos asociados, principalmente la cardiotoxicidad. El mecanismo de inducción de la cardiotoxicidad aún no es claro pero se reconocen algunos mecanismos básicos^{vi}:

- Las antraciclinas inhiben selectivamente la expresión genética del músculo cardíaco, debido que al intercalarse dentro del ADN, interactúan con una región localizada en las secciones regulatorias de la fibra cardíaca a nivel de las topoisomerasas. Estos cambios en la expresión génica podrían generar una apoptosis temprana en los miocitos ventriculares y ocasionar pérdida progresiva de miofibrillas de la musculatura cardíaca.
- La hipótesis más aceptada es la lesión por radicales libres, mediada por el calcio, alteraciones en la función adrenérgica, liberación de aminas vasoactivas, daño celular asociado a metabolitos de doxorubicina y producción de citocinas proinflamatorias. Estos radicales son muy reactivos y dañan directamente las membranas lipídicas celulares y organelos celulares. El miocardio es un tejido con capacidad limitada para evitar estos daños ocasionados por sus bajas concentraciones de catalasas.

- El equilibrio en el metabolismo del calcio es otro mecanismo potencial de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. La actividad oxidativa ocasionada por la liberación de radicales libres puede inducir una transición en la permeabilidad mitocondrial y alterar el transporte de calcio a nivel celular. Estos cambios conducen a lesión tisular de la fibra cardiaca, muerte celular y a insuficiencia en la contracción cardiaca.
- Otro mecanismo de cardiotoxicidad propuesto se debe a la afinidad que tiene la membrana interna de la mitocondria de las células del corazón para acumular cardiolipinas, que son fosfolípidos con actividad pro inflamatoria, que de esta forma pueden generar daño celular.

Estos efectos adversos cardiacos y las repercusiones en la calidad de los pacientes han hecho necesario valorar diversas líneas de investigación en relación con distintas estrategias de cardioprotección, entre estas tenemos el uso del dexrazoxane como fármaco cardioprotector.

El dexrazoxane es un agente quelante que es capaz de difundirse en el interior de los cardiocitos, transformándose en un agente quelante activo, su metabolito activo (ADR-925), es capaz de quelar iones férricos (Fe^{3+}), que evitan la formación de complejos antraciclina- Fe^{3+} , lo que reduce la incidencia de cardiotoxicidad.^{vii}

Su seguridad clínica y eficacia han sido evaluadas mediante diversos ensayos clínicos controlados aleatorizados.^{viii} La tolerancia del fármaco fue buena, y datos indican que el fármaco no aumenta la incidencia de la toxicidad de los regímenes quimioterapéuticos con antraciclinas^{ix}.

Problema

La cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas y sus repercusiones en la calidad de vida y el costo del tratamiento han hecho necesario valorar diversas líneas de investigación en relación con distintas estrategias de cardioprotección que pueden agruparse de la siguiente manera: a) sustitución de una antraciclina por un compuesto antracíclico distinto; b) modificar el tiempo de infusión del agente antracíclico y c) prescripción de fármacos cardioprotectores. Este trabajo se centra en el último grupo, mediante el cual se pretende observar los efectos del uso de dexrazoxane como agente cardioprotector, en pacientes con distintos tipos de cáncer, tratados con poliquimioterapia que incluya doxorubicina.

La meta ideal sería erradicar la cardiotoxicidad sin comprometer la potencia antitumoral de fármaco, ni causar otros efectos adversos y aunque por ahora no ha sido posible, se puede tratar de disminuir razonablemente la magnitud del riesgo. Es importante que en nuestra ciudad también se realicen investigaciones acerca de estrategias cardioprotectoras, ya que las antraciclinas son fármacos ampliamente utilizados.

Hipótesis

La hipótesis del presente estudio plantea que el dexrazoxane disminuye la cardiotoxicidad causada por el tratamiento con antraciclinas (doxorrubicina).

Objetivos

Objetivo Principal

Comparar la frecuencia de cardiotoxicidad en los pacientes con cáncer tratados con poliquimioterapia que incluya doxorubicina más dexrazoxane en comparación de los tratados únicamente con poliquimioterapia que incluya doxorubicina.

Objetivos Secundarios

- Identificar la presencia de cardiotoxicidad con el tratamiento con antraciclinas a través del monitoreo electrocardiográfico de 12 derivaciones, eco-cardiográfico modo M bidimensional doppler color de los pacientes con cáncer.
- Establecer el efecto cardioprotector del dexrazoxane en pacientes con cáncer tratados con antraciclinas.
- Analizar la presencia de datos de insuficiencia cardíaca subclínica y clínica en ambos grupos de pacientes.
- Identificar los efectos secundarios que se presentan en los pacientes de ambos grupos.

Justificación

Las antraciclinas son antineoplásicos ampliamente usados en el tratamiento de diversos tipos de cáncer en el Hospital José Carrasco Arteaga de Cuenca debido a sus efectos beneficiosos para la supresión del cáncer, pero como ya se mencionó anteriormente estos fármacos tienen efectos cardiotóxicos que requieren mayor atención y seguimiento.

Actualmente en esta institución no se utiliza conjuntamente con el tratamiento con antraciclinas ningún fármaco o medida cardioprotectora, debido a que aún existe discrepancia acerca de su beneficio en la disminución de los efectos adversos. Razón por la cual las pacientes pueden estar presentando complicaciones cardiacas que a futuro van a afectar su calidad de vida.

Por estas razones considero necesario realizar un estudio en nuestro medio para determinar si existe una disminución significativa de la incidencia de efectos adversos cardiacos en los pacientes con cáncer tratados con doxorubicina más dexrazoxane en comparación de los tratados únicamente con doxorubicina, que justifique en un futuro su uso rutinario en los pacientes.

Con este estudio se pretende brindar un tratamiento integral a los pacientes, con la intervención de un equipo multidisciplinario conformado por oncólogos y cardiólogos, en el que se trate de disminuir al máximo los efectos colaterales de la terapia, además de que en caso de existir cardiotoxicidad, esta se detecte oportunamente las primeras manifestaciones de disfunción ventricular, y así poder brindar un manejo adecuado al paciente.

Materiales y Métodos

Tipo de Estudio

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, ciego simple, de grupos paralelos controlado con placebo. Los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1. Los pacientes del grupo experimental recibieron poliquimioterapia que incluía doxorubicina 50 mg por m² de superficie corporal más dexrazoxane 500 mg por m² de superficie corporal, que se aplicó 30 minutos antes de la infusión de doxorubicina. El grupo control recibió poliquimioterapia que incluía doxorubicina 50 mg por m² de superficie corporal más placebo (bolo de Solución Salina Fisiológica o Lactato de Ringer.) 30 minutos antes. Los dos grupos recibieron 6 ciclos de quimioterapia aproximadamente cada 21 días.

El diseño usado fue Preprueba- Posprueba y Grupo control. La preprueba y la posprueba consistió en la realización de un Electrocardiograma superficial de 12 derivaciones y un Ecocardiograma modo M bidimensional doppler color. El tipo de muestra fue no probabilística.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital José Carrasco Arteaga, y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado previo al inicio de su tratamiento.

Sujetos de Estudio.

Los criterios de inclusión para ingresar al estudio fueron pacientes diagnosticados de Cáncer (Linfoma, Sarcoma, Cáncer de Mama, etc.) que sean tratados con poliquimioterapia que incluya doxorubicina 50 mg por m² de superficie corporal y que sean menores de 65 años.

Los criterios de exclusión fueron que el paciente presente: insuficiencia cardíaca congestiva diagnosticada según los criterios de Framingham, valvulopatías, miocardiopatías, pericarditis, fracción de eyección menor al 60%, pacientes que se

encuentren tomando medicación que altere la función cardiaca, pacientes mayores de 65 años. Los criterios para que el paciente tenga que ser retirado del estudio fueron que no cumpla adecuadamente o abandone el tratamiento.

El grupo de estudio estuvo constituido por 12 pacientes (7 hombres y 5 mujeres), con un promedio de edad de 55,7 años (56.6 para los hombres y 54.4 para las mujeres), con un desvío estándar de 7.8 años (8.7 para los hombres y 7 para las mujeres). El dexrazoxane fue utilizado en 2 hombres y 4 mujeres. Todos los pacientes tuvieron una fracción de eyección (FE) inicial mayor al 65%, con un promedio total de 68.75%. En el grupo doxorubicina más dexrazoxane el promedio de FE fue de 64.8% y en el grupo placebo fue de 72.6%. Ninguno de los pacientes presentó enfermedades cardiacas previas (insuficiencia cardiaca, valvulopatía, miocardiopatías, pericarditis, et.) ni tomaba fármacos que alteren la función cardiaca. Las características de los participantes al inicio del estudio se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los Pacientes del Estudio

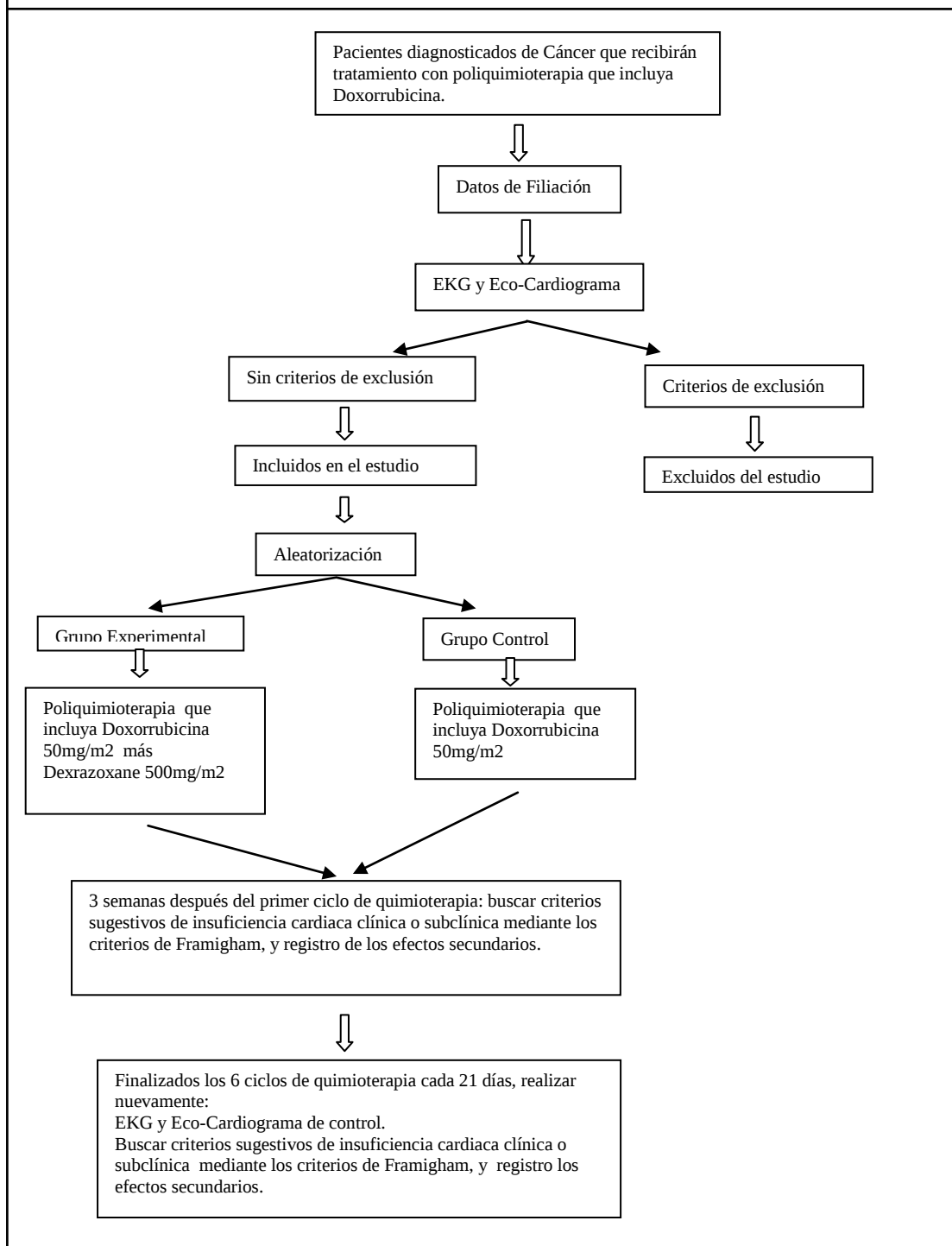
	Dexrazoxane	Placebo
Características	(N= 6)	(N= 6)
Edad - años	56.6	54.6
Sexo Femenino (%)	4 (66%)	5 (83%)
Sexo Masculino (%)	2 (33%)	1 (16%)
Raza o Grupo Étnico		
Blanca	0	0
Negra	0	0
Mestizo	6 (100%)	6(100%)
Indígena	0	0
Fracción de Eyección	64 (83%)	72(67%)
Enfermedades Cardiacas	0	0
Uso de medicamentos que alteren la función cardiaca	0	0

Mediciones, Test o Pruebas

La selección de los candidatos para el estudio inició el 1 de Febrero del 2011, se realizó aproximadamente un año de seguimiento a cada paciente y la recolección de la información finalizó en Abril del 2012.

El método utilizado para realizar el seguimiento de los pacientes se expone en la Figura 1.

Figura 1. Seguimiento de los pacientes



Puntos de Finalización

Primarios

El punto de finalización primario fue la presencia de datos que sugieran Insuficiencia Cardíaca, tanto clínicos (Criterios de Framingham: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 menores) como subclínicos (Ecocardiograma con Fracción de eyección menor a 50%) o la presencia de daño cardíaco (alteraciones en el EKG).

Para determinar la presencia de Insuficiencia Cardíaca (IC) se utilizaron tres parámetros de valoración: el primero consistió en medir la Fracción de Eyección (FE) del ventrículo izquierdo antes y después de los 6 ciclos de quimioterapia y analizar si existe una IC subclínica o si el porcentaje de disminución de la misma en los diferentes grupos control y experimental es o no significativa.

El segundo valoró la existencia de datos sugestivos de insuficiencia cardíaca clínica según los criterios de Framingham: disnea paroxística nocturna, ingurgitación yugular, estertores, edema agudo de pulmón, galope con tercer ruido, reflujo hepato-yugular, pérdida de peso > 4,5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento, edema de miembros inferiores, tos nocturna, disnea de esfuerzo, hepatomegalia, derrame pleural, taquicardia (FC > 120 lpm).

El tercero valoró si existieron cambios en el Electrocardiograma (EKG) causados por el uso de ladoxorrubicina en los diferentes grupos, principalmente: cambios en la onda ST, prolongación del QT o presencia de arritmias cardíacas.

Secundarios

Los puntos de finalización secundarios fueron los efectos adversos, tanto clínicos como de laboratorio, presentados por los pacientes en los dos grupos. Los efectos adversos a valorar fueron: presencia de flebitis superficial, fiebre, fatiga, reacción en el sitio de inyección, alopecia, náusea, vómito, diarrea, estomatitis/faringitis, disminución de la hemoglobina, disminución del VCM, disminución de los neutrófilos, disminución de las plaquetas, disminución del sodio, disminución del potasio, incremento del potasio, incremento aspartatoaminotransferasa (AST),

incremento alaninaaminotransferasa (ALT), incremento bilirrubina, incremento creatinina.

Análisis Estadístico

Para establecer si existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos en las pruebas de funcionamiento cardíaco practicadas a los pacientes sometidos a este estudio, se realizarán test estadísticos de comparación de medias, varianzas y proporciones. Se utilizará la prueba t de comparación de medias, la prueba F de comparación de varianzas y la prueba chi-cuadrado para establecer posibles asociaciones entre las variables incluidas en el estudio.

Resultados

Puntos de Finalización Primarios

En el primer resultado analizado se observó que ningún paciente del estudio, tanto los tratados con doxorubicina más placebo cuanto los tratados con doxorubicina mas dexrazoxane, mostraron criterios clínicos o subclínicos de Insuficiencia Cardíaca o daño cardíaco. Los resultados obtenidos muestran que todos los pacientes incluidos en el estudio presentan indicadores superiores a los límites clínicos que establecen insuficiencia cardíaca.

El primer parámetro valorado fue la presencia de insuficiencia cardíaca subclínica según la Fracción de Eyección, se observó que ninguno de los pacientes presentó una fracción de eyección menor a 50% que nos indique la presencia de una IC subclínica. La Tabla 2 muestra los valores de la FE antes y después del tratamiento quimioterapéutico en los dos grupos experimental y control. Como se observa en la Ilustración 1, en el grupo control existió una disminución de la media de la fracción de eyección de 12,5 y en el grupo experimental una disminución de la media de 4,16, sin embargo esta disminución no es significativa ($p > 0.05$ luego del tratamiento, $t: 1,119$).

Tabla 2. Fracción de Eyección antes y después del tratamiento quimioterapéutico

Uso de Dexrazoxane		FE. antes del tratamiento	FE. después del tratamiento
No	Media	72,67	60,17
	N	6	6
	Desv. típ.	4,967	9,304
	Mediana	72,50	60,50
Si	Media	64,83	60,67
	N	6	6
	Desv. típ.	4,355	8,017
	Mediana	65,00	61,50

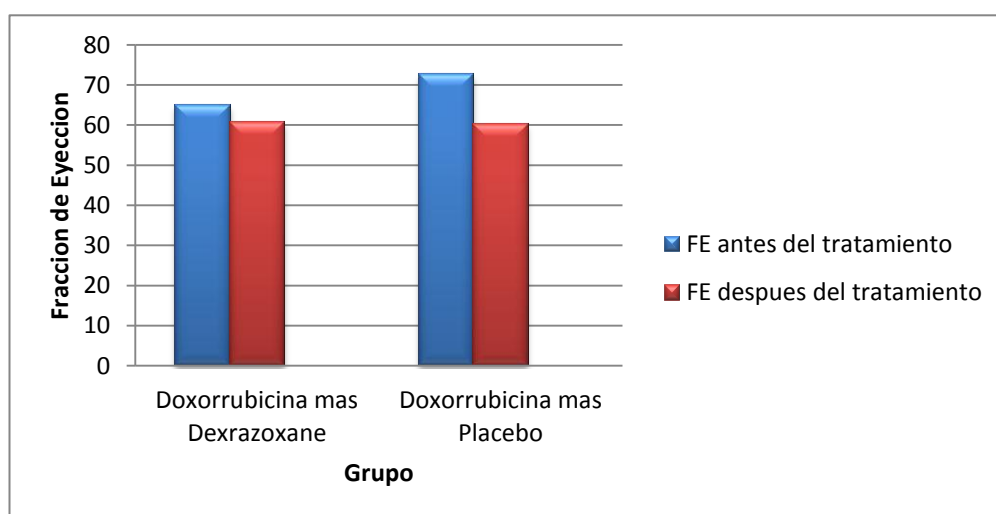


Ilustración 1. Fracción de Eyección antes y después del tratamiento quimioterapéutico

En el segundo parámetro valorado se analizó la existencia de Insuficiencia Cardíaca clínica según los criterios de Framingham. La Tabla 3 muestra los principales criterios encontrados en cada uno de los grupos. Se puede observar que ninguno de los pacientes, tanto en el grupo tratado con doxorubicina mas dexrazoxane cuanto en el tratado con doxorubicina más placebo, presentaron 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 menores que nos indiquen la posibilidad de una insuficiencia cardíaca clínica.

Tabla 3. Criterios de Framingham.

Criterios de Framingham	Doxorrubicina+Dexrazoxane (Número de Pacientes)	Doxorrubicina+ Placebo (Número de Pacientes)
Disnea Paroxística Nocturna	0	0
Ingurgitación Yugular	0	0
Estertores	0	0
Edema agudo de Pulmón	0	0
Galope con tercer ruido	0	0
Reflujo hepato – yugular	0	0
Pérdida de peso > 4,5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento	1	0
Edema de miembros inferiores	0	0
Tos Nocturna	0	1
Disnea de Esfuerzo	1	3
Hepatomegalia	0	0
Derrame Pleural	0	0
Taquicardia	0	0

En el tercer parámetro valorado fueron los cambios en el EKG. Se observó que en el grupo control un paciente presentó cambios en el complejo ST (infra desnivel), el resto de pacientes no presentó alteraciones. En el grupo experimental no existieron cambios en ninguno de los electrocardiogramas de los pacientes.

Puntos de Finalización Secundarios

La Tabla 4 y el la Ilustración 2 se muestran los efectos adversos presentados por los pacientes del grupo experimental y del grupo control. En el control los principales efectos adversos fueron: alopecia (100%), disnea de esfuerzo (50%), fatiga (66.7%), fiebre (33.3%) y en el grupo experimental los principales fueron: alopecia (100%), fatiga (66.7%), nausea (50%), disminución de la hemoglobina (33,3%). Sin embargo, ninguno de los efectos adversos se pudo relacionar con el uso del dexrazoxane debido a que la $p > 0.05$.

Tabla 4. Efectos Adversos

Signos y síntomas		Uso Dexrazoxane (n=12)				Total	%	p
		No (n = 6)	%	Si (n = 6)	%			
Flebitis superficial	No	5	83,3	4	66,7	9	75,0	NS
	Si	1	16,7	2	33,3	3	25,0	
Fiebre	No	4	66,7	6	100,0	10	83,3	NS
	Si	2	33,3	0	0,0	2	16,7	
Fatiga	No	2	33,3	2	33,3	4	33,3	NS
	Si	4	66,7	4	66,7	8	66,7	
Reacción en el lugar de la inyección	No	6	100,0	6	100,0	12	100,0	
Alopecia	Si	6	100,0	6	100,0	12	100,0	
Nausea	No	5	83,3	3	50,0	8	66,7	NS
	Si	1	16,7	3	50,0	4	33,3	
Vómitos	No	6	100,0	5	83,3	11	91,7	NS
	Si	0	0,0	1	16,7	1	8,3	
Diarrea	No	5	83,3	6	100,0	11	91,7	
	Si	1	16,7	0	0,0	1	8,3	
Disminución hemoglobina	No	6	100,0	4	66,7	10	83,3	NS
	Si	0	0,0	2	33,3	2	16,7	
Incremento alaninaaminotransferasa (ALT)	No	5	83,3	5	83,3	10	83,3	NS
	Si	1	16,7	1	16,7	2	16,7	
Pérdida de peso mayor a 4,5 kg en 5 días en respuesta al tratamiento	No	6	100,0	5	83,3	11	91,7	NS
	Si	0	0,0	1	16,7	1	8,3	
Tos Nocturna	No	5	83,3	6	100,0	11	91,7	NS
	Si	1	16,7	0	0,0	1	8,3	
Disnea de Esfuerzo	No	3	50,0	5	83,3	8	66,7	NS
	Si	3	50,0	1	16,7	4	33,3	

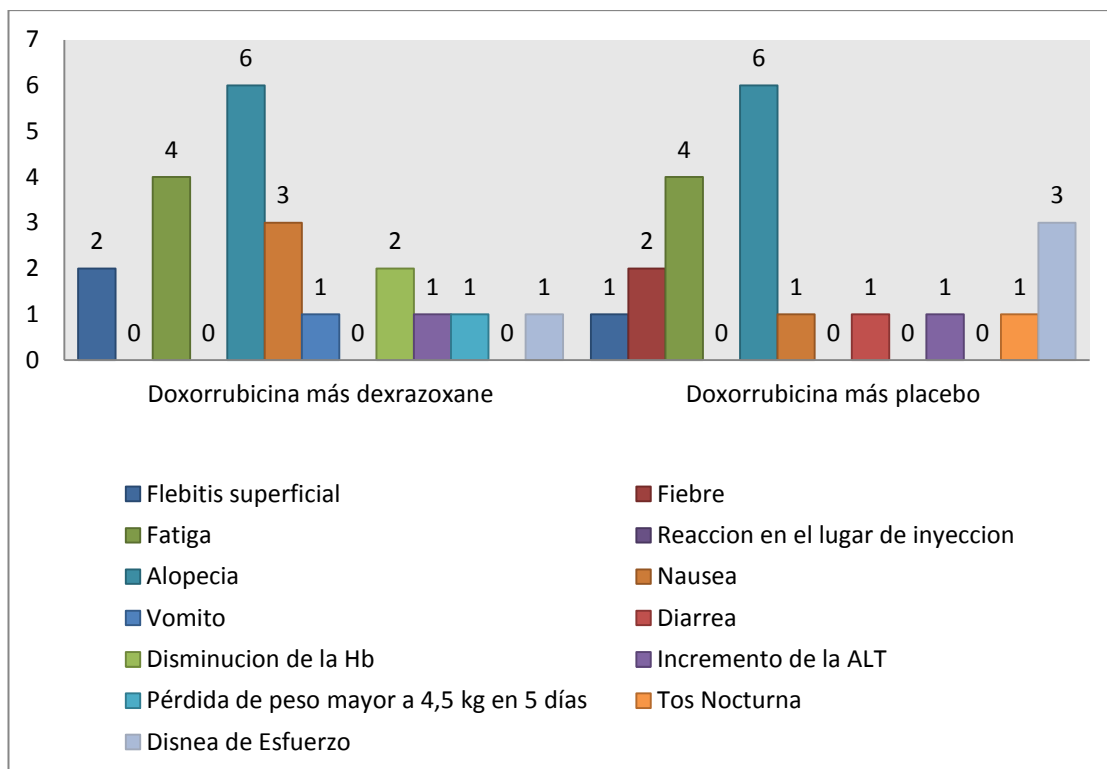


Ilustración 2. Efectos Adversos

Discusión

Los resultados del estudio muestran que no existe una cardioprotección estadísticamente significativa con el uso de dexrazoxane en los pacientes tratados con poliquimioterapia que incluya doxorubicina, por lo que se puede aceptar la hipótesis nula.

Ninguno de los paciente del estudio, tanto los tratados con doxorubicina más placebo cuanto los tratados con doxorubicina mas dexrazoxane, mostraron criterios clínicos o subclínicos de Insuficiencia Cardíaca o daño cardíaco. Los resultados obtenidos muestran que todos los pacientes incluidos en el estudio presentan indicadores superiores a los límites clínicos que establecen insuficiencia cardíaca.

En el grupo control la FE del ventrículo izquierdo al inicio del estudio tuvo una media de 72,67 (N: 6, Desv. típ.: 4,967, mediana: 72,50) y luego de 6 ciclos de tratamiento quimioterapéutico la media fue de 60,17 (N: 6, Desv. Tip.: 9,304, mediana: 60,5). El grupo experimental tuvo una FE del ventrículo izquierdo al inicio del estudio con una media de 64,83 (N: 6, Desv. típ.: 4,355, mediana: 65,00) y luego de 6 meses de tratamiento quimioterapéutico la media fue de 60,67 (N: 6, Desv. Tip.: 8,017, mediana: 61,50). Es decir que en el grupo control existió una disminución de la media de la FE de 12,5 y en el grupo experimental una disminución de la media de 4,16, sin embargo, esta disminución no es estadísticamente significativa ($p > 0.05$ luego del tratamiento, $t: 1,119$).

Dentro de los criterios de Framingham para Insuficiencia Cardíaca Clínica los principales síntomas encontrados en el grupo control fueron: disnea que se presentó en 3 pacientes (50%), y tos nocturna que se presentó en 1 paciente (16,6%). En el grupo experimental los principales criterios encontrados fueron: disnea en 1 paciente (16.6%) y pérdida de peso mayor a 4.5kg en 5 días en 1 paciente (16.6%). Sin embargo, ninguno de los pacientes presento 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 menores que nos indiquen la posibilidad de una insuficiencia cardíaca clínica.

Solo un paciente del grupo tratado con doxorubicina mas placebo presento cambios en el electrocardiograma, un infra desnivel de ST, que nos indique daño cardiaco secundario al uso de doxorubicina.

Los resultados obtenidos en este estudio no coinciden con muchos otros estudios encontrados en la literatura a nivel mundial, en los que si existe una cardioprotección significativa con el uso del dexrazoxane en los pacientes tratados con antraciclinas. En el meta-análisis desarrollado por Cochrane Database of Systematic Reviews en el 2011^x se analizaron 10 estudios clínicos aleatorizados: Galetta^{xi}, Lipshultz^{xii}, Lopez^{xiii}, Marty^{xiv}, Speyer^{xv}, Swain^{xvi}, Swain^{xvii}, Venturini^{xviii}, Wexler^{xix} y Schwartz^{xx}, estos incluyeron un número total de 1619 pacientes en los 10 estudios (799 en el grupo de tratamiento con Dexrazoxane y 820 en el grupo de control). En ocho estudios el grupo de control no recibió ninguna intervención cardioprotectora (n=535) y en dos estudios (Swain, Swain) el grupo de control recibió Placebo (n=285). Seis estudios incluían pacientes adultos (Galetta, Marty, Speyer, Swain, Swain, Venturini). Tres estudios incluyeron adultos y niños (Lopez, Schwartz, Wexler). Y un estudio incluyó solamente niños (Lipshultz).

En nueve estudios los pacientes presentaban tumores sólidos y cáncer de mama avanzado en su mayoría. Un estudio incluyó pacientes con diagnóstico de leucemia (Lipshultz). En cinco estudios los pacientes fueron tratados con Doxorubicina (Lipshultz, Speyer, Swain, Swain, Wexler), en cuatro con Epirubicina (Galetta, Lopez, Schwartz, Venturin) y en un estudio los pacientes recibieron Doxorubicina o Epirubicina (Marty).

Los estudios mostraron que dexrazoxane previene el daño cardiaco provocado por las antraciclinas, ya que los pacientes tratados con este fármaco tuvieron cerca de un tercio menos de riesgo de insuficiencia cardíaca, comparados con aquellos pacientes que no recibieron dexrazoxane. Existe un beneficio clínico estadísticamente significativo a favor de dexrazoxane en relación a la ocurrencia de insuficiencia cardiaca (tasa de riesgo/RR 0.29 IC 95%, 0.20 a 0.41). Además se vio que el medicamento ha sido generalmente bien tolerado, con un perfil de tolerabilidad similar al del placebo a excepción de una mayor incidencia de leucopenia (78% en comparación con 68%; $p < 0.01$).

El presente estudio tiene varias debilidades, las cuales serían importantes considerar para la realización de investigaciones futuras, entre las más relevantes podemos mencionar: a) al haber sido un estudio ciego simple, existe el riesgo de posibles sesgos; b) la muestra limitada de pacientes da mayores posibilidades de que los resultados puedan ser producto del azar y no sean reproducibles en la población, por lo que se debería ampliar el tamaño de la muestra; c) sería conveniente realizar un estudio de mayor tiempo de duración en el que exista mayor posibilidad de que se manifiesten los efectos adversos relacionados con el uso de la doxorubicina y por último; d) ya que la elaboración de estudios experimentales implica gran cantidad de tiempo y recursos, sería recomendable que el estudio se realice con más de un investigador.

Si bien el estudio realizado no fue concluyente, sería interesante continuar con esta investigación, superando las debilidades ya mencionadas, para así lograr corroborar en nuestro medio los resultados obtenidos en investigaciones a nivel mundial y analizar si el dexrazoxane tiene o no un efecto cardioprotector estadísticamente significativo para así a futuro, de ser positivos los resultados, poder incorporar al esquema quimioterapéutico que incluya antraciclinas el uso del dexrazoxane como fármaco cardioprotector y brindara los pacientes con cáncer un tratamiento multidisciplinario, en el que se tomen en cuenta los efectos adversos y así obtengan una mejor calidad de vida del paciente.

Conclusión

La doxorubicina es un fármacocitotóxico ampliamente usado en oncología. Sin embargo, su utilidad está limitada debido a su principal efecto adverso que es la cardiotoxicidad. Este daño cardíaco es irreversible y potencialmente progresivo con cada dosis subsiguiente de las antraciclinas. Por estos efectos, los pacientes que pueden beneficiarse de la administración continua del fármaco deben retirarse de la terapia y cambiar a un agente alternativo que puede ser menos efectivo.

La cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas y sus repercusiones en la calidad de vida y el costo del tratamiento han hecho necesario valorar diversas líneas de investigación en relación con distintas estrategias de cardioprotección. Una de estas es la utilización de fármacos protectores como el dexrazoxane.

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, ciego simple, de grupos paralelos controlado con placebo, con el propósito de determinar si existe una disminución de la incidencia de efectos adversos cardiacos en los pacientes con cáncer tratados con doxorubicina más dexrazoxane, en comparación de los tratados únicamente con doxorubicina, que justifique en un futuro su uso rutinario en los pacientes.

Los resultados del estudio muestran que no existe una cardioprotección estadísticamente significativa con el uso de dexrazoxane en los pacientes tratados con poliquimioterapia que incluya doxorubicina. Ninguno de los pacientes del estudio, tanto del grupo experimental cuanto del grupo placebo, presento criterios clínicos o subclínicos de insuficiencia cardiaca.

En el grupo placebo existió una disminución de la media de la fracción de eyección de 12,5 y en el grupo tratado con dexrazoxane la disminución de la media fue menor de 4,16, sin embargo esta disminución no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$ luego del tratamiento, $t: 1,119$).

En varios estudios realizados en otros países se ha visto que existe un beneficio clínicoestadísticamente significativo a favor de Dexrazoxane con una disminución de

un tercio del riesgo de insuficiencia cardíaca (tasa de riesgo/RR 0.29 IC 95%, 0.20 a 0.41).

Aunque en el presente estudio no se haya podido demostrar la cardioprotección dada por el dexrazoxane, considero importante continuar con la investigación, captando una muestra de mayor tamaño y realizando un seguimiento más prolongado de los pacientes, para de esta manera tratar de dar a los pacientes diagnosticados de cáncer que necesiten tratamiento con antraciclinas una mejor calidad de vida a futuro.

Bibliografía

-
- ⁱAwan. P, Iliskovic. N. Doxorubicin Induced Cardiomyopathy. The New England Journal of Medicine. NEJM, 2008;339: 900-904
- ⁱⁱSwain.S, Whaley. F, Ewer. M. Congestive Heart Failure in Patients Treated with Doxorubicin. American Cancer Society, 2003; 97: 2869-2879
- ⁱⁱⁱLipshultz. S, Rifai. N, Dalton. V, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin- with acute lymphoblastic leukemia.The New England Journal of Medicine.NEJM.2004;351:145-153.
- ^{iv}Smith. L, Cornelius. V, Plummer. C, Levitt. G, Verrill. M, Canney. P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMC cancer.2010; 10: 337.
- ^v Barry. E, Lipshultz. E,Sallan. S. Anthracycline-induced CardiotoxicityNatural History, Risk Factors and Prevention. American Society of Clinical Oncology. 2008; 15: 448-453
- ^{vi}Gianni.L, Herman. E, Lipshultz. S, Minotti.G, Sarvazyan. N, Sawyer .D. Anthracyclinecardiotoxicity: From bench to bedside. J Clinical Oncol 2008;321: 245-300.
- ^{vii}Marty. M, Espie. M, Llombart. A,Monnier. A, Rapoport. L. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane_) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. European Society for Medical Oncology.2006; 17: 614–622.
- ^{viii}Van Dalen.E, Caron. H, Dickinson. H, Kremer. L, Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines (Review).The Cochrane Library. 2011;6: 1-68
- ^{ix}Escudero. P, Martínez. R, Silva. A, Uribe. Guías para la prevención de la cardiotoxicidad en oncología y hematología. Sociedad Mexicana de Oncologia. 2009;8:1-90
- ^xVan Dalen.E, Caron. H, Dickinson. H, Kremer. L, Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines (Review).The Cochrane Library.2011;6: 1-68

-
- ^{xi}Galetta. F, Franzoni. F, Cervetti. G, Cecconi. N, Carpi. A, Petrini. M, et al. Effect of epirubicin-based chemotherapy and dexrazoxane supplementation on QT dispersion in non-Hodgkin lymphoma patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2005;59:541–4.
- ^{xii}Lipshultz. S, Rifai. N, Dalton. V, Levy. D, Silverman. L, Lipsitz. S, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine* 2004;351:145–53.
- ^{xiii} 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 advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16:86–92.
- ^{xiv}Marty. M, Espie. M, Llombart. A, Monnier.A, Rapoport. B, Stahalova. V. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Annals of Oncology* 2006;17:614–22.
- ^{xv} Speyer. J, Green, Zeleniuche. A, Wernz.J,Rey .M, Sanger. J, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1992;10:117–27.
- ^{xvi} Swain .S, Whaley. F, Gerber.M, Weisberg. S, York. M, Spicer. D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15:1318–32.
- ^{xvii}Swain.S, Whaley. F, Gerber. M, Weisberg. S, York.M, Spicer. D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15:1318–32.
- ^{xviii}Venturini .M, Michelotti.A, Del Mastro.L, Gallo. L, Carnino.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. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:3112–20.
- ^{xix}Wexler. L, Andrich. M, Venzon. D, Berg. S, Weaver-McClure.L, Chen. C, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:362–72.
- ^{xx} Schwartz. C, Constine. L, Villaluna. D, London. W, Hutchison. R, Sposto. R, et al. A risk-adapted, responsebased approach using ABVE-PC for children and

adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of
P9425. Blood 2009;114 :2051- 2068.