

Trabajo Fin de Grado

CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR DOXORRUBICINA. PREVENCIÓN Y POSIBILIDADES FUTURAS

Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. Prevention and Future Prospects

Autor:

Paula Martínez Ugued

Director/es:

Laura Paz Artigas y Jesús Ciriza Astrain

Departamento de Anatomía e Histología Humanas

Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

Curso Académico 2024/2025



Universidad Zaragoza



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

ÍNDICE

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	2
2. ABSTRACT	3
3. ABREVIATURAS	4
4. MATERIAL Y MÉTODOS	5
5. INTRODUCCIÓN	7
6. OBJETIVOS	9
7. DOXORRUBICINA: CARACTERÍSTICAS, MECANISMO DE ACCIÓN Y APLICACIÓN CLÍNICA	10
7.1. HISTORIA Y USO DE LA DOXORRUBICINA	10
7.2. COMPOSICIÓN QUÍMICA, MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA	11
7.3. USO CLÍNICO E INDICACIONES	14
8. CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA AL USO DE DOXORRUBICINA	17
8.1. MECANISMO DE TOXICIDAD	17
8.2. CONSECUENCIAS DE LA CARDIOTOXICIDAD	22
8.3. FACTORES DE RIESGO	24
8.4. DETECCIÓN Y MONITORIZACIÓN	27
9. PREVENCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD	31
9.1. INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS	32
9.2. DOXORRUBICINA LIPOSOMAL	34
9.3. DEXRAZOXANO	35
9.4. OTROS FÁRMACOS CARDIOPROTECTORES	36
10. AVANCES FUTUROS EN INVESTIGACIÓN	38
11. CONCLUSIONES	41
12. BIBLIOGRAFÍA	43

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

La doxorrubicina (DOX) es un agente de quimioterapia del grupo de las antraciclinas utilizado en numerosos tipos de cáncer cuyo uso se está viendo limitado por su cardiotoxicidad. Por eso tiene especial importancia la detección de factores de riesgo en pacientes sometidos al tratamiento con DOX y el diagnóstico precoz de la cardiotoxicidad.

La cardiotoxicidad inducida por DOX se produce por varios mecanismos entre los que se incluyen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), principalmente al inhibir la topoisomerasa II. Otros mecanismos de toxicidad son el daño a la mitocondria, el acúmulo de metabolitos tóxicos, los mediadores inflamatorios y las alteraciones sarcoméricas. Puede presentarse de forma aguda, subaguda o crónica en forma de arritmias, insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular o miocardiopatía dilatada entre otras. La aparición del daño está relacionada con algunos factores de riesgo predisponentes, siendo la dosis acumulada el más importante, aunque también influyen otros como la edad, sexo, radiación previa, etc.

En su detección se emplean biomarcadores como la troponina o el Péptido natriurético tipo B y pruebas de imagen como la ecocardiografía. La importancia del diagnóstico precoz ha hecho que se estén utilizando otros métodos más precisos como el strain longitudinal global.

En relación con la prevención, actualmente el único fármaco que parece tener algún efecto en la prevención de la cardiotoxicidad por DOX es el dexrazoxano, un quelante del hierro que impide la formación de ROS. Por otro lado, existen otras técnicas usadas en la prevención como el uso de doxorrubicina liposomal, fármacos cardioprotectores y un control estricto de los factores de riesgo.

En la actualidad, las líneas de investigación se basan en el desarrollo de nuevas pruebas de imagen que detecten cambios asintomáticos en el miocardio y tratamientos como el trasplante de mitocondrias o los microARN.

Palabras clave: Doxorrubicina, cardiotoxicidad, estrés oxidativo, cardiopatía, diagnóstico precoz, dexrazoxano

2. ABSTRACT

Doxorubicin (DOX) is a chemotherapeutic agent from the anthracycline group used in numerous types of cancer, whose use is being limited due to its cardiotoxicity. Therefore, it is especially important to identify risk factors in patients undergoing treatment with DOX and the early diagnosis of cardiotoxicity.

DOX-induced cardiotoxicity occurs through several mechanisms like the production of reactive oxygen species (ROS), mainly by inhibiting topoisomerase II. Other mechanisms of toxicity include mitochondrial damage, accumulation of toxic metabolites, inflammatory mediators and sarcomeric alterations. It can be presented like acute, subacute or chronic damage as arrhythmias, heart failure, ventricular dysfunction or dilated cardiomyopathy, among others. The appearance of damage is related to several predisposing risk factors, the most important one is the cumulative dose, although other factors such as age, sex, previous radiation, etc., also affect.

Detection involves biomarkers like troponin or B-type natriuretic peptide and imaging techniques such as echocardiography. However, the importance of early diagnosis in preventing and treating cardiotoxicity has led to the use of more precise methods like the global longitudinal strain.

In relation with prevention, currently the only drug that appears to have some effect in preventing cardiotoxicity is dexrazoxane, an iron chelator that prevents the formation of ROS. In addition, there are other techniques used in prevention including liposomal doxorubicin, cardioprotective drugs like beta-blockers and a strict control of risk factors.

Current lines of research are based on the development of new imaging tests to detect asymptomatic changes in the myocardium and treatments such as mitochondria transplantation or microRNAs.

Key words: Doxorubicin, cardiotoxicity, oxidative stress, heart disease, early diagnosis, dexrazoxane.

3. ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico	NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
ARA II: Antagonista de receptores de angiotensina II	NOS: Óxido nítrico sintasa
DOX: Doxorrubicina	PEG: Polietilenglicol
ECG: Electrocardiograma	ProBNP: Péptido natriurético tipo B
ECO: Ecocardiograma	RARG: receptor de ácido retinoico- γ
FE: Fracción de eyección	RM: Resonancia magnética
FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	ROS: Especies reactivas de oxígeno
FRCV: Factores de riesgo cardiovascular	SGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2
GSTM: Glutation S-transferasas	SLG: Strain longitudinal global
HTA: Hipertensión arterial	SNP: Polimorfismo de nucleótido único
IC: Insuficiencia Cardíaca	TC: Tomografía computarizada.
IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina	TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa
MAPK: Proteína cinasa activada por mitógenos	VI: Ventrículo izquierdo

4. MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible hasta la fecha sobre la cardiotoxicidad inducida por Doxorrubicina, su mecanismo de toxicidad, técnicas de diagnóstico eficaces y tratamientos disponibles en la actualidad. Para ello, se ha hecho una búsqueda de información en diferentes bases de datos como PubMed, Scopus, Science Direct o Google académico entre otras. Adicionalmente, se ha consultado un libro sobre farmacología “Farmacología Humana” y el Vademécum 2024.

Esta revisión se realizó desde octubre de 2024 hasta febrero de 2025. En primer lugar, se realizó la elección de los criterios de selección y búsqueda, después se llevó a cabo una clasificación de la información obtenida con una posterior lectura y síntesis de los aspectos más importantes para el trabajo. Por último, con el fin de poder organizar adecuadamente la bibliografía obtenida se ha utilizado el gestor de referencias bibliográficas Zotero para guardar y referenciar todas las citas correctamente.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none">- Formato: “Free full text”-Archivos publicados entre 2009 y 2024-Tipo de estudio: Ensayos clínicos, Metaanálisis, revisión sistemática.-Escritos en inglés y español	<ul style="list-style-type: none">- Formato: solo disponible abstract- Artículos publicados antes de 2009

Los términos MeSH (Medical Subject Headings) utilizados han sido: Doxorubicin, Cardiotoxicity, Pediatrics, CardioOncology, Prevention y Dexrazoxano.

BASE DE DATOS	BÚSQUEDA	RESULTADOS	ELEGIDOS
PubMed	Doxorubicin AND cardiotoxicity	92	8
PubMed	Doxorubicin AND pediatrics	6	2
Scopus	CardioOncology	257	5
Science direct	Doxorrubicina	28	2
Google académico	Dexrazoxano	897	3

5. INTRODUCCIÓN

La cardiotoxicidad se define como el daño causado por algunos compuestos, medicamentos o tratamientos sobre el sistema cardiovascular, ya sea al músculo cardíaco o estructuras asociadas, causando su disfunción. En esta revisión se van a abordar un conjunto de enfermedades cardiovasculares derivadas de tratamientos oncológicos.

El creciente número de pacientes oncológicos que superan la enfermedad ha permitido revelar en múltiples estudios cada vez más toxicidades, tanto agudas como tardías, derivadas de los tratamientos a los que se someten. Este problema repercute directamente sobre su calidad de vida y mortalidad y limitan sus opciones terapéuticas. Por ejemplo, estudios realizados a supervivientes oncológicos jóvenes en Estados Unidos destacaron que, la aparición de alguna condición crónica de salud en estos pacientes 30 años tras el diagnóstico era del 73%, con una incidencia acumulada de procesos graves, incapacitantes o potencialmente mortales del 42%¹. Además, la tasa de mortalidad por otras causas distintas a recidivas era mayor que la de recurrencia de enfermedad (segundas neoplasias, enfermedades cardíacas, pulmonares, etc.). Por todo esto, es importante el estudio de los efectos secundarios de tratamientos tan agresivos como los antineoplásicos a la hora de elegir el adecuado para cada paciente según sus condiciones y enfermedad.

Uno de estos efectos secundarios más importantes es la cardiotoxicidad, en especial en pacientes pediátricos en los cuales se sabe que el sistema cardiovascular, que está en desarrollo, es especialmente vulnerable. Este fenómeno está siendo cada vez más estudiado por su implicación directa en la salud y calidad de vida de los pacientes, de tal forma que, evaluar el perfil de seguridad cardiovascular se ha convertido en un requisito indispensable al desarrollar nuevos medicamentos. El análisis de distintas pruebas y marcadores de cardiotoxicidad forman parte de los estudios preclínicos y clínicos que determinan la seguridad de un fármaco para su comercialización.

La identificación, comprensión y tratamiento de la cardiotoxicidad inducida es, por tanto, crucial para el desarrollo de terapias cada vez más seguras y eficaces.

La gran mayoría de tratamientos oncológicos tienen como efecto secundario, entre otros, cierto daño al miocardio. Dentro de estos tratamientos, es de especial importancia el papel de la doxorrubicina (DOX), ya que tal y como se abordará en los siguientes capítulos, es de los fármacos más utilizados en las terapias oncológicas, aun siendo de los que más cardiotoxicidad ha demostrado. Tanto la DOX como, en menor medida, otras antraciclinas están asociadas con efectos cardiotóxicos tales como, la insuficiencia cardíaca (IC) (Figura 1), la cual sigue siendo una amenaza para la vida, y otros trastornos asociados a eventos cardíacos mayores.

Es especialmente importante el estudio de esta toxicidad en niños ya que, de otra forma, tras un tratamiento exitoso contra el cáncer, tendrían una larga expectativa de vida. La detección precoz de estos efectos nos permite poder ajustar las dosis de fármaco o implementar tratamientos preventivos o alternativos que minimicen el daño sin comprometer su efectividad contra el cáncer.

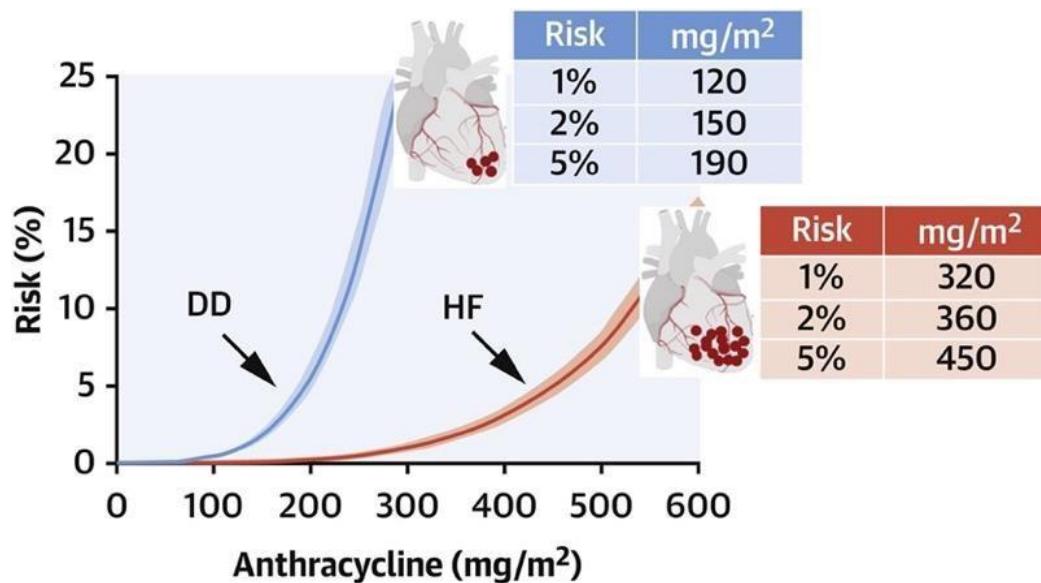


Figura 1. Relación entre la dosis de antraciclinas y riesgo de desarrollar disfunción diastólica (DD) y fallo cardíaco (HF)²

En conclusión, el estudio de la toxicidad cardiovascular es fundamental en la investigación y su relevancia está creciendo a medida que aumenta la esperanza de vida y los tratamientos de larga duración. La importancia de este estudio precoz radica en que, el inicio de esta toxicidad suele darse de manera

asintomática pero identificable mediante pruebas, por lo que se debe intentar identificar y prevenir desde el inicio del tratamiento oncológico. Para ello, es necesario comprender bien los mecanismos por los que un medicamento afecta el corazón, para desarrollar estrategias que eviten ese daño y así mejorar la calidad de vida y supervivencia de nuestros pacientes.

6. OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es analizar y sintetizar la evidencia científica más reciente disponible sobre los mecanismos, manifestaciones clínicas y estrategias de manejo y prevención de la cardiotoxicidad inducida por el uso de doxorrubicina.

En concreto se busca:

1. Identificar los principales mecanismos fisiopatológicos que participan en dicha toxicidad sobre el miocardio.
2. Realizar una revisión sistemática sobre todas las manifestaciones clínicas conocidas hasta la actualidad según si son agudas, crónicas o tardías y su impacto a largo plazo.
3. Estudiar los posibles factores de riesgo tanto ambientales como genéticos o farmacológicos.
4. Revisar las estrategias de prevención y el tratamiento de estas patologías, así como evaluar los avances en investigación en curso.

7. DOXORRUBICINA: CARACTERÍSTICAS, MECANISMO DE ACCIÓN Y APLICACIÓN CLÍNICA

7.1. HISTORIA Y USO DE LA DOXORRUBICINA

La doxorrubicina es un antibiótico antitumoral muy utilizado en distintas terapias contra el cáncer. Pertenece a la familia de las antraciclinas. Este tipo de antibióticos antitumorales fueron aislados a partir de bacterias del género *Streptomyces* en la década de los 50. Unos años más tarde, en 1960, investigadores italianos comenzaron a estudiar distintas cepas de esta bacteria. En concreto, en 1963 aislaron un compuesto natural de color rojo a partir de la cepa *Streptomyces peucetius* con acción antitumoral para el tratamiento de leucemias, al que denominaron **daunorrubicina**³(Figura 2). Con el tiempo, distintos estudios demostraron que este fármaco generaba gran toxicidad gastrointestinal, dermatológica y sobre todo cardíaca; lo que obligó a la búsqueda de análogos con menor toxicidad^{3,4}.

En 1969, otro grupo de investigación italiano identificó una cepa mutante de *Streptomyces peucetius* (*S. peucetius caesius*) que generaba una molécula derivada de la daunorrubicina con un efecto muy similar, pero con diferencias estructurales, al que se llamó **doxorrubicina**. Este compuesto presentaba una hidroxilación en el carbono 14 de la daunorrubicina³, tenía igualmente propiedades antitumorales, pero con un perfil de actividad más amplio y menor toxicidad. En 1974 fue aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) para su uso en pacientes con cáncer. Esto supuso un cambio significativo en el tratamiento de muchos tipos de cáncer mejorando las tasas de supervivencia. No obstante, a pesar de sus beneficios este fármaco también presenta ciertos efectos adversos que hacen que actualmente se siga en investigación para mejorar su perfil de seguridad.

7.2. COMPOSICIÓN QUÍMICA, MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

La doxorrubicina pertenece al grupo farmacológico de las antraciclinas clase I no selectivas. Es un antibiótico citostático formado por un compuesto tetracíclico, cromóforo, que se une mediante un enlace glucosídico a un aminoazúcar llamado daunosamina. Esta estructura le confiere un distintivo color rojo y le permite intercalarse en el ácido desoxirribonucleico (ADN) y actuar sobre las células tumorales. Con el tiempo se han obtenido otros derivados de estructura similar, pero con distinto espectro antitumoral y niveles de citotoxicidad variados como, por ejemplo: la epirrubicina, la idarrubicina, la pirarrubicina o la zorrubicina (Figura 2).⁴

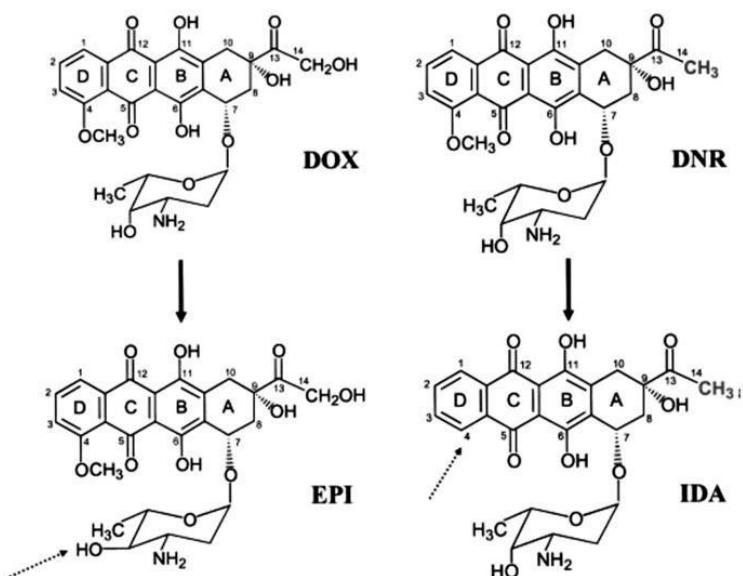


Figura 2. Estructura química de las antraciclinas: Doxorrubicina (DOX), Daunorrubicina (DNR), Epirrubicina (EPI) e Idarrubicina (IDA) ⁴.

La doxorrubicina es un agente quimioterápico de amplio espectro con un efecto citotóxico a través de su actuación en los procesos de replicación, transcripción y fragmentación del ADN. Mediante estos efectos, inhibe la proliferación de células malignas y conduce a la apoptosis celular. Entre sus mecanismos antitumorales se incluyen:

1) Inhibición de la topoisomerasa II

Dentro de las múltiples acciones biológicas mencionadas, probablemente la más importante sea la **inhibición de la topoisomerasa II**, una enzima que actúa sobre la replicación y transcripción del ADN. En este proceso se forma un complejo entre la topoisomerasa II y el ADN. La doxorrubicina, al igual que el resto de las antraciclinas, se intercala en el ADN y se fija a ese complejo binario. Se forma así un complejo ternario muy estable que rompe de manera irreversible las cadenas dobles y simples de ADN, impidiendo que puedan unirse de nuevo y por tanto bloqueando la replicación⁴ (Figura 3). Esto supone que pacientes con mutaciones en la topoisomerasa II pueden ser resistentes a las antraciclinas, o que aquellos con niveles aumentados en esta enzima serán más sensibles a las mismas.

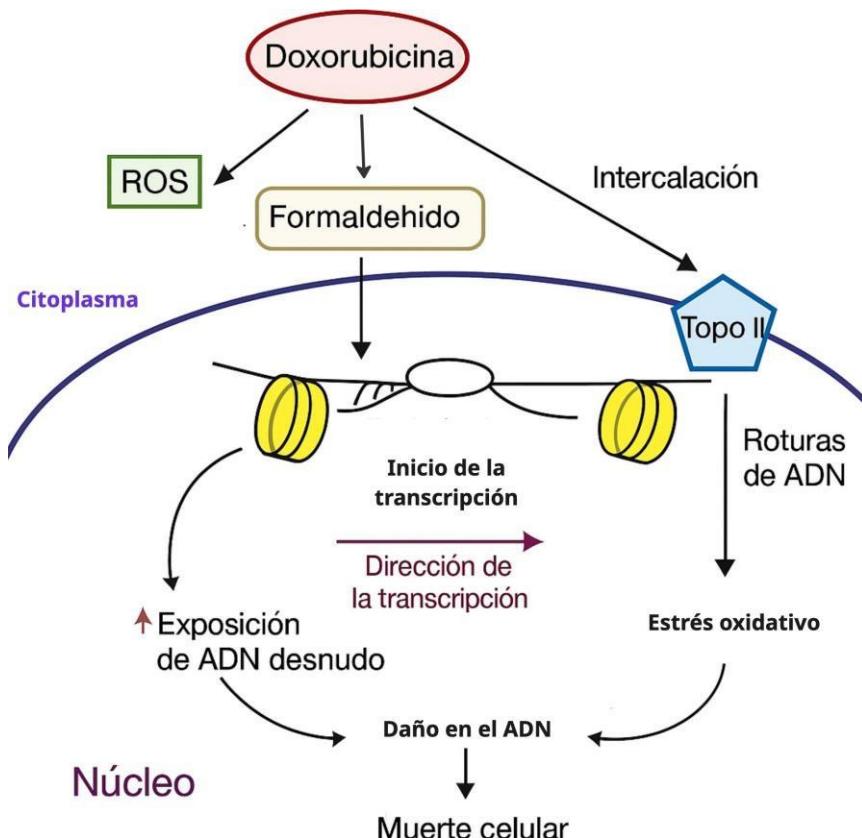


Figura 3. Mecanismo de acción de la doxorrubicina. Unión al complejo ADN-Topoisomerasa II que rompe la cadena desencadenando muerte celular y estrés oxidativo que libera ROS (Imagen adaptada⁵).

2) Inhibición de la síntesis y expresión génica del ADN y de enzimas responsables de la separación de cadenas de ADN

La intercalación entre los pares de bases del ADN modifica la estructura de la hélice, cambia su conformación y reduce el ángulo de torsión, alargando así la hélice e impidiendo la síntesis de ADN. Además, esta intercalación inhibe la actividad de enzimas como la ADN polimerasa, ARN polimerasa o helicasa encargadas de la replicación, transcripción y traducción inhibiendo así la expresión génica⁴.

3) Alquilación o formación de enlaces cruzados en el ADN modificando sus propiedades

Por otra parte, la doxorrubicina también causa la liberación de radicales libres que suponen un estrés oxidativo que daña el ADN y provoca la muerte de la célula tumoral. Estos radicales pueden actuar en el ADN a través de procesos de alquilación o peroxidación de lípidos celulares⁴. Sin embargo, esta acción posiblemente guarde más relación con el mecanismo de cardiotoxicidad que con la acción antitumoral.

4) Formación de complejos DOX-hierro

Finalmente, también se puede formar un complejo doxorrubicina-hierro puesto que esta es un quelante del hierro. Este complejo también puede unirse al ADN y a las membranas celulares y transformar el peróxido de hierro en radicales libres muy reactivos que los dañan.

No obstante, ninguno de estos mecanismos mencionados tiene la importancia que tiene la actividad sobre la topoisomerasa II a la hora de ejercer su acción letal sobre las células tumorales⁶.

Desde el punto de vista farmacocinético, la doxorrubicina es un fármaco con mala absorción vía oral, y que no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que su principal administración es intravenosa. Sin embargo, la doxorrubicina sí que se secreta en la leche materna y sí atraviesa la placenta, por lo que se desaconseja el tratamiento durante el embarazo. Tiene un volumen de distribución de 25 l/kg y se une a proteínas en un 70%. Su metabolismo se

produce en el hígado, principalmente mediante actividad de la aldoketo reductasa, cuyo metabolito más importante es el doxorrubicinol, que a su vez es el metabolito más cardiotóxico de todos. Existe otra vía de metabolismo que contribuye en menor medida a la oxidación del fármaco, que es a través del citocromo P450, en concreto la isoforma CYP3A4. La administración concomitante de inhibidores de este citocromo aumenta la concentración del fármaco y por tanto su toxicidad sobre las células del miocardio y del organismo. Por el contrario, la administración de inductores del citocromo reduce las concentraciones del fármaco y su eficacia contra el cáncer⁶. La administración concomitante de inductores e inhibidores del citocromo no es recomendable porque puede desencadenar reacciones impredecibles y efectos adversos más graves que afecten al paciente y a la seguridad del tratamiento, desconociéndose si existen dosis a las que podría haber un equilibrio. Por otra parte, la combinación de doxorrubicina con otros agentes citostáticos aumenta mucho los efectos tóxicos a cualquier nivel del organismo. La eliminación del fármaco se produce mayoritariamente por la bilis (30-40%) y en menor medida por orina (5%), siendo su vida media entre 18-30h⁴.

Su composición química y todas estas propiedades farmacocinéticas que contribuyen a su mecanismo de acción hacen de la doxorrubicina un agente quimioterápico altamente efectivo, pero con una serie de efectos secundarios que deben ser tenidos en cuenta, y con un perfil tóxico que requiere una cuidadosa monitorización y vigilancia por un profesional sanitario para reducir el riesgo de complicaciones graves.

7.3. USO CLÍNICO E INDICACIONES

La doxorrubicina se incluye en combinación con otros fármacos o asociada a radioterapia en una gran cantidad de protocolos de tratamiento oncológico tanto en niños como en adultos. Hasta el 60% de pacientes con cáncer reciben tratamiento basado en antraciclinas, siendo la DOX considerada como un citotóxico esencial según la OMS⁶. Está indicada en diversos tipos de cáncer incluyendo tumores sólidos en adultos (carcinoma de mama, microcítico y no microcítico de pulmón, gástrico, cáncer de cabeza y cuello, vejiga y ginecológicos), tumores hematológicos (linfomas, leucemia aguda o mieloma

múltiple) y tumores sólidos pediátricos como el neuroblastoma o el sarcoma de Ewig⁶.

La dosis depende de la posología, estado de salud y tratamiento previo del paciente. La posología de este fármaco es de 60-75 mg/m² por vía intravenosa en dosis única cada 21 días o 20 mg/m²/día dos o tres días, repitiendo el ciclo cada 3-4 semanas, siempre bajo la supervisión de un médico cualificado y siendo su dosis máxima entre 300-500 mg/m². En el caso del cáncer superficial o *in situ* de vejiga se puede administrar intravesical con una sonda⁷. En niños y adolescentes, debido a una farmacocinética menos estudiada y mayor riesgo cardiotóxico a largo plazo, se debe disminuir la dosis según la edad del paciente, siendo 300 mg/m² la dosis máxima en niños menores de 12 años y 450 mg/m² en el caso de mayores de 12 años.

La dosis no requiere un ajuste en casos de insuficiencia renal, sin embargo, sí es necesario un ajuste en casos de disfunción hepática (estando contraindicada en insuficiencia grave), enfermedad metastásica o signos y síntomas de cardiotoxicidad. Es por eso por lo que, previamente al comienzo del tratamiento se debe medir la función hepática y renal, así como hacer un examen cardiovascular que conste de un electrocardiograma (ECG), ecocardiograma (ECO) y troponinas basales. Además, según los factores de riesgo de cardiotoxicidad se deben llevar a cabo unos controles ecocardiográficos y con biomarcadores con distinta periodicidad. Durante el tratamiento es recomendable la monitorización de las concentraciones en plasma del fármaco debido a su estrecho margen terapéutico, su gran variabilidad farmacocinética y la clara correlación entre su concentración plasmática y su eficacia y toxicidad⁶.

El tratamiento con DOX está contraindicado en casos de alergia al compuesto o a otras antraciclinas, durante la lactancia o si el paciente presenta infección generalizada, mielosupresión persistente, insuficiencia hepática grave, cardiopatía grave, o si ha recibido tratamientos anteriores con dosis máximas de antraciclinas. Además, está contraindicada su administración intravesical si

existen infecciones del tracto urinario, inflamación de vejiga, hematuria o tumores que invaden la pared de la vejiga.

Por otro lado, el uso de trastuzumab (anticuerpo monoclonal contra HER2) combinado con antraciclinas se relaciona con un riesgo muy alto de toxicidad cardíaca. Por ello, salvo en casos de estudios clínicos muy bien controlados donde se vigile la función cardíaca de cerca, no se debe usar esta combinación, debiendo pasar hasta 22 semanas de intervalo entre el final del tratamiento de uno para comenzar el otro⁷.

Como otros agentes antitumorales, la doxorrubicina tiene un margen terapéutico estrecho y puede presentar una serie de efectos adversos de distinta gravedad. Inicialmente pueden aparecer náuseas, vómitos, malestar, fatiga, alopecia, diarrea y estomatitis. Además, se han observado casos de hepatitis, hiperpigmentación, hiperuricemia, anemia, leucopenia y neutropenia. A largo plazo, puede desarrollarse efectos secundarios graves, entre los cuales destacan la mielosupresión, cardiotoxicidad, toxicidad renal, hepática y mucositis⁸. La mielosupresión alcanza su mayor grado en la segunda semana; mientras que, en el caso de la cardiotoxicidad, es un efecto dosis dependiente causado por la acumulación de sus metabolitos en los cardiomiositos. Esta cardiotoxicidad es el efecto secundario más destacado y encontramos distintas manifestaciones y tipos según el momento de aparición, tal y como se comentará más adelante.

8. CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA AL USO DE DOXORRUBICINA

8.1. MECANISMO DE TOXICIDAD

Los mecanismos por los que la doxorrubiciна y las antraciclinas en general producen un daño al miocardio están relacionados con sus mecanismos antitumorales. A pesar de los estudios realizados, todavía no se conocen los mecanismos exactos, pero la mayoría coinciden en que el principal causante de la cardiotoxicidad por DOX es el estrés oxidativo, aunque se ha demostrado que hay muchos otros factores (Figura 4).

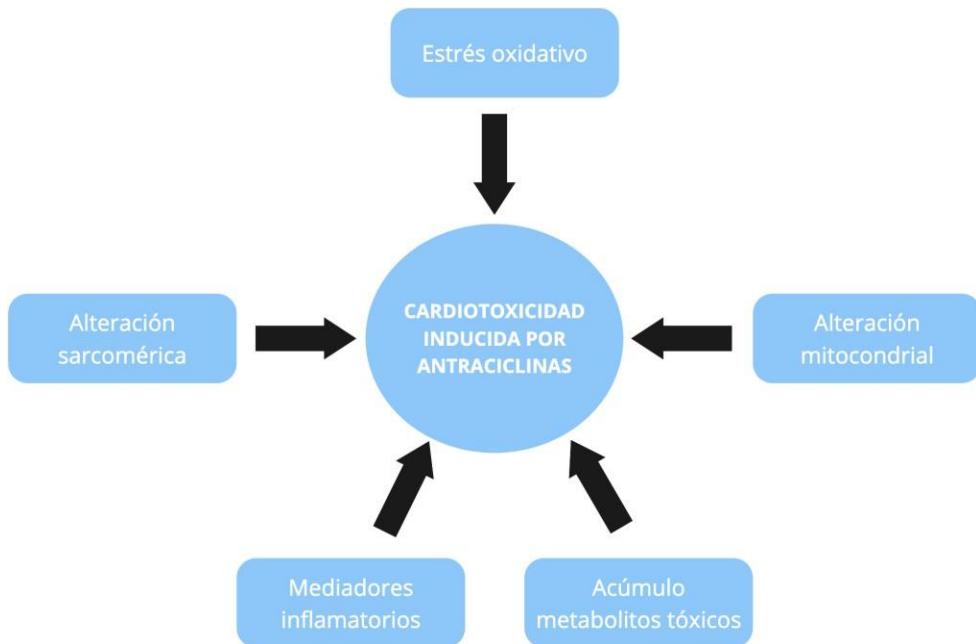


Figura 4. Mecanismos causantes de la toxicidad miocárdica inducida por DOX.

1. ESTRÉS OXIDATIVO

Es uno de los mecanismos mejor estudiados, cuyo papel es clave en el desarrollo y progresión de la IC inducida por DOX.

La acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) tanto en el miocardio como en cualquier parte del organismo es perjudicial. En exceso, producen un daño a la célula conocido como estrés oxidativo que puede alterar la estructura y función de proteínas, lípidos y el propio ADN, pudiendo causar mutaciones que predisponen a enfermedades como el cáncer. También pueden inducir la peroxidación lipídica en las membranas de las células provocando inflamación y muerte celular. Se relacionan también con enfermedades tanto neurodegenerativas (Parkinson, demencia) como cardíacas (HTA, ateroesclerosis), diabetes, EPOC o envejecimiento prematuro.

La doxorrubicina se acumula en las mitocondrias de los miocitos donde, al ejercer su acción inhibiendo la topoisomerasa II, genera especies reactivas de oxígeno que son tóxicas para el miocito. La topoisomerasa II tiene dos formas: la alfa y la beta. La DOX ejerce su acción antitumoral uniéndose a la subunidad alfa que se encuentra en las células tumorales, induciendo así la muerte celular al intercalarse en el ADN de estas células e inhibir la función de la enzima. En cambio, los cardiomioцитos expresan la forma beta de la topoisomerasa. La unión de DOX inhibe la actividad de la esta isoforma beta, lo que genera una disfunción mitocondrial y producción de ROS ^{14,15}. (Figura 5)

Las diferentes vías por las que la DOX y el resto de las antraciclinas generan ROS incluyen también la vía mitocondrial, la de la óxido nítrico sintasa (NOS) y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Existen varias acciones cardiotóxicas sobre las mitocondrias ya que son la principal fuente de producción de ROS. La DOX se acumula en la mitocondria dada su afinidad por los fosfolípidos de la membrana y una vez dentro se une a la ubiquinona de la cadena de transporte de electrones generando superóxido. De esta forma a nivel del corazón, se altera la permeabilidad de la membrana de las mitocondrias de los miocitos lo que altera el flujo de iones de calcio afectando a la contractilidad¹. Otra de las vías de generación de ROS es la interacción con

la NOS y la NADPH. Estas vías tienen en común la formación de superóxido a través de la unión con el fármaco¹⁴. La NOS es una enzima que se encarga de la producción de óxido nítrico a partir de L-arginina, cuando la DOX se une al dominio reductasa de esta enzima se genera ROS ya que trasforma un óxido nítrico en un superóxido, contribuyendo así a la disfunción miocárdica¹⁵. En el caso de la NADPH, es una coenzima que actúa como donante de electrones y agente reductor en reacciones bioquímicas para el mantenimiento del equilibrio redox. Su unión con DOX también parece que puede producir ROS, aunque en menor medida. A pesar de que no hay una clara relación se ha visto que inhibidores de NADPH *in vitro* mejoran la supervivencia celular.

La producción incontrolada de especies reactivas de oxígeno resulta perjudicial para el organismo ya que destruye los componentes celulares, puede modificar la expresión génica alterando las proteínas e impidiendo que desempeñen su función original, daña el ADN y puede inducir la peroxidación lipídica entre otros efectos (Figura 5).

Por otro lado, aunque su papel es casi insignificante, cabe destacar también la afinidad de la doxorrubicina por el hierro. Los complejos de DOX-hierro que se forman pueden causar peroxidación lipídica al unirse a las membranas. Afortunadamente, en condiciones normales no existe suficiente hierro libre en las células para acoplarse con la doxorrubicina como para causar miocardiopatía; pero sí que habría que tenerlo en cuenta en condiciones anormales como pacientes con hemocromatosis, trasfusiones de sangre o suplementos de hierro¹⁵.

Por otra parte, las células del miocardio por naturaleza son más susceptibles al daño ya que tienen concentraciones más bajas de enzimas antioxidantes (catalasa y superóxido dismutasa) que otros tejidos. Esa susceptibilidad aumenta con la administración de antraciclinas ya que suprimen otra de esas enzimas antioxidantes, la glutation oxidasa miocárdica^{14,15}.

El estrés oxidativo era considerado como la única causa de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, pero cada vez está siendo más cuestionado. Los estudios hasta la fecha no han logrado demostrar una completa reducción del

riesgo de toxicidad utilizando antioxidantes como protectores, por lo que se están estudiando otras vías alternativas de daño.

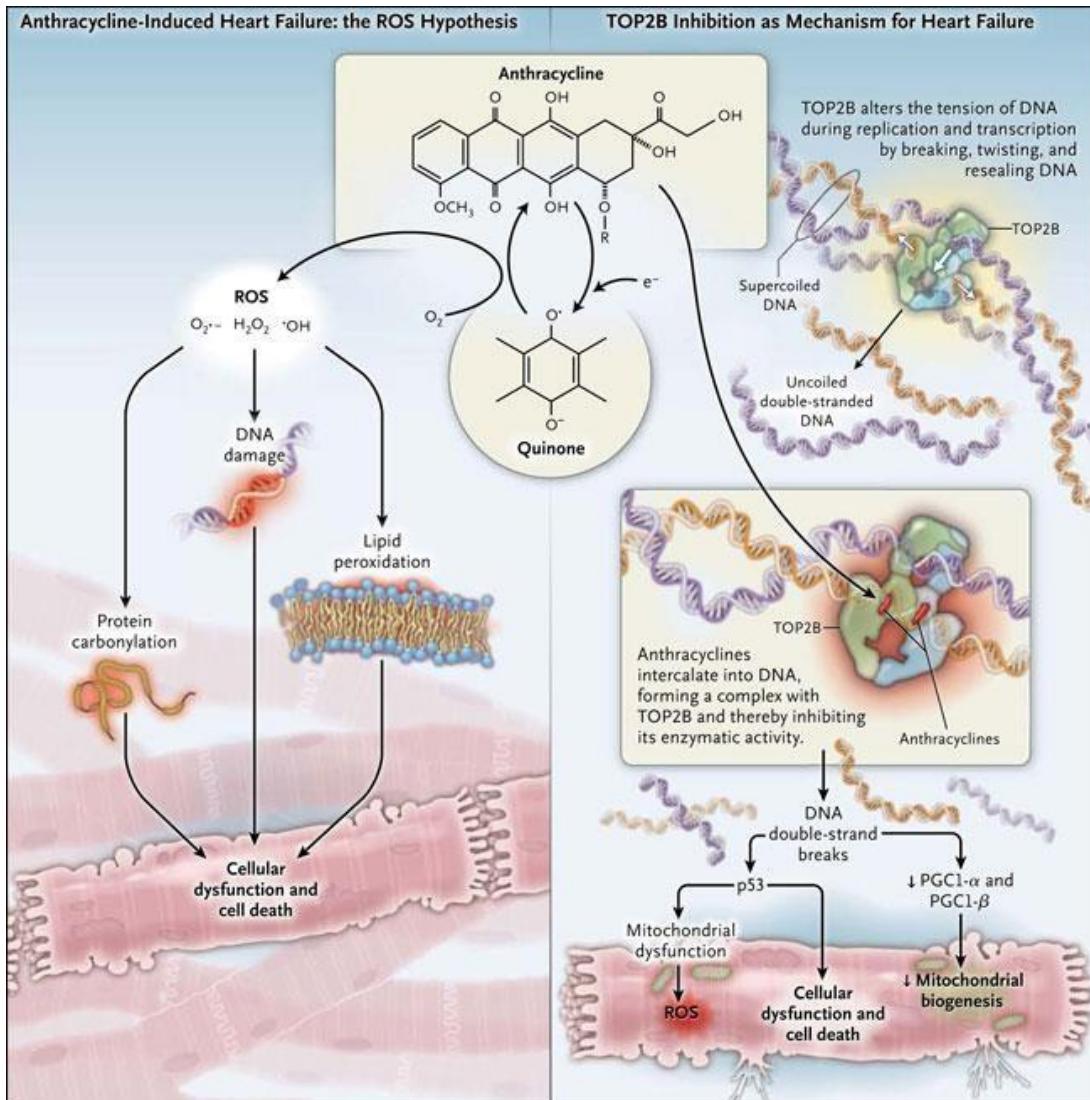


Figura 5. Mecanismos de lesión inducida por DOX en la célula cardíaca¹⁶

2. CAMBIOS EN LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN MITOCONDRIAL

En las mitocondrias también se producen numerosos cambios causados por la DOX que generan toxicidad, además de la principal, que es la formación de ROS, como la supresión de la cadena respiratoria y el daño al ADN mitocondrial. La doxorrubiciна forma un complejo muy resistente con la cardiolipina en la membrana interna de la mitocondria. La cardiolipina es un

fosfolípido necesario para el correcto funcionamiento de la cadena de transporte de electrones, pero su unión se ve impedida por la formación del complejo DOX-cardiolipina¹⁵. El desacoplamiento de la cadena respiratoria altera la integridad estructural y la capacidad de producción de energía.

Por otra parte, el tratamiento con DOX afecta a la expresión génica mitocondrial, ya que suprime el metabolismo de la mitocondria cardíaca, modificando el ADN mitocondrial y llevando a la célula a la apoptosis, facilitando así el desarrollo de una cardiopatía.

3. ACÚMULO DE METABOLITOS TÓXICOS

El metabolismo de DOX produce una serie de moléculas que pueden dañar el miocardio mediante la reducción del grupo carbonilo, lo que da lugar a una molécula llamada doxorrubicinol. Este metabolito se une más fuertemente que el propio compuesto a los cardiomiositos, acumulándose en su interior e inhibiendo las bombas de intercambio de calcio y sodio, produciendo así un desequilibrio del miocardio y una reducción de la función sistólica¹⁴. Estos metabolitos producidos por DOX al acumularse en el interior de las células son más difíciles de eliminar que el propio fármaco original.

4. MEDIADORES INFLAMATORIOS

Las antraciclinas, incluyendo la DOX, promueven la liberación de citocinas inflamatorias que se asocian con el desarrollo de varios efectos secundarios, entre ellos la cardiotoxicidad. La DOX estimula macrófagos y monocitos, provocando la liberación de sustancias como la histamina o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que se unen a receptores del miocardio, lo que se relaciona con la miocardiopatía dilatada.

Otra vía de actuación de la DOX es la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), proteína encargada de la traducción de señales de la superficie de la célula al núcleo y que regula la expresión de citocinas. De esta forma, la DOX aumenta la expresión de genes inflamatorios y de los niveles de IL-1 e IL-6, que también tiene un papel importante en la cardiotoxicidad inducida por DOX favoreciendo la apoptosis celular¹⁴.

5. ALTERACIÓN SARCOMÉRICA

En pacientes que han recibido DOX se ha observado una desestructuración del sarcómero y pérdida de miofibrillas, que participan de la contracción miocárdica. La DOX degrada la proteína titina que es responsable del anclaje de miofilamentos al sarcómero, cambiando la estructura de este. Esta proteína regula la contracción del corazón y su degradación se ha visto ligada a la aparición de isquemias e IC¹⁷.

8.2. CONSECUENCIAS DE LA CARDIOTOXICIDAD

La cardiotoxicidad inducida por la DOX puede presentarse de manera aguda (en días o semanas), crónica temprana o subaguda (meses), o crónica tardía (años).

La cardiotoxicidad temprana o aguda es rara (<1%) y de buen pronóstico. Son aquellas manifestaciones que aparecen en las primeras 24 horas tras la administración, o durante los 7 días siguientes, y suelen ser transitorias o reversibles al finalizar el tratamiento. Se han descrito arritmias cardíacas, alteraciones del ECG en el segmento ST y onda T, bloqueos de rama, extrasístoles, bradicardia, prolongación del QT, pericarditis y miocarditis, entre otras¹². Sin embargo, la toxicidad crónica es habitualmente progresiva y la más grave. Puede ser de inicio temprano y aparecer después del primer año de tratamiento (la más frecuente), o de inicio tardío apareciendo incluso años después (Figura 6). Existen estudios que muestran que aparecen complicaciones cardíacas tardías en el 8,3% de los pacientes 30 años después de ser sometidos al tratamiento con antraciclina. No obstante, la incidencia de estas complicaciones varía mucho según la forma de administración y la dosis siendo del 4 al 36% en pacientes tratados con DOX con dosis entre 500-550 mg/m².¹²

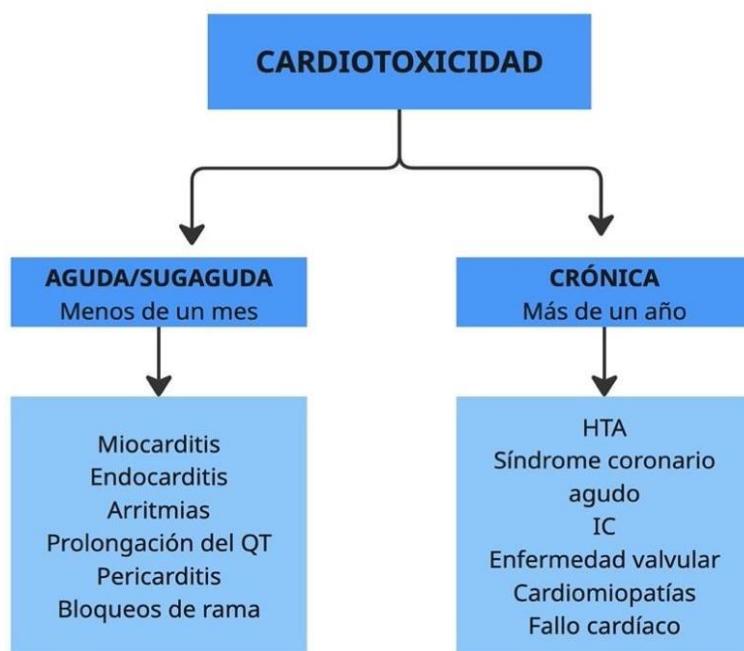


Figura 6. Esquema de las consecuencias de la cardiotoxicidad a corto, medio y largo plazo

Además de los cambios macroscópicos, a nivel anatomopatológico, en la miocardiopatía por DOX se ven áreas de fibrosis intersticial y miocitos vacuolados. Lo más característico es la pérdida de miofibrillas responsables de la contracción, la degeneración vacuolar y la desorganización de la cromatina del núcleo¹³. La pérdida continua de miocitos funcionales es responsable de la aparición inicial de disfunción diastólica. Lo más llamativo y grave de esta toxicidad tardía es la progresiva disfunción del ventrículo izquierdo (VI) causada por cambios en la morfología de los miocitos, que supone una disminución de la contractilidad del miocardio y puede acabar en una insuficiencia cardíaca irreversible. Puede manifestarse también como miocardiopatía dilatada en adultos o restrictiva en niños o incluso fallo cardíaco.

La aparición de insuficiencia cardíaca congestiva es la manifestación más grave y la miocardiopatía dilatada la más frecuente. Clínicamente se presenta de manera similar a otros tipos de IC con disnea, pérdida de peso y edema. Sin embargo, su pronóstico es peor que el de la IC de otras etiologías con una mortalidad a 2 años de hasta el 50%¹³, ya que suele ser refractaria al tratamiento convencional si no se consigue detectar tempranamente.

8.3. FACTORES DE RIESGO

El daño miocárdico derivado del uso de DOX es dosis dependiente, pero puede verse potenciado por factores personales como la enfermedad cardíaca establecida, edad temprana o tardía en el momento de la exposición (<4 años o ≥ 65) y la presencia de factores de riesgo cardiovascular como la diabetes o hipertensión (HTA)⁹. Los pacientes menores de 4 años son más vulnerables (un 57% de pacientes con cáncer infantil desarrollan algún grado de disfunción cardíaca en el futuro) ya que su corazón, al igual que el resto de los órganos, todavía no está completamente desarrollado ni posee suficientes mecanismos de defensa²². Los mayores de 65 años también son más susceptibles al daño cardíaco, en este caso por una menor reserva cardíaca, mayor probabilidad de otras comorbilidades o una eliminación más lenta del fármaco (riesgo de 2-3 veces mayor de desarrollar IC que en pacientes jóvenes). Otro de los factores que se ha observado que presenta mayor riesgo es el sexo femenino (de 1,5 a 2 veces mayor), seguramente debido a que las mujeres suelen tener mayor porcentaje de grasa y al tratarse de un fármaco lipofílico, disminuye su eliminación y por tanto aumenta su concentración en los tejidos sanos. Además, los estrógenos modulan la respuesta al estrés oxidativo y pueden aumentar más ese riesgo en el sexo femenino. Por otra parte, también depende de factores relacionados con el tratamiento como la dosis administrada en cada ciclo, la dosis acumulada, la vía de administración, el uso concomitante de otros antineoplásicos como el trastuzumab o ciclofosfamida (antineoplásico alquilante e inmunosupresor) o la radioterapia torácica, ya que potencia su acción (Figura 7).

FACTORES DE RIESGO	
RELACIONADOS CON EL PACIENTE	RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO
Extremos de edad (<5 años o > 65 años)	Dosis acumulada de antraciclina (valor de corte $>250 \text{ mg/m}^2$)
Sexo femenino	Radiación torácica (valor de corte de dosis $>15-30 \text{ Gy}$)
Raza afroamericana	Tiempo transcurrido desde el comienzo
Trisomía 21	Terapia concomitante con otros fármacos como ciclofosfamida, bleomicina, vincristina, amsacrina, mitoxantrona o inmunoterapia
Factores de Riesgo Cardiovascular: HTA, hiperlipidemia, diabetes u obesidad	
Enfermedades cardíacas de base (cardiopatía congénita, miocardiopatía)	
Factores genéticos	

Figura 7. Factores de riesgo del paciente y tratamiento con antraciclinas en el desarrollo de cardiotoxicidad inducida por el tratamiento

Así, el riesgo de padecer una cardiopatía derivada del tratamiento aumenta conforme aumentamos la dosis. Clínicamente aparecen cardiopatías en menos del 5% de los pacientes con dosis hasta 300 mg/m^2 , aumentando al 5-10% en aquellos con dosis entre $300-450 \text{ mg/m}^2$ y llegando hasta en torno al 20% en los que superan esas dosis. Por ello, se recomienda que las dosis acumuladas de DOX no superen los 550 mg/m^2 ⁹. Sin embargo, a pesar de que el principal factor relacionado con el desarrollo de cardiotoxicidad es la dosis administrada, estudios farmacogenéticos indican aumento de toxicidad por DOX en algunos individuos. Algunos estudios han descrito una posible relación entre diferentes polimorfismos de nucleótido único (SNP) y la IC inducida por DOX, destacando los polimorfismos encontrados en:

- **Carbonil reductasas (CBR):** Estas enzimas se encargan de la reducción de las antraciclinas a metabolitos cardiotóxicos que se acumulan. Se ha estudiado la posible influencia de polimorfismos de CRB3 en el aumento del riesgo de miocardiopatía según la dosis de antraciclinas. Se ha demostrado una asociación significativa entre los portadores del alelo CBR3 V244M G y la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) 6 meses después del tratamiento, aumentando también el riesgo de IC. Se comparó un grupo de individuos sometidos a tratamiento con DOX que habían desarrollado miocardiopatía con otro grupo tratado con la misma pauta, pero sin enfermedad cardíaca. En este estudio se vio que el riesgo de disminución de la FEVI tras dosis bajas o moderadas de DOX estaba aumentado en aquellos que tenían un genotipo homocigoto CBR3 V244M para el alelo G. No obstante, no se observaron diferencias en dicho riesgo a dosis altas de DOX ($>250\text{mg}/\text{m}^2$) puesto que las dosis altas de DOX siempre se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardíaca, independientemente del genotipo CBR3¹⁸.
- **Glutation S-transferasa (GSTM):** Son enzimas que se ocupan de la eliminación de las antraciclinas y pueden prevenir el desarrollo de miocardiopatía eliminando los radicales libres del estrés oxidativo. Existe una asociación entre la presencia de la delección del gen GSMT1 y un aumento de miocardiopatía inducida por antraciclinas¹⁸.
- **Receptor de ácido retinoico- γ (RARG):** Se ha identificado también un SNP en un receptor relacionado con un aumento de riesgo de cardiotoxicidad por DOX. Esta variante del receptor, presente en el 15,3% de la población²⁵, afecta a la función de RARG. En caso de normalidad este receptor regula la expresión de la topoisomerasa IIb inhibiéndola. De esa manera protege a las células cardíacas de las roturas de ADN y la formación de ROS inducida por la interacción de la topoisomerasa IIb con la DOX y disminuye el riesgo de IC. Sin embargo, la variante estudiada de este gen, que es la S427L, produce una regulación positiva de la topoisomerasa IIb que conlleva una inhibición

de esa represión y por tanto un aumento de su expresión que supondrá un mayor riesgo de cardiotoxicidad²⁶. Por esto, está recomendando la detección de esta variante en los pacientes que van a ser sometidos a tratamiento con DOX y en caso de poseerla vigilar más de cerca la función cardíaca y administrar dexrazoxano. Además, se está estudiando la posibilidad de tratar con agonistas de RARG para proteger a todos los pacientes independientemente de poseer la variante o no por su potencial efecto de protección ²⁵.

Estos son algunos de los SNP más estudiados y con mayor relación con el riesgo de cardiotoxicidad; no obstante, cualquier modificación genética que afecte a la actividad de las enzimas encargadas del metabolismo o eliminación de la DOX o en la producción y manejo de ROS puede predisponer al daño cardíaco. Esto hace que resulte de gran interés en el futuro la realización de estudios farmacogenómicos de los pacientes antes de realizar un tratamiento con DOX.

8.4. DETECCIÓN Y MONITORIZACIÓN

El tratamiento con DOX requiere una vigilancia estrecha del paciente y un seguimiento analítico. Los protocolos de monitorización de la cardiotoxicidad están muy bien establecidos para la población adulta, no siendo así en edad pediátrica donde todavía no existen indicaciones claras. Se considera que hay cardiotoxicidad cuando en la evaluación de la fracción de eyección (FE) se muestra una reducción de >5% o un valor <55% en individuos sintomáticos, o una disminución asintomática mayor del 10% o un valor inferior al 55%⁹. Antes del tratamiento con antraciclinas es imprescindible elaborar una buena historia clínica previa y una evaluación de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) o comorbilidades. Por lo general, se debe realizar un ECG previo al tratamiento, un ecocardiograma con medida de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y troponinas basales. Se solicita un ECO Doppler a aquellos pacientes con factores de riesgo, con más de 60 años, con ECV o irradiación mediastínica previa¹⁰. Otras pruebas de imagen como la gammagrafía miocárdica, resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) son útiles para observar posibles alteraciones en el miocardio tras el tratamiento,

pero no están indicadas actualmente como pruebas de primera línea en la detección de miocardiopatías.

Inicialmente, el daño puede ser asintomático pero identificable con pruebas de imagen. A pesar de que la probabilidad de desarrollar una cardiopatía depende principalmente de la dosis, con dosis acumulativas bajas muchas veces ya aparecen cambios detectables en biopsias endomiocárdicas en pacientes aparentemente sanos y asintomáticos, lo que podría ser una prueba para la detección precoz de la cardiotoxicidad⁹. Sin embargo, a pesar de ser el método más fiable es un recurso muy limitado en la práctica clínica, por lo que se prefiere el empleo de biomarcadores y otras pruebas de imagen para la detección y prevención en pacientes de riesgo.

Una vez iniciado el tratamiento, la frecuencia de los controles dependerán principalmente de los factores riesgo del paciente, la dosis que recibe y tratamientos concomitantes (Figura 8). En pacientes sin FRCV se hará control ecocardiográfico cada tres meses, en caso de visualizar una caída de la FE se comenzará tratamiento cardioprotector y si el paciente tiene síntomas o la caída es mayor se interrumpirá el tratamiento⁹. En pacientes que presentan FRCV los controles se harán con ECO y marcadores en ciclos alternos administrando cardioprotección en caso de que aparezca cardiotoxicidad.



Figura 8. Algoritmo de monitorización de pacientes sometidos a quimioterapia con antraciclina

Las recomendaciones del Children's Oncology Group (COG) sugieren que, una vez finalizado el tratamiento, se realice un ecocardiograma a los dos años para valorar la función sistólica y diastólica del VI, posibles valvulopatías, derrames o lesiones en vasos. A partir de entonces, se repiten el ECG y el ecocardiograma cada cinco años¹¹.

La evaluación ecocardiográfica de la función ventricular es fundamental ya que es la base para definir los límites de la cardiotoxicidad. La disminución de la FEVI, la morfología y la función del VI son índices muy utilizados en oncología para monitorizar el daño tardío, pero no son muy sensibles para alteraciones precoces. Sin embargo, se ha visto que, en pacientes sometidos a quimioterapia, la función diastólica se deteriora antes que la sistólica, de forma

que los índices diastólicos del Doppler, como el período de relajación isovolumétrica o la velocidad de flujo mitral pico temprana, sí que pueden ser válidos como signo precoz de disfunción ventricular en pacientes oncológicos. Algunas alternativas empleadas para detecciones más tempranas son, por ejemplo, el Doppler tisular del anillo mitral o nuevas técnicas como el strain longitudinal global (Figura 9), que se está convirtiendo en el método más útil para medir la cardiotoxicidad de manera precoz⁹.

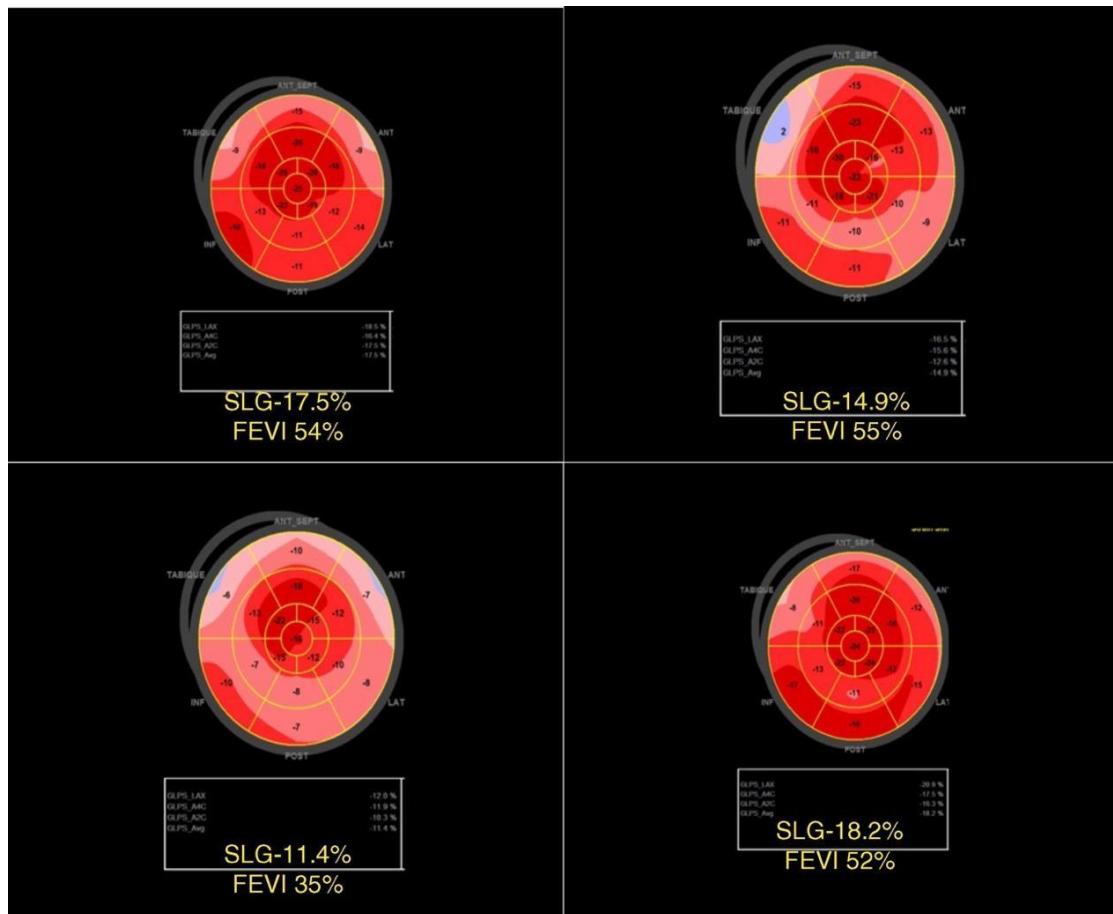


Figura 9. Strain longitudinal global de la evolución de un corazón antes y después del tratamiento con antraciclinas. 1) Strain basal 2) Strain post-quimioterapia 3) Strain de seguimiento tras inicio de tratamiento con betabloqueantes 4) Mejoría del strain tras tratamiento.²⁷

Junto a las técnicas de imagen, se solicitan de forma periódica biomarcadores cardíacos para predecir la disfunción, tales como el péptido natriurético B (ProBNP), la troponina, o la proteína C reactiva de forma periódica. Su elevación puede ser sugestiva de IC y usarse para predecir la morbi-mortalidad cardíaca tras un tratamiento con DOX. Existen estudios que revelan que

aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con DOX presentaron elevación de troponinas que se asoció a un riesgo elevado de eventos cardíacos mayores durante el primer año en casos de persistencia de esta elevación. En cambio, en los pacientes que presentaban marcadores negativos el riesgo de cardiotoxicidad era muy bajo y no presentaron eventos cardíacos⁹. El papel de los péptidos natriuréticos está más discutido como marcador precoz, pero su elevación se relaciona con la aparición de insuficiencia cardíaca clínica y disfunción sistólica y diastólica.

En resumen, la manera más precisa y práctica para hacer un seguimiento de la función cardíaca y detección de cardiotoxicidad en todos los pacientes tratados con DOX es la ecocardiografía completa y los biomarcadores, siempre acompañados de un ECG.

9. PREVENCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD

El pronóstico a largo plazo y la calidad de vida de pacientes con cáncer depende no solo de lo eficaces que sean sus tratamientos sino también de la minimización de los efectos secundarios producidos por los mismos. Actualmente las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte no cancerosa. Dado que muchos pacientes son asintomáticos durante largos períodos, es de vital importancia la evaluación temprana para una detección y tratamiento precoz de este daño subclínico inicial.

Existen varios métodos que pueden disminuir el riesgo de desarrollar IC en adultos expuestos a DOX; sin embargo, en la mayoría no existen datos suficientes para implementarlos en la población pediátrica. Se suele aplicar una estrategia combinada de intervenciones no farmacológicas y cambios en el estilo de vida junto con terapias farmacológicas que reduzcan la cardiotoxicidad.

9.1. INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS

La dosis máxima segura de DOX es difícil de establecer ya que ninguna dosis está exenta de posibles complicaciones; no obstante, se ve una clara relación exponencial entre el aumento de dosis de fármaco y el riesgo de cardiopatía. Por ello se ha estudiado la posibilidad de reducir las concentraciones séricas del fármaco a través de la infusión continua en vez de administrarla como una inyección rápida, sin reducir su efectividad en el tratamiento contra el cáncer. Esta forma de administración más estable ha demostrado reducir la toxicidad cardíaca en adultos, pero no se ha visto una diferencia significativa a largo plazo respecto a la infusión en dosis rápida en la población infantil¹.

También se han descrito algunos análogos de DOX que tienen menos riesgo de cardiotoxicidad como la **epirrubicina**, que demostró ser menos tóxica para los cardiomiositos¹. La epirrubicina es un análogo de la DOX y, aunque su mecanismo de acción es prácticamente el mismo, se ha visto que, con las mismas dosis, los pacientes tratados con epirrubicina manifestaban menor toxicidad. Otro análogo es la **idarrubicina**, la cual no solo ha demostrado tener mayor actividad tumoral en combinación con otros agentes como la citarabina (antineoplásico antimetabolito), sino que es entre cinco y diez veces menos cardiotóxica que la DOX²⁰.

Los pacientes en tratamiento con DOX que se consideran de bajo riesgo cardiovascular pueden beneficiarse simplemente de llevar un estilo de vida saludable, así como un control más estricto de los factores de riesgo más comunes como son la HTA, dislipemia u obesidad. Actualmente no hay evidencia suficiente que demuestre un beneficio en el uso de fármacos de forma cardioprotectora antes o después del tratamiento con DOX si no hay factores de riesgo asociados.

El ejercicio moderado y supervisado reduce la mortalidad, la progresión del cáncer, los FRCV y mejora la calidad de vida de los pacientes oncológicos. Se ha demostrado que el ejercicio de manera habitual es capaz de disminuir el estrés oxidativo ya que puede mejorar los antioxidantes endógenos. También puede llegar a mejorar la estructura de las células cardíacas y reducir la fibrosis,

manteniendo así una función cardíaca óptima y actuando como cardioprotector contra la toxicidad por DOX¹⁹. Por eso es importante ofrecer a estos pacientes desde la consulta una pauta de ejercicios segura y adecuada a su condición física, que incluya actividad aeróbica y ejercicios de fuerza, siempre y cuando la función ventricular del paciente sea normal¹¹.

Como ya se ha comentado, el principal factor para el desarrollo de toxicidad cardíaca en pacientes que reciben antraciclinas es la producción de ROS debido al estrés oxidativo derivado de su mecanismo de acción. Es por eso por lo que se pueden utilizar algunas sustancias antioxidantes, tanto exógenas como endógenas, para neutralizarlos mediante suplementos. Estos antioxidantes pueden prevenir la cardiotoxicidad de la DOX sin interferir en su mecanismo antineoplásico. Por ejemplo, se puede administrar **vitamina A**, **vitamina C** o **vitamina E**, ya que todas ellas han demostrado proteger frente al estrés oxidativo eliminando radicales a dosis no muy altas de DOX. Sin embargo, la vitamina E la única que parece tener algún efecto a dosis $>500 \mu\text{g/mL}^1$ mientras que el resto pierden esa capacidad. La vitamina E es un antioxidante liposoluble capaz de neutralizar los radicales libres generados, protegiendo las membranas celulares y mitocondriales de las células del miocardio e impidiendo su apoptosis. Todo ello parece disminuir la inflamación del tejido cardíaco y prevenir la IC y la disminución de la FE¹. Se está estudiando también la suplementación con otras sustancias como la **coenzima Q10** (ubiquinona), que es otro antioxidante de las membranas celulares que se ve inhibido por la DOX. Parece ser que el tratamiento con esta enzima evita la inhibición por parte de la DOX y previene su toxicidad, pero no hay todavía una clara evidencia¹. Otras sustancias cardioprotectoras que se han estudiado son la **amifostina**, los **ácidos grasos omega-3** o la **silimarina** pero su papel en la reducción del riesgo es muy poco significativo por el momento.

9.2. DOXORRUBICINA LIPOSOMAL

Otra estrategia preventiva consiste en hacer que la DOX permanezca durante más tiempo en el torrente sanguíneo y que se acumule más eficazmente en las células cancerígenas. Esto se consigue encapsulándola en diferentes estructuras para controlar su liberación y así reducir su toxicidad²¹. La encapsulación comercializada actualmente es la liposomal, aunque están en desarrollo otras técnicas como introducir la DOX en nanopartículas en forma de esferas de un polímero biodegradable (poliácido láctico-co-glicólico), y la encapsulación en exosomas o en polímeros naturales, como quitosano y albúmina. En el caso de la doxorrubicina liposomal, la cubierta lipídica hace que la DOX quede en el interior de una vesícula y así reduce los niveles de cardiotoxicidad respecto a la convencional sin perder su eficacia. Esto se debe a que esa cubierta le impide salir de los vasos en zonas intactas donde el miocardio está sano y se acumulan en las zonas diana del tumor donde los vasos están dañados por el mismo. Así se consigue aumentar la vida media del fármaco, pero reducir la concentración plasmática de DOX libre y por tanto la toxicidad cardíaca^{1,21}. Todavía faltan estudios para aprobar su uso en niños, pero en adultos ha demostrado reducir la cardiotoxicidad temprana sin alterar su eficacia antineoplásica. Existen dos tipos de doxorrubicina liposomal:

- **Doxorrubicina liposomal pegilada:** Es un tipo de DOX liposomal en la cual los liposomas están rodeados de polietilenglicol (PEG) que aumenta la vida media del fármaco a 3-4 días, prolongando el tiempo que permanece en circulación de forma encapsulada hasta llegar al tumor²³. El principal efecto adverso que se ha registrado es que el 50% de pacientes tratados con dosis de $>50\text{mg}/\text{m}^2$ desarrollaron un síndrome de mano-pie, que obligó a parar temporalmente el tratamiento y continuarlo reduciendo la dosis²³. Por lo que, por el momento, su uso está limitado al cáncer de ovario, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi o cáncer metastásico de mama^{21,23}.
- **Doxorrubicina liposomal no pegilada:** En este caso la DOX no está recubierta de PEG, por lo que no solo reduce la cardiotoxicidad de la DOX convencional, sino que también mejora su perfil de seguridad

evitando el síndrome mano-pie y otros efectos adversos como vómitos o fatiga. Se consigue a través de modificaciones específicas en el proceso de fabricación del liposoma al que, en vez de recubrir de PEG, se recubre tan solo con colesterol y fosfatidilcolina, lo que permite que se libere de forma más rápida en la zona del tumor. Esto hace que siga habiendo problemas de mielosupresión y alopecia pero que no se desarrollen cuadros más graves como el síndrome de mano-pie o la mucositis. No obstante, en Europa tan solo se ha aprobado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico²³.

9.3. DEXRAZOXANO

El dexrazoxano es un quelante intracelular de hierro utilizado para evitar la miocardiopatía inducida por DOX al prevenir la toxicidad mediada por ROS. Este fármaco fue aprobado en 1991, inicialmente se utilizó para la prevención de miocardiopatía asociada al tratamiento con DOX en cáncer de mama. Desde entonces, se ha descubierto su papel como prevención en la mayoría de los tratamientos con antraciclinas¹¹.

El dexrazoxano interfiere en la formación de los complejos hierro-DOX del miocardio, impidiendo la posterior formación de ROS cardiotóxicos. No obstante, existen otros agentes quelantes del hierro que no han demostrado la misma eficacia. Por ese motivo, se cree que también puede influir en esta cardioprotección la competencia del trifosfato de adenosina del dexrazoxano por los sitios de unión de la topoisomerasa II, impidiendo la formación de estos complejos en el miocardio²¹. La administración se hace en infusiones de unos 15 minutos media hora antes del tratamiento con DOX en dosis unas diez veces superiores a las de la antraciclinia²¹. Los efectos adversos más destacados por el momento son efectos mielosupresores y dolor en el sitio de inyección.

Los efectos a nivel cardíaco incluyen una disminución de los niveles de troponinas y péptidos natriuréticos y una mejora en la función cardíaca del VI a nivel ecocardiográfico¹¹. Además, el dexrazoxano ha mostrado una reducción del riesgo de IC clínica y subclínica de entre el 60% hasta el 80%²⁴. A pesar de

ello, la falta de estudios sobre sus efectos a largo plazo hace que todavía no se use de manera habitual en todos pacientes. Se ha demostrado que no reduce la eficacia del tratamiento antineoplásico ni afecta a la recurrencia o supervivencia general, pero no se conoce todavía su posible impacto en neoplasias malignas secundarias, sobre todo en la población pediátrica. Existen estudios discrepantes sobre su uso en niños. Hay algunos que lo contraindican por un mayor riesgo de neoplasias secundarias sin un beneficio claro, mientras que otros estudios no demuestran ninguna asociación. Probablemente esta discrepancia se deba a diferentes factores de confusión en ambos tipos de estudios que no se tuvieron en cuenta. Así, por ejemplo, en 2017 un estudio sobre el de dexrazoxano en niños con cáncer reveló que, la tasa de leucemia mieloide aguda secundaria fue del 0,21% en niños con dexrazoxano y 0,55% sin este tratamiento, de manera que no se encontró una asociación de este fármaco con la aparición de neoplasias secundarias²⁴.

En la actualidad, el dexrazoxano es el único medicamento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para la prevención de la cardiotoxicidad inducida por DOX y otras antraciclinas²⁴. Las principales indicaciones aprobadas para su uso son en pacientes con cáncer de mama avanzado con una dosis acumulada de 300mg/m² de DOX que se van a someter a otro tratamiento con cualquier antraciclina o en aquellos pacientes con un riesgo cardiovascular alto o muy alto²¹.

9.4. OTROS FÁRMACOS CARDIOPROTECTORES

Una vez instaurada la IC o cualquier otra manifestación cardíaca, o también de manera preventiva en aquellos pacientes de riesgo, se pueden usar los fármacos estándar para el tratamiento de la IC. Por ejemplo, se utilizan los betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II), principalmente, junto con otros menos estudiados como las estatinas, ivabradina, antagonistas de la aldosterona, etc. Estos fármacos reducen la poscarga y mejoran la función. En el caso concreto de los betabloqueantes, estos disminuyen la morbimortalidad¹. Una vez más los estudios en población pediátrica cardio-

oncológica son escasos y los efectos a largo plazo no están claros como para usarlos de forma rutinaria.

En el grupo de los betabloqueantes destaca, sobre todo, aunque sin una clara evidencia todavía, el carvedilol ya que posee un efecto antioxidante para la supresión de ROS y reducción del estrés oxidativo. Sin embargo, su efecto antioxidante no parece que sea suficiente para prevenir la cardiotoxicidad por lo que se debería administrar junto a otros fármacos. El uso de carvedilol reduce los niveles de troponinas y mejora la disfunción diastólica y de la FEVI si se instaura el tratamiento de forma temprana. Se realizó un estudio con 90 pacientes con leucemia sometidos a tratamiento profiláctico con enalapril (IECA) y carvedilol y se comparó con placebo, observándose una incidencia de IC y mortalidad a los seis meses de un 6,7% en aquellos con tratamiento frente a un 22% del grupo placebo¹².

El candesartán es otro fármaco, perteneciente a los ARA II, que ha demostrado ser incluso más eficaz que el carvedilol. Reduce la toxicidad hasta un año tras el tratamiento y mantiene la FEVI más alta durante más tiempo¹⁹, mientras que la protección del carvedilol es principalmente a corto plazo. Otra potencial opción es el telmisartán, ARAII que en estudios pequeños está demostrando una reversibilidad de la disfunción cardíaca, pero que requiere más estudios¹².

Por último, existe otro fármaco citoprotector que es la amifostina, cuyo uso se ve limitado por ser menos eficaz que otros fármacos. La amifostina se encarga de proteger el tejido sano de la toxicidad de la quimioterapia sin disminuir su efecto. Se activa en el tejido normal y actúa eliminando ROS, por lo que su función protectora es un poco menor que la del dexrazoxano que se encarga de prevenir su formación en lugar de eliminarlos¹.

En resumen, se están llevando a cabo diversos estudios sobre la eficacia y seguridad de numerosos fármacos de distintos tipos que pueden prevenir la cardiotoxicidad inducida por DOX. Sin embargo, todavía no son suficientes por lo que las últimas recomendaciones sugieren tan solo el uso de IECAS, ARAII betabloqueantes y dexrazoxano¹⁹.

10. AVANCES FUTUROS EN INVESTIGACIÓN

El principal objetivo de la investigación actual es conseguir minimizar el uso de fármacos cardiotóxicos sin comprometer la efectividad del tratamiento oncológico. Al mismo tiempo, se pretende tratar las enfermedades cardiovasculares antes del tratamiento con antraciclinas para evitar su progresión o agravamiento.

Es necesario seguir investigando técnicas de detección precoz de daño más específicas, basadas en marcadores y técnicas de imagen para ajustar mejor el tratamiento y mejorar el pronóstico. La importancia de esta investigación radica en que los signos que marcan cambios asintomáticos que se relacionen con la aparición de IC posterior todavía no están muy claros. Algunas pruebas de imagen que están cobrando más importancia en los últimos años son, por ejemplo, la resonancia magnética miocárdica con mapeo tisular (Figura10), que permite detectar el daño miocárdico difuso o sutil antes que aparezcan manifestaciones clínicas; o la ecocardiografía con strain longitudinal global (SLG). Acerca de la primera de ellas, se está estudiando el mapeo T1, que refleja el tiempo de recuperación del miocardio y permite valorar el tejido miocárdico para la cuantificación de fibrosis y expansión del espacio extracelular miocárdico. Los mapas obtenidos con esta técnica permiten, mediante un código de colores, cuantificar pequeñas variaciones en los tiempos de relajación y recuperación del miocardio, las cuales pueden indicar anomalías del tejido que antes solo eran observables a través de técnicas invasivas, como la biopsia miocárdica²⁸. El SLG es una medida ecocardiográfica de la deformación miocárdica, la cual aporta una valoración de la función global y regional del corazón²⁷. Se utiliza para detectar de manera precoz los cambios en la contractilidad del miocardio, una disminución de más del 15% del SLG del VI durante el tratamiento con DOX es de los parámetros más fiables para detectar cardiotoxicidad.

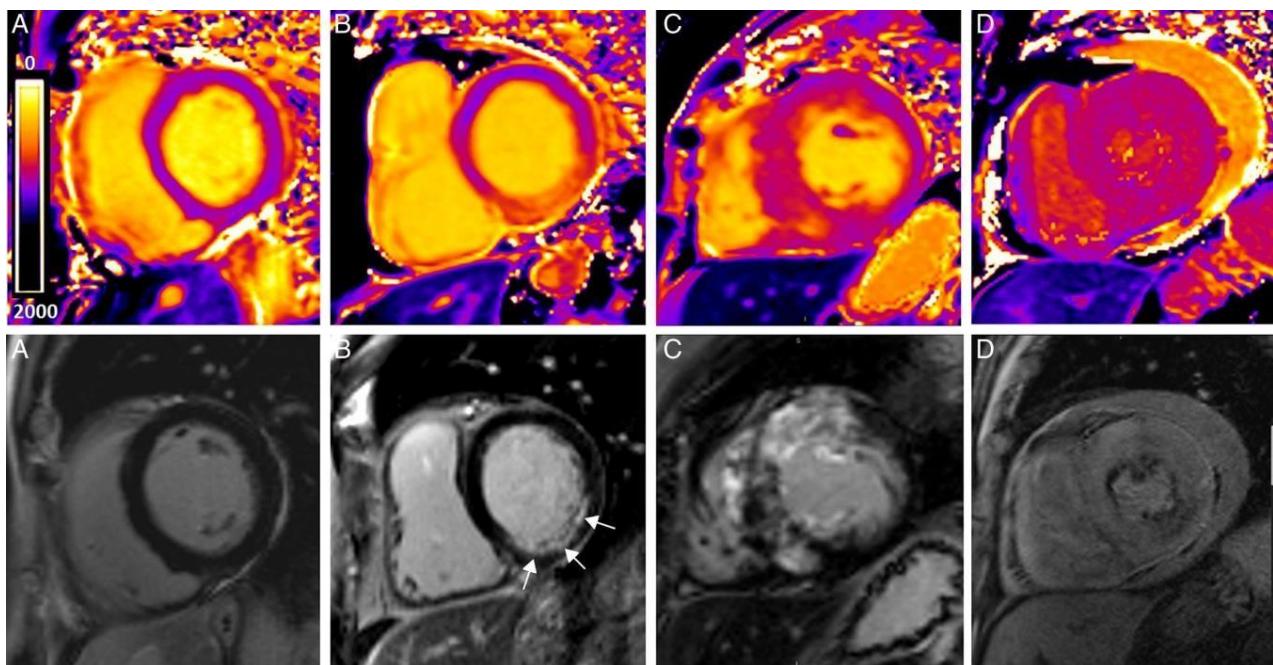


Figura 10. RM con mapa de T1 y el corte correspondiente con la secuencia de realce tardío con gadolinio. A) Sujeto con miocardio normal. B) Infarto agudo de miocardio: el miocardio infartado y edematoso aparece en naranja. C) Miocardiopatía hipertrófica. D) Amiloidosis: Realce difuso en la secuencia con gadolinio y aspecto grumoso anaranjado en el mapeo T1²⁹.

La estrategia cardioprotectora ideal no está totalmente definida y todavía hay muchos fármacos en estudio para verificar la relación beneficio-seguridad en el paciente oncológico. Además de los mencionados anteriormente, están en estudio otros tipos de fármacos que se usan en algunos pacientes con IC como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2), los cuales están adquiriendo mayor importancia en los últimos años. Un estudio retrospectivo mostró que pacientes diabéticos tratados con SGLT2, y en tratamiento con antraciclinas, tenían menor incidencia de IC los que los tratados con otros antidiabéticos, con un efecto de reducción de fibrosis cardíaca asociado a estos fármacos²¹.

Estrategias farmacológicas como el uso de ivabradina (antianginoso), trimetazidina (vasodilatador) y sulforafano (antioxidante) son algunas de las líneas de investigación actuales. Los resultados son muy buenos en patologías como la IC sintomática o la angina de pecho, pero sin resultados concluyentes por el momento para la prevención en pacientes oncológicos²¹. Por ejemplo, el

sulforafano es un suplemento nutricional que se ha propuesto como terapia adyuvante con DOX para disminuir la cardiotoxicidad. Es un compuesto que induce mecanismos de defensa en las células sanas activando el factor nuclear eritroide 2-relacionado con el factor 2, que está implicado en la expresión de genes y redes antioxidantes que protegen a las células. De esta forma, parece que el sulforafano reduce la inflamación y el estrés oxidativo, promueve la autofagia celular, inhibe la carcinogénesis, y afecta al metabolismo de la DOX. Esto hace que se potencien sus efectos contra el cáncer, mejorando la supervivencia de los pacientes y reduciendo su toxicidad. No obstante, todavía no hay ensayos clínicos junto a DOX, por lo que todavía es solo una posible alternativa en el futuro²¹.

Se están investigando también otros agentes ampliamente usados con otras indicaciones que podrían tener un efecto cardioprotector, como es el caso de la metformina. Este antidiabético ha demostrado tener un doble efecto en pacientes con cáncer. En algunas células tumorales como las del HER2+ del cáncer de mama provoca un efecto tóxico al inhibir una proteína que favorece la proliferación tumoral, la p70S6K1, y al mismo tiempo en las células miocárdicas tienen un efecto de protección frente a eventos cardiovasculares adversos³⁰.

Por otra parte, se ha visto la importancia de las mitocondrias en el desarrollo de la cardiotoxicidad inducida por DOX, al generar ROS y activar vías de apoptosis. Por ello, se plantea la posibilidad de estrategias como el trasplante mitocondrial o el uso de un inhibidor de la división mitocondrial dirigido para reducir la apoptosis de los cardiomiositos sometidos a la acción de la DOX. El trasplante consiste en la transferencia de mitocondrias de una célula sana para sustituir a las dañadas y así mejorar la función mitocondrial y la contractilidad del corazón. Para ello, se está investigando la posibilidad de trasplantar directamente células madre como posible fuente de mitocondrias. Estudios realizados en ratones con miocardiopatía dilatada por DOX a los que se les trasplantó mitocondrias exógenas mostraron una FEVI más alta, menos fibrosis y un VI menos dañado que en las que no tuvieron tratamiento mitocondria³¹. No obstante, son mecanismos muy innovadores que hoy en día no son viables

en la práctica clínica habitual para esta indicación¹⁹. Otro de los objetivos futuros es el desarrollo terapias génicas, como el uso de determinados microARN que tengan propiedades cardioprotectoras y eviten también la apoptosis de las células del músculo cardíaco que conducen a la IC. Por ejemplo, el MiR-181c es un microARN regulado negativamente por la doxorrubicina, lo que puede llevar a la activación de marcadores como el TNF- α , aumentando así la toxicidad. El tratamiento exógeno con este microARN evita la apoptosis de las células cardíacas sanas sometidas al tratamiento DOX. Este mecanismo ocurre a través de la vía PI3K/Akt, encargada de regular numerosos procesos de las células (crecimiento, proliferación, metabolismo, apoptosis, etc.) mediante la activación del fosfoinositol trifosfato¹⁹. Otros ejemplos en ensayos preclínicos son el MiR-146^a, cuya sobreexpresión se ha visto que protege del daño por DOX, o el MiR-22 que, al inhibirse, mejora la fibrosis y disfunción cardíaca inducida por DOX³¹.

11. CONCLUSIONES

La Doxorrubicina es un fármaco perteneciente a las antraciclinas usado en el tratamiento de numerosos tipos de cáncer tanto en niños como adultos por su gran eficacia. El creciente interés en su investigación se debe a que se asocia a un alto riesgo de **cardiotoxicidad**, lo que limita su uso.

El principal causante de la cardiotoxicidad es la **formación de ROS**, generados por estrés oxidativo al interactuar con la topoisomerasa II β del miocardio. Esto conlleva daño al ADN, a la apoptosis celular y por tanto a alteraciones en el miocardio y su contractilidad.

Las principales manifestaciones descritas pueden aparecer de manera **aguda** como arritmias, bradicardias o bloqueos de rama; **subaguda** en forma de pericarditis o miocarditis; o de forma **crónica** donde destacan la miocardiopatía dilatada y la IC. Estas patologías son más graves y responden peor al tratamiento que las mismas de otras etiologías.

Existen factores tanto personales como relacionados con el tratamiento que aumentan el riesgo de aparición de toxicidad, siendo el más importante la

dosis acumulada de DOX. Además, se ha encontrado cierta **predisposición genética** en algunos individuos con polimorfismos como en CRB, GSTM o RARG. El análisis previo de estos polimorfismos y del resto de factores de riesgo es importante para individualizar el tratamiento y planificar el seguimiento de cada paciente.

El objetivo principal con estos pacientes es aumentar la supervivencia y disminuir la incidencia de cardiopatías sin afectar a la efectividad del tratamiento oncológico. A pesar de los avances en investigación durante los últimos años, todavía no se dispone de una estrategia clara para la prevención de la cardiotoxicidad inducida por DOX, sobre todo en la población pediátrica. Actualmente, las recomendaciones se basan en una serie de medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas y en una monitorización frecuente durante y después del tratamiento. Estas recomendaciones se resumen en controlar los FRCV y administrar como cardioprotector un quelante del hierro que es el **dexrazoxano**.

Las líneas de investigación en curso se basan en el desarrollo de pruebas de diagnóstico precoz, entre las que destacan el **SLG** o la **resonancia magnética con técnica de mapeo tisular**. A nivel de tratamiento se está investigando nuevas terapias como el trasplante mitocondrial, el empleo de microARNs como el MiR-181o suplementos nutricionales como el sulforafano, entre otros. No obstante, todavía queda mucho por investigar para aumentar la supervivencia de pacientes sometidos a tratamientos tan agresivos como los oncológicos. Son necesarios más estudios enfocados a la prevención y monitorización de la cardiotoxicidad o a nuevas alternativas de tratamiento oncológico igual de efectivas que la DOX, pero con menos efectos secundarios.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. E. Lipshultz S, Jacob Adams M, D. Colan S, Constine L, Hernan E, Hudson M, Kremer L, Landy D, Miller T, Oeffinger K, Rosenthal D, Sable C, Sallan S, Singh G, Steinberg J, Cocchran T, Wilkinson J. Long-term Cardiovascular Toxicity in Children, Adolescents, and Young Adults Who Receive Cancer Therapy: Pathophysiology, Course, Monitoring, Management, Prevention, and Research Directions. AHA. 2013; 128 (17): 1927-1977
2. Minotti G, Reggiardo G, Camilli M, Salvatorelli E, Menna P. From Cardiac Anthracycline Accumulation to real-Life Risk for Early Diastolic Dysfunction: A translational Approach. JACC. 2022; 4 (1): 139-140
3. Nobili S, Lippi D, Witort E, Donnini M, Bausi L, Mini E, Capaccioli S. Compuestos naturales para el tratamiento y prevención del cáncer. Pharmacological Research. 2009; 59 (6): 365-378
4. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. 3. Pamplona: Masson; 1997
5. Sdfsdf
6. Escudero Ortiz V, Ramón López A, Duart MJ, Pérez Ruixo JJ, Valenzuela B. Farmacocinética poblacional de doxorrubicina aplicada a la personalización de su dosificación en pacientes oncológicos. Farm Hosp. 2012; 36 (4): 282-291.
7. Doxorubicina Accord. Barcelona: Accord Healthcare S.L.U; 2023
8. Massa A. DOXORRUBICINA. AAFH.2021
9. Florenzano F, Venegas P. Prevención de la cardiotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia. CLC. 2012; 23 (6): 772-781.
10. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardioxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy related heart disease. ESMO. 2010; 21 (5): 277-282.
11. Brickler M, Raskin A, Ryan TD. Current State of Pediatric Cardio-Oncology. MDPI. 2022; 9 (2)

12. Schlitt A, Jordan K, Vordemark D, Schwamborn J, Langer T, Thomsen C. Cardiotoxicidad y tratamientos oncológicos. *Arztebl.* 2014; 111 (10): 161-168.
13. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. Doxorubicin Cardiomyopathy. *Karger.* 2010; 115 (2): 155-162
14. Salazar J, González J, Roca J, Ariza A, Manito N, Cequier Á. Anthracycline-mediated cardiomyopathy: Basi molecular knowledge for the cardiologist. *Arch Cardiol Mex.* 2014; 84 (3): 218-223
15. Octavia Y, Tochetti C, Gabrielson K, Janssens S, Crijns H, Moens U. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *JMCC.* 2012; 52 (6): 1213-1225
16. Sawyer D. Anthracyclines and hearth failure. 2013; 368 (12): 1154-1156
17. Pizarro MN. Cardiotoxicidad por doxorrubicina efecto sobre la autofagia basal. 2016
18. Bhatia S. Genetics of Anthracycline Cardiomyopathy in Cancer Survivors. *JACC.* 2020; 2 (4): 539-552
19. Palvia AR. Damera A, Nandi A, Magar S, Patidar S, Kasarla S, Ghantasala V, Shah MK, Goyal M. Cardio-oncology Modern Approaches to Prevent Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Cureus.* 2024; 16 (8)
20. Crivellari D, Lombardi D, Spazzapan S, Veronesi A, Toffoli G. New oral drugs in older patients: a review of idarubicin in elderly patients. *ESO.* 2004; 49 (2): 153-163
21. Henriksen PA, Rankin S, Lang NN. Cardioprotection in Patients at High Risk of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *JACC.* 2023; 5 (3): 292-297
22. Cervantes G, Ochoa FJ. Guía para la prevención de la cardiotoxicidad en oncología y hematología. *GAMO.* 2009; 8 (3)
23. Sangeeta R. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *J Cancer Res Ther.* 2014; 10 (4): 853-858
24. Rahimi P, Barootkoob B, ElHashash A, Nair A. Efficacy of Dexrazoxane in Cardiac Protection in Pediatric Patients Treated with Anthracyclines. *Cureus.* 2023; 15 (4)

25. Magdy T, Jiang Z, Jouni M, Carleton BC, Bernstein D, Burridge PW. RARG variante predictive of doxorubicin-induced cardiotoxicity identifies a cardioprotective therapy. *Cellpress*. 2021; 28 (12): 2076-2089
26. Christidi E, Huang H, Shafaattlab S, Maillet A, Lin E, Huang K, Laksam Z, Davis MK, Tibbits GF, Brrunham LRR. Variation in RARG increases susceptibility to doxorubicin-induced cardiotoxicity in patient specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Sci rep*. 2020; 10: 10363
27. Arévalo E, Restrepo G. Rol del strain miocárdico en cardiotoxicidad por quimioterapia. *RCC*. 2018; 26 (1): 86-90
28. Rommel KP, Lücke C, Lurz P. Valor diagnóstico y pronóstico del mapeo de T1 mediante RMC de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70 (10): 848-855
29. Perea RJ, Ortiz JT, Prat S, de Caralt TM, Cibeira MT, Solé M. Técnicas paramétricas de caracterización tisular del miocardio mediante resonancia magnética: mapas de T1. *SERAM*. 2016; 58 (3): 164-177
30. Morales F. Estrategias de cardioprotección en oncología de adultos. *GAMO*. 2009; 8 (3): 44-52
31. Bin B, Tong K, Ngar-Yun E. mitochondrial-targeted Therapy for Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (3)