



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA CARDIOMIOPATÍA INDUCIDA
POR QUIMIOTERAPÉUTICOS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADA EN TECNOLOGÍA
MÉDICA**

**AUTORA: PAULA ALARCÓN DÍAZ
PROFESOR GUÍA: BQ. Dr. DANIEL GONZALEZ REINOSO**

**TALCA-CHILE
2021**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2022

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVOS	10
1. OBJETIVOS GENERALES.....	10
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA.....	11
MARCO TEÓRICO.....	12
1. INTRODUCCIÓN AL CÁNCER.....	12
1.1 Datos epidemiológicos del cáncer	12
1.2 Ciclo Celular y Cáncer	17
1.3 Fisiopatología del cáncer	22
1.4 Hallmarks del cáncer	25
2. QUIMIOTERAPÉUTICOS, USOS Y CLASIFICACIONES.....	31
2.1 Historia de los quimioterapéuticos.....	31
2.2 Uso y clasificación de los quimioterapéuticos	34
2.3 Fármacos que producen cardiotoxicidad.....	40
3. CARDIOMIOPATÍAS	44
3.1 Generalidades de las cardiomiopatías	44
3.3 Miocardiopatía dilatada	47
3.4 Otras miocardiopatías	50
4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR QUIMIOTERAPÉUTICOS.....	53

4.1	Generalidades	53
4.1	Cardiotoxicidad por antraciclinas	55
4.2	Cardiotoxicidad por trastuzumab	62
CONCLUSIONES		65
BIBLIOGRAFÍA		67

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Principales clases y ejemplos de quimioterapéuticos	35
Tabla 2: Diferencias entre la cardiotoxicidad producida por antraciclinas y trastuzumab	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mapa Global de cáncer en 2018 en cada país entre hombres y mujeres.....	14
Figura 2: Tasa de mortalidad para cáncer en mujeres 1990 y 2010.	15
Figura 3: Tasa de mortalidad para cáncer en hombre, 1990 y 2010.	15
Figura 4: Tasa de mortalidad para cáncer en hombre, 1990 y 2010.	24
Figura 5: Representación simplificada de la génesis del cáncer	30
Figura 6: Representación simplificada de la génesis del cáncer.	33
Figura 7: Fármacos antineoplásicos con efectos cardiotoxicos.....	41
Figura 8: Clasificación de las miocardiopatías	46
Figura 9: Mecanismo de cardiotoxicidad de la doxorubicina mediada por especies reactivas de oxígeno.....	55
Figura 10: Reducción enzimática de antraciclinas	59
Figura 11: Mecanismo de cardiotoxicidad por doxorubicina mediada por topoisomerasa II	61
Figura 12: Mecanismo de cardiotoxicidad mediado por trastuzumab.....	64

RESUMEN

En la actualidad, el cáncer representa un problema sanitario, social y económico a nivel mundial. Debido a lo anterior, el desarrollo de fármacos antineoplásicos ha tomado gran importancia en pro de mejorar la remisión de la enfermedad y, por ende, la tasa de supervivencia. Sin embargo, los efectos adversos producidos por este tipo de drogas limitan en muchas ocasiones diversos aspectos terapéuticos, como la elección del fármaco, la dosis, tiempo y vías de administración. La cardiotoxicidad es un efecto adverso conocido de la quimioterapia, teniendo como principales consecuencias el desarrollo de miocardiopatías y fallo cardíaco secundario a la toxicidad directa e indirecta de las terapias antineoplásicas; debido a lo anterior, el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos y moleculares de la cardiotoxicidad son esenciales para determinar medidas preventivas y terapéuticas que permitan disminuir la incidencia de la toxicidad, sin repercutir en la eficacia de la terapia oncológica. Las familias de fármacos íntimamente asociados con cardiotoxicidad son los derivados de antraciclinas (doxorrubicina) y los inhibidores de tirosina-quinasa (trastuzumab), en donde los mecanismos mediante los cuales producen toxicidad son completamente diferentes: el primero se relaciona con la formación de especies reactivas de oxígeno e intercalación del ADN, y el segundo se relaciona directamente con la inhibición del receptor HER2, provocando tanto daño irreversible como reversible, respectivamente.

Palabras clave: *Cardiomyopathy, Chemotherapy, Pathophysiology, Cardiotoxicity y Cancer.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades no transmisibles con mayor prevalencia en el mundo. Corresponde a un conjunto de alteraciones que comienza por un crecimiento descontrolado de células anormales y puede desarrollarse en cualquier parte del cuerpo humano. En el año 2015 la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que esta patología es la segunda causa de muertes en el mundo, llegando a ser en algunos países la primera causa de decesos. En el año 2018 se estimó que hubo 18,1 millones de nuevos casos de cáncer y 9,6 millones de muertes a nivel mundial como consecuencia de esta enfermedad, provocando 1 de cada 6 defunciones (1). Existen variados factores de riesgo para el cáncer, dentro de los cuales se destaca el consumo de tabaco, la poca actividad física, el alcohol, la mala alimentación, entre otros. La prevención toma un papel muy importante, ya que muchos de los cánceres se pueden evitar reduciendo los factores de riesgos y tomando medidas preventivas en donde se abarca la detección precoz y el tratamiento.

Las principales medidas terapéuticas para tratar esta enfermedad son la cirugía, radioterapia y quimioterapia, para este último existen diversos fármacos con distintos mecanismos de acción, de ahí su importancia y su amplio uso.

El principal objetivo de la quimioterapia es destruir células cancerígenas con la finalidad de la reducción o desaparición del tumor, evitando de esta manera que el cáncer siga avanzando. Los antineoplásicos actúan principalmente a nivel del ciclo celular, por lo que no solo tendrá acción sobre las células tumorales, sino que también afectarán a las células sanas del cuerpo produciendo diversos efectos secundarios o adversos, estos tendrán una acción directa sobre distintos órganos de la anatomía humana, siendo los más perjudicados la médula ósea y el corazón. El descubrimiento de una enfermedad cardíaca y sus variables hemodinámicas inducida por el tratamiento antineoplásico dificulta las opciones terapéuticas, por lo que el efecto potencial de estas complicaciones debe ser previstas antes de iniciar el

tratamiento con un equipo multidisciplinario en donde se debe encontrar el oncólogo y el cardiólogo para optimizar el tratamiento.

El corazón humano es un órgano de bombeo de notable eficacia que distribuye litros de sangre por el cuerpo, cualquier alteración de algunos elementos de este importante órgano ya sea, miocardio, válvulas, sistema de conducción o vasculatura coronaria puede afectar negativamente la eficacia del bombeo y como consecuencia provocar una morbimortalidad, debido a esto el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la cardiotoxicidad es la piedra angular en la prevención de estos cuadros, ya que podría ser el inicio para la creación de nuevas moléculas con efectos y acciones similares para tratar el cáncer, pero con menores efectos adversos en el cardiomiocito.

OBJETIVOS

1. OBJETIVOS GENERALES

- 1.1 Describir las diversas implicancias del cáncer en la salud.
- 1.2 Describir los aspectos centrales de las terapias antineoplásicas sistémicas.
- 1.3 Describir los mecanismos fisiopatológicos de la cardiotoxicidad por quimioterapéuticos.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.1 Describir la epidemiología del cáncer a nivel nacional e internacional.
- 2.2 Describir los aspectos fundamentales del ciclo celular y sus implicancias en el cáncer.
- 2.3 Describir los aspectos medulares de la fisiopatología del cáncer.
- 2.4 Describir las distintas clases de quimioterapéuticos y sus generalidades.
- 2.5 Describir los aspectos generales de los antineoplásicos más frecuentemente asociados a complicaciones cardíacas.
- 2.6 Describir los efectos específicos de los quimioterapéuticos más frecuentemente asociados a complicaciones cardíacas.
- 2.7 Describir los mecanismos fisiopatológicos de las distintas miocardiopatías.
- 2.8 Relacionar los efectos de los quimioterapéuticos más frecuentemente asociados a complicaciones cardíacas y los mecanismos fisiopatológicos de las distintas miocardiopatías.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Se realizó una revisión bibliográfica de las principales fuentes y bases de datos biomédicas, como son *Pubmed*, *Uptodate*, *Scielo*, *Scopus*, además de revistas científicas como *Nature*, *The New England*, *Science*, *The Lancet*, entre otras, desde el año 2000 en adelante. Se aceptaron artículos originales, casos clínicos y revisiones relacionados con el tema del estudio ya sea en inglés o español.

La búsqueda fue principalmente en inglés utilizando *Cardiomyopathy*, *Chemotherapy*, *Pathophysiology*, *Cardiotoxicity* y *Cancer* como palabras claves. Para organizar la información recopilada se utilizará el programa *Mendeley* y las citas fueron dispuestas en formato Vancouver.

MARCO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN AL CÁNCER

1.1 Datos epidemiológicos del cáncer

El cáncer es una enfermedad que hoy en día se puede considerar como una epidemia, llegando a ser un gran problema para la salud pública a nivel mundial (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) plantea que las estrategias para el control de esta patología deben ser dirigidas a la prevención de enfermedades crónicas a nivel global, se menciona que la prevención, la detección temprana, el diagnóstico y el buen tratamiento, aliviar el dolor y los cuidados paliativos de los pacientes enfermos, además de los trabajos investigativos y la vigilancia epidemiológica del cáncer son las principales directrices para prevenir y controlar la enfermedad (2).

La mortalidad y la incidencia del cáncer han ido en incremento en los últimos años, producto de diversas razones, siendo las más relevantes el aumento de la población y el envejecimiento de esta. Además los factores de riesgo han cambiado su distribución a lo largo del tiempo, ya que están íntimamente relacionados con el desarrollo socioeconómico y el índice de desarrollo humano (IDH) (3). En el año 2016 el cáncer constituyó un 16% del total de muertes a nivel mundial, por lo que se espera que al no existir una mejora en la prevención y control de la enfermedad el número de defunciones para el año 2030 aumente a 13,1 millones (2). Al momento de analizar la situación específica de cada tipo de cáncer se observa que en el año 2018 fue el cáncer de pulmón el que tuvo la más alta incidencia a nivel mundial, independiente del nivel de desarrollo de cada país, además presentó la mayor tasa

de mortalidad, correspondiendo al 18,4% del total de las muertes contabilizadas por esta patología, con respecto a los otros tipos cánceres con mayor incidencia se encuentra el cáncer de mamas (11,6%), el cáncer colorrectal (10,2%) y cáncer de próstata (7,1%)(1). En cuanto a la distribución por sexo, cuando se analizan los datos incluyendo el número de casos nuevos y las muertes en regiones con diversos estratos socioeconómicos se observa una distribución diversa, por ejemplo, el cáncer de próstata es la enfermedad diagnosticada con mayor frecuencia en varones, seguido por el cáncer de pulmón e hígado; en cuanto a las mujeres es el cáncer de mama el que tiene la mayor incidencia a nivel mundial ya que afecta a la mayoría de los países (1) (figura 1).

En el caso de América Latina se estima que la incidencia del cáncer aumente en un 91% en los próximos años y se proyecta que para el año 2030 existan 21,7 millones de nuevos casos de cáncer debido principalmente al aumento de factores de riesgo y envejecimiento de la población. Con respecto a la mortalidad por cáncer en la región se estima que aumente en un 106% en el futuro debido a la transición epidemiológica a la que se enfrenta cada país al pasar por un proceso de desarrollo económico, lo que implica un aumento en el riesgo de padecer ciertos tipos de cánceres propios de las economías no industrializadas. (2)

En Chile para el año 1960 las defunciones por enfermedades cardiovasculares y cáncer no superaban el 18% del total de las muertes, pero para el año 2009 la situación nacional cambia debido a las conductas y hábitos de vida no saludables, en conjunto con la acción de factores externos que pueden causar alteraciones a nivel celular, aumentando las defunciones por estas enfermedades sobre el 50% (4). Hoy en día el cáncer se presenta como la segunda causa de muerte en el país y se espera que para el año 2023 sea la primera causa de defunciones en Chile. Con respecto a la incidencia en nuestro país, GLOBOCAN estimó que en el año 2018 el número de casos nuevos de cáncer sería de 53.365, lo que en bases a estimaciones actuales estos datos fueron superados con creces (1,2). La tasa de mortalidad según el tipo de cáncer también ha experimentado cambios a lo largo de los años. En 1990 la primera causa de muertes en mujeres era cáncer de vesícula, seguida de cáncer de estómago y cáncer de mama, pero para el año 2010 el cáncer de mama ocupaba el primer lugar. En el caso de los hombres, en 1990 la primera causa de muerte era el cáncer de estómago, cáncer

de pulmón y cáncer de próstata, esto cambia en el año 2010 en donde la diferencia entre el cáncer de estómago y próstata se estrecha, presentando una tasa de mortalidad similar (4) (figura 2 y 3). Si se analiza la mortalidad por cáncer en cada región del país, se encuentran 7 regiones en las que el cáncer es la primera casusa de muerte, estas son Arica y Parinacota, Tarapacá, Antofagasta, Maule, Biobío, Los Lagos y Aysén (2).

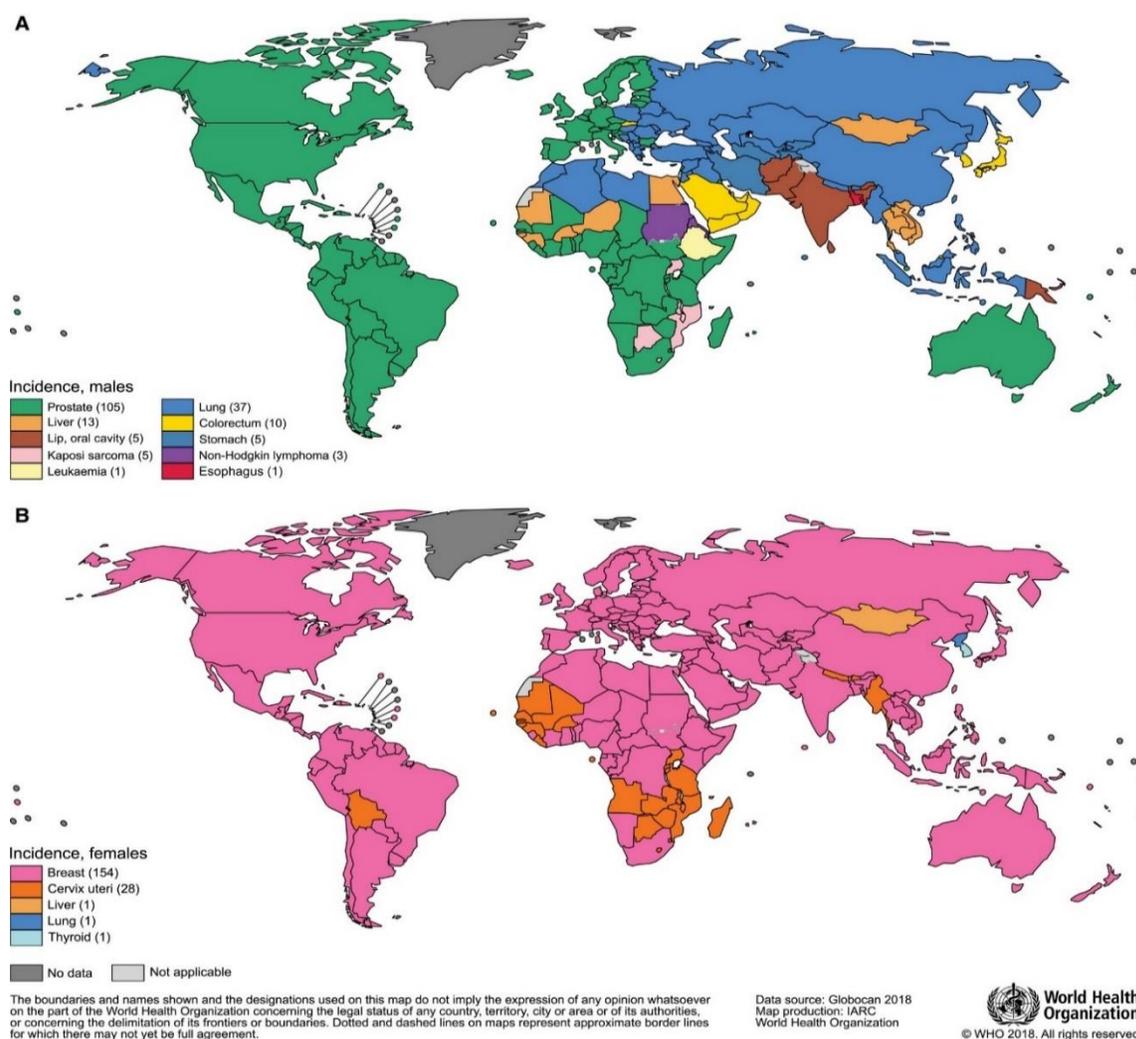


Figura 1: Mapa Global que presentan el tipo más común de incidencia de cáncer en 2018 en cada país entre (A) hombres y (B) mujeres. En el caso de los hombres el tipo de cáncer con mayor incidencia es el de próstata, y en el caso de mujeres corresponde al cáncer de mamas. Tomado de Agencia Internacional de investigación sobre el Cáncer & Organización Mundial de la Salud, 2018 (5).

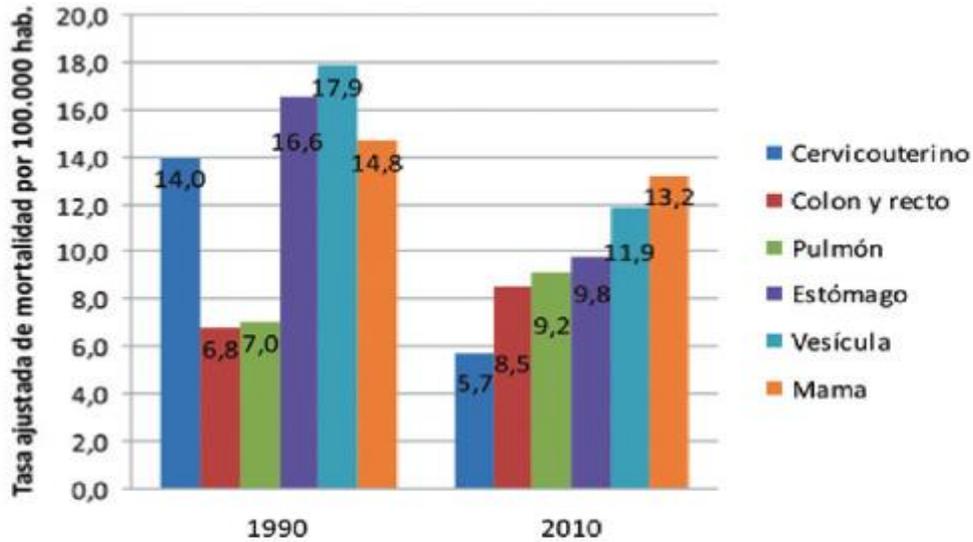


Figura 2: Tasa de mortalidad ajustada para los principales tipos de cáncer en mujeres 1990 y 2010. Si bien la tasa de mortalidad por cáncer de mama es menor en el año 2010 en comparación con el año 1990, esta es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en 2010. Tomado de Laura Itriago y cols., 2013(4).

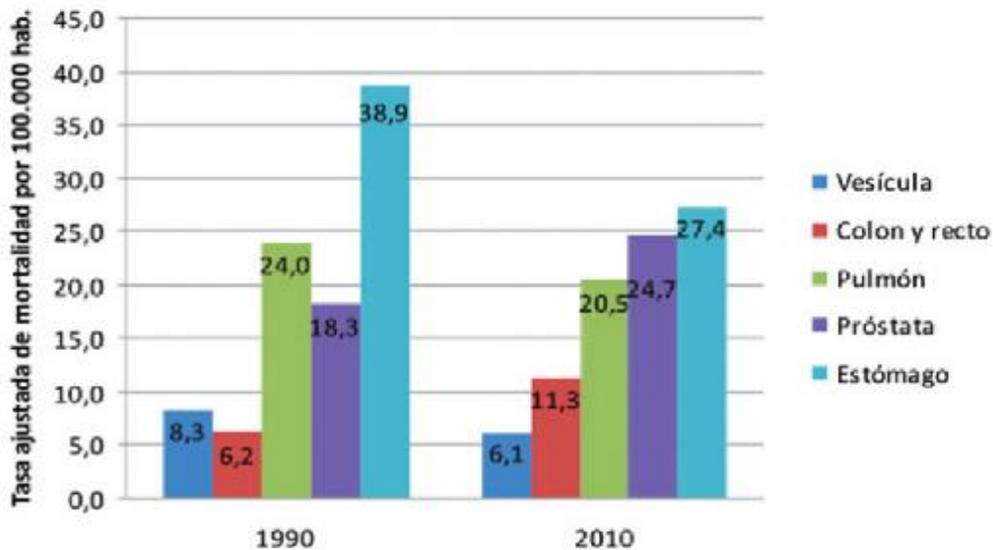


Figura 3: Tasa de mortalidad ajustada para los principales tipos de cáncer en hombre, 1990 y 2010. Se observa una importante disminución en la tasa de mortalidad producida por cáncer de vesícula para el año 2010, lo que estrecha la diferencia entre las tasas de mortalidad de esta y el cáncer de próstata. Tomado de Laura Itriago y cols., 2013(4).

Debido al aumento en el número de casos de cáncer en Chile, el Ministerio de Salud (MINSAL) desarrolló un plan de objetivos sanitarios para la década 2000-2010, el cual tuvo como propósito identificar los desafíos sanitarios de la década y, además, diseñar estrategias para enfrentar de una manera eficiente las condiciones y problemáticas encontradas en la Encuesta Nacional de Salud publicada en el año 2010. En el 2011 fueron publicados las metas de Estrategia Nacional de Salud para cumplir con los objetivos sanitarios de la década 2011-2020, esta estuvo constituida por 4 grandes directrices sanitarias, mejorar la salud de la población, disminuir las desigualdades en salud, aumentar la satisfacción de la población frente a los servicios de salud y asegurar la calidad de las intervenciones sanitarias. Cuando se analizan estos objetivos se observa que la propuesta de los objetivos y estrategias sanitarias se relacionan con el cáncer ya sea promoviendo factores protectores, disminuyendo los factores y conductas de riesgo, reforzando la prevención en las distintas etapas de la enfermedad, fortaleciendo los servicios y calidad de la atención de salud. (2)

1.2 Ciclo Celular y Cáncer

El cáncer es una enfermedad multifactorial que, se desarrolla a partir de una acumulación de alteraciones genéticas, las cuales pueden ser heredadas o adquiridas a través del tiempo por la exposición a diversas sustancias carcinogénicas. Estas, en conjunto con otros factores, como son el sexo, la edad y ciertos hábitos o estilos de vida, pueden desencadenar alteraciones en los mecanismos reguladores del ciclo celular (6).

La capacidad de autorreproducirse es una de las características fundamentales de las células y tiene un papel importante en la homeostasis y regeneración celular (7). Este proceso se lleva a cabo mediante el ciclo celular, el cual está constituido por una serie de etapas que culmina con la formación de dos células hijas genéticamente idénticas, las que cuentan con los elementos funcionales y estructurales que les permiten repetir el proceso antes mencionado. Para que este proceso se efectúe de manera adecuada es necesaria la replicación del genoma, la distribución equitativa de los organelos y masa celular y por ultimo una segregación de los cromosomas (8). La ejecución de esos eventos divide el ciclo celular en dos fases principales: mitosis e interfase. La mitosis (M) es la etapa fundamental del ciclo celular, que corresponde a la separación de los cromosomas y termina en la división celular o citocinesis. La interfase es el periodo entre las divisiones celulares, en esta etapa la célula crece y se involucra en diversas actividades metabólicas como la replicación del ADN dejando a la célula preparada para la división (9). Además, la interfase se subdivide en tres procesos: la fase de crecimiento 1 (G1) en que la célula se capacita para crecer y producir las proteínas necesarias para la síntesis de ADN, la célula aumenta de tamaño y sintetiza nuevo material citoplasmático. Luego sigue la fase de síntesis (S) en donde tiene lugar la duplicación del ADN, obteniendo una célula con el doble del material genético y proteínas nucleares. Finalmente se encuentra la fase de crecimiento 2 (G2), en donde se sintetizan proteínas, organelos, se incrementa el tamaño de la célula y se prepara el ambiente para iniciar la mitosis (8).

Existe otra fase que se puede encontrar una célula, fuera del ciclo celular que se denomina G0. En esta etapa las células se encuentran quiescentes, es decir no se encuentran en división y solo proliferan cuando son estimuladas mediante señales intra y extracelulares como factores de crecimiento, factores de transcripción, entre otros. Las células pueden permanecer en estado G0 por varios días, meses e incluso años antes que inicie un nuevo ciclo de división (8,9), o de manera permanente como las neuronas y cardiomiocitos.

Para que el ciclo celular se lleve a cabo de manera exitosa la célula debe seguir un correcto programa genético, con diversos puntos de control y moléculas reguladoras con el fin de evitar errores que originen células genética y biológicamente alteradas. Para esto, la progresión del ciclo está controlada por múltiples proteínas reguladoras, activación adecuada de cada fase y la terminación de la fase precedente (8,10).

La proliferación celular no controlada es una de las características más importantes de las células cancerígenas. El crecimiento exacerbado se explica porque las células tumorales presentan alteraciones genéticas que les permiten evadir los puntos de control teniendo un ciclo celular anormal. La integridad de los diversos puntos de control es considerado como esencial en el mantenimiento de la estabilidad genética, ya que una de las causas más frecuentes de su activación es la alteración del ADN (8). Normalmente cuando se producen alteraciones profundas en el material genético, la célula afectada puede tomar tres caminos; volver a la normalidad por la activación de los mecanismos de reparación del material genético; activarse un proceso de muerte celular programada (apoptosis) o pueden sufrir un proceso de transformación a célula maligna neoplásica (11).

La progresión a través del ciclo celular, en específico la transición de G1 a S, está regulada por proteínas denominadas ciclinas, las cuales tienen una naturaleza cíclica en su síntesis y degradación. Por otro lado, se encuentran las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) que son enzimas asociadas, que adquieren actividad catalítica al unirse a las ciclinas formando complejos, que producen la fosforilación de proteínas dianas, fundamentales para dirigir el paso de la célula por el ciclo celular. La actividad de los complejos CDK-ciclina está regulada a su vez por inhibidores de las CDK (CKI), que refuerzan los controles y

otorgan un mecanismo de vigilancia para la detección de ADN y cromosomas dañados, conocido también como puntos de control o *checkpoints*, garantizando que las células que presentan ADN o cromosomas alterados no terminarán con el proceso de replicación. El punto de control de G1-S supervisa la integridad del ADN, mientras que el punto de control de G2-M verifica el ADN después de la replicación y determina si la célula puede entrar al proceso de mitosis.

Cuando se detectan daños en el ADN, el ciclo celular se retrasa y comienzan los mecanismos de reparación del genoma. Si el daño es demasiado para ser reparado las células son eliminadas por apoptosis o entran en senescencia, el cual es un estado de no replicación. Mutaciones en los genes que regulan estos puntos pueden producir que las células se repliquen con el material genético dañado dando lugar a una progenie alterada (12) de manera descontrolada.

Dentro del gran número de genes y proteínas implicados de manera directa o indirecta en control del ciclo celular destaca el gen p53 y el gen del retinoblastoma (Rb), también denominados genes supresores tumorales. Estos están implicados en diversos procesos celulares, como son la regulación de la expresión génica, el control del ciclo celular, la programación de la muerte programada y la estabilidad del genoma. La pérdida de la actividad de estos genes provoca una incapacidad de respuesta a los mecanismos de control que regulan la división celular. De esta manera se produce una proliferación celular descontrolada, conduciendo en ocasiones al desarrollo de neoplasias (13).

La proteína codificada por el gen supresor de tumor p53, también denominado “guardián del genoma”, es una fosfoproteína lábil e inestable, de localización nuclear (8). Tiene tres funciones principales: activa la detención temporal del ciclo celular en la etapa G1-S, proceso que se denomina quiescencia; induce la detención permanente del ciclo celular o senescencia y, por último, induce la activación de la apoptosis. Estas tres funciones convergen en un objetivo en común que es impedir la replicación de una célula con un genoma alterado (12). Cuando el gen p53 se encuentra defectuoso, habitualmente inactivado por una mutación puntual o por deleciones génicas, se altera la función fisiológica de la

proteína, impidiendo la oligomerización y formación de complejos tetraméricos capaces de enlazarse a secuencias específicas del ADN. En otras palabras se pierde la función supresora de tumores, la cual es una etapa clave en el proceso neoplásico (13).

Otro regulador transcripcional del ciclo celular es Rb, es una proteína nuclear cuya función es bloquear el ciclo celular ante una lesión del ADN promoviendo diversos procesos celulares. Esta vía opera estratégicamente en la fase G1, específicamente en el punto de restricción G1-S, pero, además participa en las otras fases del ciclo celular e interviene en la toma de decisiones para llevar a la célula hacia la progresión del ciclo, detención temporal o quiescencia, diferenciación, senescencia o muerte celular (8).

La actividad supresora de tumores de la proteína Rb depende de su estado de fosforilación, si se encuentra en estado hipofosforilado activo realiza de manera adecuada bloqueando la progresión de la célula a través del ciclo celular; en cambio el estado hiperfosforilado inactivo promueve la transcripción de los genes necesarios para la síntesis de ADN; si bien existen más proteínas en la familia de Rb, solamente Rb se encuentra mutada en los cánceres humanos (14). En un individuo sano más de 30 billones de células coexisten en una fina regulación, pero las células cancerosas transgreden el esquema de proliferación normal, siguiendo su propio esquema, tal como se mencionó anteriormente. La transformación maligna se produce por la acumulación de mutaciones en genes especiales y muy específicos. En este sentido existen dos genes que representan una proporción muy pequeña del genoma, pero son fundamentales.

Los genes del primer tipo activan los procesos relacionados con el crecimiento y proliferación celular, estos son denominados protooncogenes y contribuyen a la génesis tumoral cuando sufren mutaciones que los activan, convirtiéndolos en oncogenes; la mutación en este tipo de genes tiene un efecto dominante, ya que solo basta que uno de los dos alelos tenga una mutación para que aparezca la disfunción. El segundo tipo de genes son los genes supresores tumorales, estos favorecen la formación de tumores cuando sufren mutaciones inactivantes, por lo que las mutaciones en este tipo de genes son de carácter recesivo, es decir, se necesitan que la mutación esté presente en ambos alelos. Sin embargo,

para que un cáncer progrese y se desarrolle, deben producirse mutaciones adicionales en otros genes reguladores implicados en el ciclo celular (15). Los conocimientos y la mayor comprensión del ciclo celular, especialmente en la célula neoplásica, permiten diseñar y desarrollar técnicas para el diagnóstico oportuno, mecanismos de prevención y evaluación del pronóstico del cáncer (8).

1.3 Fisiopatología del cáncer

Desde el descubrimiento de esta enfermedad se sabía que el tejido canceroso estaba conformador por células alteradas desde el punto de vista morfológico y, además, se postuló que la etiología de estas alteraciones eran lesiones a nivel celular. Hoy en día esta patología es considerada como un desajuste de células que se dividen de manera anormal provocando la formación de tumores, daño a los tejidos y alteración de la fisiología a nivel sistémico ya que las células anormales pueden migrar e invadir tejidos lejanos originando metástasis (16).

Las células cancerosas tienen varias características en común, una de ellas es la inapropiada señalización intracelular que induce al crecimiento y proliferación celular sostenida que evade los efectos de los genes supresores e incluso la muerte celular (15), la inapropiada señalización a nivel intracelular se produce como consecuencia de cambios en la información que porta el ADN, generalmente provocado por mutaciones que aparecen en el curso de la vida producto a la exposición de carcinogénicos como son algunos químicos y radiaciones, estas mutaciones ocurren principalmente en las células somáticas y no en las células de la línea germinal por lo que no se transmiten a la siguiente generación.

Los cambios genéticos se pueden clasificar en dos categorías: la activación de protooncogenes a oncogenes, en donde los primeros normalmente controlan la división celular, la apoptosis y la diferenciación, pero se pueden convertir en oncogenes induciendo la transformación maligna de las células mediante la acción de carcinogénicos o virus. La inactivación de los genes supresores tumorales es otro de los cambios genéticos importantes relacionados con el proceso de malignidad, siendo la pérdida de función de los genes supresores de tumores un acontecimiento crítico en el proceso de la carcinogénesis (17).

Otro punto importante en la fisiopatología del cáncer son los cambios epigenéticos que no afectan directamente al ADN, pero sí al patrón de expresión de un gen; esto es de suma importancia para la regulación del ciclo celular, ya que las modificaciones en las histonas y el ADN podrían estar involucrados en la división asimétrica del cáncer. Se conoce

que la cromatina es la estructura que participa en la organización del material genético, dependiendo de la manera en la se encuentre conformada favorece la expresión o represión genética, siendo la cromatina descondensada o eucromatina la que tiene una mayor tasa de expresión génica y la cromatina condensada o heterocromatina en la cual la expresión genética tiende a la nulidad; ahora bien, la unidad más importante de la cromatina es el nucleosoma, una estructura conformada por octámeros de histonas en las cuales se agrupan largas secuencias de ADN que almacenan la información genética, su expresión se encuentra controlada principalmente por dos procesos epigenéticos: la metilación y acetilación (18).

La acetilación de las histonas induce un cambio conformacional de la cromatina a eucromatina, mientras que la metilación se asocia con el silenciamiento génico por condensación de la cromatina (18). En general el cáncer no es causado por un solo evento o una sola mutación, sino que es el resultado de varios cambios independientes ocurridos en una célula con efectos acumulativos (11).

Gracias al desarrollo de nuevas técnicas moleculares se ha podido conocer y estudiar las células cancerosas tanto a nivel celular, molecular y genético. Se evidenció que las células normales son modificadas por diversas mutaciones que pueden ser heredadas o bien adquiridas de novo producto de la exposición a sustancias mutagénicas, tal como se mencionó anteriormente, estas le otorgan la capacidad de dividirse a una tasa mayor en comparación a la población de células normales. Las alteraciones en el material genético son traspasadas a las células hijas, generando una descendencia alterada con ventajas proliferativas desde el punto de vista de crecimiento y supervivencia (Figura 4) (19,20).

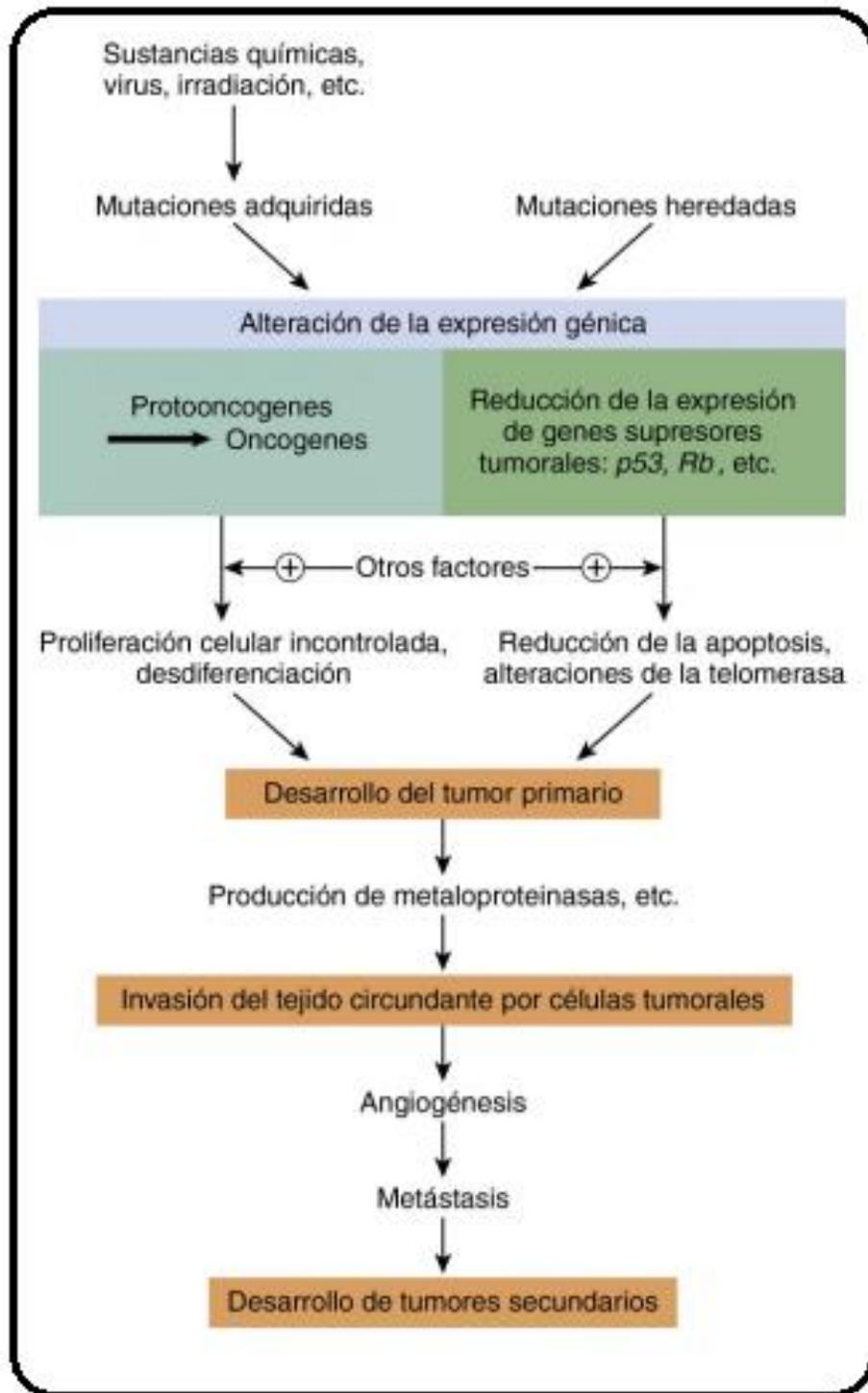


Figura 4: Representación simplificada de la génesis del cáncer. La génesis del cáncer habitualmente es de tipo multifactorial, en donde están involucrados factores externos o ambientales y factores genéticos. Tomado y modificado de Rang y cols, 2016 (17).

1.4 Hallmarks del cáncer

Diversos estudios han planteado que las células cancerígenas poseen ocho características intrínsecas comunes que son adquiridas durante el proceso carcinogénico. En primer lugar, se encuentra la independencia de señales de crecimiento ya que las células cancerosas no necesitan de factores de crecimiento para multiplicarse, lo que explica la elevada tasa de proliferación en las células cancerígenas debido a que desarrollan mutaciones que alteran la regulación del ciclo celular, señalización autocrina o retroalimentación negativa de la señalización de proliferación (21), por lo que se podría decir que el rasgo más característico y fundamental de las células cancerosa es su capacidad para sostener la proliferación crónica.

Los tejidos controlan cuidadosamente la producción y liberación de señales que promueven el crecimiento y progresión de la célula a través del ciclo celular, garantizando así un control adecuado del número de células y por lo tanto manteniendo la arquitectura y función del tejido normal (21,22).

Si bien la capacidad de crecimiento y división de una célula cancerosa no es muy diferente a la de la mayoría de las células normales, no solo ignoran las señales que inhiben el crecimiento, sino que también pueden adquirir la capacidad de sostener la señalización proliferativa de varias maneras alternativas. Pueden producir factores de crecimiento por sí mismas, lo que resulta en una estimulación autocrina. Alternativamente las células neoplásicas pueden enviar señales a las células normales presentes en el microambiente tumoral y como respuesta a este estímulo, se liberan diversos factores de crecimiento.

La tasa de proliferación aumentada en las células tumorales también se encuentra favorecida por la evasión de los mecanismos de regulación negativa a nivel de división celular controlados por los genes supresores tumorales como p53 y Rb (9,16,21,22). Las células cancerosas tienen la capacidad de evasión de la apoptosis debido a que promueven mecanismos que les permiten alterar el balance entre las proteínas pro y anti apoptóticas provocado por el desequilibrio en los niveles de oncogenes y daños en el ADN.

Los reguladores de la respuesta apoptótica se dividen en dos vías principales, uno que recibe y procesa las señales extracelulares que inducen la muerte, conocido como programa apoptótico extrínseco en donde participa el receptor Fas y su ligando FasL; y la otra vía es la que detecta e integra un gran número de señales de origen intracelular o programa intrínseco. Cada una de las vías termina con la activación de la cascada de caspasas desencadenando la apoptosis, ahora bien, los mecanismos de muerte celular están regulados por la proteína p53, que en el caso de las células tumorales la mayoría del tiempo se encuentra mutada explicando así el mecanismo de evasión a la apoptosis (21,22).

La invasión y metástasis es responsable casi del 90% de las muertes causadas por cáncer, el desarrollo de la metástasis es un proceso de varios pasos por el cual las células neoplásicas se desprenden del tumor primario y forman colonias en sitios distantes, los pasos por el cual este proceso se lleva a cabo son la invasión local, intravasación, transporte, extravasación y colonización.

La adhesión celular juega un papel esencial en la fisiología normal de las células, pero en el caso de las células tumorales se pierde esta capacidad propia, lo que trae como consecuencia una desregulación en la expresión de las moléculas que participan en la adhesión celular resultando en un incremento de la invasión y motilidad de las células cancerígenas. Otro fenómeno importante es la degradación de la membrana basal, el cual marca el inicio de la invasión, la membrana basal contiene colágeno, fibronectina, elastina y proteoglicanos y la invasión celular se lleva a cabo mediante la degradación de estos componentes mediante enzimas que son secretadas por el tumor y el estroma, una vez que ya fue degradada la membrana basal la célula cancerosa debe unirse a la matriz extracelular normal y lo hace mediante integrinas los cuales son receptores de superficie celular que favorecen la adhesión, proliferación y migración de células reconociendo sitios de unión en las proteínas de la matriz extracelular. Por último las células neoplásicas ven alterada su motilidad permitiéndoles la intravasación a los vasos sanguíneos y linfáticos llegando al parénquima de tejidos distantes, concluyendo con la formación de pequeños nódulos o acúmulos de células cancerosas (15,16,21)

La mayor parte de las células pueden pasar por un determinado número de divisiones, cuando alcanzan ese punto, pueden entrar en dos estados no proliferativos: la senescencia y la muerte por apoptosis. Los telómeros son regiones de material genético especializadas que se encuentran en los extremos de los cromosomas, cuya función es proteger a los cromosomas de la degradación y fusión con otros cromosomas. Sin embargo, con cada división celular se erosiona una parte de ellos, de modo que en cierto punto pierden su función, se interrumpe la replicación de ADN y la célula se vuelve senil. Sólo algunas células del organismo como las células germinales pueden sobrepasar este límite y dividirse de manera indefinida. Las células tumorales adquieren esta capacidad en un proceso denominado inmortalización. Esto se debe a que en las células neoplásicas se expresa la enzima telomerasa, una ADN polimerasa que adiciona secuencias repetitivas a los extremos del ADN telomérico evitando así su acortamiento. La expresión de esta enzima en conjunto con las mutaciones que inactivan la p53 evitan la muerte o senescencia de las células tumorales (16,17,21). Los factores anteriormente descritos dan lugar a la proliferación descontrolada de las células cancerosas, pero son otros los factores, particularmente la irrigación sanguínea los que determina el crecimiento real de un tumor ya que este necesita nutrientes y oxígeno, además, con la angiogénesis se ve favorecido el proceso de metástasis. Las células neoplásicas pueden estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de capilares existentes, sin embargo, la vasculatura tumoral no es normal y los vasos sanguíneos tienen un patrón irregular, se encuentran dilatados y en algunos casos presentan filtraciones. El proceso de neovascularización tiene un efecto doble sobre el crecimiento tumoral; la perfusión sanguínea aporta nutrientes y la cantidad de oxígeno necesario para el desarrollo del tumor y las células endoteliales estimulan el crecimiento de las células tumorales cercanas ya que secretan factores de crecimiento (12,17,21).

Otra característica muy distintiva de las células cancerígenas es la alteración en el metabolismo energético y vías metabólicas alternativas, incluso en presencia de oxígeno, que se caracteriza por una elevada captación de glucosa y una mayor transformación de la glucosa mediante la vía glucolítica independiente de la presión parcial de oxígeno (O_2) este fenómeno conocido como *efecto Warburg*. La glucólisis anaerobia proporciona a las células tumorales los productos intermediarios del metabolismo necesarios para sintetizar componentes

celulares de manera rápida, lo que no ocurre con la fosforilación oxidativa mitocondrial. Esta reprogramación metabólica se produce por las mismas vías que se desregulan las mutaciones de los oncogenes y genes supresores de tumores, es decir, mediante cascadas de señalización que siguen al receptor de los factores de crecimiento (18,21,23). Por último, las células tumorales son capaces de evadir la respuesta inmune ya que reducen la expresión de MHC I en su membrana evitando la detección por parte de las células T citotóxicas. La inmunovigilancia es la habilidad que posee el sistema inmune para detectar y eliminar células en alguna etapa del proceso carcinogénico. Esta habilidad es un proceso que se desarrolla en cuatro etapas. Se inicia con la detección de antígenos específicos o asociados al tumor por parte de las células presentadoras de antígeno (CPA) la cual termina con la maduración de las células dendríticas (CD) y la migración hacia los linfonodos. La segunda etapa implica la activación de la respuesta antitumoral específica mediada por linfocitos T CD4+ y CD8+, los cuales reciben señales de activación, proliferación y diferenciación tras la interacción con la CD. Los linfocitos activados migran hacia el tejido afectado e interactúan con las células neoplásicas constituyendo la tercera etapa del proceso de evasión de la respuesta inmune, para que finalmente sean ejecutados los mecanismos efectores de la inmunidad. A pesar de todos estos procesos la inestabilidad genética que caracteriza a las células tumorales favorece la aparición de células resistentes a la actividad del sistema inmune, evadiendo la respuesta inmunitaria. (21,24–26).

El cáncer en los humanos resulta de la acumulación de mutaciones, alteración en los genes supresores tumorales y mutaciones en los genes de estabilidad debido a translocaciones, inversiones o deleciones cromosómicas, esto sugiere que el genoma de las células neoplásicas es inestable y a su vez crea un entorno que facilita la formación de nuevas mutaciones (27).

En cuanto a la inflamación, esta cumple un rol importante en el microambiente tumoral ya que contribuye a la proliferación, migración y supervivencia de las células neoplásicas. La inflamación normal es autolimitante y es considerada una respuesta protectora frente a los tumores, pero también puede activar un proceso maligno. La inflamación crónica se produce como una respuesta celular compensadora en un intento de

reparar el daño, este proceso se ve favorecido y facilitado por una gran cantidad de moléculas, entre ellos factores de crecimiento, citocinas y diversas sustancias producidas por las células del sistema inmune, bajo condiciones de reparación de daño, la replicación celular es persistente y además disminuye la apoptosis como mecanismo compensatorio, por lo que todo el proceso de inflamación supone un riesgo para la célula que ya en cualquier momento puede adquirir mutaciones. También es conocido que se produce una inflamación en respuesta a un proceso tumoral, se cree que todos los tumores contienen células del sistema inmunitario en su interior, si bien la reacción inflamatoria es protectora porque representa un intento de destruir el tumor, las células del sistema inmune pueden ejercer una actividad que favorece el proceso carcinogénico ya que muchas de estas células producen diversos factores de crecimiento causando más daño a nivel de ADN. (23,28). Todas las características intrínsecas de las células cancerosas se pueden observar en la figura 4.

El cáncer es una enfermedad caracterizada por un defecto en los mecanismos de control que dirigen la supervivencia, proliferación y diferenciación celular, en general las células cancerosas presentan anomalías cromosómicas cualitativas o cuantitativas haciéndolas genéticamente inestables, es en este punto donde radica la importancia en la búsqueda continua de nuevos tratamientos en base a los mecanismos mencionados con anterioridad y evitar la resistencia a los tratamientos actuales como son quimioterapia y radioterapia, con el fin de mejorar la calidad de vida de las personas que padecen esta enfermedad (29).

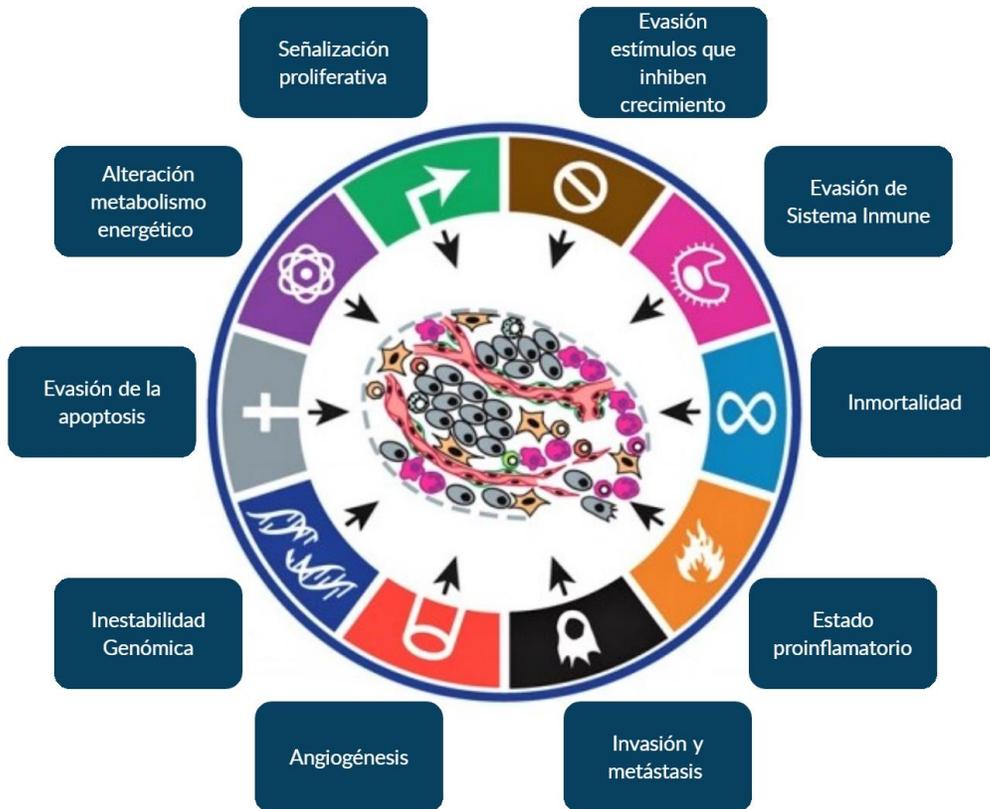


Figura 5: Características distintivas de las células cancerígenas. Los avances tecnológicos de las últimas décadas han permitido conocer las características específicas de las células tumorales. Tomado y modificado de Hanahan & Weinberg, 2011 (21)

2. QUIMIOTERAPÉUTICOS, USOS Y CLASIFICACIONES

2.1 Historia de los quimioterapéuticos

Desde la era prehistórica los humanos fueron capaces de reconocer los efectos beneficiosos o tóxicos de muchas materias de origen animal y vegetal, los primeros registros escritos enumeran diversos remedios, incluidos los que aún se reconocen como medicamentos útiles para tratar alguna enfermedad o proceso infeccioso (29).

La era de la quimioterapia empezó en el año 1940 con el uso de mostazas nitrogenadas y medicamentos antifolatos y desde ese entonces el desarrollo y búsqueda de nuevos tratamientos contra el cáncer no se ha detenido y se ha transformado en un desafío para la medicina. Si bien el proceso neoplásico es conocido desde hace mucho tiempo, se conocía muy poco sobre los mecanismos biológicos hasta que comenzó el uso de la biología molecular en la mitad del siglo XX.

La quimioterapia comenzó en el año 1942 con el descubrimiento de la mostaza de nitrógeno utilizada durante la Primera Guerra Mundial, los farmacéuticos de la Escuela de Medicina de Yale, Goodman y Gilman propusieron que este compuesto podía destruir los tumores linfoides basados en los hallazgos de las autopsias de los soldados que perecieron por gas mostaza en la Primera Guerra Mundial, ya que en las víctimas se observaba una hipoplasia linfóide y mielosupresión (30). El segundo enfoque de la farmacoterapia comenzó después de la Segunda Guerra Mundial con los estudios sobre el efecto que tenía el ácido fólico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda del patólogo de la Escuela de Medicina de Harvard Sydney Farber, demostró que el metotrexato tenía actividad antitumoral en una gran cantidad de neoplasias malignas (31). Luego siguieron los estudios hasta el año 1950 con George Hitchings y Gertrude Elion los cuales estudiaron los efectos de los análogos de las purinas, demostrando que pequeños cambios en alguna molécula necesaria para la célula

podía inhibir su crecimiento no solo en células normales, sino que también en células cancerosas. (31,32).

El éxito que tuvieron estos estudios llevó al Gobierno de los Estados Unidos a crear el Centro Nacional de Quimioterapia contra el Cáncer a cargo del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) en 1955 promoviendo el desarrollo de nuevos fármacos contra esta enfermedad (31). Los hallazgos prosiguieron a finales de la década de 1980 con el descubrimiento de los agentes citotóxicos y gracias a los enfoques moleculares y genéticos se descubrieron diversas redes de señalización responsables de regular la proliferación y supervivencia celular; en base a lo anterior comenzó una revolución ya que diversas empresas de biotecnología se propusieron reparar los defectos moleculares en las células cancerosas, lo que dio inicio a la terapia dirigida en donde sus principales objetivos incluían factores de crecimiento, moléculas que promovían la angiogénesis y moduladores de apoptosis (31).

Gracias a los avances tecnológicos que han ocurrido en las últimas décadas y al inicio de la biología molecular los tratamientos contra el cáncer se han diversificados y ya no solo se utiliza la quimioterapia, sino que también la terapia hormonal, inmunoterapia y terapia dirigida, estos métodos son más específicos contra las células cancerígenas, por lo que disminuyen la mortalidad, mejoran y alargan la vida de las personas que padecen esta patología. A lo largo de los años se evidenció que comprender el perfil molecular de los tumores en los humanos es esencial para el desarrollo y posterior uso de los medicamentos contra el cáncer (31).

Durante 60 años, los médicos han dependido de la clasificación histológica para determinar las opciones terapéuticas, debido a esto la selección del tratamiento en base a las características moleculares del tumor confiere una enorme ventaja, ya que en el futuro permitirá desarrollar fármacos más eficientes y también más rentables (31,32). El proceso histórico del desarrollo de los quimioterapéuticos se observa y describe en la figura 5.

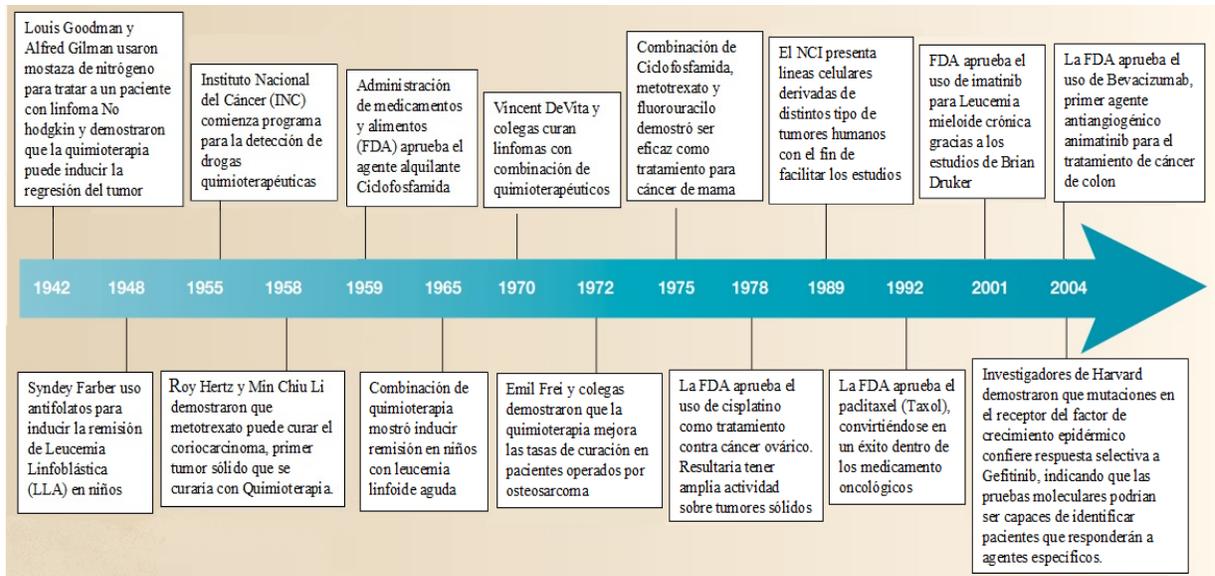


Figura 6: Historia de la Quimioterapia. Se describen los hitos más importantes en la historia de la quimioterapia. Tomada y modificada de Chabner & Roberts, 2005 (31).

2.2 Uso y clasificación de los quimioterapéuticos

El objetivo del tratamiento oncológico es erradicar por completo la enfermedad, pero en el caso de que esto no sea posible se aspira a una mejora en la calidad de vida y un prolongamiento de esta. Una buena guía para diseñar el tratamiento es precisar el objetivo específico del tratamiento para cada paciente de manera individual, considerando los factores inherentes de este y el tipo de tumor (15).

En la actualidad, los quimioterapéuticos se usan en tres entornos clínicos principalmente, en el tratamiento de inducción primaria para la enfermedad avanzada o para cánceres en los cuales no hay un enfoque de tratamiento efectivo, como tratamiento neoadyuvante para aquellos pacientes que presentan enfermedad localizada o para quienes la cirugía y la radioterapia sean inadecuadas, y por último, como tratamiento adyuvante para los métodos locales de tratamiento, incluida la cirugía, radioterapia o ambas (29).

Los fármacos utilizados como tratamiento contra enfermedades neoplásicas son muy heterogéneos en cuanto a su estructura y mecanismos de acción. Entre ellos se encuentran los compuestos citotóxicos, alquilantes y antimetabolitos, que en específico corresponden a análogos del ácido fólico, purinas y pirimidinas, hormonas, algunos compuestos naturales como los alcaloides vegetales y antibióticos con efectos antitumorales (Tabla 1) (33).

La mayoría de los fármacos antitumorales utilizados en la actualidad, especialmente los citotóxicos afectan y detienen la división celular incontrolada, una característica específica de las células cancerosas, pero carecen de efectos inhibidores específicos para detener la invasividad, la indiferenciación y la tendencia a producir metástasis. La acción antiproliferativa se debe a la acción del fármaco sobre la fase S del ciclo celular y la lesión secundaria del ADN que inicia el proceso de apoptosis. Esta acción no solo afecta a las células tumorales, sino que también hay una repercusión en las células normales, y es debido a esto que se presentan algunos efectos secundarios del tratamiento, como la toxicidad sobre la médula ósea, pérdida del cabello, esterilidad, entre otras. Por último, además de los efectos

tóxicos asociados a cada fármaco de manera individual, prácticamente todos los antineoplásicos producen náuseas y vómitos intensos. (17).

Tabla 1: Principales clases y ejemplos de quimioterapéuticos

Clase	Tipo de fármaco
Fármacos alquilantes y otros	Mostazas nitrogenadas Derivados de la metilhidrazina Alquilsulfonatos Complejos de platino
Antimetabolitos	Análogos del ácido fólico Análogos de pirimidinas Análogos de purinas
Productos naturales	Taxanos Alcaloides de la vinca Equinocandinas
Hormonas y antagonistas	Supresores suprarrenocorticales Esteroides suprarrenocorticales Progestágenos Estrógenos Antiestrógenos Inhibidores de la aromatasa Andrógenos Antiandrógenos Análogos de GnRH
Antibióticos antitumorales	Familia de las Antraciclinas
Fármacos diversos	Fármacos inductores de diferenciación Inhibidores de la proteína cinasa de tirosina Inmunomoduladores Anticuerpos monoclonales

Tomado y modificado de Brunton y cols., 2012 (33)

A.- Fármacos alquilantes y compuestos relacionados

Los fármacos alquilantes contienen grupos químicos que pueden formar enlaces covalentes con determinadas moléculas como el ADN, ejerciendo su efecto citotóxico mediante la transferencia de un grupo alquilo al material genético. Esto implica la ciclación intramolecular para formar un ion etilenimonio que puede directamente o mediante la

formación de un ion carbonio producir la ruptura de la cadena de ADN a través de la escisión de la cadena principal de azúcar y fosfato del ADN, de esta forma se bloquea la replicación del ADN, la transcripción del ARN y por lo tanto, la mitosis y síntesis de proteínas. Estos tipos de fármacos ejercen su acción durante todo el ciclo celular, pero son mucho más activos sobre células con una rápida división. Debido a esto los principales efectos adversos de estos fármacos se relacionan con la medula ósea provocando mielosupresión e inmunosupresión generalmente dependiente de la dosis. También se afecta el tracto gastrointestinal produciendo diarreas y el sistema reproductivo ya que afectan a la gametogénesis pudiendo causar esterilidad permanente en el caso de los hombres y reducción del ciclo reproductivo con un inicio prematuro de la menopausia en el caso de las mujeres. (33,34).

Los complejos de platino son compuestos que tienen una amplia actividad antineoplásica y se ha tornado como un elemento básico para tratar cánceres de ovario, vejiga, pulmones y colon, entre otros. El cisplatino y el carboplatino son fármacos con mecanismos de acción similares, pero difieren en el perfil toxicológico; estos se activan intracelularmente donde forman enlaces con diversos componentes del ADN. La consecuencia de esta unión es la alteración de la configuración tridimensional del material genético impidiendo que las cadenas de ADN se separen durante la replicación. El oxilaplatino actúa sobre el ADN produciendo alquilación lo que lleva a la formación de puentes intra e inter catenarios inhibiendo la síntesis y replicación del material genético (34). Los análogos del platino además de ejercer efectos citotóxicos mediante la afectación del ADN, se ha demostrado que se pueden unir a proteínas plasmáticas y nucleares contribuyendo de esta manera a los efectos antitumorales. Los principales efectos adversos asociados a este tipo de fármacos es la neurotoxicidad ya que se presentan neuropatías periféricas, las cuales se desencadenan y empeoran con la exposición al frío (17).

B.- Antimetabolitos

Los antimetabolitos representan una clase importante de agentes que fueron diseñados basados en el conocimiento de los procesos celulares críticos implicados en el metabolismo intermedio celular como la biosíntesis del ADN. Estos difieren significativamente de las pares de bases del ácido nucleico, por lo que son específicos del ciclo celular afectando la fase S (35). Dentro de este grupo se encuentran los análogos del ácido fólico, siendo el principal representante el metotrexato (MTX), el cual tiene gran semejanza estructural con ácido dihidrofólico y es por esto que se une con alta afinidad al sitio catalítico de la enzima dihidrofolato reductasa, provocando la inhibición en la síntesis de tetrahidrofolato lo que tiene como consecuencia una reducción en la biosíntesis de los nucleótidos (29,34). Los análogos de pirimidina al igual que los análogos de purina inhiben la síntesis de los precursores esenciales de ADN provocando de esta manera, la interrupción ciclo celular y posterior muerte celular (17)

C.- Productos naturales

Varios productos presentes en ciertos tipos de plantas ejercen potentes efectos citotóxicos por lo que son empleados como fármacos antineoplásicos. Dentro de este grupo se encuentran los alcaloides de la vinca y los taxanos. Los alcaloides se extraen de la planta *Catharanthus roseus* también conocida como vinca, ejercen sus efectos citotóxicos mediante la inhibición del proceso de polimerización de la tubulina, interrumpiendo el ensamblaje de los microtúbulos lo que provoca que la división celular se detenga en la etapa mitótica, desencadenando la apoptosis. Se sabe que los microtúbulos tiene otras funciones importantes como el mantenimiento de la forma celular, transporte y motilidad celular por lo que la inhibición de la formación de los microtúbulos tienen importantes consecuencias que pueden conducir de una u otra manera la muerte celular (29). En el caso de los taxanos como el taxol su mecanismo de acción, al contrario de los derivados de la vinca, es promover la formación de microtúbulos mediante la unión a la β -tubulina, lo que produce estructuras anómalas las cuales son estabilizadas en estado polimerizado deteniendo la mitosis y la división celular (17,29)

D.- Hormonas y Antagonistas hormonales

Los tumores que son sensibles a hormonas, por ejemplo, el cáncer de mama, próstata y útero pueden ser dependiente a ellas, lo que se relaciona con la presencia de receptores de hormonas en las células cancerosas, por lo que su crecimiento puede ser inhibido por agonistas o antagonistas de hormonas o también por fármacos que actúan a nivel de la síntesis hormonal. En general el tratamiento con este tipo de medicamentos no lleva a una curación del cáncer, pero si retrasan el crecimiento del tumor y reducen los síntomas del paciente. Los principales miembros de esta familia de fármacos son los antagonistas de estrógenos cuya función es bloquear de forma competitiva la unión del estradiol al receptor nuclear estrogénico. Los progestágenos que inhiben la producción de estrógenos actuando a nivel hipófisis-hipotálamo contrarrestan los estímulos proliferativos de los estrógenos a nivel celular. Los antagonistas de andrógenos inhiben el receptor de andrógenos y además producen una supresión en la producción de gonadotropinas mediante retroalimentación negativa. Los principales efectos secundarios producidos por estos fármacos son la producción de sofocos y pérdida de la menstruación en la mujer, en el caso de los hombres hay una pérdida de la libido e impotencia reversible (17,36).

E.- Antibióticos Citotóxicos

Se trata de un grupo muy empleado en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas, por su efecto directo sobre el ADN y en general son altamente tóxicos, por lo que no deben ser usados combinados con la radioterapia. Todos los antibióticos utilizados contra el cáncer en la práctica clínica son producto de diversas cepas de *Streptomyces*, una bacteria ampliamente distribuida en el suelo y vegetación descompuesta (17,29). Dentro de este grupo se encuentran las antraciclinas, uno de los fármacos citotóxicos más utilizado, la doxorubicina, dactinomicina y bleomicina, entre otros. Las antraciclinas tienen un mecanismo de acción múltiple: la molécula se intercala entre las bases del ADN, producen alteraciones en la replicación y la transcripción proteica, inhiben la topoisomerasa II provocando la ruptura del material genético y además producen alteraciones en los procesos de reparación celular desencadenando la apoptosis (34). La principal limitante al usar estos

fármacos son los efectos adversos que presentan los pacientes, los que generalmente son dependientes de la dosis, la mielosupresión, trombocitopenia y cardiotoxicidad (29).

F.- Fármacos diversos

Una gran cantidad de medicamentos contra el cáncer no se ajustan a las categorías mencionadas anteriormente, dentro de este grupo se encuentran los inhibidores de tirosina quinasa, estos son componentes fundamentales de las vías de transducción de señales que regulan el crecimiento y adaptación celular al medio ambiente extracelular, las vías de señalización comprenden la transcripción genética, síntesis de ADN y diversos eventos citoplasmáticos (33).

Los anticuerpos monoclonales fueron incorporados recientemente al arsenal terapéutico para tratar enfermedades neoplásicas, el principal objetivo de estos fármacos es desencadenar los mecanismos inmunitarios del huésped mediante la unión del anticuerpo y su diana las cuales son antígenos de superficie de varias células cancerosas, esto tendría una gran ventaja, ya que permite que el tratamiento sea altamente focalizado, evitando la mayoría de los efectos adversos propios de la quimioterapia convencional (17,36).

2.3 Fármacos que producen cardiotoxicidad

En las últimas décadas se han producido avances muy notables en el tratamiento del cáncer, la quimioterapia y la radioterapia se han convertido en los dos grandes ejes para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas, su uso ha permitido un aumento en la supervivencia de los pacientes, sin embargo, ha tenido como resultado efectos secundarios adversos asociados con el tratamiento dentro de los cuales el más preocupante es la cardiotoxicidad. Por esto, la función cardíaca es una de las variables limitantes durante el tratamiento oncológico, ya que contribuye a la morbilidad y mortalidad de la población expuesta a este tipo de fármacos (37–39). Lamentablemente el amplio conocimiento que se tiene sobre las vías bioquímicas involucradas en el tratamiento dirigido contra el cáncer no se ha visto acompañado de un conocimiento paralelo de las consecuencias cardíacas de su modulación. Además, se debe tener en consideración que los pacientes oncológicos de por sí tienen un riesgo elevado de desarrollar eventos cardiovasculares ya sea por la evolución de la enfermedad o por las comorbilidades vinculadas con el estilo de vida, entre ellos el tabaco, alcohol, sedentarismo y obesidad.

La cardiotoxicidad se define como una afectación miocárdica de tipo cuantitativa o cualitativa generada por la exposición a agentes quimioterapéuticos. El Comité de Evaluación y Revisión Cardíaca del año 1957 realizado en Boston (*Cardiac Review and Evaluation Committee*) ha definido la cardiotoxicidad como la presencia de uno o más de las siguientes condiciones en pacientes que han recibido algún tratamiento oncológico: presencia de miocardiopatía con compromiso en la función del ventrículo izquierdo; síntomas o signos de falla cardíaca en conjunto con la presencia de un tercer ruido, taquicardia o ambos; y disminución de al menos un 5% en la fracción de eyección (FE) (37). El término cardiotoxicidad engloba diversas manifestaciones clínicas y patológicas a nivel cardiovascular, la más frecuente es la insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco con disfunción sistólica ventricular, hipertensión, arritmias, isquemia miocárdica, diversos fenómenos tromboembólicos y pericarditis (40).

La cardiotoxicidad se puede presentar de forma temprana durante el tratamiento denominándose aguda o subaguda en donde se desarrolla desde el inicio del tratamiento hasta dos semanas después del término de este; o se puede manifestar hasta 40 años después de la finalización de la terapia clasificándose como crónica. A su vez la cardiotoxicidad crónica se divide en dos etapas, si se desarrolla durante el primer año posterior a la terapia se denomina temprana, en cambio sí se presenta años después a la finalización del tratamiento se denomina tardía (37,40,41).

A pesar de que muchos de los fármacos antineoplásicos tienen efectos adversos ya que su efecto clínico no es selectivo, sino que afecta también células normales, solo algunos son responsables de producir cardiotoxicidad (figura 6). Estos se clasifican en grupos de alto, moderado y bajo riesgo. Los fármacos de alto riesgo son las antraciclinas, ciclofosfamida y trastuzumab, los fármacos con riesgo moderado son el docetaxel, sunitinib, entre otros y por último, los fármacos de bajo riesgo son imatinib y otros inhibidores de tirosina quinasa (37).

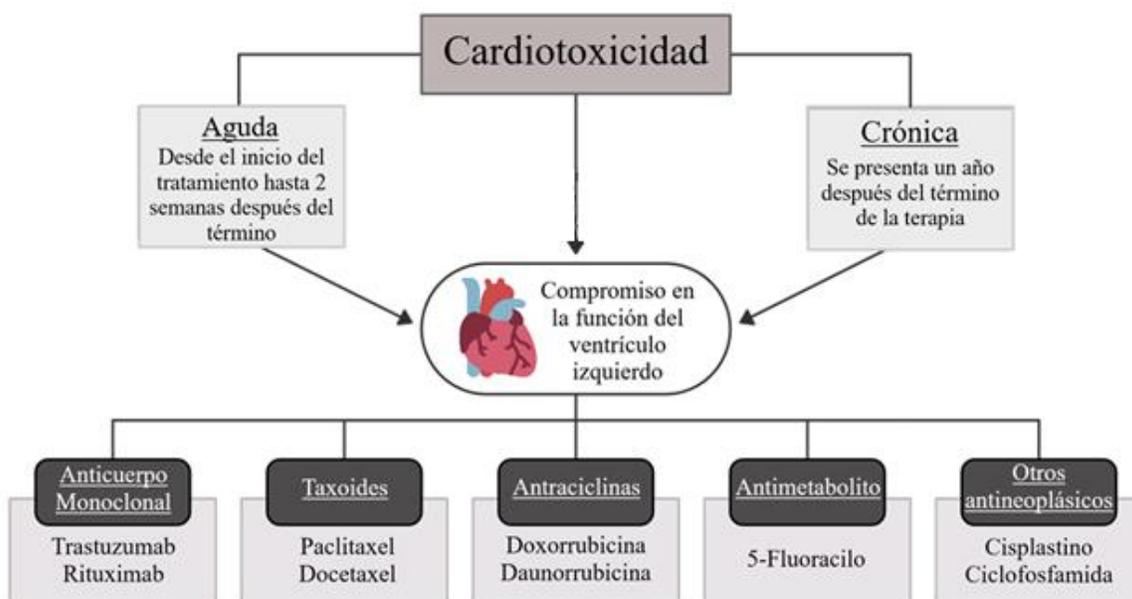


Figura 7: Fármacos antineoplásicos con efectos cardiotoxícos. Se indican algunos fármacos que son usados comúnmente para tratar el cáncer con efectos cardiotoxícos clasificados en sus respectivas familias. Creación propia Alarcón, P (2021).

El prototipo de cardiotoxicidad producto del tratamiento contra el cáncer es la miocardiopatía relacionada con las antraciclina y el trastuzumab. Si bien las antraciclina han tenido resultados exitosos en muchos pacientes oncológicos durante los últimos 50 años desde su descubrimiento, tienen una limitación importante ya que producen toxicidad cardiaca dosis dependiente, por un efecto perjudicial sobre los cardiomiocitos, provocando una miocardiopatía permanente. Esta cardiomiopatía tiene un pronóstico especialmente desfavorable, con una mortalidad a 2 años de hasta un 60% (37,42,43). Los principales representantes de la familia de las antraciclina son la daunorrubicina, la cual está indicada para pacientes con leucemias linfoblásticas agudas y también mieloblásticas, y también la doxorubicina la que es más activa contra linfomas, sarcomas y un amplio espectro de tumores sólidos incluyendo el cáncer de mama, pulmón, vejiga, hueso y cuello uterino (44). Ambos fármacos poseen el mismo mecanismo acción el cual consiste en la intercalación del fármaco en el ADN nuclear alterando la síntesis de proteínas, formación de especies reactivas de oxígeno y la inhibición de la topoisomerasa II impidiendo la reparación del material genético (39,40). Con respecto a la epirubicina es un epímero semisintético de la doxorubicina con un espectro oncológico similar, pero se cree que la cardiotoxicidad producida por este compuesto es menor que la del compuesto original teniendo menos efectos cardiaco a largo plazo (42).

El trastuzumab fue el primer anticuerpo monoclonal que se estudió en detalle para el tratamiento del cáncer, está dirigido contra el receptor tirosina quinasa HER2 del factor de crecimiento epidérmico humano (erbB2) (42,45) el cual actúa como un proto-oncogén y se relaciona con la regulación del crecimiento celular. Este factor se sobreexpresa en el 25% de los cánceres de mama y se asocian con un mal pronóstico ya que estos tumores tienden a ser más agresivos y se asocian con tasas de recurrencias más altas (37,46). La cardiotoxicidad que se produce por trastuzumab es de tipo reversible permitiendo la recuperación de la funcionalidad del corazón debido principalmente a que no ocurren cambios estructurales a nivel de los cardiomiocitos. La incidencia aumenta cuando trastuzumab es usado en conjunto con fármacos antraciclina, aumento de la edad y antecedentes previos de enfermedad cardiovascular (37).

Los taxoides, como el paclitaxel y el docetaxel, también producen efectos cardiotoxicos posterior a su administración, en algunos casos producen bradi o taquiarritmias, bloqueos cardíacos, isquemia cardíaca e hipotensión por un efecto cronotrópico en el sistema de Purkinje (37). El 5-fluorouracilo (5-FU) es el segundo fármaco cardiotoxicos en cuanto a frecuencia después de las antraciclinas. Los pacientes tratados con este tipo de fármacos presentan arritmias, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca congestiva y algunas veces muerte súbita (47), teniendo una tasa de mortalidad que ronda del 2,2 al 13% cuando se administran altas dosis de este fármaco (48).

Con respecto a la ciclofosfamida se ha informado que en altas dosis produce efectos agudos como pericarditis y miocardiopatía en tan solo diez días después de haber iniciado el tratamiento, y en un 11% de los pacientes ha tenido consecuencias fatales (37). Por último, diversos estudios han postulado que los efectos cardiotoxicos provocados por cisplatino se deben a daños vasculares producidos por activación de la agregación plaquetaria y de la vía del ácido araquidónico, además de la hipomagnesemia (49).

La identificación de los pacientes que se encuentran en riesgo de padecer cardiotoxicidad como efecto adverso del tratamiento neoplásico es de suma importancia, aunque difícil de realizar, se debe tener en cuenta los factores de riesgo asociados al paciente ya preexistentes como son la hipertensión, tabaquismo, enfermedad coronaria previa, edad avanzada y sexo femenino, además se deben considerar los factores propios del agente como la dosis aplicada, la frecuencia y las vías de administración y por último la aplicación combinada con otros tipos de fármacos (37,50).

3. CARDIOMIOPATÍAS

3.1 Generalidades de las cardiomiopatías

Durante muchos años la patología del musculo cardíaco fue atribuida de manera rutinaria a una inflamación de origen desconocido y el término era aplicado a cualquier disfunción cardíaca debida a una anomalía miocárdica; en la época actual y gracias a los avances científicos principalmente de biología molecular, un grupo de expertos ha propuesto que “las miocardiopatías corresponden a un conjunto heterogéneo de enfermedades del miocardio asociados a una disfunción mecánica y/o eléctrica que habitualmente, aunque no de modo invariable presentan hipertrofia o dilatación ventricular y se deben a numerosas causas, a menudo genéticas. Las miocardiopatías pueden quedar confinadas al corazón o formar parte de otros trastornos sistémicos generalizados, con frecuencia causantes de muertes de origen cardiovascular o discapacidad progresiva con insuficiencia cardíaca” (23,51,52). Un boletín de la OMS de 1968 designó como primarias a las miocardiopatías de etiología desconocida y secundarias a las asociadas a una enfermedad sistémica o a un síndrome conocido. Ante este confuso panorama, diversos comités de expertos designados por instituciones mundiales de la salud o sociedades científicas de la especialidad a lo largo de los años siguientes intentaron ordenar la información disponible, generando documentos según el grado de conocimiento de cada época (51).

En el año 2008 la Sociedad Europea de Cardiología publicó una actualización del sistema de clasificación de las miocardiopatías con el objetivo de garantizar su correcto uso en la práctica clínica. Con este enfoque se agrupó a los pacientes según fenotipos morfológicos y funcionales proporcionando continuidad con las clasificaciones antes mencionadas, pero reconoció que las definiciones originales de estas condiciones como idiopáticas ya no se aplicaban debido a la identificación de los causantes de estos cuadros. Además, la clasificación de la Sociedad Europea de Cardiología evitó el uso de los términos miocardiopatías primarias y secundarias porque ambas distinciones pueden no ser de fácil

reconocimiento, sin embargo, destacó la importancia de la evaluación familiar y el análisis genético para permitir un diagnóstico preciso para que de esta manera el manejo sea el adecuado obteniendo mejores resultados de tratamiento (53,54).

La identificación de los fenotipos de las miocardiopatías se basa principalmente en la evaluación ecocardiográfica ya que se trata de una técnica de imagen y corresponde a un método no invasivo el cual permite analizar la disfunción diastólica y sistólica lo que permite determinar la progresión de la enfermedad. La resonancia magnética también permite evaluar y valorar anomalías funcionales y estructurales del corazón, además aporta la posibilidad de realizar una caracterización tisular, permitiendo caracterizar fibrosis siendo de utilidad diagnóstica en las formas iniciales de los cuadros, sin embargo, presenta algunas limitaciones debido a que es operador dependiente, por lo tanto es una técnica en proceso de evaluación cuyos resultados deben ser considerados en conjunto con otras pruebas diagnósticas (55).

Las miocardiopatías pueden clasificarse según la causa (clasificación etiológica) o según el tipo de la disfunción ventricular predominante (clasificación fisiopatológica), en donde se tiene en cuenta el mecanismo predominante de la disfunción del ventrículo izquierdo, el cual se determina mediante el uso de pruebas de imágenes antes mencionadas como la ecocardiografía Doppler o la resonancia magnética del corazón, con esta información las miocardiopatías se clasifican en cuatro cuadros: miocardiopatía dilatada (MCD), miocardiopatía hipertrófica (MCH), miocardiopatía restrictiva (MCR) y por último, la miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica (MAVD) (figura 7) (51,56).

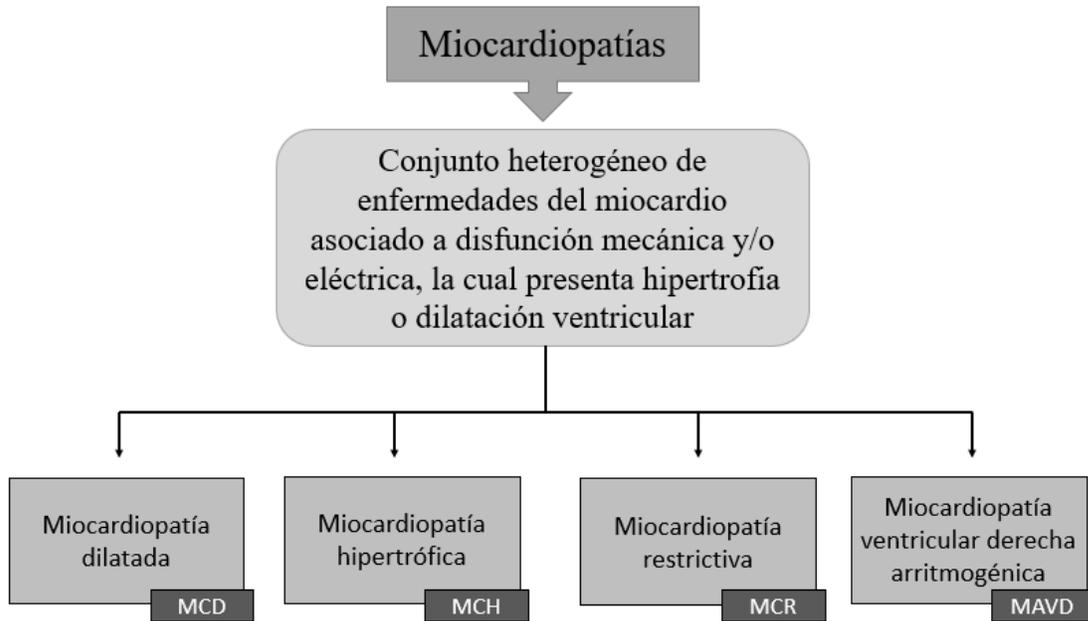


Figura 8: Clasificación de las miocardiopatías. Se define brevemente las miocardiopatías y, además, se muestran las cinco clasificaciones con sus respectivas abreviaciones. Creación propia Alarcón, P (2021).

Clínica y fisiopatológicamente la afectación de la estructura y funcionalidad cardíaca puede derivar en diversas cardiomiopatías, siendo estas la hipertrófica, restrictiva, ventricular derecha arritmogénica y la dilatada, tal como se mencionó con anterioridad; siendo esta última aquella relacionada íntimamente con la toxicidad asociada a terapias antineoplásicas. Es por esto que, en el siguiente apartado, se describirá en mayor detalle la cardiomiopatía dilatada, mientras que, dada su escasa o nula relación con dicho tipo de drogas, todas aquellas miocardiopatías mencionadas con anterioridad serán sucintamente comentadas.

3.3 Miocardiopatía dilatada

La miocardiopatía dilatada (MCD) es una causa frecuente de insuficiencia cardíaca teniendo una mortalidad del 12% a los 3 años, es la miocardiopatía más frecuente con una incidencia de 1/2.500 personas (57,58). Desde el punto de vista clínico es un trastorno cardíaco grave que se caracteriza por una dilatación y disfunción contráctil del ventrículo izquierdo (VI), pero habitualmente compromete también el resto de las cavidades cardíacas y generalmente presenta hipertrofia concomitante, pudiendo conducir a una morbilidad y mortalidad sustanciales debido a complicaciones como insuficiencia cardíaca y arritmia (23,59,60).

La MCD puede ocurrir por varias causas, La Asociación Americana del Corazón clasifica la MCD como genética, mixta o adquirida; mientras que la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) agrupa la miocardiopatía dilatada en formas familiares (genéticas) y no familiares (no genéticas) (54,60). Para determinar la etiología exacta de la enfermedad se necesitan una amplia gama de exámenes invasivos y no invasivo (61,62) que no están disponibles en todos los centros de salud, por lo que muchos casos se clasifican como idiopáticas, destacando la importancia de la diferenciación entre las formas idiopáticas y las secundarias dado que las últimas pueden ser potencialmente reversible (57).

La MCD de origen familiar y hereditaria ocurre en el 30-50% de los casos, en donde determinados genes son heredados por un mecanismo autosómico dominante, mientras que la herencia ligada al cromosoma X, autosómica recesiva y herencia mitocondrial son menos habituales (23,63). En la mayoría de los casos se produce un defecto en la actina miocárdica, una proteína de los filamentos delgados que interactúa con otros componentes del sarcómero y, tiene un papel clave en la generación de la fuerza del miocito.

Existen otras mutaciones en los genes que codifican proteínas implicadas en el citoesqueleto, sarcolema y envoltura nuclear, pero todas se caracterizan por provocar un deterioro de la transmisión y fuerza contráctil (64).

Dentro de las causas secundarias se destaca el abuso crónico alcohol, ya que un consumo exagerado de este produce un daño toxico directo al corazón o mediante sus metabolitos como el acetaldehído afectando la contractibilidad cardíaca, además, genera hipertensión arterial, deficiencias nutricionales y deterioro en la respiración mitocondrial, contribuyendo al daño miocárdico (59). Si bien el daño puede ser reversible con la suspensión del alcohol, el tratamiento deber ser estricto con una abstinencia completa (59,60).

Otro factor secundario que pueden desencadenar MCD son los medicamentos anticancerígenos como los derivados de las antraciclinas. El daño es acumulativo relacionado con la dosis y el efecto deletéreo de estos fármacos aumenta en edades extremas y también en pacientes que recibieron radioterapia concomitante, pudiendo conducir a MCD e insuficiencia cardiaca congestiva. Otros medicamentos antineoplásicos como el trastuzumab y sunitinib también pueden provocar MCD pero frecuentemente es reversible si se suspende el uso del fármaco (59,65).

Dentro de los factores secundarios también se encuentra un modelo inflamatorio-inmunológico en el cual la miocarditis viral y post-viral representan la mayoría de las causas de miocardiopatía dilatada, los virus relacionados con compromiso miocárdico son Epstein Barr, Citomegalovirus y el Virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), además de las etiologías virales, en Sudamérica la infección por *Trypanosoma cruzi* causante de la enfermedad de Chagas puede provocar un cuadro de MCD (63).

Existe una forma especial de MCD, llamada miocardiopatía periparto la cual puede presentarse en la última fase del embarazo o hasta algunos meses después del parto. Su mecanismo fisiopatológico es poco conocido, pero se sabe que es de tipo multifactorial. Entre las causas propuestas se encuentra la hipertensión asociada al embarazo, carencias nutricionales, sobrecarga de volumen, trastornos metabólicos y reacciones inmunitarias no tipificadas (23).

Los pacientes con MCD presentan una sintomatología similar a aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) de desarrollo lento, los cuales pueden ser agrupados

de acuerdo a los criterios de Framingham. Entre estos se encuentran la cardiomegalia, disnea paroxística nocturna, ortopnea, tercer ruido, edema periférico, entre otros. Las manifestaciones clínicas están relacionadas con los cambios fisiopatológicos del ventrículo izquierdo como el grado de disfunción sistólica y del resto de las cavidades cardíacas. Es por esto que según la FE se puede clasificar la MCD en grave ($FE < 30\%$), moderada ($FE 30-45\%$) y leve ($FE > 45\%$) (23,64). El estudio del paciente con MCD debe enfocarse en la identificación del cuadro y además de la identificación de las causas ya que algunas de ellas pueden ser tratables o reversibles, por lo que la historia clínica debe incluir preguntas relativas al consumo de alcohol, medicamentos, estancias en zonas endémicas para cierto tipo de infecciones, embarazos recientes, e historia familiar (57). Las técnicas de imágenes como radiografía de tórax suelen poner de manifiesto la presencia de cardiomegalia y redistribución venosa por insuficiencia cardíaca, la ecocardiografía es fundamental para confirmar el diagnóstico y también es de utilidad para evaluar el grado de dilatación y disfunción ventricular, además permite la exclusión de una patología valvular o pericárdica asociada. La resonancia magnética cardíaca permite identificar áreas de miocardio no viables, además, de la evaluación de los volúmenes y función ventricular de ambos ventrículos (57,60,64,66).

3.4 Otras miocardiopatías

A.- Miocardiopatía hipertrófica

La miocardiopatía hipertrófica es una enfermedad cardiovascular hereditaria común, presente en uno de cada 500 habitantes (0-2%) de la población general aunque podría estar subestimada ya que la gran mayoría de los pacientes permanecen sin diagnosticar (67,68), se caracteriza por su heterogeneidad morfológica, funcional, clínica y pronóstica. La expresión fenotípica variable y su penetrancia incompleta han constituido un obstáculo para poder conocer plenamente el espectro clínicos y las consecuencias de la enfermedad (69). Se trata de una enfermedad que se caracteriza por presentar cuatro aspectos cardinales: hipertrofia ventricular izquierda que no puede explicarse únicamente por condiciones de cargas anómalas como la hipertensión arterial (HA) o determinadas valvulopatías, es de carácter familiar, presenta desorganización de los miocitos y causa frecuente de muerte súbita cardíaca (70,71). Entre un 40 a un 60% de los casos de MCH se debe a mutaciones en genes que codifican proteínas contráctiles a nivel del sarcómero, sin embargo un 25-30% de las MCH son de causa desconocida y el porcentaje restante (5-10%) se deben a otras causas genéticas y no genéticas variadas como son errores innatos del metabolismo, enfermedades neuromusculares, mitocondriales, síndromes malformativos, entre otros (71,72)

La MCH tiene una presentación y un curso clínico diverso, pudiendo manifestarse en cualquier grupo etario y en numerosas ocasiones se diagnostica en ausencia de síntomas de forma casual o tras un estudio familiar. De hecho la mayoría de las personas con MCH son asintomáticas y tienen una esperanza de vida normal, sin requerir intervenciones terapéuticas mayores (71). Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo, angina de pecho y síncope, los cuales se explican principalmente por los distintos grados de insuficiencia cardíaca y limitación funcional del miocardio de los pacientes, muerte súbita debida a taquiarritmias ventriculares y fibrilación auricular (FA) que implica, entre otras cosas, un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular (59,71)

B.- Miocardiopatía restrictiva

La miocardiopatía restrictiva (MCR) se define como una enfermedad del miocardio/endocardio que produce disfunción diastólica secundaria al aumento de la rigidez ventricular, con volúmenes diastólicos normales o disminuidos en uno o en ambos ventrículos. La función sistólica suele estar preservada y el espesor de la pared del ventrículo se encuentra conservado o incrementado dependiendo de la etiología (57).

De acuerdo a la etiología, la MCR se puede clasificar en primaria producto de una endocarditis de Löffler y fibrosis producto de procesos inflamatorios crónicos que se acompañan de inflamación e hipereosinofilia, generalmente están asociadas a enfermedades parasitarias o autoinmunitarias. Las MCR secundarias se deben a enfermedades infiltrativas como amiloidosis, sarcoidosis o hemocromatosis, generalmente causadas por enfermedades sistémicas que producen un engrosamiento y pérdida de distensibilidad de la pared miocárdica por infiltración, depósito o fibrosis excesiva (73). La sintomatología de la MCR se da por el aumento de las presiones de llenado de los lados derecho e izquierdo del corazón y la consiguiente congestión venosa y sistémica, son frecuentes la debilidad muscular y la disnea, además se presentan síntomas derivados del aumento de la presión venosa central como edemas, ascitis y hepatomegalia, por último en los casos secundarios producto de otras enfermedades pueden encontrarse síntomas propios de la alteración de otros aparatos u órganos (57,73).

C.- Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) es una miocardiopatía hereditaria que se caracteriza por arritmias ventriculares y un mayor riesgo de muerte súbita y tiene una prevalencia estimada de 1 por 5.000 habitantes (74). Corresponde a una enfermedad cardíaca hereditaria con un patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta, poco frecuente caracterizada por una disfunción progresiva del

ventrículo derecho (VD) debido al adelgazamiento de la pared y por reemplazo del tejido miocárdico por tejido fibroso (23,75).

Los mecanismos fisiopatológicos de MAVD implican anomalías a nivel de los desmosomas cardiacos casi en el 60% de los casos, los cuales pueden presentarse por mutaciones en las proteínas de adherencia o componentes intracelulares de la señalización (76). Los desmosomas normalmente mantienen la adhesión celular y confieren resistencia a los tejidos, por lo que defectos en los sitios de enlace puede interrumpir la adhesión, especialmente en condiciones de aumento del estrés mecánico o estiramiento lo que conlleva la muerte celular y posterior reemplazo de tejido fibroso (77).

Clínicamente, MAVD se presenta generalmente entre la segunda y cuarta década de la vida, con síncope, arritmias sintomáticas y muerte súbita; usualmente la enfermedad tiene un peor pronóstico en hombres que en mujeres, lo que puede explicarse por una influencia directa de las hormonas sexuales en los mecanismos implicados en la expresión fenotípica de la enfermedad o por diferencias en la cantidad e intensidad del esfuerzo físico (75,77).

4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR QUIMIOTERAPÉUTICOS

4.1 Generalidades

La cardiotoxicidad es un efecto adverso conocido de la quimioterapia. Si bien rara vez ocurre con algunos fármacos antineoplásicos, puede ocurrir en hasta el 20% de los pacientes tratados con doxorubicina (DOX), daunorrubicina (DAU) o fluoracilo (5-FU) (78). Dentro de los agentes antineoplásicos, los que pueden producir cardiotoxicidad se clasifican en dos tipos: tipo I que producen cardiotoxicidad similar a la de las antraciclinas, con dosis dependencia y un daño cardíaco irreversible; y el tipo II en que la cardiotoxicidad se asocia con un mecanismo similar al de trastuzumab, con un daño cardíaco reversible, permitiendo la recuperación de la funcionalidad y un reinicio del régimen si está indicado por el médico, lo cual se logra debido a que no hay cambios ultraestructurales en los miocitos (Tabla 2) (37).

Tabla 2: Diferencias entre la cardiotoxicidad producida por antraciclinas y trastuzumab.

Cardiotoxicidad por Antraciclinas	Cardiotoxicidad por Trastuzumab
Muerte celular (apoptosis)	Disfunción celular
Daño permanente	Daño generalmente reversible
Dosis dependiente (dosis acumulada)	No relacionado con la dosis acumulada
Cambios en la ultraestructura de los miocitos	No se producen grandes cambios estructurales en los miocitos.

Creación propia. Alarcón, P (2021).

Los efectos tóxicos de los agentes quimioterapéuticos sobre el sistema cardiovascular son diversos, siendo el más común la falla cardíaca con disfunción sistólica ventricular. A su vez, la toxicidad se puede manifestar como hipertensión arterial, arritmias e isquemia miocárdica. Estas manifestaciones clínicas se presentan cuando se hay alteraciones en la

estabilidad de la membrana y en la función contráctil, o también al generarse disfunción en algún organelo, por estrés oxidativo, alteraciones en la homeostasis del Ca^{2+} , oxidación mitocondrial, alteración en la síntesis de proteínas contráctiles, entre otros (40). Conocer los mecanismos mediante los cuales se produce cardiotoxicidad es de suma importancia ya que sirve como punto de partida para diversas investigaciones y también para la formación de nuevos fármacos con la menor cantidad de efectos secundarios antes mencionados.

4.1 Cardiotoxicidad por antraciclinas

El mecanismo exacto de la cardiotoxicidad inducida por los fármacos de la familia antraciclina sigue sin estar del todo claro, aunque es probable que sea de tipo multifactorial. Hasta hace poco tiempo, la hipótesis más aceptada era que las antraciclinas interferían con el ambiente redox, lo que producía daño en el ADN debido a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (figura 8) (78,79). Recientemente se ha sugerido que la topoisomerasa II es el principal mediador de la cardiotoxicidad, aunque también contribuyen otros mecanismos (80).

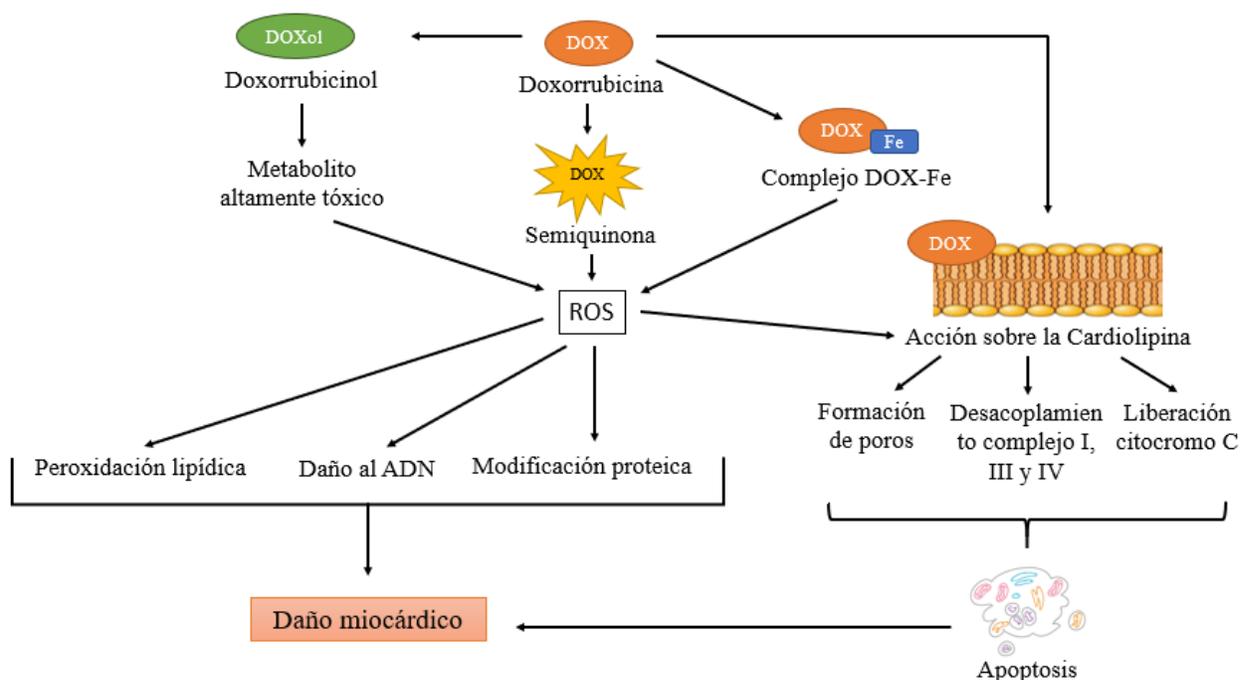


Figura 9: Mecanismos de cardiotoxicidad de la doxorubicina (DOX) mediada por especies reactivas del oxígeno (ROS). Se muestran los diferentes mecanismos que intervienen y aportan a la cardiotoxicidad por ROS de la doxorubicina. Creación propia Alarcón, P (2021).

El estrés oxidativo es el mecanismo más estudiado de la cardiotoxicidad mediada por DOX. Corresponde al resultado de un desequilibrio entre la producción de ROS y especies reactivas de nitrógeno (RNS) y los mecanismo antioxidantes, provocando cambios ultraestructurales como vacuolización mitocondrial, destrucciones y deformidades de las crestas mitocondriales además, de alteraciones en las membranas celulares y mitocondriales (81–83). *In vivo*, el grupo quinona de la DOX se reduce convirtiéndose en un radical semiquinona por diversas enzimas mitocondriales, como la NADH deshidrogenasa (complejo I) de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, enzimas lisosomales y citosólicas. Esta es una fracción cargada del fármaco que puede donar fácilmente un electrón a una molécula de oxígeno (O_2) lo que da como resultado la generación de un radical libre de oxígeno o ion superóxido (O_2^-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (78,80,83–88). El peróxido de hidrogeno puede transformarse en un radical hidroxilo (OH \cdot), el cual es muy tóxico para las células ya que puede interactuar con lípidos, proteínas y ácidos nucleicos lo que resulta en la peroxidación de lípidos y posterior apoptosis (82,84,85,89–91). En el corazón existen tres sistemas enzimáticos que eliminan los radicales libres y revierten los efectos dañinos de estos, la catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión transferasa. Sin embargo, el miocardio de los mamíferos es deficiente en estas enzimas en comparación con otros órganos como riñones e hígado (84).

Los niveles de ROS también pueden incrementarse por el hierro celular libre. Existen dos vías principales en la que el hierro promueve la formación de radicales libres, la primera implica la reacción de Fenton en donde se producen radicales hidroxilos, mientras que la segunda implica la formación de un complejo entre DOX-Fe que se une al ADN generando ROS llevando a una destrucción extensa de las membranas mitocondriales, retículo endoplásmico y de ácidos nucleicos (78,84,92). Diversos estudios han demostrado que la cardiotoxicidad de DOX está mediada por una acumulación de hierro mitocondrial, ya que se produce una reducción en la expresión de ABC-B8, una proteína que regula la exportación de hierro mitocondrial y es miembro de la familia de proteínas ABC (*ATP-Binding Cassette*), que corresponden a transportadores de membrana dependiente de ATP. Estas son proteínas ampliamente distribuidas y conservadas evolutivamente que participan en procesos de transporte y detoxificación celular (93–95). Tal como se mencionó anteriormente, DOX se

acumula en las mitocondrias de los cardiomiocitos provocando un aumento de los niveles de hierro en este orgánulo y además, provoca una reducción en el potencial de membrana desencadenando una disfunción mitocondrial (96).

Como se mencionó anteriormente, DOX regula la proteína ABCB8 a nivel de ARN mensajero (ARNm) y que esta regulación es independiente de los efectos citotóxicos del fármaco, provocando una acumulación de hierro a nivel mitocondrial por una disminución en la exportación de este metal (96). Además, DOX puede inactivar las proteínas reguladoras del hierro (IRP) modulando el destino de los ARNm de la transferrina y ferritina. El papel de estas proteínas es adaptar los niveles de hierro a las necesidades metabólicas de la célula evitando la acumulación excesiva de hierro lo que podría ser potencialmente tóxico (97).

Cuando la célula necesita hierro, IRP-1 se une a los elementos de respuesta a hierro (IRE) para modular la expresión de los genes de receptor de transferrina (RTF) y ferritina, aumentando la estabilidad de la primera mientras que disminuye la traducción de la última. En el caso de que los niveles de hierro sean demasiado altos, IRP-1 ensambla un cluster [4Fe-4S que eliminan la capacidad de unión a IRE y confieren una actividad aconitasa promoviendo el secuestro de hierro y no la absorción de este (97).

Uno de los blancos más importantes de la toxicidad de los radicales libres es la cardiolipina (CL), un componente fosfolipídico específico de la membrana mitocondrial interna, donde comprende el 15% de los fosfolípidos totales (98). Este fosfolípido juega un papel crítico en el mantenimiento de la bioenergética mitocondrial y está conformado por tres cadenas principales de glicerol y cuatro cadenas de ácidos grasos denominados acilo que le dan una estructura cónica específica distinta de otros fosfolípidos. En las mitocondrias la CL se asocia con el mantenimiento adecuado de los complejos de la cadena respiratoria por lo que tiene un importante papel en el proceso de fosforilación oxidativa además de participar en el proceso de apoptosis dependiente de mitocondrias (84,99).

Aunque se ha descrito que DOX interactúa con diversas membranas compuestas por una amplia gama de lípidos bipolares, la unión es baja en comparación con los lípidos ácidos

como la cardiolipina. La interacción entre DOX y CL ocurre mediante dos mecanismos: por una interacción electrostática entre el grupo amino del azúcar protonada de DOX y un fosfato aniónico de la CL; o por una atracción electrostática entre la semiquinona de DOX y las cadenas de fosfolípidos de acilo en la membrana (98,100). La importancia de la CL radica en que contiene electrostáticamente el citocromo C y es un sitio de ensamblaje para las proteínas de la membrana mitocondrial para una fosforilación oxidativa eficaz (101,102). La cardiolipina al tener dos enlaces insaturados se vuelve un objetivo ideal para la oxidación al formar un complejo irreversible con DOX volviéndose susceptible al ataque peroxidativo por ROS. Esto conlleva a una disminución de la CL, dando una mayor movilidad del citocromo C en el espacio intermembrana desencadenando se desprendimiento de la membrana mitocondrial, lo que tiene como consecuencia una apoptosis dependiente de caspasas. Además, produce un desacoplamiento de los complejos I, III y IV de la cadena respiratoria de la mitocondria provocando una fuga de electrones y una producción excesiva de ROS. Por último, se forma un poro que altera la permeabilidad mitocondrial lo que también explica la redistribución del citocromo C (85,89).

Otro de los mecanismos implicados en la cardiotoxicidad por DOX es la acumulación de doxorubicinol (DOXol) en las células cardíacas. Este compuesto es un metabolito secundario alcohólico de DOX (figura 9), que se produce por la acción de diversas enzimas citosólicas dependientes de adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) como las aldoceto-reductasa (AKR) o las carbonil reductasa (CBR). Esta última es una enzima monomérica que pertenecen a la familia de las deshidrogenasas/reductasas de cadena corta. Se han descubierto cuatro isoenzimas: CBR1, CBR2, CBR3 y CBR4, numerosos estudios han encontrado que CBR1 y CBR3 contribuyen a la formación de DOXol (104–108). Los mecanismos por lo que DOXol produce cardiotoxicidad incluyen la disminución de la función sistólica siendo diez veces más potente en el deterioro de la función contráctil del ventrículo izquierdo, e inhibe las bombas dependientes de iones como la bomba de intercambio iónico de Ca^{2+} y Na^{+} en las mitocondrias, retículo sarcoplásmico y sarcolema, lo que conduce a un aumento en la producción de ROS (78,109).

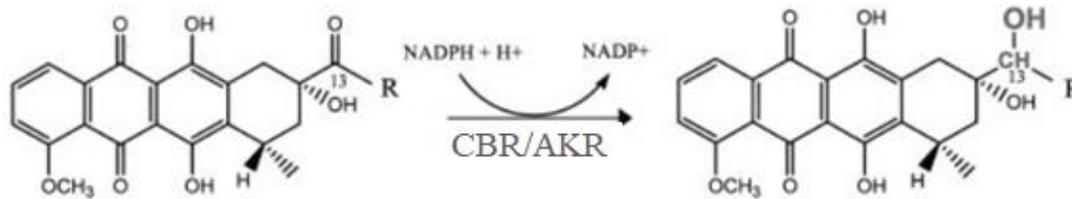


Figura 10: Reducción enzimática de antraciclinas. La reducción de las antraciclinas ocurre por una reducción del carbonilo C-13 de la cadena lateral de DOX. Esta reacción es catalizada por aldo/ceto- o carbonil-reductasas citoplasmáticas dependientes de NADPH y que dan como resultado la formación de metabolitos secundarios de alcohol como doxorubicinol (DOXol). Tomado y adaptado de Minotti G y cols, 2004 (110)

En diversas investigaciones se determinó que la toxicidad de DOXol es significativamente menor que la toxicidad por DOX, esto se debe a que DOXol no puede entrar a las células tan fácilmente como lo hace el fármaco original, por lo que el menor efecto cardiotoxico se debe a su menor concentración en los cardiomiocitos (111).

Se ha establecido que la cardiotoxicidad por las antraciclinas está mediada por las ADN topoisomerasa II (TOP2). La DOX ejerce su efecto citotóxico intercalando el ADN ya que el fármaco se une al material genético de las células y a su vez se une a las isoenzimas de TOP2 formando un complejo ternario ADN-TOP2-DOX que provoca una ruptura en las hebras dobles del ADN, desencadenando la muerte celular (80,112). Las ADN topoisomerasas son enzimas esenciales que modulan la topología del ADN mediante la regulación del enrollamiento de las cadenas de ADN durante los procesos celulares como la transcripción, replicación o recombinación del ADN (112–114). En el humano existen dos isoenzimas de la TOP2: la topoisomerasa II alfa (TOP2 α) la cual es un conocido marcador de proliferación celular, siendo detectable en tejidos como los tumores, por lo que se cree que esta enzima es la base molecular de la actividad anticancerosa de la doxorubicina (115) Por el contrario, la otra isoenzima topoisomerasa II beta (TOP2 β) se expresa en células con baja tasa replicativa, como las células cardíacas y no tienen cambios significativos a nivel de

expresión en el ciclo celular (115). Un estudio realizado en el año 2012 determinó que DOX no produce roturas en el ADN en ausencia de la enzima TOP2 β , por lo que se concluyó que TOP2 β contribuye al desarrollo de la cardiotoxicidad (115). Además se demostró que los cambios funcionales y estructurales de las mitocondrias después del tratamiento antineoplásico con DOX es totalmente dependiente de la presencia de TOP2 β , ya que esta enzima produce una disminución en los coactivadores transcripcionales de la biogénesis mitocondrial alfa y beta (PGC1 α y PGC1 β) que regulan la cadena transportadora de electrones, el ciclo de los ácidos tricarboxílicos y la beta oxidación de ácidos grasos, desencadenando una disfunción mitocondrial (115,116).

Las transcripciones de diversas enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD) estaban disminuidos en presencia de TOP2 β , por lo que la presencia de esta enzima podría aumentar la generación de ROS mediante la supresión de enzimas antioxidantes (115). Otras proteínas también se ven afectadas por la presencia de TOP2 β . La fosforilación de la proteína p53 se ve aumentada ante la presencia de DOX y se detectó un aumento de doscientas veces del gen Trp53inp1, un gen inducible por p53 que regula la apoptosis, proteínas como Bax y Fas y otras proteínas proapoptóticas se vieron aumentadas en presencia de TOP2 β (115,117,118).

La DOX interrumpe el ciclo catalítico normal de TOP2 β provocando roturas en el material genético de las células y además activa la vía apoptótica, afectando la fosforilación oxidativa, biogénesis mitocondrial y la vía p53. Todos estos cambios dependen de la presencia de TOP2 β , por lo que la ausencia de esta corresponde a un factor protector frente a la cardiotoxicidad por antraciclinas lo que se esquematiza en la figura 10 (113,115).

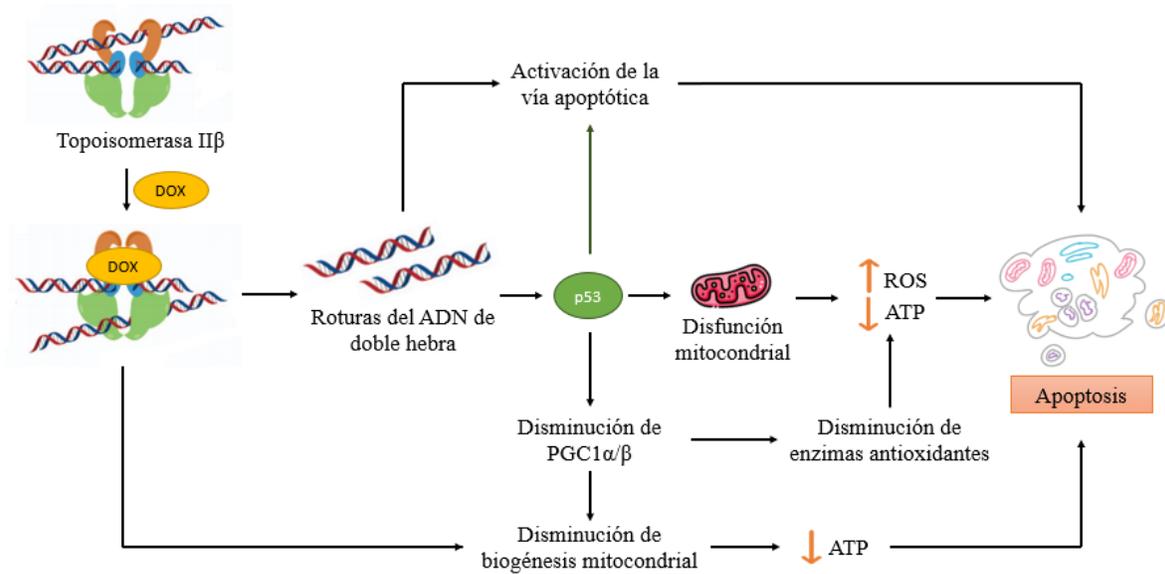


Figura 11: Mecanismos de cardiotoxicidad por Doxorubicina (DOX) mediada por TOP2. Se muestran las distintas vías por las cuales DOX causa toxicidad mediada por la enzima topoisomerasa II, desencadenando la apoptosis. Creación propia Alarcón, P (2021).

4.2 Cardiotoxicidad por trastuzumab

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 dirigido contra el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2 o EbrB2) y es el principal tratamiento para los cáncer de mama HER2 +, el cual se expresa en el 20-30% de los casos (119–121). A pesar de que trastuzumab es en general un medicamento bien tolerado, un porcentaje pequeño de los pacientes tratados desarrollaron de manera reversible diferentes grados de insuficiencia cardíaca (122).

HER 2 es un miembro de la familia de los receptores tirosinas quinasas del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que comprende ErbB1 (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4) (123,124), este actúa como un protooncogen que se encuentra principalmente aumentado en el cáncer de mama. La señalización de este receptor induce el crecimiento, división, angiogénesis y migración de las células por lo que tiene un rol importante en la patogénesis de algunos cánceres, sin embargo, la señalización de HER2 también es vital para el desarrollo y correcto funcionamiento del corazón, por lo que la inhibición de este aumenta la vulnerabilidad cardíaca provocando cardiotoxicidad (125).

El principal mecanismo de acción de trastuzumab es la interferencia de la dimerización del receptor ErbB2, ya que al unirse al dominio extracelular produce rápidamente la internalización del este para su posterior degradación, la disminución de los niveles de HER2 conduce a la inhibición de la señalización de las vías proteína quinasa activada por mitógenos (RAS/MAPK) y fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K/AKT), suprimiendo en última instancia el crecimiento celular y la señalización de proliferación (126,127). En segundo lugar, la unión del trastuzumab al receptor HER2 también produce una atracción de células inmunitarias citotóxicas y del sistema inmune innato como las células natural killer (NK), producto de la unión entre la región Fc del fármaco con el receptor de las NK, un concepto conocido como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (127).

Diversos estudios en animales han demostrado que HER 2 junto con su correceptor ErbB4 y su ligando activador neuregulina-1 (NRG-1) son fundamentales para el desarrollo cardíaco normal, incluida la trabeculación y formación del sistema de conducción (126,128). Las neuregulinas son factores de crecimiento de naturaleza proteica que actúan a través de las tirosinas quinasas del receptor ErbB para regular la morfogénesis tisular, la plasticidad y las respuestas adaptativas a las necesidades fisiológicas en múltiples tejidos, incluidos corazón y sistema circulatorio, además su señalización atenúa la muerte de los miocitos, lo que resulta en un factor protector para estos (126,129–131).

Se desconoce el mecanismo de cardiotoxicidad de trastuzumab, pero se cree que está relacionado con la alteración del sistema de señalización del factor de crecimiento epidérmico que está presente en el corazón. Las neuregulinas se unen a los receptores ErbB, como al ErbB2 en el corazón, induciendo la formación de heterodímeros u homodímeros y autofosforilación de HER2-HER4 conduciendo la activación de las proteínas G y proteínas quinasas activadas por mitógenos, mediando la respuesta hipertrófica de los miocitos a diferentes estímulos controlando la organización sarcomérica (132,133).

En las células mamarias cancerígenas, trastuzumab inhibe la autofosforilación del heterodímero ErbB2-ErbB3, sin embargo, en los cardiomiocitos la unión del fármaco no solo reduce la activación de ErbB2, sino que también desencadenó la disminución de BCL-XL, un miembro anti-apoptótico de la subfamilia de las proteínas de linfoma de células B2 (BCL-2) y aumenta la expresión de BCL-XS, un integrante pro-apoptótico de la misma familia, lo que provoca la pérdida del potencial de membrana mitocondrial, una reducción en el nivel de ATP, liberación del citocromo C y activación de la vía de las caspasas (134,135).

A diferencia de la mayoría de los tejidos, las neuronas y los cardiomiocitos son relativamente resistentes a la apoptosis inducida por la liberación del citocromo C y la activación de las caspasas, posiblemente debido a un aumento de la expresión del inhibidor de la apoptosis ligada al cromosoma X (XIAP) y a la disminución de la expresión del factor activador de peptidasa apoptótica 1 (APAF-1) (136). En consecuencia la inhibición de ErbB2 mediada por trastuzumab podría regular la integridad mitocondrial a través de las proteínas

BCL-X lo que conduce al agotamiento de ATP y la disfunción contráctil sin cambios profundos en la ultraestructura de los cardiomiocitos (Figura 11) (130).

Se ha demostrado clínicamente que trastuzumab induce efectos secundarios a nivel cardíaco que incluyen la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) producto de una miocardiopatía dilatada y el aumento de la concentración sérica de troponina I cardíaca (cTnI), lo que sugiere que una inhibición directa de ErbB2 afecta la viabilidad de los cardiomiocitos (128,137).

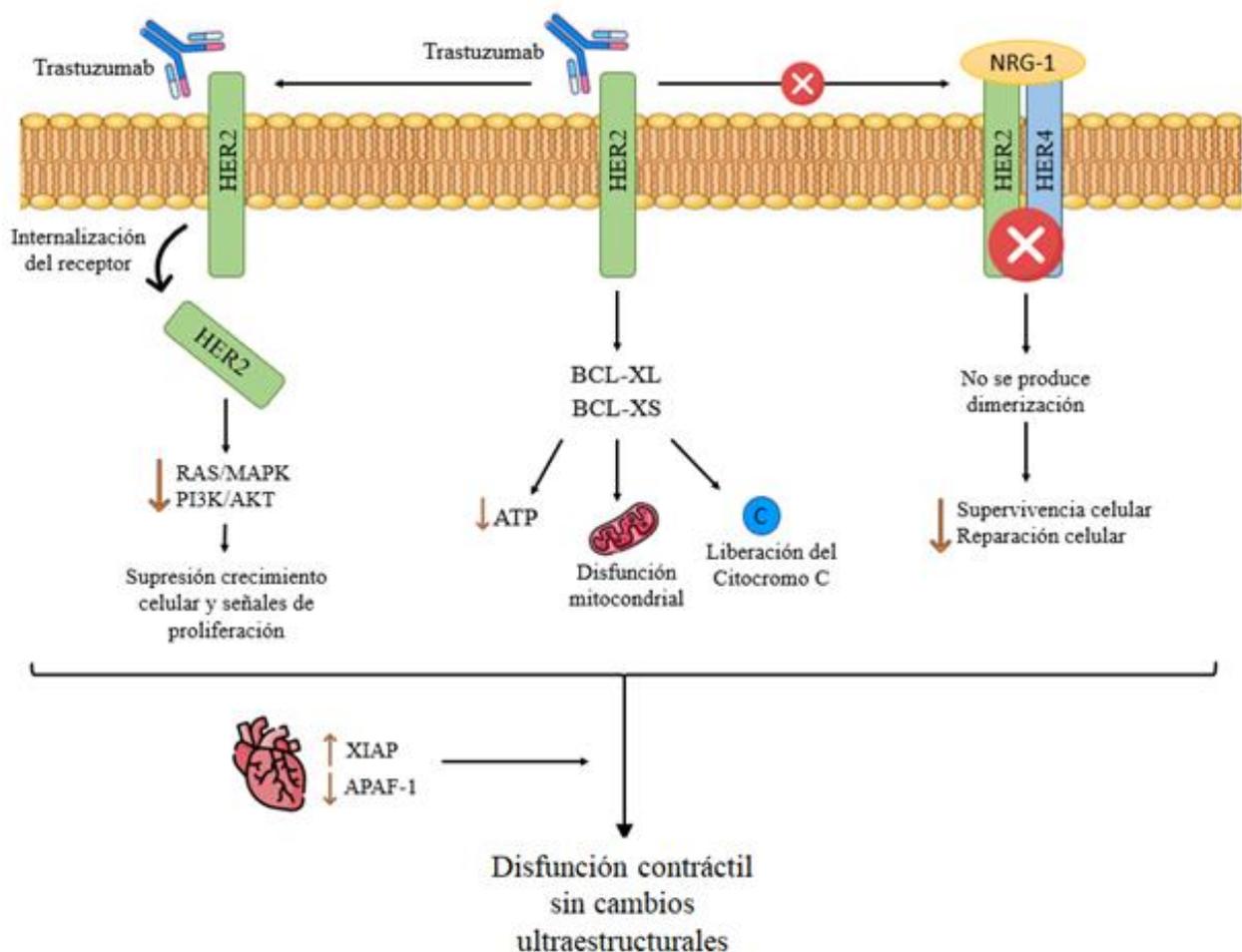


Figura 12: Mecanismo de cardiotoxicidad mediado por trastuzumab. Se presentan el mecanismo de acción que ejerce trastuzumab y además el mecanismo por el cual el fármaco produce cardiotoxicidad. Creación propia. Alarcón, P42, (2021).

CONCLUSIONES

El cáncer es un problema de salud actual de gran trascendencia y corresponde a una de las principales causas de mortalidad que incluso en algunos años puede ocupar el primer lugar. Actualmente el cáncer y su tratamiento es uno de los campos de investigación en el cual se dedican una gran cantidad de recursos económicos y aunque se han logrado grandes avances, el cáncer en sí sigue siendo un gran problema, agregando además las complicaciones que conlleva su tratamiento.

Las antraciclinas y sus derivados son fármacos ampliamente usado en oncología, sin embargo, su utilidad es limitada debido a su principal efecto adverso que es la cardiotoxicidad. El daño cardíaco es irreversible y aumenta con cada dosis del fármaco lo que repercute directamente en la calidad de vida del paciente ya que muchas veces se debe interrumpir el tratamiento, además son causas frecuentes de ingresos hospitalarios y demandan altos gastos en salud pública. Debido a lo anterior se hace necesario valorar diversas líneas de investigación en relación a estrategias de cardioprotección.

La toxicidad mediada por antraciclinas es causada por diferentes mecanismos que no actúan de forma aislada, sino que están relacionados entre sí por diferentes vías. Entre ellos se encuentran la acción del estrés oxidativo, la acumulación de metabolitos tóxicos, la alteración de la función mitocondrial, la acción de la enzima topoisomerasa II, entre otros. Los mecanismos anteriormente mencionados convergen en un solo punto que es la disfunción mitocondrial y apoptosis de los cardiomiocitos, provocada por daño irreversible a nivel estructural de las células cardíacas.

La cardiotoxicidad por antraciclinas representa un riesgo latente en los pacientes que reciben quimioterapia y aumenta si existen otros factores de riesgo concomitante; sin embargo, es algo que puede prevenirse, incluso limitarse. Resultan interesantes los diferentes puntos de estudio de medidas preventivas, que van desde formas de administración, intervenciones farmacológicas para limitar la reestructuración cardiaca, y que funcionan en zonas específicas de la fisiopatología. Aún se estudia el tratamiento y la prevención de la cardiotoxicidad, además de establecer la estrategia para obtener un beneficio absoluto del paciente.

La disfunción cardiaca producida por trastuzumab es diferente a la cardiotoxicidad de las antraciclinas en su mecanismo, patología y características. Una comprensión clara de estas diferencias es esencial para permitir la maximización del potencial antineoplásico de este agente, evitando al mismo tiempo efectos adversos cardiacos graves o prolongados. Aunque a menudo el daño cardiaco es reversible, en el momento de la presentación clínica es difícil diferenciar y separar los efectos cardiacos del trastuzumab de los otros agentes que pueden provocar manifestaciones cardiacas similares.

La vía ErbB / neuregulina es un mecanismo esencial en la adaptación del corazón al estrés, por lo que la inhibición de la vía de señalización de HER2 parece proporcionar una explicación plausible de la disfunción cardíaca en pacientes después del tratamiento con trastuzumab. Se conoce que el mecanismo cardiotóxico es la interferencia en la dimerización de receptores específicos a nivel del miocito lo que impide la activación de las vías de respuesta al estrés, sin embargo, su mecanismo molecular subyacente todavía no se encuentra del todo dilucidado por lo que se deben seguir realizando investigaciones con el objetivo de aclarar el mecanismo completo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer J Clin.* 68(6):394–424.
2. Ministerio de Salud (MINSAL). 2018. Plan Nacional del Cáncer 2018-2028 (Internet). Plan Nacional de Cáncer 2018-2028, Documento de consulta pública. Available from: https://cdn.digital.gob.cl/filer_public/d3/0a/d30a1f5e-53d9-4a31-a4fe-e90d8d9a2348/documento_plan_nacional_de_cancer.pdf [citado 2020 Jul 26].
3. Gersten O, Wilmoth JR. 2002. The cancer transition in Japan since 1951. *Demographic Research.* 7:271–306.
4. Laura Itriago G, Nicolas Silva I, Giovanna Cortes F. 2013. Cancer en Chile y el mundo: Una mirada epidemiologica, presente y futuro. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 24(4):531–52.
5. World Health Organization - International Agency for Research on Cancer - Global Cancer Observatory. 2018. Global and Regional Estimates of Incidence and Mortality for 38 Cancers in 185 countries (Internet). *Cancer Today.* Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map>. [citado 2020 Jul 26].
6. Peralta O, Bahena M, Díaz C, Madrid Vi. 1997. Regulación del ciclo celular y desarrollo de cáncer: perspectivas terapéuticas. (Internet). *Salud Publica Mex.* 39(5):451–62. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36341997000500008&lng=es&nrm=iso&tlng=es. [cited 2020 Jul 26].
7. Gao S wei, Liu F. 2019. Novel insights into cell cycle regulation of cell fate determination. *Journal of Zhejiang University.* 20(6):467–75.
8. Rodríguez Fragoso L, Hernández Baltasar E, Reyes Esparza JA. 2004. El ciclo celular: Características, regulación e importancia en el cáncer (Internet). *Biotecnología Aplicada.* 21(2):60–9. Available from:

<https://biblat.unam.mx/es/revista/biotecnologia-aplicada/articulo/el-ciclo-celular-caracteristicas-regulacion-e-importancia-en-el-cancer>. [citado 2020 Jul 26].

9. Iwasa J, Wallace M. Karp: Biología Celular y Molecular. 8th ed. Filio G, editor. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericanas Editores, S.A. de C.V.; 539-659p. 2018.
10. Residente E, Ramírez-garcía MÁ, Márquez-gonzález H, Barranco-lampón G, López-aguilar JE. 2015. Bcl-2: su papel en el ciclo celular, apoptosis y cáncer (Internet). El Residente. 9(3):84–94. Available from: : <https://www.researchgate.net/publication/276293489>. [cited 2020 Jul 26]
11. Díaz Román T, Faxas García M, Arango Prado M del C. 1998. Factores etiopatogénicos y moleculares en la génesis del cáncer (Internet). Rev Cuba Oncol. 14(1):42–50. Available from: Factores etiopatogénicos y moleculares en la génesis del cáncer (imbiomed.com.mx). [cited 2020 Jul 28].
12. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins: Patología Humana. 9th ed. Fariña J, Fernández MJ, editors. Barcelona: Elsevier; 161-406p. 2012.
13. López M, Anzola M, Cuevas-Salazar N, Aguirre JM, Martínez de Pancorbo M. 2001. P53, Un Gen Supresor Tumoral. Gac Médica Bilbao. 98(1):21–7.
14. Marure López R. 2003. La regulación del ciclo celular y el cáncer (Internet). Rev Espec en Ciencias la Salud. 6(1):40–4. Available from: <http://revistas.unam.mx/index.php/vertientes/article/view/33241/30424>. [citado 2020 Ago 02].
15. Granados M, Arrieta O, Hinojosa J. Tratamiento del Cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. 1st ed. Tripp N, editor. México D.F.: Manual Moderno; 1-199p. 2016.
16. Sánchez C. 2013. Conociendo Y Comprendiendo La Célula Cancerosa: Fisiopatología Del Cáncer. Rev Médica Clínica Las Condes. 24:553–62.
17. Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G. Rang y Dale Farmacología. 8th ed. Sala F, editor. Barcelona: Elsevier; 676-693p. 2016.
18. David R, Julieth T, Morales P, Moreno JS. 2014. Alteraciones moleculares implicadas en la fisiopatogenia del cáncer y su utilidad médica (Internet). Rev Científica Ciencias Médicas. 17(2):44–52. Available from:

http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1817-74332014000200010&script=sci_arttext. [citado 2020 Ago 15]

19. Mitrus I, Bryndza E, Sochanik A, Szala S. 2012. Evolving models of tumor origin and progression. *Tumour Biol.* 33(4):911–7.
20. Williams MJ, Sottoriva A, Graham TA. 2019. Measuring Clonal Evolution in Cancer with Genomics. *Annu Rev Genomics Hum Genet.*20:309–29.
21. Hanahan D, Weinberg RA. 2011. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 144(5):646–74.
22. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & practice of oncology.* 11th ed. DeVita VT, editor. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* Philadelphia: Wolters Kluwer; 1–2390 p. 2019.
23. Vinay Kumar, MBBS M, Abul K. Abbas M, Jon C. Aster, MD P. *Patología estructural y funcional - Robbins y Cotran 9ª.* 9th ed. Manzarbeitia F, Fernández MJ, editors. Barcelona: Elsevier; 265-578p. 2015.
24. Cai L, Michelakos T, Yamada T, Fan S, Wang X, Schwab JH, et al. 2018. Defective HLA class I antigen processing machinery in cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 67(6):999–1009.
25. Daniyan AF, Brentjens RJ. 2017. Immunotherapy: Hiding in plain sight: Immune escape in the era of targeted T-cell-based immunotherapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 14(6):333–4.
26. León J De, Pareja A. 2018. Immunology I: molecular and cellular bases of the antitumor immune response. *Horiz Médico Lima.* 18(3):80–9.
27. Fundia AF, Larripa I, Slavutsky I. 2009. Alteraciones genéticas, inestabilidad genómica y cáncer en enfermedad celíaca (Internet). *Soc Argentina Gastroenterol.* 39(1):55–62. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199317369013>. [cited 2020 Sep 16].
28. Herrmann J. 2020. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol.* 17:474–502.
29. Katzung BG. *Farmacología básica y clínica.* 14th ed. Katzung BG, editor. Ciudad de México: McGraw-Hill Iiteramericana Editores, S.A. de C.V.; 793-977p. 2019.
30. Gilman A, Philips FS, Hedgpeth JW. 1946. *The biological actions and therapeutic*

- applications of the B-chloroethyl amines and sulfides. *Science*. 103(2675):409–36.
31. Chabner BA, Roberts TG. 2005. Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer*. 5(1):65–72.
 32. Skipper HE, Thomson JR, Elion GB, Hitchings GH. 1954. Observations on the Anticancer Activity of 6-Mercaptopurine. *Cancer Res*. 14(4):294–8.
 33. Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Las bases farmacológicas de la Terapéutica*. 12th ed. Fraga J de L, editor. México D.F.: McGraw-Hill Interamericanas Editores, S.A. de C.V.; 1665–1771 p. 2012.
 34. Benedí J, Gómez del Río MÁ. 2006. Fármacos antineoplásicos (I). *Farm Prof*. 20(2):60–4.
 35. Gersch C, Heimgartner N, Rebor C, Willis L. *Enfermería un enfoque práctico y conciso: Farmacología*. 4th ed. Ochoa R, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer; 911-1035p. 2005.
 36. Benedí J, Gómez del Río MÁ. 2006. Fármacos antineoplásicos (II). *Farm Prof*. 20(3):42–6.
 37. Yera RAM, Ludmila D, Pérez S, Díaz T. 2018. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia (Internet). *Soc Cuba Cardiol*. 10(1):68–77. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/cs/v10n1/cs09118.pdf>. [citado 2020 Oct 30]
 38. Plana JC. 2011. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol*. 64(5):409–15.
 39. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. 2016. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Hear Fail*. 9(1):1–11.
 40. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. 2016. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 23(2):104–11.
 41. Jiji RS, Kramer CM, Salerno M. 2012. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. *J Nucl Cardiol*. 19(2):377–88.
 42. Ewer MS, Ewer SM. 2010. Cardiotoxicity of anticancer treatments: What the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 7(10):564–75.
 43. Felker M, Thompson R, Hare J, Hruban R, Clemetson D, Howard D, et al. 2000. Underlying Causes and Long-Term Survival in Patients With Initially Unexplained

- Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 342(15):1077–84.
44. Martins-Teixeira MB, Carvalho I. 2020. Antitumour Anthracyclines: Progress and Perspectives. *ChemMedChem*. 15(11):933–48.
 45. Ewer MS, Ewer SM. 2015. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 12(9):547–58.
 46. Pritchard K, Shepherd L, O'Malley F, Andrulis I, Tu D, Bramwell V, et al. 2006. HER2 and Responsiveness of Breast Cancer to Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med*. 354:687–96.
 47. Lax J, Piñeiro D. 2013. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Versión resumida. *Rev Argent Cardiol*. 81(6):1–30.
 48. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. 2014. Cardiotoxicity and Oncological Treatments. *Dtsch Arztebl Int*. 111(10):161–8.
 49. Cotes J, Armando E, Martínez M, Sofía W, González G. 2015. Biomarcadores en la detección temprana de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia; estado actual (Internet). *Univ Manizales*. 15(1):126–37. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273840435013>. [cited 2021 Mar 17]
 50. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, Flora S De, Noonan DM. 2010. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs : The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *Natl Cancer Inst*. 102(1):14-25.
 51. Passaro JE. 2019. Clasificación de las miocardiopatías . Un objetivo , muchas propuestas. *Rev Uruguay Cardiol*. 34(1):99–113.
 52. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. 2006. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology , Heart Failure and Transplantation Committee ; *Jornal Am Hear Assoc*. 113:1807–16.
 53. Braunwald EE, Marian AJ, McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. 2017. Cardiomyopathy Compendium Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res*. 121:722–31.
 54. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. 2007. Classification of the cardiomyopathies : a position statement from the european

- society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 29(2):270–6.
55. Tomé MT, García-pinilla JM, Mckenna J. 2004. Actualización en miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho : genética, diagnóstico, manifestaciones clínicas y estratificación de riesgo. *Rev española Cardiol.* 57(8):757–67.
 56. Acuña JMG, Lago AML, Juanatey JRG. 2013. Miocardiopatías. Clasificación. *Medicine (Baltimore).* 11(42):2495–9.
 57. Basilio EG, Manterola FA, Rodés MB, Beiras AC, Fernández R, Pantoja DS, et al. 2000. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis. *Rev española Cardiol.* 53(3):360–93.
 58. Valero E, Pesce R. 2007. Riesgo de muerte y miocardiopatía dilatada (Internet). *Insufic Card.* 2(4):153–8. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=321927781004>. [cited 2021 Mar 21].
 59. Guarda E, Fajuri A, Paredes A. *Fisiopatología de las Enfermedades Cardiovasculares.* 1st ed. Guarda E, Fajuri A, Paredes A, editors. Santiago, Chile: Ediciones UC; 213–232 p. 2016.
 60. Schultheiss H, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, et al. 2019. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Prim.* 5(32):1-19.
 61. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. 2015. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol.* 12:670–80.
 62. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. 2012. Myocarditis. *Lancet.* 379:738–47.
 63. Vukasovic JL. 2015. Miocardiopatía Dilatada: Aspectos genéticos, infecciosos, inflamatorios y del sistema inmune. *Rev Clínica Las Condes.* 26(2):210–6.
 64. Acuña JMG, Lago AML, González JR. 2013. Miocardiopatía dilatada. *Medicine (Baltimore).* 11(42):2500–6.
 65. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. 2010. Doxorubicin Cardiomyopathy. *Cardiology.* 1081:155–62.
 66. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Heymans S, Gimeno-blanes J, et al. 2013. Current state of knowledge on aetiology , diagnosis , management , and therapy of myocarditis : a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 39:2636–48.

67. Maron BJ, Maron MS. 2013. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 381(9862):242–55.
68. Varma P, Neema P. 2014. Hypertrophic cardiomyopathy: Part 1-Introduction, pathology and pathophysiology. *Ann Card Anaesth*. 17(2):118–24.
69. Pérez-Sánchez I, Romero-Puche AJ, García-Molina Sáez E, Sabater-Molina M, López-Ayala JM, Muñoz-Esparza C, et al. 2018. Factors Influencing the Phenotypic Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy in Genetic Carriers. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(3):146–54.
70. García Acuña JM, López Lago AM, González Juanatey JR. 2013. Miocardiopatía hipertrófica. *Med*. 11(42):2507–15.
71. Iniesta Manjavacas AM, López Sendón JL. 2017. Generalidades de las miocardiopatías. *Miocardiopatía hipertrófica. Med*. 12(43):2548–60.
72. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. 2003. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European S. *Eur Heart J*.;24(21):1965–91.
73. Acuña JMG, Lago AML, González JR. 2013. Miocardiopatía restrictiva. *Medicine (Baltimore)*. 11(42):2516–23.
74. Wallace R, Calkins H. 2017. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Arrhythmia Electrophysiol Rev*. 10(1):26–32.
75. Neto JE, Tonet J, Frank R, Fontaine G. 2019. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D)-what we have learned after 40 years of the diagnosis of this clinical entity. *Arq Bras Cardiol*. 112(1):91–103.
76. Sattar Y, Abdullah HM, Neisani Samani E, Myla M, Ullah W. 2019. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An Updated Review of Diagnosis and Management. *Cureus*. 11(8):1–11.
77. Li KHC, Bazoukis G, Liu T, Li G, Wu WKK, Wong SH, et al. 2018. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D) in clinical practice. *J Arrhythmia*. 34(1):11–22.
78. Pai VB, Nahata MC. 2000. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Incidence,

- treatment and prevention. *Drug Saf.* 22(4):263–302.
79. Kalyanaraman B, Joseph J, Kalivendi S, Wang S, Konorev E, Kotamraju S. 2002. Doxorubicin-induced apoptosis: Implications in cardiotoxicity. *Mol Cell Biochem.* 234–235:119–24.
 80. McGowan J V., Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. 2017. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 31(1):63–75.
 81. Nebigil CG, Désaubry L. 2018. Updates in anthracycline-mediated cardiotoxicity. *Front Pharmacol.* 9:1–13.
 82. Chaiswing L, Cole MP, St Clair DK, Ittarat W, Szweda LI, Oberley TD. 2004. Oxidative Damage Precedes Nitrate Damage in Adriamycin-Induced Cardiac Mitochondrial Injury. *Toxicol Pathol.* 32(5):536–47.
 83. Helal M, Alcorn J, Bandy B. 2021. Doxorubicin Cytotoxicity in Differentiated H9c2 Cardiomyocytes: Evidence for Acute Mitochondrial Superoxide Generation. *Cardiovasc Toxicol.* 21(2):152–61.
 84. Jain D. 2000. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J Nucl Cardiol.* 7(1):53–62.
 85. Henninger C, Fritz G. 2017. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers. *Cell Death Dis.* 8(1):1–11.
 86. Montalvo R, Doerr V, Min K, Szeto H, Smuder A. 2019. Doxorubicin-induced Oxidative Stress Differentially Regulates Proteolytic Signaling in Cardiac and Skeletal Muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 318(2):227–33.
 87. Asensio-López MC, Soler F, Pascual-Figal D, Fernández-Belda F, Lax A. 2017. Doxorubicin-induced oxidative stress: The protective effect of nicorandil on HL-1 cardiomyocytes. *PLoS One.* 12(2):1–21.
 88. Antonucci S, Di Sante M, Tonolo F, Pontarollo L, Scalcon V, Alanova P, et al. 2021. The Determining Role of Mitochondrial Reactive Oxygen Species Generation and Monoamine Oxidase Activity in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Antioxid Redox Signal.* 34(7):531–50.
 89. Geisberg CA, Sawyer DB. 2010. Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage. *Curr Hypertens Rep.* 12(6):404–10.

90. Zhou S, Palmeira CM, Wallace KB. 2001. Doxorubicin-induced persistent oxidative stress to cardiac myocytes. *Toxicol Lett.* 121(3):151–7.
91. Panis C, Herrera ACSA, Victorino VJ, Campos FC, Freitas LF, De Rossi T, et al. 2012. Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 133(1):89–97.
92. Šimůnek T, Štěřba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gerši V. 2009. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Reports.* 61(1):154–71.
93. Felipe ÁDE, Ana I, Duarte P, Mivis M. 2008. Transportadores de tipo ABC: consecuencias de su interacción con flavonoides. *Boletín Latinoam y del Caribe Plantas Med y Aromáticas.* 7(6):296–311.
94. Kotamraju S, Chitambar CR, Kalivendi S V., Joseph J, Kalyanaraman B. 2002. Transferrin receptor-dependent iron uptake is responsible for doxorubicin-mediated apoptosis in endothelial cells. Role of oxidant-induced iron signaling in apoptosis. *J Biol Chem.* 277(19):17179–87.
95. Miranda CJ, Makui H, Soares RJ, Bilodeau M, Mui J, Vali H, et al. 2003. Hfe deficiency increases susceptibility to cardiotoxicity and exacerbates changes in iron metabolism induced by doxorubicin. *Blood.* 102(7):2574–80.
96. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Naga Prasad S V., et al. 2014. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest.* 124(2):617–30.
97. Minotti G, Salvatorelli E, Menna P, Ronchi R, Cairo G. 2001. Doxorubicin irreversibly inactivates iron regulatory proteins 1 and 2 in cardiomyocytes: Evidence for distinct metabolic pathways and implications for iron-mediated cardiotoxicity of antitumor therapy. *Cancer Res.* 61(23):8422–8.
98. Parker MA, King V, Howard KP. 2001. Nuclear magnetic resonance study of doxorubicin binding to cardiolipin containing magnetically oriented phospholipid bilayers. *Biochim Biophys Acta - Biomembr.* 1514(2):206–16.
99. Aryal B, Rao VA. 2016. Deficiency in cardiolipin reduces doxorubicin-induced oxidative stress and mitochondrial damage in human B-lymphocytes. *PLoS One.*

- 11(7):1–20.
100. Fox CA, Ryan RO. 2020. Dye binding assay reveals doxorubicin preference for DNA versus cardiolipin. *Anal Biochem.* 594:113617.
 101. Moulin M, Solgadi A, Veksler V, Garnier A, Ventura-Clapier R, Chaminade P. 2015. Sex-specific cardiac cardiolipin remodelling after doxorubicin treatment. *Biol Sex Differ.* 6(1):1–14.
 102. Koleini N, Nickel BE, Edel AL, Fandrich RR, Ravandi A, Kardami E. 2019. Oxidized phospholipids in Doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Chem Biol Interact.* 303:35–9.
 103. Pereira GC, Pereira SP, Tavares LC, Carvalho FS, Magalhães-Novais S, Barbosa IA, et al. 2016. Cardiac cytochrome c and cardiolipin depletion during anthracycline-induced chronic depression of mitochondrial function. *Mitochondrion.* 30:95–104.
 104. Schaupp CM, White CC, Merrill GF, Kavanagh TJ. 2015. Metabolism of doxorubicin to the cardiotoxic metabolite doxorubicinol is increased in a mouse model of chronic glutathione deficiency: A potential role for carbonyl reductase 3. *Chem Biol Interact.* 234:154–61.
 105. Piska K, Koczurkiewicz P, Bucki A, Wójcik-Pszczola K, Kołaczkowski M, Pękała E. 2017. Metabolic carbonyl reduction of anthracyclines — role in cardiotoxicity and cancer resistance. Reducing enzymes as putative targets for novel cardioprotective and chemosensitizing agents. *Invest New Drugs.* 35(3):375–85.
 106. Minotti G, Licata S, Saponiero A, Menna P, Calafiore AM, Di Giammarco G, et al. 2000. Anthracycline metabolism and toxicity in human myocardium: Comparisons between doxorubicin, epirubicin, and a novel disaccharide analogue with a reduced level of formation and [4Fe-4S] reactivity of its secondary alcohol metabolite. *Chem Res Toxicol.* 13(12):1336–41.
 107. Harahap Y, Ardiningsih P, Winarti AC, Purwanto DJ. 2020. Analysis of the doxorubicin and doxorubicinol in the plasma of breast cancer patients for monitoring the toxicity of doxorubicin. *Drug Des Devel Ther.* 14:3469–75.
 108. Wang GX, Wang YX, Zhou XB, Korth M. 2001. Effects of doxorubicinol on excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol.* 423(2–3):99–107.
 109. Misiti F, Giardina B, Mordente A, Clementi ME. 2003. The secondary alcohol and

- aglycone metabolites of doxorubicin alter metabolism of human erythrocytes. *Brazilian J Med Biol Res.* 36(12):1643–51.
110. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. 2004. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 56(2):185–229.
 111. Zeng X, Cai H, Yang J, Qiu H, Cheng Y, Liu M. 2019. Pharmacokinetics and cardiotoxicity of doxorubicin and its secondary alcohol metabolite in rats. *Biomed Pharmacother.* 116:108964.
 112. Yi LL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. 2007. Topoisomerase II β -mediated DNA double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 67(18):8839–46.
 113. Vejpongsa P, Yeh ETH. 2014. Topoisomerase 2 β : A promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 95(1):45–52.
 114. Cui N, Wu F, Lu WJ, Bai R, Ke B, Liu T, et al. 2019. Doxorubicin-induced cardiotoxicity is maturation dependent due to the shift from topoisomerase II α to II β in human stem cell derived cardiomyocytes. *J Cell Mol Med.* 23(7):4627–39.
 115. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. 2012. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 18(11):1639–42.
 116. Leone TC, Kelly DP. 2011. Transcriptional control of cardiac fuel metabolism and mitochondrial function. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 76:175–82.
 117. Sardão VA, Oliveira PJ, Holy J, Oliveira CR, Wallace KB. 2009. Doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction is secondary to nuclear p53 activation in H9c2 cardiomyoblasts. *Cancer Chemother Pharmacol.* 64(4):811–27.
 118. Zhao L, Zhang B. 2017. Doxorubicin induces cardiotoxicity through upregulation of death receptors mediated apoptosis in cardiomyocytes. *Nature.* 7:1–11.
 119. Pecoraro M, Pinto A, Popolo A. 2020. Trastuzumab-induced cardiotoxicity and role of mitochondrial connexin43 in the adaptive response. *Toxicol Vitr.* 67:104926.
 120. Leemasawat K, Phrommintikul A, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. 2020. Mechanisms and potential interventions associated with the cardiotoxicity of ErbB2-

- targeted drugs: Insights from in vitro, in vivo, and clinical studies in breast cancer patients. *Cell Mol Life Sci.* 77(8):1571–89.
121. Vu T, Claret FX. 2012. Trastuzumab: Updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol.* 2(62):1–6.
 122. Suter TM, Procter M, Van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. 2007. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 25(25):3859–65.
 123. Geisberg CA, Lenihan DJ. 2011. Neuregulin in heart failure. Reverse translation from cancer cardiotoxicity to new heart failure therapy. *Herz.* 36(4):306–10.
 124. Albin A, Cesana E, Donatelli F, Cammarota R, Bucci EO, Baravelli M, et al. 2011. Cardio-oncology in targeting the HER receptor family: The puzzle of different cardiotoxicities of HER2 inhibitors. *Future Cardiol.* 7(5):693–704.
 125. Roemer, Emily J., West, Kesley L., Northrup, Jessica B., Iverson, Jana M. 2016. Human induced pluripotent stem cell model of Trastuzumab-induced cardiac dysfunction in breast cancer patients. *Physiol Behav.* 176(12):139–48.
 126. Özcelik C, Erdmann B, Pilz B, Wettschureck N, Britsch S, Hübner N, et al. 2002. Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99(13):8880–5.
 127. Kreutzfeldt J, Rozeboom B, Dey N, De P. 2020. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *Am J Cancer Res.* 10(4):1045–67.
 128. Kurokawa YK, Shang MR, Yin RT, George SC. 2018. Modeling trastuzumab-related cardiotoxicity in vitro using human stem cell-derived cardiomyocytes. *Toxicol Lett.* 285:74–80.
 129. Eldridge S, Guo L, Mussio J, Furniss M, Hamre J, Davis M. 2014. Examining the protective role of ErbB2 modulation in human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Toxicol Sci.* 141(2):547–59.
 130. Force T, Krause DS, Van Etten RA. 2007. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer.* 7(5):332–44.
 131. Geissler A, Ryzhov S, Sawyer DB. 2020. Neuregulins: Protective and reparative growth factors in multiple forms of cardiovascular disease. *Clin Sci.* 134(19):2623–43.

132. Ewer SM, Ewer MS. 2008. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf.* 31(6):459–67.
133. Fedele C, Riccio G, Malara AE, D'alessio G, De Lorenzo C. 2012. Mechanisms of cardiotoxicity associated with ErbB2 inhibitors. *Breast Cancer Res Treat.* 134(2):595–602.
134. Menendez JA, Mehmi I, Lupu R. 2006. Trastuzumab in Combination With Heregulin-Activated Her-2 (ErbB-2) Triggers a Receptor-Enhanced Chemosensitivity Effect in the Absence of Her-2 Overexpression. *J Clin Oncol.* 24(23):3735–46.
135. Semigran M, Force TL, Hajjar RJ, Rosenzweig A. 2004. Inhibition of ErbB2 Causes Mitochondrial Dysfunction in Cardiomyocytes Implications for Herceptin-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 44(11):2231–8.
136. Potts MB, Vaughn AE, McDonough H, Patterson C, Deshmukh M. 2005. Reduced Apaf-1 levels in cardiomyocytes engage strict regulation of apoptosis by endogenous XIAP. *J Cell Biol.* 171(6):925–30.
137. ElZarrad MK, Mukhopadhyay P, Mohan N, Hao E, Dokmanovic M, Hirsch DS, et al. 2013. Trastuzumab alters the expression of genes essential for cardiac function and induces ultrastructural changes of cardiomyocytes in mice. *PLoS One.* 8(11):1–14.