



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Antraciclinas: bases etiopatogénicas de su cardiotoxicidad**Anthracyclines: etiopathogenic basis of their cardiotoxicity**

Diana Laura García Guirola^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9021-2098>,

Diana Laura García Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9103-393X>

Mario Miguel Gómez Rodríguez¹, <https://orcid.org/0000-0002-1236-160X>

Dra. Dailly Peraza Pons² <https://orcid.org/0000-0001-9271-4331>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cienfuegos. Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto". Cienfuegos. Cuba.



***Autor para correspondencia:** lasheena@nauta.cu



Recibido: 17 de octubre de 2020 **Aceptado:** 8 de agosto de 2021
Publicado: 6 de febrero de 2022.

García Guirola DL, García Pérez DL, Gómez Rodríguez MM, Peraza Pons D. Antraciclinas: bases etiopatogénicas de su cardiotoxicidad Med. Es. [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso];1(2). Disponible en: <http://www.revmedest.sld.cu/index.php/medest/editor/proofGalley/24/33>

RESUMEN

El cáncer es un grave problema de salud de la humanidad, aunque actualmente hay un aumento de las expectativas de curación gracias a los avances terapéuticos, son sin dudas las antraciclinas el agente citotóxico más ampliamente prescrito a pesar de su cardiotoxicidad de 5 % al 23 % de los casos. El presente trabajo tuvo como objetivo explicar los mecanismos etiopatogénicos de las antraciclinas en la génesis de la cardiotoxicidad. Para ello se consultaron un total de 22 fuentes bibliográficas, accedidas a través de los principales gestores de información. Se concluyó que la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas se debe a diferentes mecanismos que están relacionados entre sí, estos son la producción de radicales libres, los defectos en la estructura y



función mitocondrial, la alteración en la homeostasis del calcio y el hierro y la alteración en la expresión genética.

Palabras clave: Antraciclinas, Cáncer, Cardiotoxicidad.

SUMMARY

Cancer is a serious health problem of humanity, although there is currently an increase in expectations of a cure thanks to therapeutic advances and they are anthracyclines are undoubtedly the most widely prescribed cytotoxic agent despite their cardiotoxicity of 5% to 23% of cases. The present literature review aimed to explain the etiopathogenic mechanisms of anthracyclines in the genesis of cardiotoxicity. For this, a total of 22 bibliographic sources were consulted, including articles from magazines, books and others, accessed through the main information managers. It was concluded that anthracycline-induced cardiotoxicity is due to different mechanisms that are related to each other, these are the production of free radicals, defects in mitochondrial structure and function, alteration in calcium and iron homeostasis and alteration in gene expression.

Key words: Anthracyclines, Cancer, Cardiotoxicity.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que no solo pertenece al presente, sino que aún desde la misma prehistoria ya existía, se pudo observar mediante métodos radiológicos, lesiones de cáncer en los huesos, en fósiles de algunos animales que vivieron 200 millones de años atrás.^{1, 2}

En la actualidad el cáncer es uno de los problemas de salud más graves de la humanidad, está entre los primeros lugares como causa de muerte en los países desarrollados y en vías de desarrollo, su tendencia seguirá en ascenso y ocupará el primer lugar dentro de las causas de muerte en muchos países para el año 2025, a menos que se tomen medidas para su



control.^{1, 3, 4}

Sin embargo, la quimioterapia ha tenido avances importantes en el tratamiento de tumores sólidos y enfermedades malignas hematológicas por lo que el aumento de las expectativas de curación y la supervivencia libre de enfermedad, incrementa la necesidad de disminuir las secuelas relacionadas con el tratamiento, para no limitar la calidad de vida de los supervivientes.^{5, 6, 7, 8}

El reconocimiento inicial de la disfunción cardíaca ocasionada por estas estrategias terapéuticas aplicadas contra el cáncer fue realizado en la sexta década del siglo XX tras la incorporación de las antraciclina en la década de 1950 al arsenal farmacológico disponible son los agentes citotóxicos con mayor efectividad y más ampliamente prescritos desde entonces. En un estudio prospectivo de corte transversal en el año 2016 con 1 853 adultos sobrevivientes de cáncer en la infancia se encontró un aumento de la prevalencia de afecciones cardíacas en 3-24 % en los sobrevivientes de 30-39 años y 10-37 % en los mayores de 40 años.^{7, 8, 9}

La cardiotoxicidad inducida por antraciclina está presente entre un 5 % a 23 % de los pacientes tratados con este citostáticos cuyo efecto tóxico más temido en cardiología es la aparición de daño miocárdico que conlleve a la insuficiencia cardíaca sintomática la cual tiene una incidencia global de un 2,2 a 5,1 %, con una mortalidad a 2 años de un 60 %, además de disfunción del ventrículo izquierdo. De hecho, se consideran las drogas antineoplásicas más comúnmente asociadas a cardiotoxicidad, seguidas por el Trastuzumab.^{10, 11, 12}

La Sociedad Americana del Cáncer estima que para 2024 la tasa de supervivencia en pacientes oncológicos será del 66%, aproximadamente 19 millones de sobrevivientes; también advierte que algunas de las nuevas terapias contra el cáncer que incrementa la supervivencia, ocasionen mortalidad pero por afecciones cardiovasculares.^{3, 13}



Los estudios efectuados en Cuba sobre la cardiotoxicidad por antraciclinas se han realizado de forma transversal; lo cual puede subestimar el verdadero impacto del problema.¹⁴

Lamentablemente, el abundante conocimiento sobre las vías bioquímicas involucradas en el tratamiento dirigido del cáncer no se ha visto acompañado de un conocimiento paralelo de las consecuencias cardíacas de su modulación.^{3, 13}

Estos elementos conducen a plantearse la siguiente interrogante ¿cuáles son los mecanismos etiopatogénicos de las antraciclinas en la génesis de la cardiotoxicidad? A partir la interrogante anterior el objetivo del presente material responde a explicar los mecanismos etiopatogénicos de las antraciclinas en la génesis de la cardiotoxicidad.

DESARROLLO

Las antraciclinas son antibióticos citostáticos obtenidos a partir de cultivos de microorganismos *Streptomyces*, estos son: adriamicina (doxorubicina) y su derivado, epirubicina; daunomicina (daunorubicina) y su derivado, idarubicina. Se incluyen en gran parte de los tratamientos de leucemia aguda, linfomas, sarcomas de partes blandas y hueso, Wilms, neuroblastoma, hepatoblastoma, cáncer de mama, entre otros. La daunorubicina se utiliza principalmente en leucemia linfoblástica aguda y la idarubicina en el tratamiento de leucemia mieloblástica aguda.^{12, 15}

Generalmente, la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas se debe a diferentes mecanismos que no actúan de forma aislada, sino que están interrelacionados, entre los que se encuentran:

1. La producción de radicales libres (ROS).
2. Los defectos en la estructura y función mitocondrial.
3. La alteración en la homeostasis del calcio y el hierro.



4. La alteración en la expresión genética. ⁴

Mecanismo de producción de radicales libres.

El grupo quinona en el anillo B de los antracíclicos se reduce y esto induce la formación de un radical semiquinona en el complejo respiratorio tipo I mitocondrial. El radical semiquinonaposteriormentese oxida y genera radicales libres como el superóxido con la formación del peróxido de hidrógeno que interactúa con el miocardio y produce un ambiente de desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y las sustancias proinflamatorias. Además produce peroxidación de los lípidos celulares, lo que predispone al daño por la reducción de la glutatión peroxidasa, afectada con el uso de estos medicamentos. ^{4, 16}

A su vez, las citoquinas inflamatorias inducen la liberación de histamina, factor de la necrosis tumoral alfa y la interleuquina 2, estas citoquinas inducen la miocardiopatía dilatada y la disfunción beta adrenérgica. ⁴ Zhang y su grupo citado por Vicente Hernández, ⁸ sugieren que el primer paso para el daño del miocito producido por las antraciclina es independiente de las especies reactivas de oxígeno.

Como concepto más importante y práctico se destaca que este grupo genera un daño del miocito que es dosis dependiente (acumulativo) y se asocia, por ende, a disfunción diastólica precoz y sistólica tardía aunque hasta el momento no se ha logrado encontrar una definición clara de esta entidad. El Instituto Nacional Americano del Corazón define la cardiotoxicidad por antraciclina como una reducción absoluta de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del 50% o una caída de 10% de la FEVI en relación al valor inicial, asociado o no a la aparición de síntomas o signos de insuficiencia cardíaca. ^{4, 16, 17}

El medio diagnóstico más empleado para el diagnóstico de la cardiotoxicidad en pacientes oncológicos postquimioterapia es el ecocardiograma con la medición de la FEVI y se debe realizar un



seguimiento clínico-ecocardiográfico en forma seriada y pautada, según la estratificación de riesgo realizada en cada paciente.

Sin embargo Salas Segura¹¹ considera que puede existir daño cardíaco sin que ocurra una disminución franca de la FEVI, por lo que se deben tener en cuenta marcadores más sensibles de daño miocárdico, como los niveles séricos de biomarcadores (troponina), el "strain" miocárdico (una medida de deformación) por ecocardiograma o presencia de fibrosis miocárdica en una Resonancia Magnética cardíaca.

Los defectos en la estructura y función mitocondrial.

Otros mecanismos de inducción de apoptosis se asocian con la vía de la mitocondria, el citocromo C y la caspasa 3. El citocromo C se encuentra en la mitocondria y la producción de radicales de oxígeno induce su liberación; esto sugiere que los radicales de oxígeno provocan la apoptosis. Se ha demostrado la liberación del citocromo C, después de recibir las dosis de antraciclinas en los miocitos.^{8,14, 18, 19}

El metabolismo de las antraciclinas genera moléculas tóxicas a nivel del miocardio capaces de inhibir la bomba de intercambio de iones de calcio y sodio. De este modo también produce alteraciones en las mitocondrias, dadas por ruptura de su potencial de membrana y alteraciones en la cadena respiratoria, lo cual conduce a la pérdida de la integridad de la arquitectura mitocondrial, disminución en la capacidad de producir energía y dificultad para mantener las demandas metabólicas ya que casi todo el trifosfato de adenosina (ATP) utilizado por las células cardíacas se produce por la cadena transportadora de electrones.^{19, 20}

La alteración en la homeostasis del calcio y el hierro.

Las antraciclinas alteran las membranas celulares al unirse a fosfolípidos e interactuar con las vías de señalización intracelular, lo que contribuye al efecto antitumoral. Son capaces de alterar la homeostasis del hierro de tal manera que crea complejos de hierro férrico con la doxorubicina cataliza



esta reacción, con la consecuente producción de radicales libres de oxígeno, que producen estrés oxidativo y destruyen las membranas celulares y el retículo endoplasmático, lo que produce un descenso en el calcio intracelular y una degradación de miofilamentos, disminución en la contractibilidad, modificación del acoplamiento y excitación así como apoptosis y pérdidas de la regeneración del músculo cardíaco por disminución de las proteínas sarcoméricas de los miocitos.^{4, 5, 15, 21}

Estos hechos tienen como consecuencia la disfunción e hipertrofia de miocitos que sobreviven, con limitada capacidad de regeneración del músculo cardíaco y reducción del número de miocitos con aumento de fibrosis, lo que conlleva a un proceso de remodelación ventricular. La administración de antraciclinas genera una lesión sobre el miocitodosdependiente, con disfunción diastólica precoz y sistólica tardía como consecuencias.^{15, 20, 22}

En las biopsias de endomiocardio de pacientes en tratamiento con antraciclinas se han detectado cambios ultraestructurales como: pérdida de las miofibrillas, dilatación del retículo sarcoplásmico y vacuolización citoplasmática. Un paso temprano en la ruptura de los sarcómeros es la degradación de la titina, que resulta en sarcopenia, característica de los pacientes con insuficiencia cardíaca relacionada con antraciclinas.⁹

Mecanismo de alteración en la expresión genética

La eficacia de la doxorubicina en las células cancerígenas de rápida división implica el daño al ADN pues las antraciclinas se comportan como agentes intercalantes que se insertan y unen a la doble hélice del ácido desoxirribonucleico (ADN), alteran su estructura, interfirieren con la replicación, transcripción y reparación del ADN, por inhibición de la enzima topoisomerasa II.¹⁶

Existen diversas formas de topoisomerasas: la TOP2-alfa que se expresa en las células tumorales de división rápida, y la TOP2-beta en los



cardiomiocitos. Las antraciclinas tienen como blanco ambas topoisomerasas.⁴

La detención del crecimiento tumoral de las antraciclinas se realiza mediante la unión y bloqueo de la función de la topoisomerasa II (TOP2). Las topoisomerasas alteran la estructura del ADN, intercalándose y forma complejos que interrumpen su actividad, y activan la respuesta al daño que resulta en muerte celular.^{4, 9}

Los cardiomiocitos son más sensibles al estrés oxidativo causado por la doxorubicina como se explicó anteriormente, principalmente en pacientes que reciben dosis altas de antraciclinas. El daño cardiaco se asocia con la producción de especies reactivas de oxígeno; estas moléculas dañan el ADN, las proteínas y los lípidos, y provocan la disfunción y muerte del miocito. Sin embargo, Zhang y su grupo sugieren que el primer paso para el daño del miocito producido por las antraciclinas es independiente de las especies reactivas de oxígeno.¹⁷

Otro mecanismo de daño del ADN que produce apoptosis se inicia cuando la antraciclina se intercala entre los pares de bases del ADN y genera la interacción no covalente que inhibe la síntesis del ARN y daño oxidativo del ADN, además de suprimir la expresión y actividad de los factores de transcripción que modulan la síntesis de los sarcómeros, principalmente el GATA4, que regula la diferenciación, síntesis y supervivencia de los miocitos, a través de la mediación de genes antiapoptósicos. La expresión de GATA4 disminuye por la terapia con antraciclinas; sin embargo, su sobreexpresión, que se logra con bloqueadores alfa adrenérgicos, suprime la cardiotoxicidad.^{8, 17}

Además, se invocan otros mecanismos como la peroxidación de lípidos de la membrana celular y la ocurrencia de una reacción inmunológica facilitada por el estrés oxidativo. Incluso, con el auge de la llamada



medicina genómica se estudian polimorfismos genéticos que pueden estar relacionados con la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.^{17, 21}

Avances recientes sugieren que ciertos polimorfismos genéticos pueden contribuir al riesgo de cardiotoxicidad. Brevemente, un estudio piloto en 30 casos validados de cardiotoxicidad y 115 controles identificó una tendencia hacia una asociación positiva entre la variante polimórfica denominada CBR3 V244M y el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva relacionada con el uso de antraciclinas. La variante CBR3 V244M codifica para dos isoformas de la enzima carbonilo reductasa 3 (CBR3); ambas isoformas se diferencian por la presencia de un aminoácido valina o metionina en la posición 244 de la cadena polipeptídica. En estudios cinéticos, se demostró que la isoforma CBR3 V244 cataliza la síntesis de metabolitos cardiotónicos de la antraciclina doxorubicina a una velocidad que es 2.6 veces superior que la de la isoforma CBR3 M244. En consecuencia, el riesgo de cardiotoxicidad en los casos con dos copias genéticas de la variante CBR3 V244 (i.e., isoforma "rápida") fue 8.16 veces superior que el riesgo en el grupo de pacientes con dos copias de la variante CBR3 M244 (i.e., isoforma "lenta"). La conclusión más llamativa es que pacientes con dos copias de la variante genética CBR3 V244 poseen un riesgo sustancial de cardiotoxicidad después de tratamientos con antraciclinas.¹⁹

Las alteraciones causadas por la cardiotoxicidad pueden ser clínicas o subclínicas y pueden medirse en grados que van desde 0 que corresponde a un nivel subclínico, solamente detectado por estudios específicos, hasta el grado 5 que corresponde al nivel letal. Para la determinación del daño cardiovascular se utiliza un estudio imagenológico eficaz que es el ecocardiograma, el cual permite evaluar la función ventricular y diagnosticar cualquier anomalía previo a que se produzcan síntomas. Se han utilizado otras técnicas como la biopsia subendocárdica que es muy invasiva y no aporta mucha más información.^{13, 15}



Según Navarrete, ²² las alteraciones subclínicas se demuestran en la práctica médica en los ecocardiogramas y otros procedimientos, cuya utilización permite identificar cambios en las funciones sistólicas y diastólicas, especialmente en niños, en quienes las imágenes son claras y de fácil medición.

Puentes Infante¹³ al igual que Tuzovic y col.²¹ describen tres formas clínicas de cardiotoxicidad causada por las antraciclina: la aguda o subaguda, cardiotoxicidad crónica y la tardía; y a su vez difieren en el periodo de tiempo que comprende las dos últimas pues Puentes Infante considera que la cardiotoxicidad crónica se manifiesta después del primer año de tratamiento y la tardía incluso hasta los 20 años, sin embargo Tuzovic y col. consideran la crónica antes del primer año después del tratamiento y la tardía a partir del primer año de tratamiento.

La cardiotoxicidad aguda es poco frecuente y aparece durante el tratamiento o en las horas y días posteriores, generalmente es transitoria y se caracteriza por alteraciones electrocardiográficas con cambios inespecíficos en el segmento ST, alargamiento del intervalo QT, taquicardia y extrasístoles. Puede manifestarse, además, a través de una pericarditis o miocarditis. ^{13, 17}

La cardiotoxicidad crónica se caracteriza por alteraciones estructurales en los miocitos o fibrosis miocárdica. Se reporta que entre 3,00-25,00 % de los enfermos tratados con antraciclina desarrollan cardiotoxicidad crónica y tardía. ¹³

La cardiotoxicidad tardía se correlaciona con la dosis acumulativa de antraciclina. Por la gran variabilidad temporal en la aparición de la cardiotoxicidad se recomienda mantener el seguimiento a los enfermos tratados con antraciclina por un período no menor a 10 años para detectar los signos subclínicos de forma precoz. ¹³

Los reportes de insuficiencia cardíaca congestiva en estos pacientes son poco frecuentes; sin embargo, la prevalencia de cardiotoxicidad tardía



subclínica puede alcanzar hasta el 57 %. Una vez establecido, el daño miocárdico puede tener un curso progresivo y fatal. El daño que se produce se puede manifestar como taquicardia transitoria, arritmias, derrame pericárdico y cambios electrocardiográficos inespecíficos. Hay reportes contradictorios sobre la susceptibilidad de los individuos que presentan trastornos agudos a padecer cardiotoxicidad crónica.^{10, 14}

A partir de los 6 meses de vida, la capacidad proliferativa de los cardiomiocitos es muy pobre; por tanto la pérdida de fibras miocárdicas se compensa con la hipertrofia de las células restantes. Sin embargo, las demandas que debe satisfacer el músculo cardiaco a medida que el niño se desarrolla, pueden llegar a ser superiores a su capacidad funcional. Mientras los adultos que reciben antraciclinas desarrollan una miocardiopatía dilatada; los niños tienden a presentar una combinación de enfermedad dilatada y restrictiva. El envejecimiento de los sobrevivientes aumenta la prevalencia y la gravedad de estas alteraciones.^{13, 15}

Si se tiene en cuenta el elevado costo del tratamiento de las enfermedades neoplásicas así como los costos del tratamiento de la IC, deben trazarse estrategias encaminadas a la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento de los pacientes con cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. La mayoría es necesario identificar exactamente a los individuos en riesgo de sufrir una enfermedad cardiaca antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas. La identificación de nuevos genes y vías de señalización mediante las tecnologías ómicas en la práctica clínica puede ser útil para detectar tempranamente el daño cardiaco, así como nuevas dianas terapéuticas.^{12, 20}

A pesar de que la presente investigación no se basa en un estudio de casos, ofrece una información descriptiva y detallada al lector acerca de las bases tanto moleculares como genéticas que sustentan la cardiotoxicidad por antraciclinas lo cual adquiere cada vez más relevancia



por el aumento de las tasas de incidencia y prevalencia del cáncer a nivel mundial por lo que tiene gran utilidad y puede ser de interés fundamentalmente para el personal de la salud vinculado a los pacientes oncohematológicos.

CONCLUSIONES

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas se debe a diferentes mecanismos que están relacionados entre sí, estos son la producción de radicales libres, los defectos en la estructura y función mitocondrial, la alteración en la homeostasis del calcio y el hierro y la alteración en la expresión genética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rivero Morey RJ, Bordón González LM, Rivero Morey J, Lima Navarro V. Caracterización de mujeres con riesgo de cáncer de mama. Uni. Med. Pinareña [Internet]. 2019 [citado 12 de enero de 2020];15(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/360>
2. Torres-Ajá L. Comportamiento del cáncer de mama en la provincia de Cienfuegos. Quinquenio 2007-2011. Revista Finlay 2013 [citado 12 de enero de 2020];3(3):[aprox.6p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/141>
3. Ruiz Mori E, Ayala Bustamante L, Burgos Bustamante J, Pacheco Román C. Cardiotoxicidad por quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2012-2016. Horiz. Med. [Internet]. 2017 Jul [citado 13 de enero de 2020];17(3):24-28. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2017000300005&lng=es.
4. Morales Yera RA, Sierra Pérez L, Triana Díaz A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. CorSalud. [Internet]. 2018 [citado 13 de



- enero de 2020];10(1):68-77. Disponible en:
<http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/295/635>
5. Souza CA, Simões R, Borges KBG, Oliveira AN, Zogeib JB, Alves Bond-Lage A et al. Arterial Stiffness Use for Early Monitoring of Cardiovascular Adverse Events due to Anthracycline Chemotherapy in Breast Cancer Patients. A Pilot Study. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2018 Nov [citado 13 de enero de 2020];111(5):721-28. Disponible en:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001700721&lng=en.
 6. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico, 2018 [Internet]. Ministerio de Salud Pública; 2019 [citado 30 Enero de 2020]. Disponible en:
<https://salud.msp.gob.cu/tag/anuario-estadistico-de-salud/>
 7. Alert Silva J, Pérez Trejo M, Verdecia Cañizares C, Forteza Saez M, García Socarras D, del Castillo Bahi R. Cardiotoxicidad por irradiación en pediatría. RevCubanaPediatr. [Internet]. 2019 Sep [citado 13 de enero de 2020];91(3):e.893. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312019000300008&lng=es.
 8. Vicente Hernández B, Sarre Álvarez D, Rodríguez Weber FL, Díaz Greene EJ. Cardiotoxicidad por antracíclicos. Med IntMéx. [Internet]. 2015 Oct [citado 15 de enero de 2020];31(5):567-77. Disponible en:
<https://medicinainterna.org.mx/article/cardiotoxicidad-por-antraciclicos/>
 9. González Morejón AE. La cardiooncología pediátrica como disciplina emergente en Cuba. RevCubanaPediatr [Internet]. 2019 [citado 15 de enero de 2020];91(2):e735. Disponible en:
<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/735/289>
 10. BrotonsCuixart C, Lobos Bejarano JM. Nuevas guías europeas de prevención cardiovascular y su adaptación española [New



- Europeanguidelinesfor cardiovascular prevention and its Spanish adaptation]. Aten Primaria. [Internet]. 2017 Abr [citado 15 de enero de 2020];49(4):201-03. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-nuevas-guias-europeas-prevencion-cardiovascular-S0212656717302196>
11. Salas Segura J, Pérez Carvajal JI. Cardiotoxicidad de los quimioterapéuticos diferentes a antraciclinas de la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social. Rev. costarric. cardiol [Internet]. 2019 Jun [citado 14 de febrero de 2020];21(1):44-47. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422019000100007&lng=en.
 12. De la Cruz-Avilés L, Coll Muñoz Y, Dita Salabert L. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia: ¿qué estamos haciendo? Revista Finlay [revista en Internet]. 2012 [citado 14 de febrero de 2020];2(3):155-56. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/135>
 13. Puentes Infante Y, García López V, Betancourt Valladares M, Plá del Toro M, Oliva de Céspedes C, et al. Cardiotoxicidad tardía por antraciclinas usadas en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica. MediCiego [Internet]. 2019 [citado 16 de enero de 2020];25(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/1131>
 14. González Otero A Machín García S, Arencibia Núñez A, Collazo Acosta J, Rivera Keeling C, Bravo Pérez de Ordaz L et al. Evaluación ecocardiográfica longitudinal en pacientes con leucemia linfocítica aguda que recibieron antraciclinas durante la edad pediátrica. RevCubanaHematolInmunolHemoter [Internet]. 2016 Dic [citado 1 de



- marzo del 2020];32(4):470-82. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000400006&lng=es.
15. Hu HM, Zhang XL, Zhang WL, Huang DS, Du ZD. Detection of Subclinical Anthracyclines' Cardiotoxicity in Children with Solid Tumor. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2018 Jun [citado 1 de marzo del 2020];131(12):1450-56. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006810/>
16. Cao HX, Miao CF, Yan L, Tang P, Zhang LR, Sun L. Polymorphisms at microRNA binding sites of Ara-C and anthracyclines-metabolic pathway genes are associated with outcome of acute myeloid leukemia patients. J Transl Med. [Internet]. 2017 Nov [citado 3 de marzo del 2020];15(1):235. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141648/>
17. Fulbright JM, Egas-Bejar DE, Huh WW, Chandra J. Analysis of redox and apoptotic effects of anthracyclines to delineate a cardioprotective strategy. Cancer ChemotherPharmacol. [Internet]. 2015 Dic [citado 3 de marzo de 2020];76(6):1297-307. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4651800/>
18. Blanco JG. Cardiotoxicidad de antraciclinas: potenciales factores de riesgo genéticos en sobrevivientes de cánceres pediátricos. Bitácora digital [Internet]. 2014 Jun [citado 3 de marzo de 2020]; 4 (2): 1-4. Disponible en:
<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/Bitacora/issue/view/666>
19. Khan MA, D'Ovidio A, Tran H, Palaniyar N. Anthracyclines Suppress Both NADPH Oxidase- Dependent and -Independent NETosis in Human Neutrophils. Cancers (Basel). [Internet]. 2019 Sep [citado 9 de febrero de 2020];11(9):1328. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500300/>



20. Madonna R. Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». RevEspCardiol [Internet]. 2017 May [citado 9 de febrero de 2020]; 70(7):576-82. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-diagnostico-prevencion-cardiotoxicidad-inducida-por-articulo-S0300893217300866>
21. Tuzovic M, Wu PT, Kianmahd S, Nguyen KL. Natural history of myocardial deformation in children, adolescents, and young adults exposed to anthracyclines: Systematic review and meta-analysis. Echocardiography [Internet]. 2018 Jul [citado 9 de marzo de 2020];35(7):922-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29603386/>
22. Navarrete-Rodríguez Elsy Maureen, Zapata-Tarrés Marta Margarita, Vizcaíno-Alarcón Alfredo, Garduño-Espinosa Juan, Dorantes-Acosta Elisa, Palomo-Colli Miguel Ángel. El ecocardiograma y su papel en niños con cáncer. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [revista en la Internet]. 2013 Abr [citado 2020 Feb 13];70(2):133-37. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000200009&lng=es.](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000200009&lng=es)