



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
CAMPO DISCIPLINARIO DE EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

Estudio farmacogenómico para determinar las variantes genéticas involucradas en el
desarrollo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes pediátricos

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

M. en C. JESSICA LILIANA VARGAS NERI

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. PATRICIA CLARK PERALTA

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

COMITÉ TUTORAL

DR. GILBERTO CASTAÑEDA HERNÁNDEZ

CINVESTAV, IPN

DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

COLABORACIÓN

DR. BRUCE CARLETON

BC CHILDREN'S HOSPITAL

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Marzo de 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido

Lista de tablas y gráficos	5
Resumen	6
Marco teórico.....	8
Epidemiología del cáncer infantil.....	8
Tratamiento del cáncer	9
Antraciclinas.....	10
Mecanismo de acción	11
Farmacocinética.....	11
Toxicidad de las antraciclinas.....	12
Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas	13
Cardiotoxicidad en niños tratados con antraciclinas	15
Antecedentes.....	17
La farmacogenómica en la respuesta a los tratamientos utilizados en el cáncer infantil .	17
Variantes genéticas asociadas a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.....	19
Planteamiento del problema	30
Justificación	31
Pregunta de investigación.....	31
Objetivo	32
Objetivos específicos.....	32
Metodología.....	33
Diseño del estudio	33
Criterios de inclusión.....	33
Criterios de no inclusión.....	33
Lugar donde se realizó el estudio	34

Procedimientos	34
Reclutamiento de pacientes	34
Integración de la cohorte	34
Tratamiento.....	35
Genotipificación	35
Análisis estadístico	35
Tamaño de muestra.....	36
Consideraciones éticas.....	37
Variables del estudio	37
Resultados.....	41
Integración de la cohorte	41
Características de los pacientes	41
Resultados genéticos	45
Discusión	53
Conclusiones.....	57
Perspectivas	57
Agradecimientos	57
Publicaciones relacionadas con el tema.....	58
Publicaciones no relacionadas con el tema y otras colaboraciones.....	59
Cursos tomados	60
Actividades de difusión científica	60
Colaboración con Sociedades y Asociaciones.....	60
Formación de recursos humanos	60
Tesis dirigidas.....	60
Búsqueda de fondos.....	63

Colaboraciones nacionales e internacionales	63
Referencias	64

Lista de tablas y gráficos

Tabla 1. Genes con variantes reportadas asociadas a toxicidad por quimioterapia utilizada en el tratamiento del cáncer infantil. Pág. 18

Tabla 2. Estudios que han identificado variantes genéticas asociadas con la Cardiotoxicidad Inducida por Antraciclinas (CIA) en pacientes pediátricos con cáncer. Pág. 23

Tabla 3. Características de los estudios y poblaciones de las variantes genéticas de *RARG*, *SLC28A3* y *UGT1A6* asociadas con cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Pág. 27

Tabla 4. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos. Pág. 43

Tabla 5. Frecuencias alélicas y genotípicas. Pág. 47

Tabla 6. Relación entre los polimorfismos genéticos, la disminución de la fracción de acortamiento (FA) y la dosis acumulada de antraciclina. Pág. 49

Tabla 7. Diferencia de dosis acumulada de antraciclina entre los pacientes portadores de las variantes de *RARG*, *UGT1A6* y *SLC28A3*. Pág. 51

Tabla 8. Modelo de regresión logística para la variante *SLC28A3* rs7853758 y la disminución clínicamente importante de FA. Pág. 52

Figura 1. Mecanismos explicativos de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Pág. 15

Diagrama 1. Identificación y selección de pacientes incluidos para la integración de la cohorte de este estudio. Pág. 41

Gráfico 1. Análisis de componente principal (PCA) de la población incluida en el estudio. Pág. 45

Resumen

Propósito

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (CIA) es un efecto deletéreo de las antraciclinas que causa una morbilidad y mortalidad importante en los pacientes tratados para el cáncer infantil. Existen factores genéticos y clínicos que contribuyen al desarrollo de la CIA. Sin embargo, la farmacogenómica de la CIA no se ha evaluado en pacientes pediátricos mexicanos. Por lo que, el objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre variantes genéticas bien definidas que han sido reportadas en otras poblaciones como *SLC28A3*, *RARG* y *UGT1A6* en pacientes pediátricos mexicanos.

Métodos

En una cohorte de 79 pacientes pediátricos tratados con antraciclinas evaluamos la presencia de *SLC28A3* rs7853758, *RARG* rs2229774, y *UGT1A6* rs17863783. La CIA se determinó a través de ecocardiografía antes y después de haber concluido el tratamiento con antraciclinas. Los pacientes con una disminución clínicamente importante de la fracción de acortamiento (FA), por ejemplo, $\geq 10\%$ FA, se compararon con aquellos que no presentaran una disminución clínicamente importante de la FA (por ejemplo, $< 9\%$). También definimos la cardiotoxicidad en los pacientes mediante la definición de la FA $\leq 26\%$ como CIA.

Resultados

Cuatro (5.1%) de los pacientes desarrollaron cardiotoxicidad (FA $\leq 26\%$) y 13 (16.5%) presentaron una disminución clínicamente importante de la FA ($\geq 10\%$). La variante protectora *SLC28A3* rs7853758 se identificó en 31 (39.2%) pacientes. La variante de riesgo *UGT1A6* rs17863783 se presentó en 6 (7.6%) pacientes. Sólo dos (2.5%) pacientes de la cohorte tuvieron la variante de riesgo *RARG* rs2229774. La disminución clínicamente importante de la FA se asoció con la variante *SLC28A3* rs7853758.

Conclusión

En esta cohorte, 39.2% de los pacientes mexicanos tuvieron la variante protectora *SLC28A3* y, de manera general, tendrían menor riesgo de CIA que los pacientes que no presentaron esta variante. Un pequeño número de los pacientes evaluados tuvieron la variante de riesgo de *UGT1A6*, y aún menos pacientes presentaron la variante de riesgo de *RARG*. A pesar del

bajo riesgo de CIA, encontramos una disminución clínicamente importante de la FA a través del tiempo, por lo que se recomienda el monitoreo constante de estos pacientes.

Marco teórico

Epidemiología del cáncer infantil

Al menos existen 429,000 sobrevivientes de cáncer infantil en Estados Unidos. Los avances en el tratamiento del cáncer han ocasionado un progresivo aumento, en las últimas cuatro décadas, de la sobrevivencia a cinco años de estos niños, de tal manera que se han alcanzado cifras del 84-85%,^{1 2} y muchos de ellos podrían considerarse curados. Sin embargo, en países con ingresos medios o bajos la sobrevivencia es diferente, siendo para México de 57.5%, debido a las dificultades en el acceso al diagnóstico temprano y al tratamiento efectivo.^{3 4}

Los tipos de cánceres que se producen en los niños varían mucho con respecto a los observados en adultos. El cáncer infantil comprende numerosos tipos de tumores diferentes que se desarrollan en niños y adolescentes de 0 a 19 años. Aunque el cáncer en la infancia y la adolescencia es poco frecuente, es un problema de salud pública ya que es una de las principales causas de mortalidad por enfermedad en este grupo de edad, cobrando más de 2,000 vidas anuales, teniendo un gran impacto físico, social, psicológico y económico, tanto para el paciente como para sus familiares.⁵

De acuerdo con el Consejo Nacional de Población (CONAPO), en el 2018 la población de niños y adolescentes entre los 0 y los 19 años fue de 44,697,145. Según los datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) la tasa de incidencia por millón por año en el 2017 fue: 89.6, siendo mayor (111.4) para aquellos niños de 0 a 9 años y menor (68.1) en adolescentes, de 10 a 19 años. Con estos datos, se puede estimar que la incidencia del cáncer es de 4005 niños y adolescentes mexicanos cada año. Los tipos de cáncer que más afectan a la población infantil mexicana son: leucemias (48%), linfomas (12%), tumores del sistema nervioso central (9%), tumores germinales (6.2%) y sarcomas de tejidos blandos (4.9%).^{3 6}

Los estados de la república con mayor tasa de incidencia por cáncer infantil son Durango (189.5), Colima (187.4), Aguascalientes (167.4), Sinaloa (163.4) y Tabasco (158.9). El 75% de los casos de cáncer en menores de 18 años en México se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que incrementa considerablemente el tiempo y el costo de tratamiento. El cáncer en niños tiene menor mortalidad que los adultos, teniendo una tasa para adolescentes entre 15 y 19 años de 6.88 por cada 100,000 habitantes y para niños entre los 0

y 4 años una tasa de 4.35.⁶ Por ello, hay un creciente interés en el estado de salud de estos sobrevivientes.

A diferencia de los adultos, los niños tienden a tolerar bien los efectos adversos del tratamiento del cáncer, aunque existen sus excepciones. El uso de quimioterapia, radiación y cirugía en edades tempranas puede contribuir a la aparición de complicaciones que se pueden empezar a observar años después de haber terminado el tratamiento.⁷ De acuerdo con el estudio de cohorte de sobrevivientes de cáncer infantil realizado en Estados Unidos, dos de cada tres sobrevivientes desarrollarán una condición de salud crónica y más de un tercio desarrollará una condición grave que ponga en peligro la vida.⁸ Por esta razón, además de aumentar la sobrevida, el tratamiento de los niños con cáncer debe procurar disminuir los daños irreversibles que afectan la salud y la calidad de vida en la población expuesta.¹

Tratamiento del cáncer

La notable mejoría en la sobrevida de los niños con cáncer es un resultado directo de la incorporación de la quimioterapia en los regímenes de tratamiento que anteriormente sólo se hacían a través de cirugía y radioterapia. El tratamiento del cáncer depende del tipo y de la etapa del tumor. El enfoque multimodal que integra a la quimioterapia, la cirugía y la radioterapia se ha convertido en el estándar de oro para tratar la mayoría del cáncer infantil.⁹

La mayoría de los fármacos quimioterapéuticos son agentes citotóxicos con mecanismos de acción no selectivos que afectan a macromoléculas indispensables para la célula, como el ADN (ácido desoxirribonucleico). Producen sus efectos citotóxicos interfiriendo en algún punto de la síntesis o función de los ácidos nucleicos. En los ensayos clínicos, la búsqueda inicial de la dosis es definida como la dosis máxima tolerada, que está basada en la severidad de la toxicidad en vez de usar el punto terapéutico, para establecer la dosis óptima. Este diseño está basado en la premisa de que la máxima dosis tolerada tendrá el mayor alcance para matar a las células cancerígenas. La actividad de un fármaco quimioterapéutico es definida como un 50% o más disminución en el tamaño del tumor en al menos 20 al 30% de los pacientes con un tipo de cáncer específico.¹⁰

La administración de varios fármacos quimioterapéuticos en combinación ha incrementado el porcentaje de pacientes que alcanzan remisión completa y prolonga la duración de la remisión (60% en pacientes tratados con un solo agente quimioterapéutico vs 95% en

pacientes tratados con quimioterapia combinada). Además, el uso de la quimioterapia combinada tiene como objetivo evitar la resistencia a fármacos y proveer un amplio rango de cobertura en contra de la resistencia natural de las células tumorales.^{11 12}

El modelo de curar el cáncer se basa en el modelo de curar las infecciones bacterianas. Este paradigma intenta explotar las diferencias entre una célula normal y una célula cancerígena, erradicando todas las células cancerígenas del cuerpo. La estrategia más importante para el descubrimiento de fármacos anticancerígenos se ha basado en evaluar el efecto antiproliferativo en líneas celulares tumorales.⁹ El mecanismo de acción preciso no era crítico para la selección de estos fármacos y, para muchos agentes (como la doxorubicina), éste no se definió hasta después que estos fármacos se comercializaran. Este método de selección no basado en el mecanismo de acción identificó muchos fármacos citotóxicos, pero no selectivos. Como resultado, la mayoría de los agentes quimioterapéuticos, incluidas las antraciclinas, producen una toxicidad considerable.

Antraciclinas

La mayoría de los medicamentos antitumorales son productos naturales obtenidos de la familia *Streptomyces* e incluye a las antraciclinas, la mitoxantrona, dactinomicina y bleomicina. Las antraciclinas se introdujeron en la práctica clínica en la década de los 70' y desde entonces se han convertido en una clase de medicamentos de mayor éxito para el tratamiento del cáncer.¹³

Las antraciclinas, como la doxorubicina, daunorubicina, comprenden un grupo de antibióticos antitumorales obtenidos a partir de la bacteria *Streptomyces peucetius*. Derivado del éxito que han mostrado para tratar diferentes tipos de cáncer, se han desarrollado otros análogos, como la epirubicina y la idarubicina.¹⁴ Son compuestos altamente pigmentados que molecularmente tienen un núcleo tetracíclico planar de antraquinona unido a un azúcar amino daunosamina. Las diferencias estructurales entre una antraciclina y otra es mínima, pero tienen una gran relevancia en las características farmacocinéticas de cada una. Por ejemplo, la epirubicina, obtenida mediante una epimerización axial-ecuatorial del grupo 4-OH de la doxorubicina, es más glucoronidada, lo que facilita su excreción a través de la bilis y orina. Por otro lado, la ausencia del grupo *-metoxi* en la estructura de la idarubicina resulta en un tiempo mayor de vida media, aumentando significativamente su lipofilicidad y, por ende,

aumenta su toxicidad comparada con doxorubicina y daunorubicina. La doxorubicina (forma hidroxilada de la daunorubicina) se utiliza para muchos tipos de cáncer infantil, incluyendo leucemias, linfomas, sarcomas, neuroblastoma y hepatoblastoma. El uso de daunorubicina e idarubicina se limita más hacia el tratamiento de leucemias. Epirubicina tiene un espectro de acción semejante a la doxorubicina, pero con menos toxicidad.¹⁵

Mecanismo de acción

Se sabe que las antraciclinas entran a la célula a través de difusión pasiva seguida por un transporte selectivo en el núcleo mediante la unión a proteosomas. Una vez en el núcleo, se separan del proteosoma y se une al ADN con alta afinidad. Los mecanismos por los cuales las antraciclinas ejercen su acción antitumoral son varios e incluyen la intercalación entre las hebras de ADN, la alquilación de ADN y la inhibición de la topoisomerasa 2; de esta manera bloquean la replicación y transcripción del ADN. Al tener el grupo quinona, también generan radicales libres. Pueden formar intermediarios de radicales libres semiquinonas que reaccionan con el oxígeno para producir radicales aniónicos superóxido; éstos a su vez generan peróxido de hidrógeno y radicales *-hidroxilo* que oxidan fácilmente al ADN y otras macromoléculas. La producción de radicales libres es estimulada por la interacción antraciclina-hierro. También pueden ejercer efectos citotóxicos a través de la interacción directa con la membrana celular. Estudios recientes sugieren que la interacción de doxorubicina con la topoisomerasa 2 ocasiona una disminución en la tasa de transcripción de los genes involucrados en la regulación de la biogénesis y función de la mitocondria, ocasionando alteración en el potencial de la membrana, por lo que la generación de especies reactivas de oxígeno podría ser más el resultado de los cambios en el transcriptoma que el ciclo óxido-reducción de las antraciclinas.¹⁶⁻¹⁹

Farmacocinética

Las antraciclinas se administran por vía intravenosa (IV). Después de la administración IV hay una rápida disminución de la concentración plasmática, que se atribuye a la rápida unión de estos fármacos a los tejidos.²⁰ Estos fármacos penetran rápidamente en el corazón, los riñones, los pulmones, el hígado y el bazo; no cruzan la barrera hematoencefálica. La gran afinidad que tienen con los tejidos ocasiona que el volumen de distribución sea alto (>500 L/m²). La fase de distribución continúa con una fase de eliminación lenta, con un t_{1/2} de 30 h para doxorubicina y 15 a 20 h para daunorubicina e idarubicina.^{21 22}

Las antraciclinas son eliminadas por biotransformación hepática a través de las enzimas aldoo-cetoreductasas que generan alcoholes intermediarios activos que son el doxorubicinol, daunorubicinol, epirubicinol e idarubicinol,²³⁻²⁵ para después eliminarse a través de la excreción biliar. La excreción renal involucra solo del 5 al 15% de la depuración total.²³

Específicamente, la doxorubicina tiene una farmacocinética linear después de una administración IV, tiene un volumen de distribución alto ($>500 \text{ L/m}^2$), con una unión a proteínas plasmáticas de 50% a 85%. Se metaboliza en el hígado por enzimas aldoo-cetoreductasas para producir el derivado dihidrodiol, doxorubicinol, que conserva la actividad antitumoral y por el citocromo P-450 dependiente de NADPH (Nicotinamida-Adenina Dinucleótido Fosfato) para escindir el enlace glucosídico y liberar los metabolitos de aglicona, mismos que están muy involucrados con el desarrollo de cardiotoxicidad. La doxorubicina tiene una disminución plasmática trifásica, con un $t_{1/2}$ alfa de 4.8 min, un $t_{1/2}$ beta de 2.6 h y uno terminal $t_{1/2}$ gamma de aproximadamente 48 h. La depuración renal de doxorubicina es baja y cerca del 12% del total de la dosis se recupera en la orina en los próximos 6 días después de la administración. No obstante, la depuración hepática es alta, con más del 50% del fármaco excretado en bilis.²⁶

La epirubicina tiene una depuración mayor comparada con doxorubicina (74.4 L/h/m^2), tiene un tiempo menor de vida media (media 16.01 vs 20 a 70 h) y un mayor volumen de distribución (912 L/m^2). Sólo del 6 al 7% de epirubicina se recupera en orina, menos del 5% en su forma glucoronidada y epirubicinol. El 35% se elimina por vía biliar principalmente como metabolitos.²⁷

Toxicidad de las antraciclinas

Las antraciclinas se caracterizan por tener una serie de efectos adversos que requieren cuidados especiales y pueden limitar su uso a dosis estándar del tratamiento. La toxicidad aguda asociada a las antraciclinas incluye la mielosupresión, la mucositis, la náusea, el vómito, la diarrea y la alopecia. Dentro de la mielosupresión, la leucopenia alcanza su nivel mínimo durante la segunda semana de tratamiento, con recuperación para la cuarta semana; la trombocitopenia y la anemia siguen un perfil similar, pero por lo regular son menos intensas. Las estrías eritematosas cerca del sitio de la infusión intravenosa son una reacción alérgica local y benigna, y es importante no confundirla con la extravasación. Con el uso

concomitante de otros agentes quimioterapéuticos o de radioterapia, la toxicidad de las antraciclinas puede potenciarse, resultando en una mortalidad y morbilidad significativa.²⁸

Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (CIA) se puede presentar de forma aguda o a largo plazo. La incidencia de cardiotoxicidad varía de acuerdo con su definición. La cardiotoxicidad se puede presentar de forma asintomática, detectable solamente a través de cambios estructurales detectables en estudios de imagen o de la medición de biomarcadores o bien, de forma sintomática, con la presencia de síntomas que requieren hospitalización. La CIA se puede presentar como una descompensación clínica en el 2-4% de los pacientes, cambios estructurales subclínicos en el 9-11%, arritmias en más del 12% y con biomarcadores aumentados en el 30-35% de los pacientes.²⁹ Los efectos cardiotóxicos a largo plazo se han descrito como dosis-dependientes y clínicamente más importantes, se presentan como una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) o como una insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, y por lo general ocurre en semanas o años después de finalizar el tratamiento.³⁰

En 1979, Von Hoff *et al.* describieron a la cardiotoxicidad, en pacientes adultos con cáncer, como una falla cardíaca congestiva caracterizada por edema pulmonar, sobrecarga de líquidos e intolerancia a los pequeños esfuerzos. La incidencia de la falla cardíaca fue de 3%, 7% y 18% con dosis acumuladas de doxorubicina de 400, 550 y 700 mg/m², respectivamente.³¹ La cardiotoxicidad subclínica es comúnmente definida a través de una disfunción del ventrículo izquierdo clínicamente asintomático con una caída de la fracción de eyección >10% de un valor de la fracción de eyección <50%. Criterios alternativos de la cardiotoxicidad subclínica han sido: la disminución relevante de la fracción de acortamiento (FA), disminución de la fracción de eyección o anomalías de la pared del ventrículo; todos clínicamente asintomáticos.³²

La CIA ha sido definida en CTCAEv3 (Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos, por sus siglas en inglés) como una aparición temprana -antes del año de haber concluido el tratamiento- o tardía -después del año de haber concluido el tratamiento- de la función ventricular izquierda medida a través de un ecocardiograma, con los valores de la fracción de eyección (FEVI) y fracción de acortamiento (FA), y/o síntomas que requieren

intervención. Estos criterios proporcionan grados de gravedad, el grado I se clasifica como asintomático con una FEVI <60-50% y una FA <30-24%, el grado II se clasifica como asintomático con una FEVI <50%-40% y una FA <24-15%, el grado III como una falla cardíaca sintomática que responde a tratamiento con una FEVI <40-20% y una FA <15%, el grado IV como una falla cardíaca refractaria o poco controlada con una FEVI <20%, y el grado V como muerte.³³

Para diferenciar mejor entre la cardiotoxicidad en los pacientes casos y controles, algunos autores utilizan un punto de corte de la FA más estricto, de 26% o menos en cualquier momento del tratamiento o después del mismo para definir la CIA y los pacientes sin CIA como aquellos que presentan una FA $\geq 30\%$.³⁴

El mecanismo exacto por el cual se explica la CIA cada vez se esclarece más y pareciera ser multifactorial. La hipótesis más aceptada implica la generación de radicales libres de oxígeno, que promueven la peroxidación lipídica, causando un daño a la membrana celular y al ADN. Este daño a su vez provoca la pérdida irreversible de los cardiomiocitos. El corazón es susceptible a la peroxidación lipídica debido a sus requerimientos de energía, su alta densidad mitocondrial y su alto contenido de cardiolipina, además carece de enzimas antioxidantes necesarias para desintoxicar los aniones superóxido y el peróxido de hidrógeno.³⁵⁻³⁷

Recientemente, se ha propuesto que, además del rol de las especies reactiva de oxígeno, la topoisomerasa 2 es uno de los principales mediadores de la cardiotoxicidad. Las topoisomerasas del ADN inducen temporalmente la ruptura de las cadenas del ADN para regular los cambios topológicos durante la replicación, la transcripción y el remodelado de la cromatina. En los seres humanos, la Top2 se expresa como las isoenzimas Top2 α y Top2 β . La isoenzima Top2 α es más abundante en las células proliferativas, mientras que la Top2 β es más abundante en células quiescentes, como los cardiomiocitos. Cuando la antraciclina logra alcanzar el ADN, forma un complejo ternario Top2-antraciclina-ADN, causando la ruptura de las cadenas de ADN. Se ha visto que, cuando se une a la Top2 α , este complejo inhibe la replicación del ADN e induce la apoptosis. Por el contrario, cuando se une a la Top2 β , ocurre una disfunción mitocondrial derivada de la supresión del receptor activado por proliferadores de peroxisomas, que regula el metabolismo oxidativo (**Figura 1**). Estudios en

animales con Top2 β *knock out*, han mostrado que la ausencia de Top2 β protege de la cardiotoxicidad principalmente por la disminución en la disfunción mitocondrial.^{29 38}

Las antraciclinas disminuyen la producción de ATP (Adenosín Trifosfato) a través de la interrupción de la expresión de genes críticos para la producción de energía, así como genes con productos estructurales, por ejemplo, troponinas cardíacas, cadenas de miosina y cinasa de creatinina. También disminuyen la expresión de ATPasas en el retículo endoplásmico, disminuyendo la contractilidad cardíaca. Un ciclo interconectado entre el daño mitocondrial y la cadena respiratoria podría continuar incluso después de haber terminado la exposición de antraciclinas.¹⁸

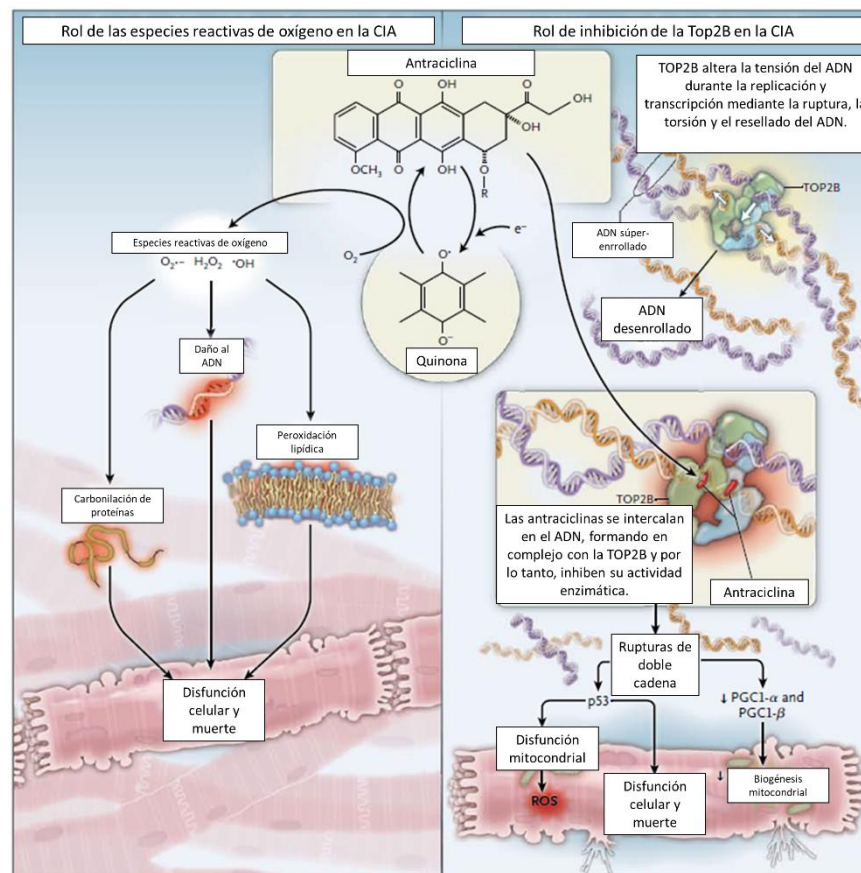


Figura 1. Mecanismos explicativos de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (CIA). Por un lado, se muestra el involucramiento de las especies reactivas de oxígeno que promueven la peroxidación lipídica y por el otro lado, el rol de la Topoisomerasa 2 como uno de los principales mediadores de la CIA. Imagen tomada y traducida al español de Sawyer DB. 2013.⁸⁷

Cardiotoxicidad en niños tratados con antraciclinas

Las antraciclinas son de los medicamentos más utilizados para el tratamiento del cáncer infantil. Desafortunadamente, estos medicamentos están asociados con la pérdida irreversible

y dosis dependiente de los cardiomiocitos. La incidencia de la insuficiencia cardiaca congestiva puede variar hasta alcanzar el 24%, mientras que los cambios subclínicos se han descrito en el 57% de los pacientes.^{34 39 40}

Una dosis acumulada mayor a 300 mg/m² incrementa sustancialmente el riesgo de cardiotoxicidad. Sin embargo, en pacientes tratados con dosis menores de 100 mg/m² se encontraron anormalidades ecocardiográficas subclínicas, indicando que no hay una dosis segura de estos medicamentos.⁴¹ Lipshultz *et al.* mostraron que las anormalidades cardiacas son frecuentes en los niños sobrevivientes de cáncer (media de tiempo de seguimiento después de finalizar el tratamiento: 11.8 años). Los pacientes inicialmente desarrollaron cardiomiopatía dilatada asintomática poco tiempo después de haber concluido el tratamiento con doxorubicina y se les identificó una reducción de la FA y contractilidad con dilatación. Al pasar el tiempo, la cardiomiopatía se normalizó, pero años más tarde progresó a un diagnóstico de cardiomiopatía restrictiva, con una reducción importante del grosor de la pared del ventrículo izquierdo.⁴² Adicionalmente, de acuerdo con el estudio de Mulrooney *et al.*, más de la mitad de los sobrevivientes tratados con antraciclinas experimentaron alguna forma de disfunción cardiaca en los primeros 20 años después del tratamiento.⁴³

Actualmente, los protocolos de tratamiento utilizados en pacientes pediátricos limitan la exposición a antraciclinas a 400 mg/m², esta dosis acumulada corresponde a una incidencia de cardiotoxicidad clínica del 3-5%.⁴⁴ Sin embargo, como se mencionó, no hay dosis seguras de antraciclinas y por ello, se han descrito otros factores de riesgo, además de la dosis acumulada. Dentro de los factores de riesgo para la presencia de CIA se incluye el sexo femenino, la edad (con una prevalencia mayor en niños menores de 4 años al diagnóstico), la radiación craneal o al mediastino (con radiación acumulada mayor a 30 Gy o 5 Gy en el corazón), la terapia concomitante (trastuzumab, por ejemplo), el tiempo transcurrido después del término de quimioterapia, factores cardiacos preexistentes como la hipertensión o enfermedad cardiaca antes del tratamiento, el peso inferior al normal, la trisomía 21, la ancestría afroamericana, la formulación de la antraciclina (el encapsulamiento en liposomas puede reducir la cardiotoxicidad) y la presencia de comorbilidades (obesidad, disfunción renal, enfermedad pulmonar, etc.).^{35 36 45-47}

Antecedentes

La farmacogenómica en la respuesta a los tratamientos utilizados en el cáncer infantil

De acuerdo con el principio de Paul Erlich de la toxicidad selectiva, la diferencia entre las células cancerígenas y las células normales es mínima. Esta sutil diferencia hace que el índice terapéutico de los agentes quimioterapéuticos sea estrecho, por lo que la dosis debe ser ajustada en cada paciente para alcanzar la respuesta esperada sin causar mayor toxicidad. Por lo tanto, la dosis juega un papel muy importante en el grado de exposición de estos fármacos. El éxito de la quimioterapia actual viene con un precio: las reacciones adversas a corto y a largo plazo. Hay muchos factores que puede influir en el efecto de los medicamentos que pueden resultar en reacciones adversas. Los factores que juegan un papel importante en la toxicidad de los fármacos incluyen a la edad, la función de los órganos, las interacciones farmacológicas y los factores genéticos. De hecho, los factores genéticos contribuyen en más de la mitad de la variabilidad de la respuesta a los medicamentos. Los genes que afectan la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y eliminación) y farmacodinamia (mecanismo de acción) de estos fármacos juegan un papel muy importante en el desarrollo de las reacciones adversas, de tal manera que vamos a encontrar pacientes con alta susceptibilidad a tener reacciones adversas y pacientes cuya quimioterapia sea más tolerable.⁴⁸

Los avances en la tecnología, incluyendo los secuenciadores de DNA de nueva generación, han contribuido a hacer de la farmacogenómica una realidad para la clínica, al crear una oportunidad para estudiar la variabilidad que contribuye a las diferencias de las respuestas a la quimioterapia. La farmacogenómica puede ser utilizada para identificar a los niños en alto riesgo de toxicidad y, si es indicado, hacer modificaciones al tratamiento, incluyendo un ajuste de dosis, un agente quimioterapéutico diferente o el uso alternativo de agentes protectores.⁴⁸ La farmacogenómica es el estudio del impacto de las variaciones genéticas o genotipos de los individuos en la respuesta a los fármacos.⁴⁹ La mayor contribución de la farmacogenómica es entender la relación entre las variantes genéticas en los individuos de diferentes genotipos y su reacción a los fármacos, tanto en cuestión de eficacia como de aparición de reacciones adversas.⁵⁰ En la **Tabla 1** se mencionan, de manera general, los genes

con variantes reportadas en la literatura que se han asociado con la toxicidad de los quimioterapéuticos frecuentemente utilizados en el cáncer infantil.

Tabla 1. Genes con variantes reportadas asociadas a toxicidad por quimioterapia utilizada en el tratamiento del cáncer infantil

Clase terapéutica	Fármacos	Genes	Reacción adversa asociada
Antraciclinas	Doxorubicina	<i>RARG</i>	Cardiotoxicidad
	Daunorubicina	<i>SLC28A3</i>	
	Epirubicina	<i>SLC22A17</i>	
	Idarubicina	<i>SLC22A7</i>	
		<i>UGT1A6</i> <i>ABCC1</i> <i>ABCC1</i>	
Tiopurinas	6-Mercaptopurina	<i>TPMT</i>	Mielosupresión
	6-Tiguanina	<i>NUDT15</i>	
	Azatioprina		
Platinos	Cisplatino	<i>ERCC5</i>	Resistencia a la quimioterapia con platinos Reducción de la supervivencia Ototoxicidad
	Carboplatino	<i>ERCC1</i>	
	Oxaliplatino	<i>ACYP2</i>	
Camptotecina y análogos	Camptotecina	<i>ABCC5</i>	Toxicidad gastrointestinal Neutropenia
	Irinotecan	<i>ABCG1</i>	
	Topotecan	<i>UGT1A1</i>	
Alcaloides de la vinca	Vinblastina	<i>CEP72</i>	Neuropatía periférica
	Vincristina	<i>ABCC1</i>	
	Vinorelbina	<i>SLC5A7</i>	
Antimetabolitos	Metotrexato	<i>MTHFR</i> <i>Familia ABC</i> <i>SLC01B1</i>	Leucoencefalopatía, mucositis, encefalopatías y déficit de atención

Información tomada y adaptada de Rassekh et al. y Elzagallaai et al.^{48 50}

En la actualidad el consorcio del proyecto 1000 genomas ha identificado unos 84.7 millones de SNP (polimorfismos de un solo nucleótido o *Single Nucleotide Polymorphism*) en 26 poblaciones humanas, junto con 3.6 millones de inserciones y deleciones cortas y 60,000 variantes estructurales. Las variantes pueden encontrarse tanto en secuencias codificantes (exones) como en secuencias no codificantes (intrones). La información acerca de la historia demográfica de nuestra especie puede ser evaluada a través de la distribución de las variantes de los genes localizadas a través de todo el genoma humano. Los SNP representan a las variantes genéticas más comunes encontradas en el genoma humano, con una frecuencia de $\geq 1\%$ en la población.⁵¹

La farmacogenómica está siendo utilizada para desarrollar las terapias personalizadas específicas para los pacientes de diferentes grupos étnicos o raciales.⁵² Los individuos de grupos étnicos recientemente mezclados tienen proporciones variables de diferentes

ancestros representados en sus genomas. La colonización europea de las Américas y la trata de esclavos africanos dieron lugar a ancestros genéticos mixtos que constituyen las complejas estructuras poblacionales identificadas en los genomas de los afroamericanos, los afrocaribeños, los puertorriqueños y los mexicano-americanos.⁵³

Los mexicanos mestizos, como otras poblaciones latinoamericanas, son una población conformada por una mezcla compuesta de ancestría Amerindia, Europea principalmente y muy poco de ancestría Africana. Esta diversidad fenotípica representa un reto importante para la farmacogenómica, ya que los principales estudios se llevan a cabo con poblaciones Europeas, Asiáticas y del Norte de América.⁵² En México, las contribuciones ancestrales principales son Europeas (55.9%) y Americanos Nativos (38.8%), siendo la contribución Africana muy pequeña con tan solo el 5.3%.^{54 55} La información detallada de genoma completo de poblaciones mestizas y amerindias continúa siendo limitada,⁵² especialmente en el estudio de las variantes genéticas relacionadas con los desenlaces como la respuesta de reacciones adversas a los tratamientos que son clínicamente relevantes, como la CIA en el cáncer infantil.

Variantes genéticas asociadas a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

La alta variabilidad inter-individual en el desarrollo de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, aun cuando los factores de riesgo clínicos se utilizan para determinar un riesgo individual en un paciente, sugiere que la susceptibilidad genética para desarrollar cardiotoxicidad también es importante. La identificación de factores genéticos para el desarrollo de la CIA en pediatría puede proveer un mejor entendimiento para predecir los riesgos en pacientes individuales.

Muchos estudios, tanto con un enfoque de genes candidatos como análisis de genoma completo, han identificado la asociación entre la CIA y los polimorfismos de genes que pueden ser agrupados en varias vías mecanísticas. Actualmente, se han identificado diversos SNPs en 18 genes asociados con la CIA. Estas variantes tienen diversas funciones en las vías de daño al ADN, el transporte de las antraciclinas, las defensas contra el estrés oxidativo y el metabolismo de estos fármacos.⁵⁶⁻⁵⁸

Las revisiones realizadas por Tripaydonis *et al.* y Bhatia *et al.* explican de manera general los últimos avances que ha tenido la identificación de los marcadores genéticos asociados

con la CIA en pacientes pediátricos, desde la perspectiva de los mecanismos involucrados. Sobresalen, por ejemplo, la variante genética del gen *RARG*, que codifica para el receptor gamma de ácido retinoico, involucrado en el daño al ADN; los transportadores dependientes de ATP (como *ABCC1*), los transportadores de nucleósido acoplados a sodio (como *SLC28A3*) y las carbonil reductasas (como *CBR3*), que están involucradas en el metabolismo de las antraciclinas.^{58 59} En la **Tabla 2** se pueden identificar las variantes genéticas asociadas con CIA en pacientes pediátricos.

Aminkeng, F *et al.* identificaron que el SNP rs2229774 en *RARG* está fuertemente asociado con la CIA (odds ratio (OR), 4.7, IC95%, 2.7-8.3).³⁸ *RARG* se une a las secuencias de regulación del ADN denominadas elementos del receptor de ácido retinoico (RARE, por sus siglas en inglés), y regula la expresión de genes río abajo en respuesta a su agonista, el ácido trans-retinoico. *RARG* rs2229774 (p.Ser427Leu) reduce la expresión de un gen reportero de RARE, sugiriendo que la desregulación de la expresión de un gen río arriba podría contribuir a la aparición de CIA. Se sabe que *RARG* se une al promotor de Top2 β y que en los cardiomiocitos de rata que expresan *RARG* rs2229774 (p.Ser427Leu) no se reprime la expresión de Top2 β como lo hace *RARG wild type*, sugiriendo que en la presencia de esta variante, están presentes altos niveles de Top2 β , permitiendo una acumulación de daño al ADN en la presencia de antraciclinas.¹⁸

En el transporte de las antraciclinas al interior de la célula, se ha estudiado el gen *SLC28A3* que codifica un transportador de nucleósidos acoplado a sodio que se expresa en los cardiomiocitos. Este transportador es capaz de llevar tanto purinas como pirimidinas, así como algunos fármacos, como las antraciclinas. Visscher *et al.*, encontraron que la variante sinónima de *SLC28A3*, rs78537585 (que resulta en un diferente codón que codifica el aminoácido 461) fue altamente asociada con la resistencia a desarrollar CIA (OR, 0.36, IC95%, 0.22-0.60).⁶⁰ Se ha sugerido que el mecanismo por el cual la variante de *SLC28A3* protege (actúa como una variante protectora) de la CIA podría ser a través de una reducción en la captación de las antraciclinas al interior de los cardiomiocitos.

Los transportadores dependientes de ATP o transportadores ATP (ABC, del inglés *ATP-binding cassette*) están involucrados en la depuración de varios quimioterapéuticos, incluidas las antraciclinas. El genotipo TT en el SNP rs3743527 de *ABCC1* (3'UTR; c.*543C>T) y su

combinación tanto con los genotipos TT o TC en el SNP rs246221 (variantes sinónima, p.Val275Val) fueron asociados con una disminución en la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo. De los dos, la variante rs3743527 podría tener su influencia en la disminución de la expresión de ABCC1.⁶¹

Con respecto al metabolismo de las antraciclinas, se tiene una hipótesis alternativa para el mecanismo de CIA e involucra la formación de metabolitos alcohólicos en el C-13. Las enzimas carbonil reductasas (CBR) convierten la doxorubicina en doxorubicinol y, la acumulación de este metabolito en los cardiomiocitos se ha asociado con un deterioro cardíaco. Los SNPs en *CBR1* rs894010988 (c.*246G>A; entre 3'UTR) y rs1056892 en *CBR3* (p.Val244Met) son conocidos por afectar la actividad catalítica de estas enzimas y, por lo tanto, el metabolismo de las antraciclinas. Blanco J. *et al.*, en una cohorte que involucró 170 casos y 317 controles no encontraron una asociación significativa para *CBR1* y CIA. No obstante, se encontró que el genotipo homocigoto G de rs1056892 en *CBR3* (p.Val244Met) se correlacionó con un mayor riesgo de cardiomiopatía, comparado con el genotipo GA (OR, 8.16 IC95%, 0.95-70.10, P=0.056).^{62 63}

Por otra parte, la enzima uridinadifosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) glucoronida varios sustratos, incluyendo los metabolitos de las antraciclinas, para facilitar su eliminación. Se ha especulado que la reducción en la actividad por la variante sinónima (V209V) rs17863783 *UGT1A6* podría dar lugar a la acumulación de metabolitos tóxicos de antraciclinas, predisponiendo al desarrollo de CIA.⁶⁰

Otros estudios se han enfocado a la actividad del miembro 2B1 de la familia de las sulfoniltransferasas (*SULT2B1*), que es una enzima que conjuga los grupos sulfato a los fármacos, incrementando la solubilidad y promoviendo la excreción renal. La variante rs10426377 altera la expresión de *SULT2B1* y es posible que resulte en una pérdida de la actividad catalítica de la enzima.⁶⁴ También se han realizado estudios relacionados con la enzima catalasa (CAT),⁶⁵ glutatión s-transferasa (GST),^{66 67} la sintetasa de hialorunano (HAS3),⁶⁸ la enzima N-metiltransferasa de histamina (HNMT),⁶⁹ la proteína de la hemocromatosis (HFE),⁷⁰ la sintasa de óxido nítrico (NO3);⁷¹ y el complejo multienzimático del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH)⁷² (**Tabla 2**).

Aminkeng *et al.* determinaron el nivel de evidencia de los estudios que han mostrado asociación de las variantes genéticas en diferentes genes involucrados con la CIA, con la finalidad de proporcionar recomendaciones basadas en evidencia como un sustento para el uso de la información genética de los pacientes, predecir el riesgo de CIA y guiar la toma de decisiones durante el tratamiento y el seguimiento. Para evaluar el nivel de evidencia de los marcadores genéticos tomaron en cuenta la consistencia de los resultados de manera independiente de cada estudio, la magnitud del efecto, la calidad de la caracterización clínica, la genotipificación, el análisis de los datos y la interpretación.⁷³

De acuerdo con los resultados obtenidos, las variantes *RARG* rs2229774, *SLC28A3* rs7853758 y *UGT1A6* rs17863783 son las que tiene la evidencia más fuerte y consistente para la asociación con la CIA. Las variantes genéticas en *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCB1*, *ABCB4*, *CBR3*, *RAC2*, *NCF4*, *CYBA*, *GSTP1*, *CAT*, *SULT2B1*, *HAS3*, *SLC22A7*, *SLC22A17*, *HFE* y *NOS3* también se han asociado a la CIA, pero requieren validaciones adicionales.⁷³

Tabla 2. Estudios que han identificado variantes genéticas asociadas con la Cardiotoxicidad Inducida por Antraciclinas (CIA) en pacientes pediátricos con cáncer.

Autor	Año	Cohorte (n), número de casos	Definición de Cardiotoxicidad Inducida por Antraciclinas (CIA)	Enfoque del estudio	Vía mecanística explicativa de la CIA	Genes con variantes significativas	Mecanismo propuesto de las variantes genéticas y la asociación con CIA
<i>Aminkeng et al.</i> ³⁸	2015	280 (32 casos) 96 (22 casos) 80 (19 casos)	Los casos fueron definidos con una FA \leq 24% o signos y síntomas de compromiso cardíaco, indicando una intervención de acuerdo con CTCAEv3. Los controles fueron definidos con una FA \geq 30% sin síntomas de compromiso cardíaco por al menos 5 años después del tratamiento.	GWAS	Daño al ADN	<i>RARG</i> rs 2229774	La variante del gen para el receptor gamma de ácido retinoico (<i>RARG</i>) disminuye la represión de la topoisomerasa (Top)2 β de tal manera que sus niveles aumentan, permitiendo una mayor cantidad de antraciclina en el complejo ADN-Top-antraciclina.
<i>Visscher et al.</i> ³⁴	2012	156 (38 casos) 188 (40 casos) 96 (43 casos)	1. FA \leq 26% 2. Signos y síntomas de compromiso cardíaco, indicando una intervención de acuerdo con CTCAEv3.	Conjunto de SNPs	Metabolismo y transporte	<i>SLC28A3</i> rs7853758	Se disminuye la captura de antraciclina al interior del cardiomiocito debido a la variante protectora del gen del transportador acarreador de soluto (<i>SLC</i>)28A3 y, por lo tanto, disminuye el daño por antraciclinas.
<i>Visscher et al.</i> ⁶⁰	2013	177(46 casos)	1. FA \leq 26% 2. Signos y síntomas de compromiso cardíaco, indicando una intervención.	Conjunto de SNPs	Metabolismo y transporte	<i>UGT1A6</i> rs17863783 <i>SLC28A3</i> rs7853758 <i>SLC8A3</i> rs885004	La variante de uridinadifosfato-glucoronosiltransferasa (<i>UGT</i>)1A6 aumenta la glucoronidación de las antraciclinas resultando en niveles altos de los metabolitos tóxicos, lo cual predispone a la CIA.
<i>Visscher et al.</i> ⁶⁴	2015	335 (8 casos) 185 (4 casos)	1. FA \leq 26% Signos y síntomas de compromiso cardíaco, indicando una intervención.	Conjunto de SNPs	Metabolismo y transporte	<i>SLC22A17</i> rs4982753 <i>SLC22A7</i> rs4149178	La variante de sulfoniltransferasa (<i>SULT</i>)2B1 aumenta la sulfonación y por lo tanto, la excreción renal de las

						<i>SULT2B1</i> rs10426377	antraciclinas, protegiendo de la CIA. La función reducida de los transportadores SLC debida a las variantes reportadas, podría ser disminuir el daño por CIA.
<i>Semsei et al.</i> ⁶¹	2012	235 (-)	Disminución de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (no indica el punto de corte).	Gen candidato	Metabolismo y transporte	<i>ABCC1</i> rs3743527, rs246221	Los transportadores dependientes de ATP (ABC) se encargan de la detoxificación de las células. También están involucrados con los mecanismos de defensa en contra del estrés oxidativo. Las variantes de <i>ABCC1</i> podrían influir en la función del transporte y, por lo tanto, aumentar el daño por CIA.
<i>Armenian et al.</i> ⁷	2013	255 (77 casos)	Síntomas de falla cardiaca usando los criterios del Colegio Americano de Cardiología	Conjunto de SNPs	Metabolismo y transporte	<i>ABCC2</i> rs8187710 <i>RAC2</i> rs1305833 <i>HFE</i> rs1799945	Las mutaciones en las subunidades del gen de GTPasa de la familia de RAC (<i>RAC2</i>) de NADH oxidasa resulta en un aumento de las especies reactivas de oxígeno, lo cual predispone a la CIA. Las mutaciones en el gen de la hemocromatosis (<i>HFE</i>) aumentan las concentraciones de Fe ²⁺ conduciendo a una producción de radicales hidroxilo.
<i>Krajinovic et al.</i> ⁷¹	2016	251 (-)	Disminución de la fracción de acortamiento y de la fracción de eyección.	GWAS	Capacidad de estrés oxidativo	<i>ABCC5</i> rs7627754 <i>NOS3</i> rs1799983	La variante de la sintasa de óxido nítrico (<i>NOS3</i>) ³ disminuye la producción de óxido nítrico y consecuentemente de las especies reactivas de nitrógeno, ocasionando una resistencia al daño por antraciclinas.

Blanco et al. ⁶³	2012	487 (170 casos)	Signos y síntomas de compromiso cardíaco de acuerdo con la Sociedad Americana del Corazón (AHA). FA ≤28%, FEVI≤40%.	Gen candidato	Capacidad de estrés oxidativo	<i>CBR3</i> rs1056892	La variante de carbonil-reductasas (<i>CBR3</i>) incrementa la actividad catalítica que resulta en una acumulación de metabolitos alcohólicos tóxicos de las antraciclinas.
Ruiz-Pinto et al. ⁷⁴	2017	93 (58 casos)	Signos y síntomas de insuficiencia de la válvula mitral, efusión pericárdica, hipertrofia del ventrículo izquierdo o hipertensión pulmonar. FA≤27%	Conjunto de SNPs	Capacidad de estrés oxidativo	<i>GPR35</i> rs12468435	La variante del receptor acoplado a proteínas G (<i>GPR35</i>) se ha asociado con una disminución en la viabilidad celular en la exposición a antraciclinas.
Wang et al. ⁶⁸	2014	287 (93 casos)	Signos y síntomas de compromiso cardíaco de acuerdo con los criterios de AHA. FA≤28%, FEVI≤40%.	Conjunto de SNPs	Capacidad de estrés oxidativo	<i>HAS3</i> rs2232228	La disminución en la producción del antioxidante hialuronano debida a la variante de la sintetasa de hialuronano (<i>HAS3</i>) predispone a la CIA por el incremento de especies reactivas de oxígeno.
Windsor et al. ⁶⁷	2012	58 (41 casos)	Disminución de FEVI ≥1 grado de CTCAE del diagnóstico al final de tratamiento.	Gen candidato	Capacidad de estrés oxidativo	<i>GSTP1</i> rs1695	La variación del gen glutatión S-transferasa (<i>GST</i>) resulta en una protección reducida en contra de las especies reactivas de oxígeno y, por lo tanto, aumenta la susceptibilidad a CIA.
Rajic et al. ⁶⁵	2009	76 (43 casos)	Cualquier anomalía encontrada en la evaluación ecocardiográfica y en el trazo electrocardiográfico. FA≤29, FEVI≤53%.	Gen candidato	Capacidad de estrés oxidativo	<i>CAT</i> rs10836235	La variante en catalasa (<i>CAT</i>) protege de la CIA ya que el peróxido de hidrógeno se desvía de la conversión al radical hidroxilo.
Hildebrandt et al. ⁷⁵	2017	108 (46 casos)	FEVI 45-50% con síntomas. FA≤25% y/o FEVI ≤45%	Gen candidato	Capacidad de estrés oxidativo	<i>PLCE1</i> rs932764 <i>ATP2B1</i> rs17249754	Las variantes en los genes de ATPasa transportadora de calcio (<i>ATP2B1</i>) y fosfolipasa C épsilon (<i>PLCE1</i>) se han asociado con resistencia a CIA, ya que mejoran el manejo del

							calcio y optimiza la función de los sarcómeros.	
<i>Lipshultz et al.</i> ⁷⁰	2013	184 (-)		cTnT>0.01 ng/mL NT-proBNP>150pg/ml (<1 año) NT-proBNP>100 pg/ml (≥1 año)	Gen candidato	Alteración del metabolismo de hierro	<i>HFE</i> rs1800562	Las mutaciones en el gen de hemocromatosis (<i>HFE</i>) aumentan las concentraciones de Fe ²⁺ conduciendo la producción de radicales hidroxilo y, por lo tanto, aumentando la CIA.
<i>Wang et al.</i> ⁷⁶	2016	331 casos)	(112)	Signos y síntomas de compromiso cardiaco de acuerdo con los criterios de AHA. FA≤28%, FEVI≤40%.	GWAS	Disfunción de la contractilidad	<i>CELF4</i> rs1786814	La variante del miembro 4 de la familia similar a Elav de CUGBP (<i>CELF4</i>) da lugar a la persistencia de variantes del empalme alternativo de la troponina cardiaca T, que son inapropiadas para el desarrollo. La coexpresión de troponinas cardiacas embrionicas y adultas resulta en una respuesta temporalmente dividida de los miofilamentos al aumento de las concentraciones de calcio y podría causar una disminución de la contractilidad miocárdica y de la eficiencia del bombeo ventricular.

Estructura de la tabla adaptada de Tripaydonis *et al.* y Bhatia *et al.*^{58 59}. Abreviaturas en la tabla: CIA= Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas; GWAS= Estudio de asociación de genoma completo; ADN= Ácido desoxirribonucleico; ATP= Adenosín trifosfato; GTP= Guanosín triposfato; CUGBP= Proteína 1 unida al triplete de CUG; NADH= Dinucleótido de nicotinamida y adenina; FA= Fracción de acortamiento; FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; CTCAE= Criterios de terminología común para eventos adversos; SNPs= polimorfismos de un solo nucleótido; cTnT= Troponinas cardiacas; NT-proBNP= Péptido natriurético ventricular; AHA= Asociación Americana del Corazón.

Tabla 3. Características de los estudios y poblaciones de las variantes genéticas de *RARG*, *SLC28A3* y *UGT1A6* asociadas con cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

Estudio	Cohorte	Enfoque del estudio	Población	Replicación	Resultados
<i>Aminkeng et al. 2015</i> ³⁸	Inicial: 280; 32 casos y 248 controles Replicación: 96; 22 casos y 74 controles Replicación: 80; 19 casos y 61 controles	Estudio de asociación de genoma completo (Genome-wide association study - GWAS-)	Europeos, africanos, asiáticos-orientales, hispanos y aborígenes canadienses	Replicación en cohortes similares de 96 pacientes europeos y 80 no europeos.	La variante no sinónima, rs2229774 p.Ser427Leu, en <i>RARG</i> se asoció con la cardiomiopatía relacionada con antraciclinas. OR (IC95%) = 4.7 (2.7-8.3) p=5.9×10 ⁻⁸
<i>Visscher et al. 2013</i> ⁶⁰	Original: 344; 78 casos y 266 controles Replication: 177; 46 casos y 131 controles	Conjunto de SNPs	Canadienses	Canadiense y de Países Bajos	Variante codificante sinónima, L461L, rs7853758 <i>SLC28A3</i> OR (IC95%) = 0.36 (0.22-0.60) p=1.6×10 ⁻⁵ Variante sinónima, Val209Val, rs17863783 <i>UGT1A6</i> OR (IC95%) = 4.30 (1.97-9.36) p=2.4×10 ⁻⁴
<i>Visscher et al. 2012</i> ³⁴	Inicial: 156; 38 casos y 118 controles Replicación: 188; 40 casos y 148 controles 96; 43 casos y 53 controles	Conjunto de SNPs	Canadienses	Canadienses y de Países Bajos	Variante codificante sinónima, L461L, rs7853758 <i>SLC28A3</i> OR (IC95%) = 0.20 (0.09-0.45) p=7.1×10 ⁻⁵

Las asociaciones de los biomarcadores de *RARG* rs2229774, *SLC28A3* rs7853758 y *UGT1A6* rs17863783 con CIA han sido consistentes y replicadas al menos dos veces en grandes poblaciones de pacientes correctamente caracterizados, con los tamaños de efecto clínicamente relevantes.^{34 38 60}

El campo de la farmacogenómica en niños con cáncer ha identificado muchos hallazgos importantes con significancia clínica real.⁴⁸ Sin embargo, los reportes que documenten el impacto de los polimorfismos genéticos en el riesgo de CIA en pacientes pediátricos con cáncer son escasos en México y, en general, en países Latinoamericanos. Recientemente, Gándara-Mireles *et al.* evaluaron la asociación entre las variantes *NCF4* rs1883112, *CBR3* rs1056892 y *ABCC1* rs3743527, y los parámetros ecocardiográficos indicativos de CIA en un grupo de niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda. Este estudio piloto sugirió que estas variantes podrían tener un impacto en el riesgo de CIA, con los protocolos de quimioterapia actualmente utilizados en México [(*NCF4* rs1883112, OR=10.80, IC95%, 1.69-68.98), (*CBR3* rs1056892, OR=9.91, IC95%, 1.07-91.47), (*ABCC1* rs3743527, OR=0.30, IC95% 0.09-0.91)].⁷⁷ Se sabe que los mexicanos tienen contribuciones ancestrales principalmente de europeos, americanos nativos y africanos.⁵⁴ Esta característica hace que los estudios farmacogenómicos tomen relevancia en México, ya que no podemos comparar las respuestas a diversos tratamientos con otras poblaciones. Las frecuencias alélicas de muchas variantes de genes involucrados en el metabolismo varían entre los grupos étnicos, explicando la variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos. En México, la farmacogenómica ha avanzado principalmente en los genes involucrados con el metabolismo, especialmente aquellos del citocromo P-450. Los estudios sobre las variantes en *CYP2D6* han tomado especial énfasis ya que metaboliza muchos medicamentos utilizados para las enfermedades que aquejan a la sociedad actual. Sin embargo, los estudios farmacogenómicos en cáncer, aunque cada vez más frecuentes, aún son escasos en la región Latinoamericana.⁷⁸

El monitoreo de la función cardíaca es fundamental durante y después del tratamiento en un paciente pediátrico con cáncer, por lo que conocer los factores genéticos mayormente asociados, para estratificar el riesgo de CIA en los pacientes pediátricos mexicanos, además de la consideración de todos los factores clínicos, podría mejorar la información del

tratamiento y las decisiones del monitoreo para mejorar la seguridad de las antraciclinas en niños.

Planteamiento del problema

Desde su introducción en la práctica clínica las antraciclinas han contribuido a mejorar la sobrevida de los pacientes pediátricos con cáncer. Son fármacos esenciales para el tratamiento quimioterapéutico de una gran variedad de neoplasias en niños y adolescentes. No obstante, el uso terapéutico de las antraciclinas es limitado por sus efectos adversos cardiotoxicos durante y después del tratamiento. Los pacientes que recibieron antraciclinas pueden tener disminuida la contractilidad del ventrículo izquierdo y presentar cardiopatías que pueden conducir a falla cardiaca que incrementa el riesgo de muerte. La insuficiencia cardiaca inducida por antraciclinas es un problema de salud pública dentro de la población expuesta que representa una amenaza de por vida. Se espera que los niños y adolescentes tratados contra el cáncer puedan sobrevivir durante varias décadas después del tratamiento.

Se han identificado varios factores de riesgo para la CIA pacientes pediátricos. Estos factores pueden ser tanto modificables como no modificables. Dentro de los factores no modificables se encuentran los factores genéticos, mismos que han sido estudiados ampliamente en grandes cohortes de países desarrollados. Sin embargo, en México se desconoce si estas variantes genéticas, principalmente aquellas identificadas con mayor asociación (*RARG* rs2229774, *SLC28A3* rs7853758 y *UGT1A6* rs17863783), están presentes en nuestra población pediátrica y si tienen asociación con el desarrollo de CIA.

Justificación

Debido a la importancia de las antraciclinas en los protocolos de quimioterapia para el cáncer en pacientes pediátricos, las acciones que se tomen para disminuir sus efectos cardiotoxicos pueden tener como resultado un aumento en la sobrevida, al mismo tiempo, permite mejorar la calidad de vida de los pacientes sobrevivientes. La cardiotoxicidad varía constantemente entre individuos, incluso cuando se consideran los factores clínicos de riesgo (dosis acumulada), hecho que sugiere la existencia de un componente genético subyacente. Por lo que, conocer los factores genéticos mayormente asociados, para estratificar el riesgo de CIA en los pacientes pediátricos mexicanos, además de la consideración de todos los factores clínicos, podría mejorar la información del tratamiento y las decisiones del monitoreo para optimizar el uso terapéutico de las antraciclinas en niños.

Pregunta de investigación

¿Las variantes *RARG* rs2229774, *SLC28A3* rs7853758 y *UGT1A6* rs17863783 se encuentran y están asociadas a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes pediátricos mexicanos?

Objetivo

Evaluar las variantes de *RARG* rs2229774, *SLC28A3* rs7853758 y *UGT1A6* rs17863783 relacionadas con la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (CIA) en pacientes pediátricos mexicanos.

Objetivos específicos

1. Describir las características de los pacientes expuestos al tratamiento con antraciclinas.
2. Determinar la presencia de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes pediátricos con cáncer del Hospital Infantil de México Federico Gómez y del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.
3. Determinar la presencia de la disminución clínicamente importante de la fracción de acortamiento en los pacientes pediátricos.
4. Determinar las frecuencias genóticas y alélicas de las variantes *RARG* rs2229774, *SLC28A3* rs7853758 y *UGT1A6* rs17863783 en la población de pacientes pediátricos mexicanos.
5. Determinar la asociación de las variantes *RARG* rs2229774, *SLC28A3* rs7853758 y *UGT1A6* rs17863783 con la CIA y la disminución clínicamente importante de la fracción de acortamiento.

Metodología

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio de cohorte de pacientes pediátricos con cáncer tratados con antraciclinas en los Servicios de Oncología y Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez y del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, para identificar las variantes genéticas *RARG* rs2229774, *SLC28A3* rs7853758 y *UGT1A6* rs17863783 relacionadas con CIA.

Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años al diagnóstico de cáncer.
- Niños diagnosticados con cualquier tipo de cáncer tratado con antraciclinas.
- Niños que hayan terminado la exposición al tratamiento con antraciclinas.
- Con ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento con antraciclinas y con seguimiento ecocardiográfico al finalizar el tratamiento.
- Ambos géneros.
- Firma de carta de consentimiento informado por parte del tutor, así como, asentimiento informado (para aquellos pacientes mayores de 7 años).
- Que accedieran a donar 2 mL de saliva.
- No tener parentesco con ningún otro paciente (hermanos, primos) que participara en el estudio.

Criterios de no inclusión

- Pacientes con cardiopatías subclínicas que fueran detectadas con el ecocardiograma basal (FA<26%).
- Pacientes con segundas neoplasias.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con antraciclinas en otros hospitales.
- Pacientes que hayan sido diagnosticados con alguna cardiopatía congénita.
- Pacientes que presentaran alguna comorbilidad que conduzca a una disminución del ventrículo izquierdo: hipotiroidismo, Síndrome de Down, Síndrome de Eisenmenger, estenosis pulmonar, anomalía de Ebstein, endocarditis infecciosa, fiebre reumática, enfermedad de Chagas, enfermedad de Kawasaki, tirotoxicosis, falla renal aguda y crónica, hipertensión severa, etc.

- Pacientes con información incompleta acerca del tratamiento o de las evaluaciones ecocardiográficas.

Lugar donde se realizó el estudio

El presente proyecto se realizó en la Unidad de Investigación de Epidemiología Clínica, el Servicio de Cardiología y el Servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez; los Servicios de Oncología y Cardiología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI; y la Universidad y Hospital Infantil de la Columbia Británica.

Procedimientos

Reclutamiento de pacientes

El presente estudio se llevó a cabo a través de una cohorte de pacientes pediátricos con cáncer tratados con antraciclinas. Los pacientes que visitaban la consulta externa de los servicios de Oncología y Hematología de ambos hospitales y que cumplieran con los criterios descritos, se les invitó a participar en el estudio previa explicación de los objetivos y consecuente firma del consentimiento informado.

Integración de la cohorte

El estado basal de la cohorte se integró al inicio de tratamiento con antraciclinas. Se obtuvieron los datos concernientes a los pacientes como la edad, el género, el tipo de cáncer y el registro ecocardiográfico basal.

Los pacientes fueron seguidos por ecocardiografía rutinaria en la práctica clínica para monitorear su función ventricular izquierda. Todos los ecocardiogramas fueron realizados por los Cardiólogos Pediatras de los hospitales del estudio. Las mediciones se llevaron a cabo antes del inicio de la terapia y después de finalizar el tratamiento. Los ecocardiogramas después del tratamiento con antraciclinas fueron gestionados y agendados como parte del estudio, para que se realizaran por los Cardiólogos Pediatras.

La fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo se determinó como $FA = \frac{LVEDD - LVESD}{LVEDD}$. La alteración de la FA se analizó como variable dicotómica y fue definida como la diferencia entre la FA al diagnóstico y al final del tratamiento. Para este estudio, los pacientes con una disminución clínicamente importante de la FA ($\geq 10\%$) se compararon con aquellos sin disminución clínicamente importante de la FA ($< 9\%$). Asimismo, la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas fue definida como la disfunción ventricular medida a través del

ecocardiograma (con valores de FA) basado en los Criterios de Terminología Común de Eventos Adversos (CTCAEv3.0).³³ Para diferenciar mejor entre la presencia y ausencia de cardiotoxicidad, un paciente caso fue definido con una FA $\leq 26\%$ en cualquier momento después de la terapia con antraciclinas, esto con la finalidad de reducir el efecto potencial de la variabilidad intra e inter-observador en las lecturas ecocardiográficas. El paciente control fue definido con una FA $\geq 30\%$ después de la terapia con antraciclinas.

Tratamiento

Toda la información detallada relacionada con la exposición terapéutica y la evolución clínica de los pacientes fue obtenida a través del expediente clínico. Todos los tratamientos fueron administrados de acuerdo con los protocolos clínicos de atención de los pacientes. Las dosis acumuladas de antraciclinas fueron calculadas usando los equivalentes de doxorubicina.²⁹ Todos los datos clínicos se recolectaron antes del análisis genético.

Genotipificación

Se seleccionaron tres polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), *RARG* rs2229774, *SLC28A3* rs7853758 y *UGT1A6* rs17863783.⁷³ El ADN se extrajo de muestras de saliva o hisopos bucales a través de los kits de extracción de muestras de saliva de Oragene® ONE (DNA Genotek Inc. Ottawa, Canada) y se enviaron vía mensajería a la *Canadian Pharmacogenomic Network for Drug Safety* de la Universidad de la Columbia Británica, en Canadá. Las muestras de ADN fueron genotipificadas para estos tres SNPs en el Illumina GSA v2.0+Multi-Disease array.

La ancestría genética se determinó mediante PCA con el conjunto de datos GWAS Illumina 740 K SNP. La “superpoblación” AMR (*admixed American*) estuvo compuesta por las siguientes poblaciones en el conjunto de datos de 1000 genomas: Los Ángeles de EUA, puertorriqueños de Puerto Rico, colombianos de Medellín Colombia, y peruanos de Lima, Perú.

Análisis estadístico

Se verificó el tipo de distribución de las variables cuantitativas para hacer la estadística correspondiente, mediante el uso de la prueba de hipótesis Kolmogorov-Smirnov y cálculo de sesgo y curtosis. Las variables cuantitativas con una distribución no normal como la edad, la dosis y el seguimiento se presentaron como mediana y rango intercuartílico. Las variables

categorías como el género, el diagnóstico, la radioterapia, los tipos de antraciclina fueron presentados como número (n) y porcentaje (%).

Las variables clínicas y demográficas fueron comparadas entre los pacientes que presentaron CIA y los que no presentaron CIA así como los pacientes que presentaron una disminución clínicamente importante de FA y los que no presentaron esta disminución relevante, utilizando la prueba de U de Mann-Whitney y X^2 o prueba exacta de Fisher. El equilibrio de Hardy-Weinberg de los polimorfismos, las frecuencias alélicas y las distribuciones genotípicas se probaron mediante X^2 ($p > 0.05$). La dosis acumulada de antraciclinas fue comparada entre los pacientes con y sin las variantes de *RARG*, *UGT1A6* y *SLC28A3* a través de la prueba de U de Mann-Whitney. La asociación de la CIA, de la disminución clínicamente importante de FA y los polimorfismos genéticos se evaluó utilizando la prueba exacta de Fisher (en las celdas con valores de cero, se añadió 0.5 a todas las celdas para el cálculo estimado del respectivo odds ratio -corrección de Haldane-). Evaluamos la asociación de *SLC28A3* rs7853758 y la disminución clínicamente importante de la FA, asumiendo un modelo genético aditivo utilizando una regresión logística con la edad, el género, la dosis acumulada de antraciclina y el uso de dexrazoxano como covariables. Además, exploramos esta asociación excluyendo los pacientes con epirubicina, conservando las mismas covariables. La significancia estadística se aceptó si $p < 0.05$. Los datos fueron analizados a través del programa estadístico IBM® SPSS® Statistics software Versión 26. Calculamos también el poder estadístico *post hoc* con la frecuencia alélica exacta de cada variante, en un modelo aditivo, con un riesgo basal de 24% y consideramos los tamaños de efecto previamente reportados de cada variante, a través del programa QUANTO v.1.2.4.⁷⁹

Tamaño de muestra

Se calculó el tamaño de la muestra utilizando el programa QUANTO®. Se asumió una hipótesis nula de interés de $\beta_g = 0$ para una prueba de la variante *SCL28A3* rs7853758. La hipótesis alternativa (H1) fue $\beta_g > 0$. Se consideraron las siguientes variables: Diseño de caso-control no pareado, con una hipótesis de un solo gene, con una potencia estadística de 80% y nivel de seguridad del 95%. El modelo genético fue por efecto aditivo (*log-additive*), con una frecuencia alélica reportada en 1000 genomes® de 0.2330, un riesgo basal de cardiotoxicidad de 24% en población pediátrica y un OR de 0.31 para variante *SCL28A3* rs7853758.³⁴ Con estos datos, se tuvo un tamaño de 145 pacientes, 29 casos y 116 controles.

Consideraciones éticas

Esta tesis forma parte del protocolo de investigación sometido y aprobado por los Comités de Ética e Investigación de ambos hospitales, con los números de registro: HIM-2013-062 SSA 1091 y R-2013-785-040. A todos los participantes invitados al estudio se les solicitó la firma del consentimiento informado (familiares) como de asentimiento informado (niños mayores de 7 años que tuvieran la capacidad de leer y comprender los procedimientos). El riesgo que existió por participar en este estudio fue mínimo, dado que se obtuvo únicamente una secreción (saliva). Los estudios ecocardiográficos no tuvieron ningún costo para el paciente y fueron parte de los protocolos de monitoreo clínico de los hospitales. En el caso de un diagnóstico cardiológico relevante, fueron atendidos de acuerdo con los protocolos institucionales en los correspondientes de cardiología de cada hospital. Los investigadores incluidos declararon conocer la Ley General de Salud y su reglamento para la realización de este estudio. Los datos de pacientes y muestras recolectadas, así como del personal sanitario fueron protegidos y se trataron de manera confidencial y privada, de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

Variables del estudio

Variable dependiente: cardiotoxicidad inducida por antraciclinas y disminución clínicamente importante de la fracción de acortamiento.

Variable independiente: variantes genéticas.

Variables confusoras: género femenino, edad al diagnóstico de cáncer, tiempo transcurrido después del término de la quimioterapia, dosis acumulada de antraciclinas, radioterapia, tipo de tumor, quimioterapia concomitante, uso de cardioprotector.

- Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

Definición conceptual	Es la aparición de una cardiomiopatía que puede conducir a la insuficiencia cardíaca.
Definición operacional	Es la disminución de la fracción de acortamiento igual o por debajo de 26%.
Unidad de medición	Porcentaje
Tipo de variable	Catégorica (ausencia o presencia)

- Disminución clínicamente importante de la fracción de acortamiento

Definición conceptual	Es la disfunción ventricular izquierda clínicamente asintomática que se observa como una caída en los valores de la fracción de eyección y fracción de acortamiento en igual o más de 10 puntos porcentuales.
Definición operacional	Es la diferencia en la disminución de la fracción de acortamiento igual o por debajo de 10%. $(FA_1 - FA_2) \geq 10\%$.
Unidad de medición	Porcentaje
Tipo de variable	Categorica (ausencia o presencia)

- Variantes genéticas

Definición conceptual	Es una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN entre los individuos de la población. También es conocido como polimorfismo genético o polimorfismo de un solo nucleótido (SNP).
Definición operacional	Son los alelos de cada uno de los SNP de los genes candidatos.
Unidad de medición	Frecuencia de alelos
Tipo de variable	Categorica (ausencia o presencia)

- Género femenino

Definición conceptual	Término de biología que denota al sexo que produce óvulos
Definición operacional	Persona del sexo femenino
Unidad de medición	Presente/ausente
Tipo de variable	Categorica

- Edad

Definición conceptual	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo
Definición operacional	Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de cáncer
Unidad de medición	Años
Tipo de variable	Continua

- Tiempo transcurrido después del término de quimioterapia

Definición conceptual	Tiempo transcurrido a partir del término del tratamiento con quimioterapia
Definición operacional	Tiempo transcurrido a partir del término del tratamiento con quimioterapia, específicamente antraciclina
Unidad de medición	Días
Tipo de variable	Continua

- Dosis acumulada de antraciclina

Definición conceptual	Dosis administrada a un individuo en un periodo de tiempo determinado.
Definición operacional	Dosis de antraciclina administrada durante su tratamiento quimioterapéutico
Unidad de medición	mg/m ²
Tipo de variable	Continua

- Diagnóstico

Definición conceptual	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier condición de salud-enfermedad
Definición operacional	Tipo de cáncer o tumor diagnosticado
Unidad de medición	Tipo de cáncer o tumor diagnosticado
Tipo de variable	Categórica

- Radioterapia

Definición conceptual	Terapia que utiliza rayos X de alta energía para destruir las células cancerígenas
Definición operacional	Radioterapia que involucra el corazón
Unidad de medición	Presente/ausente
Tipo de variable	Categórica

- Uso de cardioprotector

Definición conceptual	Uso de fármaco cardioprotector utilizado para disminuir la cardiotoxicidad inducida por antraciclina
Definición operacional	Uso de dexrazoxano
Unidad de medición	Presente/ausente
Tipo de variable	Categórica

- Quimioterapia concomitante

Definición conceptual	Uso de fármacos quimioterapéuticos para el tratamiento de cáncer.
Definición operacional	Uso de fármacos quimioterapéuticos utilizados concomitantemente con antraciclina y que han mostrado una asociación con el daño al corazón, como trastuzumab.
Unidad de medición	Presente/ausente
Tipo de variable	Categórica

- Equivalentes de las dosis de antraciclina relativas a doxorubicina, consideradas en el estudio. información adaptada de Caspi *et al.*⁸⁰

Antraciclina	Dosis equivalente
Doxorubicina	1
Epirubicina	0.67
Daunorubicina	0.5
Idarubicina	5

Resultados

Integración de la cohorte

La cohorte de pacientes pediátricos con cáncer tratados con antraciclinas se integró a partir de los pacientes que visitaban la consulta externa de los servicios de Oncología y Hematología de ambos hospitales y que cumplieran con los criterios descritos, se les invitó a participar en el estudio previa explicación de los objetivos y consecuente firma del consentimiento (por parte de familiares y/o tutores) y asentimiento informado (por parte del paciente mayor de 7 años). Se invitó a participar en este estudio a 171 pacientes, de los cuales, 92 tuvieron que ser eliminados principalmente por falta de datos ecocardiográficos completos, tanto basales como finales, y por la falta de obtención de muestra de saliva. Por lo que, para el análisis completo del estudio, se incluyeron en total 79 pacientes (**Diagrama 1**).

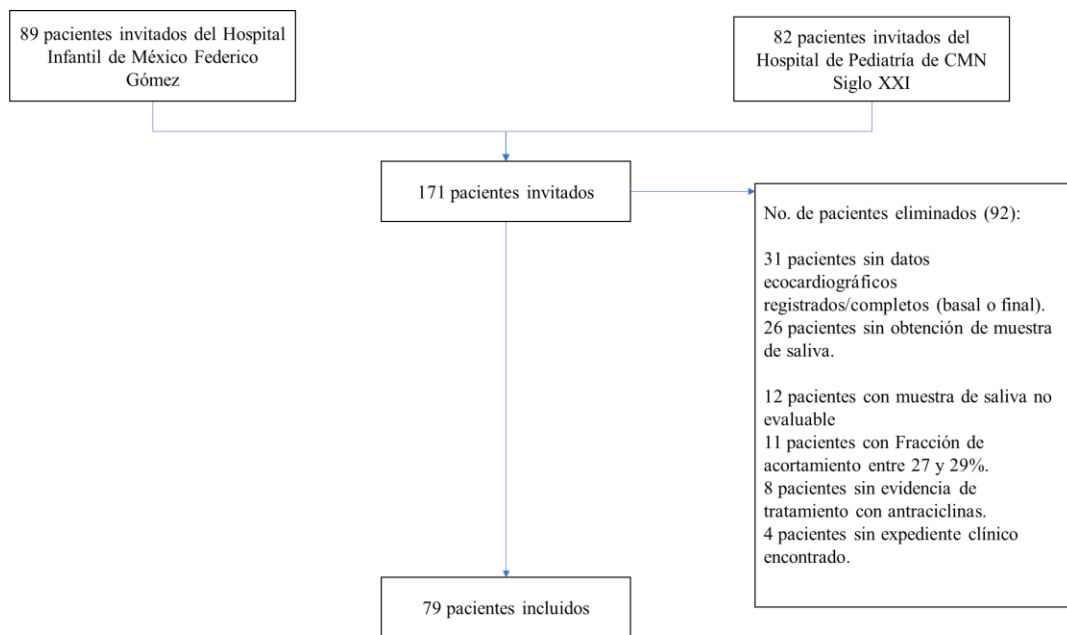


Diagrama 1. Identificación y selección de pacientes incluidos para la integración de la cohorte de este estudio.

Características de los pacientes

En este estudio, se incluyeron 79 pacientes con una mediana de edad de 5.9 años (3.1-9.6 RIQ), siendo el 50.6% de género femenino. De estos pacientes, cuatro (5.1%) desarrollaron cardiotoxicidad (con una fracción de acortamiento $\leq 26\%$). De los 79 pacientes incluidos, 13

(16.5%) presentaron una disminución clínicamente importante de la fracción de acortamiento ($FA \geq 10$).

Las características demográficas y clínicas, como la dosis acumulada, el tipo de antraciclina, el tipo de tumor, la radioterapia que involucró al corazón, el uso de dexrazoxano (cardioprotector) y los días de seguimiento después del tratamiento, se muestran en la **Tabla 4**. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda ($n=29$; 32.9%), hepatoblastoma ($n=9$; 11,4%) y linfoma no Hodgkin ($n=9$; 11.4%). Los tipos de antraciclinas frecuentemente utilizadas fueron doxorubicina ($n=30$; 38.0%), daunorubicina ($n=30$; 38.0%) y epirubicin ($n=12$; 15.2%). Pocos pacientes recibieron radioterapia que involucró al corazón ($n=17$; 21.5%), dos de ellos (2.5%) mostraron una disminución clínicamente importante de la FA. La dosis acumulada de antraciclina no fue significativamente diferente entre los casos (pacientes con CIA o con disminución clínicamente importante de la FA) y los controles. De los 30 (38.0%) pacientes que recibieron el dexrazoxano, un paciente desarrolló CIA y cuatro tuvieron una disminución clínicamente importante de la FA. El uso de epirubicina y los días de seguimiento fueron significativamente diferentes entre los casos de CIA ($p=0.010$; $p=0.049$, respectivamente). Además, el diagnóstico de linfoma no-Hodgkin fue significativamente diferente entre los pacientes con una disminución clínicamente importante de la FA ($p=0.036$).

La mediana de seguimiento de todos los pacientes fue de 880.0 días (47.0-1559.0 RIQ). Tanto los pacientes con cardiotoxicidad como los pacientes con una disminución clínicamente importante de la FA tuvieron menos días de seguimiento, comparados con los pacientes control [cardiotoxicidad, 20.5 días (10.0-42.3 RIQ) versus controles, 883 días (121.0-1722.0 RIQ); disminución relevante de la FA (47.0 días (11.0-1276.0 RIQ) versus sin disminución clínicamente importante de FA, 882.0 días (175.0-1784.8 RIQ)], no obstante, la diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa.

Tabla 4. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos (N=79)

Característica	Población del estudio N=79 pacientes	Cardiotoxicidad $\leq 26\%$ FA			Disminución clínicamente importante de la FA		
		Cardiotoxicidad $\leq 26\%$ FA (n=4) No. (%)	Controles $\geq 30\%$ FA (n=75) No. (%)	<i>p</i>	Disminución clínicamente importante de la FA (FA $\geq 10\%$) n=13	Sin disminución clínicamente importante de la FA (FA ≤ 9) n=66	<i>p</i>
Edad, años							
Mediana	5.9	7.9	5.3	0.117	6.1	5.7	0.838
Rango intercuartílico (RIQ;25-75)	3.1-9.6	7.3-13.9	2.9-9.6		3.4-7.9	2.9-9.9	
Género							
Femenino, n (%)	40 (50.6)	3 (3.8)	37 (46.8)	0.615	8 (10.1)	32 (40.5)	0.390*
Dosis, mg/m²							
Mediana	175.0	289.6	175.0	0.646	175	175	0.832
Rango intercuartílico (RIQ;25-75)	120.0-280.0	70.0-506.0	120.0-265.3		71.4-342.7	120.0-282.5	
Tipo de antraciclina, n (%)							
Doxorubicina	30 (38.0)	1 (1.3)	29 (36.7)	1.00	5 (6.3)	25 (31.6)	1.00
Daunorubicina	30 (38.0)	0	30 (38.0)	0.292	4 (5.1)	26 (32.9)	0.756
Epirubicina	12 (15.2)	3 (3.8)	9 (11.4)	0.010	4 (5.1)	8 (10.1)	0.103
Idarubicina	3 (3.8)	0	3 (3.8)	1.00	0	3 (3.8)	1.00
Otra	3 (3.8)	0	3 (3.8)	1.00	0	3 (3.8)	1.00
Mitoxantrona	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1.00	0	1 (1.3)	1.00
Tipo de tumor, n (%)							
Leucemia Linfoblástica Aguda	26 (32.9)	0	26 (32.9)	0.297	2 (2.5)	24 (30.4)	0.202
Hepatoblastoma	9 (11.4)	1 (1.3)	8 (10.1)	0.390	1 (1.3)	8 (10.1)	1.00
Linfoma No-Hodgkin	9 (11.4)	2 (2.5)	7 (8.9)	0.062	4 (5.1)	5 (6.3)	0.036
Osteosarcoma	7 (8.9)	0	7 (8.9)	1.00	1 (1.3)	6 (7.6)	1.00
Neuroblastoma	6 (7.6)	0	6 (7.6)	1.00	1 (1.3)	5 (6.3)	1.00
Leucemia Mieloblástica Aguda	5 (6.3)	0	5 (6.3)	1.00	0	5 (6.3)	0.584

Tumor de senos endodérmicos	4 (5.1)	0	4 (5.1)	1.00	1 (1.3)	3 (3.8)	0.520
Linfoma de Hodgkin	4 (5.1)	0	4 (5.1)	1.00	2 (2.5)	2 (2.5)	0.124
Otro	4 (5.1)	0	4 (5.1)	1.00	0	4 (5.1)	1.00
Tumor Germinal	2 (2.5)	0	2 (2.5)	1.00	0	2 (2.5)	1.00
Tumor de Wilms	3 (3.8)	1 (1.3)	2 (2.5)	0.146	1(1.3)	2 (2.5)	0.421
Radioterapia involucrando el corazón, n(%)	17 (21.5)	1 (1.3)	16 (20.3)	1.00	2 (2.5)	15 (19.0)	0.723
Uso de cardioprotector, n (%)	30 (38.0)	1 (1.3)	29 (36.7)	1.00	4 (5.1)	26 (32.9)	0.756
-Dexrazoxane-							
Seguimiento, días							
Mediana	880.0	20.5	883.0	0.049	47.0	882.0	0.186
Rango intercuartílico (25-75)	47.0-1559.0	10.0-42.3	121.0-1722.0		11.0-1276.0	175.0-1784.8	

NOTA: Para la edad, dosis y seguimiento, se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. Para el género, tipo de antraciclina, tipo de tumor, radioterapia que involucra el corazón y el uso de cardioprotector se utilizó la prueba exacta de Fisher o la prueba de Chi cuadrada (*). Los valores en negrita indican una diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) entre los grupos cardiotoxicidad versus no cardiotoxicidad, y los grupos de disminución clínicamente importante de la fracción de acortamiento (FA) versus sin disminución clínicamente importante de la FA.

Resultados genéticos

En este estudio, toda la población correspondió con la ancestría AMR (*admixed Americans*), es decir corresponden a la superpoblación compuesta por las siguientes poblaciones en el conjunto de datos de 1000 genomas: Los Ángeles de EUA, puertorriqueños de Puerto Rico, colombianos de Medellín Colombia, y peruanos de Lima, Perú. Los resultados de análisis de componente principal (PCA) con las direcciones y patrones de cada uno de los datos de nuestra población de estudio, se pueden ver en el conjunto **Gráfico 1**.

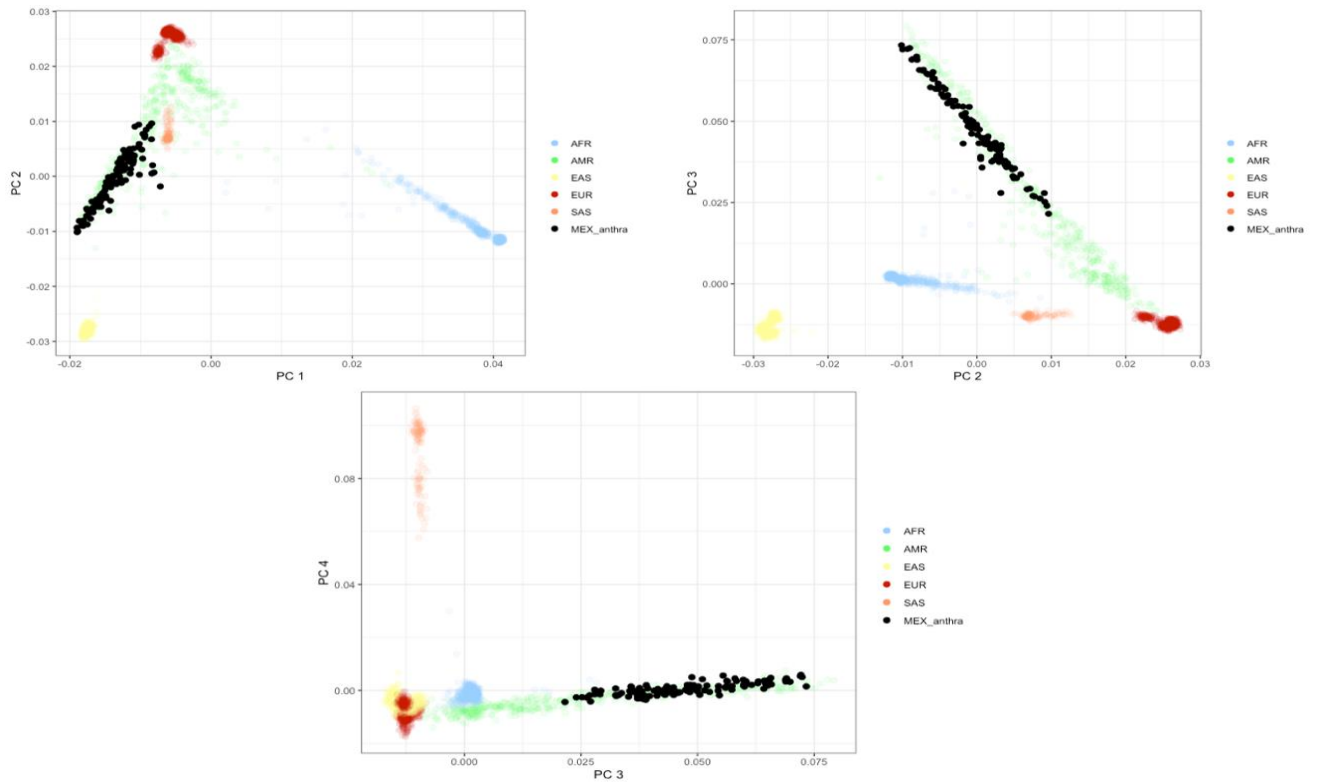


Gráfico 1. Análisis de componente principal (PCA) de la población incluida en el estudio. Los puntos en color negro representan a nuestra población de estudio, misma que se traslapa con población AMR (*admixed Americans*), en todas las direcciones de los gráficos de PCA, confirmando que la población de estudio pertenece a la superpoblación AMR. AFR: africanos (puntos azules); AMR: *admixed Americans* (puntos verdes); EAS: asiáticos orientales (puntos amarillos); EUR: europeos (puntos rojos); SAS: asiáticos del sur (puntos salmón).

Las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos *SLC28A3* rs7853758, *UGT1A6* rs17863783 y *RARG* rs2229774 de toda la población, entre los grupos de cardiotoxicidad y los grupos de disminución clínicamente importante de la FA se muestran en la **Tabla 5**. Las frecuencias genotípicas de la población cumplieron con el principio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$). La variante protectora *SLC28A3* rs7853758 (AG, AA) se identificó en 31 (39.2%) pacientes. La variante de riesgo *UGT1A6* rs17863783 (AC) se presentó en seis (7.6%). Sólo dos (2.5%) pacientes de la cohorte presentaron la variante de riesgo *RARG* rs2229774 (AG). En el caso de las variantes *RARG* rs2229774 y *UGT1A6* rs17863783, la población portaba genotipos heterocigotos.

Tabla 5. Frecuencias alélicas y genotípicas

	Población del estudio		Cardiotoxicidad (FA≤26%)		No cardiotoxicidad (FA≥30%)		Disminución clínicamente importante (FA≥10)		Sin disminución clínicamente importante (FA≤9)	
	N=79	Frecuencia	n=4	Frecuencia	n=75	Frecuencia	n=13	Frecuencia	n=66	Frecuencia
RARG rs2229774										
Genotipo	77	0.975	4	1	73	0.973	13	1	64	0.970
AG	2	0.025	0	0	2	0.027	0	0	2	0.030
Alelos										
G	156	0.987	8	1	148	0.987	26	1	130	0.985
A	2	0.013	0	0	2	0.013	0	0	2	0.015
Equilibrio Hardy-Weinberg X²=0.002 p=0.969										
SLC28A3 rs7853758										
Genotipo	48	0.608	0	0	48	0.640	3	0.231	45	0.682
AG	29	0.367	4	1	25	0.333	10	0.769	19	0.288
AA	2	0.025	0	0	2	0.027	0	0	2	0.030
Alelos										
G	125	0.791	4	0.5	121	0.807	16	0.615	109	0.826
A	33	0.209	4	0.5	29	0.193	10	0.385	23	0.174
Equilibrio Hardy-Weinberg X²=0.968 p=0.616										
UGT1A6 rs17863783										
Genotipo	73	0.924	4	1	69	0.920	13	1	60	0.909
AC	6	0.076	0	0	6	0.080	0	0	6	0.091
Alelos										
C	152	0.962	8	1	144	0.960	26	1	126	0.955
A	6	0.038	0	0	6	0.040	0	0	6	0.045
Equilibrio Hardy-Weinberg X²=0.009 p=0.924										

NOTA: FA; fracción de acortamiento.

Los dos pacientes que portaron la variante *RARG* rs2229774 tuvieron una dosis acumulada de antraciclina menor que 250 mg/m²; ambos de género masculino, con una edad al tratamiento de 9.6 y 5.3 años. Ninguno de los dos recibió radioterapia y sólo uno recibió cardioprotector. Uno de ellos también portaba la variante protectora *SLC28A3* rs7853758.

El rango de edad al tratamiento de los seis pacientes que portaron la variante de *UGT1A6* fue de 1.8 a 12.8 años. Cinco de estos seis pacientes tuvieron una dosis acumulada de antraciclina en un rango de 150 a 315 mg/m². Sólo un paciente tuvo una dosis mayor a 315 mg/m². Cuatro de estos seis pacientes eran de género femenino y ninguno recibió radioterapia o cardioprotector. Dos de estos pacientes también portaban la variante protectora *SLC28A3* rs7853758.

La variante protectora *SLC28A3* rs7853758 se observó en mayor proporción en los pacientes con disminución clínicamente importante de la FA (10/13 casos versus 21/66 controles, OR=7.14 [IC 95% (1.78-28.69)]), así como en los pacientes con CIA (4/4 casos versus 27/75 controles). La variante de riesgo *RARG* rs2229774 no se observó en los casos de CIA y tampoco en los pacientes con disminución clínicamente importante de la FA. Todos los casos de CIA portaban la variante protectora de *SLC28A3*. Por último, la variante de riesgo *UGT1A6* rs17863783 que portaban los seis pacientes en este estudio, no presentaron CIA y tampoco una disminución clínicamente importante de la FA.

Se evaluó la asociación entre *SLC28A3* rs7853758, *RARG* rs2229774, *UGT1A6* rs17863783 y la disminución clínicamente importante de la FA. Debido a que tuvimos un bajo número de casos de CIA y que pocos pacientes portaron las variantes de *RARG* y de *UGT1A6* sólo fue posible determinar la asociación entre la presencia de la variante de *SLC28A3* y la disminución clínicamente importante de la FA [Odds ratio OR=7.14, IC95%; 1.8-28.7; p=0.004]. Para las variantes de *RARG* y *UGT1A6* se estimó la asociación agregando 0.5 a las celdas de la tabla de contingencia. Ninguna de las dos variantes mostró una asociación significativa con la disminución clínicamente importante de la FA o con la CIA (**Tabla 6**).

Tabla 6. Asociación entre las variantes genéticas y la disminución clínicamente importante de FA / CIA

Característica	Disminución clínicamente importante de la FA ($\geq 10\%$)	Sin Disminución clínicamente importante de la FA ($\leq 9\%$)	<i>p</i>	Odds ratio
Portadores de <i>SLC28A3</i> rs7853758	10	21	0.004	OR=7.14 [IC 95% (1.78-28.69)]
No portadores	3	45		
Portadores de <i>UGT1A6</i> rs17863783	0	6	0.477	OR*=0.34 [IC 95% (0.02-6.50)]
No portadores	13	60		
Portadores de <i>RARG</i> rs2229774	0	2	0.977	OR*=0.96 [IC 95% (0.04-21.05)]
No portadores	13	64		
	CIA (FS $\leq 26\%$)	Controles (FS $\geq 30\%$)	<i>p</i>	Odds ratio
Portadores de <i>SLC28A3</i> rs7853758	4	27	0.067	OR*=15.87 [IC 95% (0.82-306.01)]
No portadores	0	48		
Portadores de <i>UGT1A6</i> rs17863783	0	6	0.911	OR*=1.19 [IC 95% (0.06-24.60)]
No portadores	4	69		
Portadores de <i>RARG</i> rs2229774	0	2	0.466	OR*=3.27 [IC 95% (0.14-78.72)]
No portadores	4	73		

Nota: Se utilizó la prueba exacta de Fisher para determinar la asociación entre las variantes genéticas y la disminución clínicamente importante de FA / CIA. *En las celdas con cero, se agregó 0.5 a todas las celdas para estimar el odds ratio. Los valores en negrita indican significancia estadística con $p < 0.05$. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. FA: Fracción de acortamiento. CIA: cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

Adicionalmente, encontramos que la dosis acumulada de antraciclina fue significativamente más alta en los pacientes que portaban la variante *SLC28A3* rs7853758 [200 mg/m² (RIQ; 165.0-308.4) versus 165 mg/m² (RIQ; 76.9-225.0); $p=0.039$] (**Tabla 7**).

Posteriormente, exploramos si el efecto de la variante *SLC28A3* rs7853758 estaba influenciado por el género, la edad, la dosis acumulada de antraciclina o el uso del dexrazoxano. En este análisis multivariado, ninguna de estas covariables mostró un efecto significativo en la disminución clínicamente importante de la FA, sólo la variante *SLC28A3* rs7853758 permaneció como significativa [Odds ratio OR=9.85, (IC95%; 2.15-45.15); $p=0.003$]. También evaluamos si este efecto se modificaba al excluir a los pacientes con epirubicina, pero nuevamente, ninguna de las covariables del modelo mostró un efecto significativo en la disminución clínicamente importante de la FA, sólo la variante *SLC28A3* [Odds ratio OR=6.83, (IC95%; 1.25-37.23); $p=0.026$] (**Tabla 8**).

Tabla 7. Diferencia de dosis acumulada de antraciclina entre los pacientes portadores de las variantes de *RARG*, *UGT1A6* y *SLC28A3*.

Característica	<i>RARG rs2229774</i>			<i>UGT1A6 rs17863783</i>			<i>SLC28A3 rs7853758</i>		
	GG	AG	<i>p</i>	CC	AC	<i>p</i>	GG	AG / AA	<i>p</i>
Dosis acumulada de antraciclina* (mg/m ²)	175.0 (120.0-285.0)	207.5 (165.0-250.0)	0.731	165.0 (109.6 to 272.7)	217.5 (172.5 to 409.6)	0.136	165.0 (76.9 to 225.0)	200 (165 to 308.4)	0.039

Nota: *En dosis equivalentes de doxorubicina. Valores presentados en mediana y rango intercuartílico. Se utilizó la prueba de U Mann Whitney. Los valores en negrita indican significancia estadística con $p < 0.05$.

Tabla 8. Modelo de regresión logística para la variante *SLC28A3* rs7853758 y la disminución clínicamente importante de FA

Pasos en el modelo	Variable	Todos los pacientes de la cohorte (N=79)		Sin los pacientes con epirubicina (N=67)	
		OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Paso 1	Edad	0.96 (0.83-1.11)	0.609	0.90 (0.73-1.11)	0.333
	Género	1.79 (0.52-6.13)	0.357	0.91 (0.22-3.77)	0.894
	Dosis acumulada de antraciclina	1.00 (0.99-1.01)	0.884	1.00 (0.99-1.01)	0.930
Paso 2	Edad	0.95 (0.82-1.10)	0.521	0.90 (0.73-1.12)	0.336
	Género	1.85 (0.54-6.39)	0.329	0.91 (0.22-3.80)	0.900
	Dosis acumulada de antraciclina	1.00 (0.99-1.00)	0.804	1.00 (0.99-1.01)	0.914
	Uso de dexrazoxano	0.61 (0.16-2.27)	0.458	0.93 (0.21-4.18)	0.928
Paso 3	Edad	0.93 (0.78-1.10)	0.370	0.88 (0.68-1.13)	0.304
	Género	1.81 (0.47-6.94)	0.385	0.88 (0.19-4.07)	0.870
	Dosis acumulada de antraciclina	1.00 (0.99-1.00)	0.697	0.99 (0.99-1.01)	0.641
	Uso de dexrazoxano	0.36 (0.08-1.64)	0.188	0.59 (0.11-3.18)	0.541
	<i>SLC28A3</i> rs7853758	9.85 (2.15-45.15)	0.003	6.83 (1.25-37.23)	0.026

Nota: OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza. FA: Fracción de acortamiento. Los valores en negrita indican significancia estadística con $p < 0.05$.

Discusión

En esta cohorte de pacientes pediátricos mexicanos, encontramos que sólo cuatro pacientes (5.1%) desarrolló CIA y 13 pacientes (16.5%) presentaron una disminución clínicamente importante de la FA. De acuerdo con la literatura, el desarrollo de la CIA depende de tanto de factores clínicos como genéticos. Los factores genéticos son particularmente importantes, especialmente si los pacientes son portadores de las variantes mayormente identificadas con la CIA. Entre las tres variantes que han demostrado tener mayor validez en la asociación con la CIA, la variante *SLC28A3* rs7853758 se encontró en el 39.2% de los pacientes y se presentó de manera más frecuente en los casos que en los controles (77.0% vs 31.8% considerando la disminución clínicamente importante de la FA).

Si nosotros consideramos la dosis acumulada de antraciclina en el análisis multivariado, observamos que no hay una clara asociación entre la dosis y la disminución clínicamente importante de la FA, lo cual no era lo esperado, de acuerdo con lo reportado en la literatura. Sin embargo, en este estudio hay dos influencias en esta relación con la dosis, las cuales consideramos que son el uso de dexrazoxano y el factor genético. El factor genético es particularmente relevante especialmente si existe la presencia de variantes que se han documentado como protectoras, como lo es la variante *SLC28A3* rs7853758 que podría estar influyendo en la farmacología de las antraciclinas y que, por tanto, pudo haber alterado la relación entre la dosis acumulada de antraciclina y la CIA. La variante *SLC28A3* rs7853758 se encontró en el 39.2% de los pacientes y se asoció como un factor de riesgo para la disminución clínicamente importante de la FA. Una hipótesis que podría contestar esta asociación está relacionada con las altas dosis que recibieron los portadores de esta variante. Específicamente, los pacientes que portaron la variante *SLC28A3* rs7853758 recibieron una dosis acumulada significativamente más alta que los no portadores. En un nivel más amplio, esto también lo podríamos relacionar con las altas dosis acumuladas de antraciclina en los casos. En general, la exposición a antraciclinas es más alta en los casos y se sabe que la dosis acumulada es el factor clínico más importante para la CIA. Por lo que, en este caso, la variante *SLC28A3* rs7853758 pudo haber protegido a estos pacientes de peores resultados. En nuestro modelo también observamos el efecto protector de dexrazoxano, pero este efecto no fue estadísticamente significativo [OR=0.36 (IC 95%, 0.08-1.64)].

La asociación de *SLC28A3* con la CIA ha sido estudiada ampliamente especialmente con el polimorfismo rs7853758 en donde el alelo menor tiene un efecto protector en los pacientes pediátricos.^{34 60} Se ha reportado un odds ratio OR 0.36 (IC95%, 0.22 a 0.60) en pacientes con esta variante.⁶⁰ *SLC28A3* puede transportar a las antraciclinas al interior de los cardiomiocitos. Los portadores del alelo menor de rs7853758 presentan una reducción en la expresión del mRNA para *SLC28A3* en monocitos ($p < 0.001$).⁸¹ Estudios previos han sugerido que el efecto de *SLC28A3* es específico para doxorubicina y daunorubicina. Tres de los cuatro pacientes que presentaron CIA tuvieron epirubicina como tratamiento, la cual es metabolizada de manera diferente a la doxorubicina y es ampliamente glucoronidada por UGT. Estos tres pacientes presentaron una disminución clínicamente importante de la FA. Al explorar el efecto de la dosis acumulada (excluyendo a los pacientes con epirubicina) en el análisis multivariado y la disminución clínicamente importante de la FA, las covariables se mantuvieron en la misma dirección mostrada en el primer modelo (con todos los pacientes) sugiriendo que la epirubicina no tuvo influencia en la asociación de la variante *SLC28A3* rs7853758 y la disminución clínicamente importante de la FA.

En esta población, un número menor de pacientes portaron las variantes de riesgo de *UGT1A6* y *RARG*. Ninguno de los pacientes compartió ambas variantes. La variante *UGT1A6* se ha asociado con la CIA con un odds ratio OR=4.30 (IC95%, 1.97 a 9.36).⁶⁰ El comportamiento cinético de la enzima UGT es alterado en la presencia de algunos polimorfismos. La familia de UDP glucuronosil-transferasa presenta diferencias en la población de Mexicanos-Mestizos, por ejemplo, las frecuencias alélicas de *UGT1A4*2* y *UGT1A4*1b* fueron más altas en españoles que en Mexicanos-Mestizos. En contraste, la frecuencia alélica de *UGT1A3*3* fue más alta en Mexicanos-Mestizos que en españoles.⁸² En el análisis de los seis pacientes que portaron la variante de riesgo de *UGT1A6*, observamos que no presentaron una disminución importante de la FA y tampoco desarrollaron CIA. Sólo uno de estos pacientes tuvo epirubicina como tratamiento. Epirubicina, a diferencia de la doxorubicina y la daunorubicina, es mayormente glucoronidada, por lo que la presencia de la variante de *UGT1A6* podría alterar su eliminación.

En la población mexicana evaluada, un número aún menor de pacientes podrían portar la variante de riesgo de *RARG*. Sólo dos pacientes portaron esta variante. Uno de ellos también portó la variante protectora de *SLC28A3*. La variante no sinónima rs2229774 de *RARG* ha

sido asociada fuertemente con CIA [odds ratio OR=4.7 (IC95%, 2.7-8.3)]. Se ha identificado que RARG se une al promotor de *Top2b* (que codifica para la Top2 β), reprimiendo su expresión. La variante altera la función de RARG de tal manera que se disminuye la represión de Top2b. Los portadores de la variante rs2229774 expresan niveles altos de Top2b, consistente con un aumento en la susceptibilidad a la CIA.⁸³

Este estudio tuvo la potencia estadística para evaluar la asociación de la variante de *SLC28A3* y la CIA (poder estadístico: 81.5%), la cual fue confirmada en los resultados aquí presentados. Sin embargo, este estudio no tuvo la potencia suficiente para explorar las asociaciones con *UGT1A6* y *RARG* (poder estadístico: 37.8% y 9.9%, respectivamente); pero a pesar de que no alcanzaron la significancia estadística, observamos algunas tendencias con estas variantes, especialmente con la dosis acumulada, la edad y el género, las cuales fueron mencionadas en el análisis individual de los datos.

Visscher *et al.* mencionan que se podría discriminar entre los individuos de bajo y alto riesgo para desarrollar CIA basándonos en la información genética de los pacientes en combinación con los factores clínicos de riesgo. Interesantemente, en este estudio encontramos que, a pesar de que los pacientes mexicanos se encuentran en un bajo riesgo de presentar CIA (basándonos en la información genética), 16.5% de los pacientes mostraron una disminución clínicamente importante de la FA a través del tiempo, a pesar de tener la variante protectora *SLC28A3*.

Existen pocos estudios de la CIA en pacientes pediátricos mexicanos y a pesar de ello, se ha logrado documentar que en nuestros niños existe una disminución de la función ventricular después de 12 meses de seguimiento,⁸⁴ y en algunos casos, la dosis y el género femenino son factores relevantes para casos fatales de CIA.⁸⁵ Este estudio muestra que existe una disminución clínicamente importante de la FA a través del tiempo. Esta disminución fue observada a pesar de que los pacientes tuvieran la variante protectora *SLC28A3*, por lo que, a pesar de tener cierta protección genética, la dosis acumulada probablemente está jugando un papel muy importante para la disminución de FA. A pesar de que esta población se podría considerar como de bajo riesgo de CIA, se requiere una evaluación y seguimiento cardiovascular mediante un monitoreo ecocardiográfico continuo a través del tiempo. Además, se recomienda abordar los factores de riesgo modificables,

como la actividad física, la hipertensión, diabetes, obesidad y factores sociales como el tabaquismo y el consumo de alcohol en los pacientes que estuvieron expuestos a antraciclinas, para contrarrestar la disminución de la FA.⁸⁶ Un paciente sobreviviente de cáncer nunca deja de ser paciente por lo que, es importante mencionar que los pacientes sobrevivientes de cáncer infantil en México necesitan ser monitoreados aun cuando llegaron a la edad adulta.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que demuestra la asociación de las tres variantes, ampliamente identificadas en el campo de la farmacogenómica, con CIA en pacientes pediátricos mexicanos. Se requieren más estudios farmacogenómicos en nuestra población, ya que la ontogenia podría modificar la relación entre el genotipo-fenotipo, incluyendo el perfil de los eventos adversos. Con este estudio, se puede predecir que un número pequeño de pacientes mexicanos podría tener las variantes de riesgo *RARG* y *UGT1A6* y que los portadores de *SLC28A3* estarán en un bajo riesgo de CIA. Este hallazgo podría explicar por qué los casos de CIA en esta cohorte de pacientes mexicanos son pocos en comparación con otras poblaciones y, aun así, no podemos excluir el monitoreo de los factores clínicos. Sin embargo, se necesitarán estudios en el futuro para validar estos hallazgos y evaluar el impacto clínico de incluir la información genética en la práctica clínica.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran principalmente que no se pudo seguir a los pacientes a largo plazo y que se dependió de la calidad de información del expediente clínico para los datos demográficos y clínicos. Tuvimos siempre la intención de representar adecuadamente a la población de estudio, sin embargo, se tuvo dificultad para completar la muestra bajo el procedimiento planteado, principalmente para tener suficientes casos definidos como $FA \leq 26\%$, que, contrario a lo reportado en otras poblaciones, fueron pocos en ambos hospitales.

Conclusiones

En esta cohorte, 39.2% de los pacientes mexicanos tuvieron la variante protectora *SLC28A3* y, de manera general, tendrían menor riesgo de CIA que los pacientes que no presentaron esta variante. Un pequeño número de los pacientes evaluados tuvieron la variante de riesgo de *UGT1A6*, y aún menos pacientes presentaron la variante de riesgo de *RARG*. A pesar del bajo riesgo de CIA derivado de los hallazgos genéticos, encontramos una disminución clínicamente importante de la FA a través del tiempo, por lo que se recomienda el monitoreo constante de estos pacientes.

Perspectivas

Es necesario realizar el seguimiento de los pacientes pediátricos expuestos a las antraciclinas, a través de una clínica de sobrevivientes de cáncer (en donde se les siga sin importar si ya cumplieron la mayoría de edad) y validar los hallazgos aquí presentados a través de estudios de réplica, así como explorar otras posibles variantes asociadas con la CIA.

Sabemos que los estudios farmacogenómicos no son de bajo costo, por lo que continuaremos con las colaboraciones interinstitucionales e internacionales ya que esto nos permitirá tener mayor factibilidad para realizar investigaciones de esta índole, con resultados novedosos aplicativos a la práctica clínica, amortiguando el financiamiento institucional y proporcionando una integración multidisciplinar de conocimiento, al estar en contacto con investigadores de diferentes áreas del conocimiento (Genómica, Farmacovigilancia, Oncología, Cardiología, Estadística, Epidemiología, Farmacología, entre otros).

Agradecimientos

Agradezco a todos los pacientes y familiares que participaron en este estudio. También agradezco el apoyo de todos los integrantes del grupo colaborador para realizar este proyecto, así como el apoyo brindando por la *Canadian Pharmacogenomic Network for Drug Safety Consortium* para la realización del análisis genómico. Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente al programa de Maestría y Doctorado en Ciencias de la Salud el haber permitido el desarrollo de este proyecto. Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo proporcionado (CVU:514061).

Publicaciones relacionadas con el tema

- ✓ **Vargas-Neri JL**, Carleton B, Ross CJ, Medeiros M, Castañeda-Hernández G, Clark P. Pharmacogenomic study of anthracycline-induced cardiotoxicity in Mexican pediatric patients. *Pharmacogenomics*. 2022 Feb 11. doi: 10.2217/pgs-2021-0144. Epub ahead of print. PMID: 35147047.

- ✓ **Vargas Neri JL, Carleton B. Vargas Neri JL**, Castelán Martínez OD, Castañeda Hernández G, Rodríguez Islas F, Palomo Colli MA, Rivas Ruíz R, et al. **Adverse Drug Reactions Associated with Anthracycline-based Chemotherapy in Mexican Cancer Pediatric Patients: Cohort Study**. *Lat Am J Clin Sci Med Technol*. 2020 Feb; 2: 9-17. <https://doi.org/10.34141/LJCS7480598>

- ✓ **Vargas-Neri JL**, Castelán-Martínez OD, Estrada-Loza MJ, Betanzos-Cabrera Y, Rivas-Ruiz R. **Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas: Reporte de casos fatales**. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(3):404-8. PMID: 27100990

- ✓ **Vargas-Neri JL**, Rivas-Ruiz R, Castelan-Martinez OD, Castaneda-Hernandez G, Clark P, Palomo-Colli MA, Estrada-Loza MDJ, Balderrabano-Saucedo NA. **Active Pharmacovigilance to Determine the Incidence and Severity of Adverse Reactions Associated with Anthracyclines-Based Chemotherapy in Cancer Paediatric Patients**. Resumen presentado en 15th ISoP Annual Meeting “Cubism in Pharmacovigilance”. *Drug Safety*. 2015. 38, 10: 935-1048. DOI 10.1007/s40264-015-0346-0

Publicaciones no relacionadas con el tema y otras colaboraciones

- ✓ **Vargas Neri, J. L.** , Bernal Salazar, M. ., Rodríguez, Y. ., Aceves González, C., Caro Rojas, A., Jarpa Cuadra, S. ., Papale, R. M. ., Torrero, M. A. ., Pérez-Vázquez, P., Carneiro Capucho, H. ., & Flores Villatoro, A. L. . (2021). **Panorama de los errores de medicación en Latinoamérica: Oportunidades para la ergonomía/factores humanos.** Ergonomía, Investigación y Desarrollo, 3(2), 94-109. Recuperado a partir de http://revistasacademicas.udec.cl/index.php/Ergonomia_Investigacion/article/view/5214. <https://doi.org/10.29393/EID3-17PEJA110017>

- ✓ Clark P, Carlos Rivera F, Méndez Sánchez L, Mendoza Gutiérrez CF, **Vargas Neri JL**, Carrillo Vázquez SM, Xibillé Friedmann DX, Alvarado Ceballos A, Aguilera Zepeda JM, Mercado Cárdenas V, Ávila Armengol H. **Severe osteoporosis: Principles for pharmacological therapy in Mexico.** Reumatol Clin. 2021 Feb;17(2):97-105. doi: 10.1016/j.reuma.2019.04.001

- ✓ Castelán-Martínez OD, Rodríguez-Islas F, **Vargas-Neri JL**, Palomo-Colli MA, López-Aguilar E, Clark P, Castañeda-Hernández G, Rivas-Ruiz R. **Risk Factors for Febrile Neutropenia in Children With Solid Tumors Treated With Cisplatin-based Chemotherapy.** J Pediatr Hematol Oncol. 2016 Apr;38(3):191-6. doi: 10.1097/MPH.0000000000000515.

Cursos tomados

- ✓ Curso. Metodologías en Lean Six Sigma en la Salud. Certificado por Quality Resources International. [del 13 al 14 de noviembre de 2017]
- ✓ Curso. Comités de Bioética. Certificado por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. 24 h de duración [del 17 de enero al 7 de marzo de 2017]

Actividades de difusión científica

- ✓ 58 presentaciones a la fecha, a través de conferencias en diversos foros, tanto nacionales como internacionales.
- ✓ Editora del Libro de Texto de Servicios Farmacéuticos del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, México, 2022.

Colaboración con Sociedades y Asociaciones

- ✓ Miembro del Comité Ejecutivo del Capítulo Latinoamericano de la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (ISoP) [2019- a la fecha].
- ✓ Miembro de la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia A.C. [2016 a la fecha].
- ✓ Miembro del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México, A.C. [2017 a la fecha].
- ✓ Miembro fundador de la Red Latinoamericana de Ergonomía y Factores Humanos en Sistemas de Salud (relaesa). [2020 a la fecha].

Formación de recursos humanos

- ✓ Profesora de la asignatura de farmacovigilancia en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México desde 2016 a la fecha.

Tesis dirigidas

- ✓ Impacto de las intervenciones farmacéuticas en un programa de optimización de uso de antimicrobianos/ antimicrobial stewardship program en hospitales

pediátricos: revisión sistemática de la literatura / 2021. Tesis mancomunada por la QFB Alexia Guadalupe Pontifes Sandoval y la QFB Zaira Vargas Hernández.

- ✓ Implementación de estrategias para el control de los medicamentos estupefacientes y psicotrópicos en una farmacia hospitalaria, de acuerdo a la legislación aplicable vigente / 2021. Tesis realizada por la QFB Verenice Gómez Ramírez.

- ✓ Implementación de actividades estratégicas de farmacovigilancia para prevenir riesgos asociados a quimioterapéuticos / 2021. Tesis realizada por la QFB Florencia Stephania González Vara.

- ✓ Estrategias para la obtención de incidentes adversos de acuerdo a la NOM-240-SSA1-2012, de dos rellenos dérmicos de ácido hialurónico doblemente reticulados con y sin dextrámeros. Trabajo escrito vía educación continua. Presentada por la QFB Rocío Citlalli Amores Macías. [19 de marzo de 2020]

- ✓ Errores de medicación en las diferentes etapas: prescripción, transcripción, dispensación, preparación y administración a nivel hospitalario. Trabajo monográfico de actualización. Presentada por la QFB Dalia Isamar Luvia de la Cruz [13 de marzo de 2020]

- ✓ Evaluación del uso de antibióticos y su impacto en el desenlace clínico del paciente hospitalizado. Presentada por el QFB Víctor Arturo Cordero Quirós. [14 de febrero de 2020]

- ✓ Efectividad de antibióticos en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial: revisión sistemática de la literatura. Presentada por la BQD Frida Zulema Hernández Tapia. [12 de febrero de 2020]

- ✓ Reacciones adversas a mediano y largo plazo en pacientes pediátricos sobrevivientes de cáncer: estudio de farmacovigilancia activa. Presentada por la BQD Vanessa Karina Martínez Lara. [05 de noviembre de 2019]

- ✓ Implementación de Tecnovigilancia en un Hospital Privado. Presentada por el QFB Juan Alberto Barragán Martínez [28 de noviembre de 2018]

- ✓ Implementación de un sistema de calidad en el proceso de dispensación de medicamentos en una farmacia hospitalaria del sector privado para garantizar la seguridad del paciente. Presentada por la QFB Nancy Jaqueline Villar Ordoñez [agosto de 2018]

- ✓ Estrategias para detectar eventos adversos asociados a la medicación en pacientes hospitalizados. Presentada por la QFB Gabriela Gutiérrez Soto [junio de 2018]

- ✓ Plan de manejo de riesgos para los sometimientos iniciales de protocolos de investigación clínica. Presentada por la QFB Naxhielli Gutierrez Acevedo [30 de abril de 2018]

- ✓ Manejo de la medicación en pacientes geriátricos hospitalizados: Estudio de Farmacovigilancia Activa. Presentada por la QFB Karla Michel Gómez Peredo [26 de noviembre de 2017]

Búsqueda de fondos

- ✓ Premio de investigación clínica del Instituto Científico Pfizer por el proyecto “Estudio farmacogenómico para determinar las variantes genéticas implicadas en la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes pediátricos [2016]
- ✓ Ganador de la subvención competitiva anunciada por la *International Society for Infectious Diseases* y *Pfizer Independent Global Medical grants* para financiar el programa de mejora “Implementing the Antimicrobial Stewardship Program at the Hospital Infantil de México Federico Gómez”. [2019]

Colaboraciones nacionales e internacionales

Se conformó un grupo de trabajo multidisciplinario en farmacogenómica de la CIA en pacientes pediátricos, integrado por: Norma Balderrábano-Saucedo, PhD (Departamento de Cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez); Miguel Angel Palomo-Colli, Dr., MCs. (Departamento de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez); Daniel Osvaldo Castelán-Martínez, PhD (Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México); María de Jesús Estrada, Dra (Departamento de Cardiología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social); Enrique López-Aguilar, Dr. (Departamento de Oncología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social); Rodolfo Rivas-Ruiz, Dr., PhD (Coordinación en adiestramiento e investigación clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social), Bruce Carleton, Dr, PhD (University of British Columbia), Colin J Ross, PharmD, PhD (University of British Columbia y el Children’s Hospital de British Columbia), Gilberto Castañeda Hernández, PhD (Departamento de Farmacología del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN), Mara Medeiros Domingo, MD PhD (Unidad de investigación y diagnóstico en Nefrología y metabolismo óseo y mineral del Hospital Infantil de México Federico Gómez); Patricia Clark, MD PhD (Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez).

Referencias

1. National Cancer Institute. Childhood Cancer Survivor Study: An Overview [Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/ccss> accedido en Octubre 20, 2020.
2. Howlader N NA, Krapcho M, Miller D, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017 National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/; [accedido en Octubre 20, 2020.
3. Dirección General de Epidemiología. Cáncer en la infancia y la adolescencia. Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes. www.censia.salud.gob.mx: Secretaría de Salud, Programa Sectorial de Salud 2013-2018, 2014.
4. Pan American Health Organization. Meeting of the pediatric cancer working group. 2017. www.paho.org [Accedido en Octubre 25, 2020].
5. Organización Mundial de la Salud. El cáncer infantil <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>: Organización Mundial de la Salud; 2018 [accedido en Octubre 21, 2020.
6. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Cáncer Infantil en México <https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-1309562019> [accedido en Octubre 20, 2020.
7. Armenian SH, Robison LL. Childhood cancer survivorship: an update on evolving paradigms for understanding pathogenesis and screening for therapy-related late effects. *Current opinion in pediatrics* 2013;25(1):16-22. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835b0b6a
8. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *The New England journal of medicine* 2006;355(15):1572-82. doi: 10.1056/NEJMsa060185
9. Philip A. Pizo DGP. General principles of chemotherapy. In: Lippincot Williams & Wilkins aWKb, ed. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia, USA2011:279-355.
10. Leventhal BG WR. *Research methods in clinical oncology*. New York: Raven Press 1988.

11. Berg SL, Grisell DL, DeLaney TF, et al. Principles of treatment of pediatric solid tumors. *Pediatric clinics of North America* 1991;38(2):249-67. doi: 10.1016/s0031-3955(16)38077-4
12. Henderson EH SR. Evidence that drugs in multiple combinations have materially advanced the treatment of human malignancies. *Cancer Research* 1969;29:2272-80.
13. Muggia FM, Green MD. New anthracycline antitumor antibiotics. *Critical reviews in oncology/hematology* 1991;11(1):43-64. doi: 10.1016/1040-8428(91)90017-7
14. Westendorf J, Groth G, Steinheider G, et al. Formation of DNA-adducts and induction of DNA-crosslinks and chromosomal aberrations by the new potent anthracycline antitumor antibiotics: morpholinodaunomycin, cyanomorpholinodaunomycin and cyanomorpholinoadriamycin. *Cell biology and toxicology* 1985;1(2):87-101. doi: 10.1007/bf00717794
15. Menna P, Recalcati S, Cairo G, et al. An introduction to the metabolic determinants of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovascular toxicology* 2007;7(2):80-5. doi: 10.1007/s12012-007-0011-7
16. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, et al. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science* 1984;226(4673):466-8. doi: 10.1126/science.6093249
17. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *The Journal of clinical investigation* 2014;124(2):617-30. doi: 10.1172/jci72931
18. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature medicine* 2012;18(11):1639-42. doi: 10.1038/nm.2919
19. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Research* 2007;67(18):8839-46. doi: 10.1158/0008-5472.can-07-1649

20. Ackland SP, Ratain MJ, Vogelzang NJ, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of long-term continuous-infusion doxorubicin. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1989;45(4):340-7. doi: 10.1038/clpt.1989.39
21. Synold TW, Doroshow JH. Anthracycline dose intensity: clinical pharmacology and pharmacokinetics of high-dose doxorubicin administered as a 96-hour continuous intravenous infusion. *The Journal of infusional chemotherapy* 1996;6(2):69-73.
22. Speth PA, van Hoesel QG, Haanen C. Clinical pharmacokinetics of doxorubicin. *Clinical pharmacokinetics* 1988;15(1):15-31. doi: 10.2165/00003088-198815010-00002
23. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological reviews* 2004;56(2):185-229. doi: 10.1124/pr.56.2.6
24. Heibein AD, Guo B, Sprowl JA, et al. Role of aldo-keto reductases and other doxorubicin pharmacokinetic genes in doxorubicin resistance, DNA binding, and subcellular localization. *BMC cancer* 2012;12:381. doi: 10.1186/1471-2407-12-381
25. Jez JM, Bennett MJ, Schlegel BP, et al. Comparative anatomy of the aldo-keto reductase superfamily. *The Biochemical journal* 1997;326 (Pt 3):625-36. doi: 10.1042/bj3260625
26. Edwardson DW, Narendrula R, Chewchuk S, et al. Role of Drug Metabolism in the Cytotoxicity and Clinical Efficacy of Anthracyclines. *Current drug metabolism* 2015;16(6):412-26. doi: 10.2174/1389200216888150915112039
27. Plosker GL, Faulds D. Epirubicin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in cancer chemotherapy. *Drugs* 1993;45(5):788-856. doi: 10.2165/00003495-199345050-00011
28. Douedi S, Carson MP. Anthracycline Medications (Doxorubicin) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551633/2021> [accedido en Julio 25, 2021]
29. McGowan JV, Chung R, Maulik A, et al. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovascular drugs and therapy* 2017;31(1):63-75. doi: 10.1007/s10557-016-6711-0

30. Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. *Advances in experimental medicine and biology* 2020;1257:181-92. doi: 10.1007/978-3-030-43032-0_15
31. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of internal medicine* 1979;91(5):710-7. doi: 10.7326/0003-4819-91-5-710
32. Hequet O, Le QH, Moullet I, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22(10):1864-71. doi: 10.1200/jco.2004.06.033
33. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3. 2006 https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm: National Cancer Institute; [accedido en Diciembre, 2020]
34. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, et al. Pharmacogenomic prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Journal of clinical oncology* 2012;30(13):1422-8. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3467
35. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Critical reviews in oncology/hematology* 1998;27(1):53-68. doi: 10.1016/s1040-8428(97)10007-5
36. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2007;8(8):1039-58. doi: 10.1517/14656566.8.8.1039
37. Singal PK, Deally CM, Weinberg LE. Subcellular effects of adriamycin in the heart: a concise review. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1987;19(8):817-28. doi: 10.1016/s0022-2828(87)80392-9
38. Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, et al. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nature genetics* 2015;47(9):1079-84. doi: 10.1038/ng.3374

39. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, et al. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2002;13(6):819-29. doi: 10.1093/annonc/mdf167
40. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *The New England journal of medicine* 1991;324(12):808-15. doi: 10.1056/nejm199103213241205
41. Leger K, Slone T, Lemler M, et al. Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy. *Pediatric blood & cancer* 2015;62(1):123-7. doi: 10.1002/pbc.25206
42. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology* 2005;23(12):2629-36. doi: 10.1200/JCO.2005.12.121
43. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *British Medical Journal* 2009;339:b4606. doi: 10.1136/bmj.b4606
44. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2016;37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
45. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008;94(4):525-33. doi: 10.1136/hrt.2007.136093
46. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, et al. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *European journal of cancer* 2006;42(18):3191-8. doi: 10.1016/j.ejca.2006.08.005
47. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, et al. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience.

Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 1997;15(4):1544-52. doi: 10.1200/jco.1997.15.4.1544

48. Rassekh SR, Ross CJ, Carleton BC, et al. Cancer pharmacogenomics in children: research initiatives and progress to date. *Paediatric drugs* 2013;15(2):71-81. doi: 10.1007/s40272-013-0021-9

49. Zhang G, Zhang Y, Ling Y, et al. Web resources for pharmacogenomics. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2015;13(1):51-54. doi: 10.1016/j.gpb.2015.01.002

50. Elzagallaai AA, Carleton BC, Rieder MJ. Pharmacogenomics in Pediatric Oncology: Mitigating Adverse Drug Reactions While Preserving Efficacy. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2021;61:679-99. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-031320-104151

51. Alwi ZB. The Use of SNPs in Pharmacogenomics Studies. *The Malaysian journal of medical sciences* 2005;12(2):4-12.

52. Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proceedings of the national academy of sciences of the USA* 2009;106(21):8611-6. doi: 10.1073/pnas.0903045106

53. Ortega VE, Meyers DA. Pharmacogenetics: implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2014;133(1):16-26. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.040

54. Fernandes MR, Rodrigues JCG. Genetic Diversity of Drug-Related Genes in Native Americans of the Brazilian Amazon. *Pharmacogenomics and personalized medicine* 2021;14:117-33. doi: 10.2147/pgpm.s274741

55. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernandez-Lopez JC, et al. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science* 2014;344(6189):1280-5. doi: 10.1126/science.1251688

56. Megias-Vericat JE, Martinez-Cuadron D, Herrero MJ, et al. Pharmacogenetics of Metabolic Genes of Anthracyclines in Acute Myeloid Leukemia. *Current drug metabolism* 2018;19(1):55-74. doi: 10.2174/1389200218666171101124931

57. Sági JC, Kutszegi N, Kelemen A, et al. Pharmacogenetics of anthracyclines. *Pharmacogenomics* 2016;17(9):1075-87. doi: 10.2217/pgs-2016-0036
58. Tripaydonis A, Conyers R, Elliott DA. Pediatric Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Mechanisms, Pharmacogenomics, and Pluripotent Stem-Cell Modeling. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2019;105(3):614-24. doi: 10.1002/cpt.1311
59. Bhatia S. Genetics of Anthracycline Cardiomyopathy in Cancer Survivors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC Cardio-Oncology* 2020;2(4):539-52. doi: 10.1016/j.jaccao.2020.09.006
60. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, et al. Validation of variants in SLC28A3 and UGT1A6 as genetic markers predictive of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pediatric blood & cancer* 2013;60(8):1375-81. doi: 10.1002/pbc.24505
61. Semsei AF, Erdelyi DJ, Ungvari I, et al. ABCC1 polymorphisms in anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cell biology international* 2012;36(1):79-86. doi: 10.1042/cbi20110264
62. Blanco JG, Leisenring WM, Gonzalez-Covarrubias VM, et al. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer* 2008;112(12):2789-95. doi: 10.1002/cncr.23534
63. Blanco JG, Sun CL, Landier W, et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes--a report from the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology* 2012;30(13):1415-21. doi: 10.1200/JCO.2011.34.8987
64. Visscher H, Rassekh SR, Sandor GS, et al. Genetic variants in SLC22A17 and SLC22A7 are associated with anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pharmacogenomics* 2015;16(10):1065-76. doi: 10.2217/pgs.15.61
65. Rajić V, Aplenc R, Debeljak M, et al. Influence of the polymorphism in candidate genes on late cardiac damage in patients treated due to acute leukemia in childhood. *Leukemia & lymphoma* 2009;50(10):1693-8. doi: 10.1080/10428190903177212

66. Volkan-Salanci B, Aksoy H, Kiratli P, et al. The relationship between changes in functional cardiac parameters following anthracycline therapy and carbonyl reductase 3 and glutathione S transferase Pi polymorphisms. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)* 2012;24(5):285-91. doi: 10.1179/1973947812y.0000000037
67. Windsor RE, Strauss SJ, Kallis C, et al. Germline genetic polymorphisms may influence chemotherapy response and disease outcome in osteosarcoma: a pilot study. *Cancer* 2012;118(7):1856-67. doi: 10.1002/cncr.26472
68. Wang X, Liu W, Sun CL, et al. Hyaluronan synthase 3 variant and anthracycline-related cardiomyopathy: a report from the children's oncology group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014;32(7):647-53. doi: 10.1200/jco.2013.50.3557
69. Sachidanandam K, Gayle AA, Robins HI, et al. Unexpected doxorubicin-mediated cardiotoxicity in sisters: possible role of polymorphisms in histamine n-methyl transferase. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 2013;19(3):269-72. doi: 10.1177/1078155212461022
70. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer* 2013;119(19):3555-62. doi: 10.1002/cncr.28256
71. Krajinovic M, Elbared J, Drouin S, et al. Polymorphisms of ABCC5 and NOS3 genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *The pharmacogenomics journal* 2016;16(6):530-35. doi: 10.1038/tpj.2015.63
72. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005;112(24):3754-62. doi: 10.1161/circulationaha.105.576850
73. Aminkeng F, Ross CJ, Rassekh SR, et al. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *British journal of clinical pharmacology* 2016;82(3):683-95. doi: 10.1111/bcp.13008

74. Ruiz-Pinto S, Pita G, Patiño-García A, et al. Exome array analysis identifies GPR35 as a novel susceptibility gene for anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Pharmacogenetics and genomics* 2017;27(12):445-53. doi: 10.1097/fpc.0000000000000309
75. Hildebrandt MAT, Reyes M, Wu X, et al. Hypertension Susceptibility Loci are Associated with Anthracycline-related Cardiotoxicity in Long-term Childhood Cancer Survivors. *Scientific reports* 2017;7(1):9698. doi: 10.1038/s41598-017-09517-2
76. Wang X, Sun CL, Quiñones-Lombraña A, et al. CELF4 Variant and Anthracycline-Related Cardiomyopathy: A Children's Oncology Group Genome-Wide Association Study. *Journal of clinical oncology* 2016;34(8):863-70. doi: 10.1200/jco.2015.63.4550
77. Gándara-Mireles JA, Lares-Asseff I, Reyes Espinoza EA, et al. Association of genetic polymorphisms NCF4 rs1883112, CBR3 rs1056892, and ABCC1 rs3743527 with the cardiotoxic effects of doxorubicin in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenetics and genomics* 2021;31(5):108-15. doi: 10.1097/fpc.0000000000000428
78. Lopez-Cortes A, Guerrero S, Redal MA, et al. State of Art of Cancer Pharmacogenomics in Latin American Populations. *International journal of molecular sciences* 2017;18(6) doi: 10.3390/ijms18060639
79. QUANTO 1.1: A computer program for power and sample size calculations for genetic-epidemiology studies. [program]. <http://hydra.usc.edu/gxe>, 2006.
80. Caspi O, Aronson D. Surviving Cancer without a Broken Heart. *Rambam Maimonides medical journal* 2019;10(2) doi: 10.5041/rmmj.10366
81. Linschoten M, Teske AJ, Cramer MJ, et al. Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: A Systematic Review of Genetic Variants Modulating Individual Risk. *Circulation Genomic and precision medicine* 2018;11(1):e001753. doi: 10.1161/circgen.117.001753
82. López M, Dorado P, Ortega A, et al. Interethnic differences in UGT1A4 genetic polymorphisms between Mexican Mestizo and Spanish populations. *Molecular biology reports* 2013;40(4):3187-92. doi: 10.1007/s11033-012-2393-2
83. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature medicine* 2012;18(11):1639-42. doi: 10.1038/nm.2919

84. Rivas-Ruiz R, Ureña-Wong K, Castelán-Martínez OD, et al. Predictors of anthracycline-induced cardiotoxicity in a retro-prospective cohort of children surviving cancer. *Gaceta médica de Mexico* 2020;156(3):217-23. doi: 10.24875/gmm.m20000389
85. Vargas-Neri JL, Castelan-Martinez OD, de Jesus Estrada-Loza M, et al. [Anthracycline-induced cardiotoxicity: report of fatal cases]. *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2016;54(3):404-8.
86. Hutchins KK, Siddeek H, Franco VI, et al. Prevention of cardiotoxicity among survivors of childhood cancer. *British journal of clinical pharmacology* 2017;83(3):455-65. doi: 10.1111/bcp.13120
87. Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *The New England journal of medicine*. 2013 Mar 21;368(12):1154-6. doi: 10.1056/NEJMcibr1214975.