

Mecanismos de cardiotoxicidad de la quimioterapia

Mechanisms of cardiotoxicity induced by chemotherapy

Rocío Cárdenas Cardós

▷ RESUMEN

La supervivencia en los niños con cáncer ha mejorado en los últimos años debido al alto conocimiento de la biología tumoral del cáncer infantil, así como el aumento de medidas de soporte para disminuir los efectos secundarios ocasionados por el tratamiento oncológico. La cardiotoxicidad es uno de los efectos secundarios graves; afortunadamente la frecuencia con que se presenta en niños es baja.

Las antraciclinas son un grupo de agentes anti-neoplásicos que se utilizan en muchos protocolos de tratamiento en cáncer infantil. La cardiotoxicidad que se presenta en niños generalmente es tardía, aunque los mecanismos desencadenantes no son bien conocidos, se cree que es ocasionada por la liberación de radicales libres de oxígeno y peróxidos que dañan la fibra cardíaca. La cardiotoxicidad puede evitarse si se conocen los factores de riesgo que pueden ocasionarla como radioterapia mediastinal, utilización de otros fármacos cardiotóxicos (ciclofosfamida), edad, forma de administración, entre otros. El objetivo de este capítulo es determinar los mecanismos de cardiotoxicidad derivados de la quimioterapia y los factores de riesgo que la incrementan.

Palabras clave: cardiotoxicidad, antraciclinas, mecanismos, cáncer, México.

▷ SUMMARY

The survival in children with cancer has improved in the last decades due to better knowledge of tumoral biology and support measures in pediatric cancer to decrease the side effects caused by cancer treatment.

Cardiotoxicity is one of the most serious side effects: fortunately, its incidence in children is low.

The anthracyclines are a group of antineoplastic agents used in the majority of oncology treatments in pediatric cancer. There are several types of cardiotoxicity: acute, chronic and subclinical, the most important in children is the chronic form, although the mechanisms of this sequel is not well known, the most acceptable is for the release of oxygen free radicals in the cardiac muscle.

Cardiotoxicity can be decreased if known risk factors that may cause it such as the cumulate dose, mediastinal radiation therapy, another cardiotoxic drugs like cyclophosphamide, are regulated. The purpose of this chapter is to identify the principal mechanisms of cardiotoxicity related by the use of anthracyclines, beside the risk factors for cardiotoxicity.

Key words: cardiotoxicity, anthracyclines, mechanisms, cancer, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

Generalidades y epidemiología de la cardiotoxicidad en niños

Los padecimientos neoplásicos representan en la actualidad, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el paciente pediátrico; aproximadamente 10% de las muertes en este grupo de edad están relacionadas con cáncer. En los últimos 40 años, el gran avance y desarrollo del tratamiento del cáncer en sus áreas básicas, como quimioterapia, radioterapia y cirugía, ha mejorado la supervivencia mayor a cinco años de 30% a 70%;^{1,2-4} sin embargo, en pacientes con supervivencia a largo plazo menor de cinco años, la mortalidad es casi 11 veces mayor a la esperada.^{5,6} El riesgo de mortalidad relacionada con eventos cardiacos es ocho veces mayor para supervivientes a largo plazo que para la población normal.^{6,7} Una de las principales preocupaciones en el terreno del cáncer infantil es la prevención y disminución de la toxicidad producida por la quimioterapia; debe considerarse como prioridad en el diseño de terapias antineoplásicas.

Las antraciclinas representan uno de los fármacos más utilizados en los distintos esquemas de quimioterapia para el tratamiento del cáncer en niños. Su eficacia está comprobada en diversidad de tumores en niños y adultos; sin embargo, las reacciones adversas más importantes y graves es la cardiotoxicidad, que puede manifestarse de 0% a 16%.⁸ Esta gran variabilidad puede deberse a diferencias en estudios de población, protocolos de tratamiento y duración del seguimiento. El riesgo de cardiotoxicidad con una dosis acumulada de 300 mg/m² se ha estimado, aproximadamente, en 5% y puede presentarse hasta 15 años después del tratamiento.⁸ La cardiotoxicidad subclínica se encuentra en un rango de 0% a 57%. Esta gran variación puede explicarse por las diferencias existentes en las definiciones entre cardiotoxicidad subclínica y los efectos de la dosis utilizada de antraciclinas.⁹

A partir de su introducción, desde 1960-1970, las antraciclinas se han asociado con cardiomiopatía. Los primeros reportes incluyeron casos aislados de insuficiencia cardiaca inexplicable en pacientes tratados con daunorrubicina y doxorubicina. Posteriormente, se observó incremento exponencial en la incidencia de insuficiencia cardiaca con el aumento de la dosis acumulada.^{5,6,10,11}

▷ TIPOS DE CARDIOTOXICIDAD EN NIÑOS

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas puede ser aguda, temprana o crónica, progresiva a cardiomiopatía.

La forma aguda puede sobrevenir inmediatamente después de la infusión del medicamento o en la primera semana de haber iniciado el tratamiento con antraciclinas.

Su incidencia es menor a 1% y ha disminuido en forma significativa gracias a las medidas de prevención de cardiotoxicidad.^{1,12}

La cardiotoxicidad aguda es reversible; se caracteriza por: taquicardia, hipotensión, arritmias y alteraciones en la conducción eléctrica del corazón; también puede causar caída aguda de la función ventricular, alcanzando un nadir a las 24 horas seguida de una recuperación variable. Rara vez este tipo de cardiotoxicidad aguda se manifiesta como síndrome de pericarditis-miocarditis asociado con inicio temprano de insuficiencia cardiaca.

La cardiotoxicidad temprana se caracteriza por depresión de la función miocárdica que puede presentarse durante el tratamiento o en el transcurso del primer año, este tipo de cardiopatía se relaciona con daño o muerte de los miocitos. La disfunción cardiaca puede ser progresiva o persistente, y desarrollar una cardiopatía dilatada o restrictiva en niños o adultos. Se presenta en 1.6% a 2.1% de los niños tratados con antraciclinas.^{12,13}

La forma crónica se manifiesta como depresión miocárdica que ocurre después del año de haber acabado el tratamiento con antracíclicos. Después de seis años, cerca de 65% de los niños tratados con dosis total acumulada entre 228 a 558 mg/m² tienen anomalías funcionales y estructurales en el músculo cardiaco. Esto puede ser progresivo y depende de la dosis acumulada. El riesgo de cardiopatía inducida por antraciclina con datos clínicos de insuficiencia cardiaca 15 a 20 años después de haber iniciado tratamiento es de 4% a 5%.^{5,13} En algunos casos se ha descrito que el daño cardiaco puede precipitarse a consecuencia de otros eventos clínicos como infecciones virales, embarazo o cirugías.¹⁴

La cardiotoxicidad crónica y la tardía están relacionadas con dosis acumulada, con alta incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva después de una dosis de 450 mg/m² para doxorubicina y 700 mg/m² para daunorrubicina.⁷ Esto es evidente en niños y adolescentes que logran su recuperación, pero que en meses o años muestran alteraciones miocárdicas importantes que limitan su desarrollo futuro. Aunque algunos pacientes con estas complicaciones pueden ser tratados médicamente, la mortalidad es alta.⁷ En la **Tabla 1** se resumen estas características.

Es importante considerar que la distinción entre toxicidad cardiaca aguda y crónica puede ser artificial, ya que el daño ocasionado por las antraciclinas en células del miocardio comienza con la primera dosis de estos medicamentos y el desarrollo temprano o crónico depende de los factores individuales de cada paciente, aun sin haber completado dosis acumuladas superiores a las recomendadas.¹⁵

Tabla 1.

Tipos de cardiotoxicidad inducido por antraciclinas

Aguda

Rara y transitoria
Involucra cambios del ECG incluyendo cambios en la onda ST prolongación de QT y arritmias
Miopericarditis e insuficiencia cardiaca congestiva

Crónica

Grave; relacionada con la dosis total acumulada; inicio agudo y progresivo; es resistente al tratamiento
Se manifiesta en el primer año de vida (0-231 días media de 33 días)
Síntomas: taquicardia, taquipnea, dilatación del corazón, intolerancia al ejercicio, congestión pulmonar y venosa, derrame pleural
Refleja lesión progresiva de miocitos

Crónica tardía

Se presenta años o décadas después de terminar la quimioterapia
Incluye disfunción ventricular tardía, insuficiencia cardiaca, alteraciones de la conducción y arritmias
La lesión del miocito y la disfunción ventricular después del daño inicial puede preceder a la descompensación cardiaca

▷ **FACTORES DE RIESGO QUE INDUCEN
CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS**

Se han identificado algunos factores de riesgo para cardiotoxicidad; las edades extremas, especialmente en menores de cuatro años, y en personas mayores.

Las mujeres son más vulnerables que los hombres para manifestar cardiotoxicidad; quizá el efecto que ocasiona el estrés cardiaco durante el embarazo y el alumbramiento pudiera ser la causa de mayor vulnerabilidad para el daño cardiaco. Posiblemente los mecanismos para incrementar el riesgo de lesión cardiaca en mujeres incluyan diferencias en el estrés oxidativo, una expresión diferente en el gen de resistencia a multidroga y la composición corporal.^{1,16}

Se ha sugerido aumento de la cardiotoxicidad cuando las antraciclinas se administran con otros agentes, principalmente ciclofosfamida. Existen otros casos aislados reportados con otros agentes, como bleomicina, cisplatino, taxanes, trastuzumab, 5fluoracilo, inmunomoduladores, incluso metotrexato a dosis altas.^{12,16-18}

Es bien conocido que la radioterapia del mediastino y torácica potencia el efecto de los antracíclicos; de ahí el mayor riesgo de cardiotoxicidad. No está claro si el tratamiento con antraciclinas provoca efecto aditivo o sinérgico con radioterapia. Es un hecho que los métodos actuales de radioterapia basados en la planeación computarizada pueden minimizar la exposición de radiación cardiaca. El tiempo de infusión es un factor básico para incrementar el riesgo de cardiotoxicidad. En los casos en que la velocidad de aplicación es menor de una hora

Tabla 2.

Factores de riesgo

- Edad mayor de 70 años y menor de cuatro años
- Género femenino
- Radioterapia mediastinal
- Asociación con otros antibióticos, en particular dosis altas de ciclofosfamida
- Hipertrofia ventricular, insuficiencia cardiaca compensada, hipertensión previa o en tratamiento
- Cardiopatía isquémica
- Dosis total acumulada (mayor de 450 mg/m²)
- Tiempo de infusión

(bolo) esta complicación será frecuente, sobre todo en forma aguda (**Tabla 2**).

Se ha observado en adultos, que el incremento en el tiempo de infusión reduce la incidencia de cardiotoxicidad temprana. Hay estudios en niños que muestran que no existe ventaja alguna cuando la velocidad de infusión es de 6 a 48 horas, comparada con la aplicación en bolo cuando se utilizan dosis moderadas de antraciclinas, debido a que no disminuye el riesgo de cardiotoxicidad.^{1,19-21}

El riesgo de disfunción cardiaca crónica puede incrementarse en pacientes con antecedentes cardiovasculares e hipertensión arterial, porque desencadena la aparición clínica de enfermedad cardiaca, aun con bajas dosis acumuladas del medicamento.²²⁻²⁴

La dosis acumulada de antraciclinas es el factor de riesgo más significativo para disfunción cardiaca. La dosis habitual de doxorubicina es 60-75 mg/m² cada tres semanas; cuando se rebasa la dosis acumulada de 450-500 mg/m² de doxorubicina el riesgo de cardiopatía e insuficiencia cardiaca congestiva se incrementa. La dosis máxima acumulada para cardiotoxicidad varía según el tipo del antracíclico.²⁵⁻²⁷

▷ **MECANISMOS DE CARDIOTOXICIDAD
INDUCIDA POR ANTRACICLINAS**

A pesar del gran uso de los antracíclicos en varios protocolos de quimioterapia en niños y adultos, el mecanismo de inducción de la cardiotoxicidad aún no es claro.¹

Se reconocen algunos mecanismos básicos por los que las antraciclinas causan lesión cardiaca por diferentes vías patogénicas. De estos mecanismos conocidos de cardiotoxicidad se han propuesto los siguientes:

1. Las antraciclinas inhiben selectivamente la expresión genética del músculo cardiaco. De acuerdo con su mecanismo de acción quimioterapéutico, se

intercala dentro del ADN, interactuando con una región localizada en las secciones regulatorias de la fibra cardíaca a nivel de las topoisomerasas. Estos cambios en la expresión génica podrían generar una apoptosis temprana en los miocitos ventriculares y ocasionar pérdida progresiva de miofibrillas de la musculatura cardíaca. Entre los genes involucrados *in vivo* se encuentran la alfa-actina, la troponina, la miosina, cadena ligera 2 y la isoforma M de la creatinincinasa.²⁸⁻³⁰

2. Las hipótesis más aceptadas para explicar los mecanismos de cardiotoxicidad son las relacionadas con el daño celular; incluyen lesión por radicales libres, mediada por el calcio, alteraciones en la función adrenérgica, liberación de aminas vasoactivas, daño celular asociado a metabolitos de doxorubicina y producción de citocinas *proinflamatorias*.³¹⁻³³

Aunque probablemente el daño miocárdico sea multifactorial, la mayor evidencia señala que esta lesión es resultado de la generación de radicales libres por las antraciclinas, o radicales libres de oxígeno. Estos radicales son muy reactivos y dañan directamente las membranas lipídicas celulares y organelos celulares. El miocardio es un tejido con capacidad limitada para evitar estos daños ocasionados por sus bajas concentraciones de catalasas, indispensables para la detoxificación de los peróxidos.^{12,32,33} Estos mecanismos se enlistan en la **Tabla 3**.

Los pacientes con cáncer suelen manifestar exacerbación espontánea de peroxidación lipídica; la doxorubicina inhibe este efecto.

La generación de peróxido de hidrógeno y la peroxidación lipídica del miocardio contribuyen al daño cardíaco debido a que el hierro oxida en forma incompleta la forma férrica. La doxorubicina y la formación de peróxido de hidrógeno pueden inhibir la peroxidación lipídica cardíaca afectando el equilibrio de los complejos Fe (II) – Fe (III) y de hierro-oxígeno,³⁴ ocasionando la aparición de áreas multifocales con parches de fibrosis intersticial y, en forma ocasional, células miocárdicas vacuoladas (células de Adria).³⁵

3. Hace algunos años se consideraba la apoptosis como mecanismo responsable de la cardiomiopatía dilatada e insuficiencia clínica cardíaca en pacientes que recibían antraciclinas; actualmente este concepto ha cambiado de manera importante. El daño miocárdico causado por la doxorubicina involucra el proceso de apoptosis. Este mecanismo de muerte celular programada podría iniciarse con la formación de radicales libres.^{3,36,37}

Tabla 3.

Cardiotoxicidad por antraciclinas¹⁹

- Se han planteado diferentes mecanismos
- Formación de radicales libres
- Alteraciones en la función adrenérgica
- Alteraciones en el ADN (p53, proteosomas)
- Peroxidación lipídica
- Alteraciones en el transporte de Ca⁺⁺
- Producción de TNF- α e Interleucina-2
- Liberación de citocinas por el tumor
- Apoptosis en los cardiomiocitos

4. El equilibrio en el metabolismo del calcio se ha considerado otro mecanismo potencial de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. La actividad oxidativa ocasionada por la liberación de radicales libres puede inducir una transición en la permeabilidad mitocondrial y alterar el transporte de calcio a nivel celular. Estos cambios conducen a lesión tisular de la fibra cardíaca, muerte celular y a insuficiencia en la contracción cardíaca.³⁷ El calcio tiene papel fundamental entre la excitación eléctrica y la contracción del músculo cardíaco. Los principales sitios regulatorios del calcio son el retículo sarcoplasmático y la mitocondria. La despolarización del sarcoplasma conduce, en forma rápida, a contracción de la musculatura del corazón y la acumulación de calcio en la mitocondria favorece la producción de ATP.³⁷

5. Otro mecanismo de cardiotoxicidad propuesto por antraciclinas se debe a la afinidad que tiene la membrana interna de la mitocondria de las células del corazón para acumular cardiolípidos, que son fosfolípidos con actividad proinflamatoria, que de esta forma pueden generar daño celular.

La cardiotoxicidad por agentes citostáticos es un efecto secundario serio de terapia anticáncer que puede afectar la supervivencia del paciente, aun más que la propia neoplasia por sí misma. Debe hacerse gran esfuerzo para prevenir el daño cardíaco e identificar tempranamente el riesgo de esta complicación para iniciar tratamiento oportuno.

Bibliografía

1. Ruggiero A, Ridola V, Puma N, Molinari F, Coccia P, De Rosa G, et al. Anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25(4):261-81.
2. Steinhilber LJ, Yahalom J. Chemotherapy. Section 5 Cardiac toxicity. I: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Cancer: Principles & practice of oncology. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven; 1997: 2739-56.

3. van Dyk JJ, van der Merwe AM, Falkson HC, Falkson G. Adriamycin in the treatment of cancer. *S Afr Med J* 1976;50(3):61-6.
4. Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. **Adriamycin: a new effective agent in the therapy of disseminated sarcomas.** *Med Pediatr Oncol* 1975;1(1):63-76.
5. Moller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck J, Glattre E, Olafsdottir G, et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: A population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol* 2001;19:3173-81.
6. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. Late mortality experience in five-year survivor of cancer in childhood and adolescent the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3163-72.
7. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio GJ, et al. Congestive Heart Failure After Treatment for Wilms' Tumor: A Report From the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2001;Suppl 7:1926-34.
8. Kremer LC, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med* 2004;35:120-1.
9. Kremer LCM, van der Pal HJ, Offringa M., van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13(6):819-29.
10. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J Clin* 1990;40:355-67.
11. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Gloeckler Ries LA, Berrino F. Childhood. Cancer Survival in Europe and the United States. *Cancer* 2002;95:1767-72.
12. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz S. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;27(1):53-68.
13. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Otenkamp J, Voute PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol* 2001;19(1):191-6.
14. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000;22(4):263-302.
15. Swain SM, Whaley FS, Ewe MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97(11):2869-79.
16. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332(26):1738-43.
17. Ozols RF, Willson JK, Weltz MD, Grotzinger KR, Myers CE, Young RC. Inhibition of human ovarian cancer colony formation by adriamycin and its major metabolites. *Cancer Res* 1980;40(11):4109-12.
18. Watts RG. Severe and fatal anthracycline cardiotoxicity at cumulative doses below 400 mg/m²: Evidence for enhanced toxicity with multiagent chemotherapy. *Am J Hematol* 1991;36:217-18.
19. Marmont AM, Damasio E, Rossi F. Cardiac toxicity of daunorubicin. *Lancet* 1969;1(7599):837-8.
20. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710-7.
21. Balis FM, Holcenberg JS, Poplack DG. **General Principles of Chemotherapy.** En: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 3rd Ed. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven Publisher;1997:215-72.
22. Lipshultz SE, Sallan SE. Cardiovascular abnormalities in long-term survivors of childhood malignancy. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1199-203.
23. Poprach A, Petráková K, Vyskocil J, Lakomý R, Nemecek R, Kocák I, et al. Cardiotoxicity of drugs used in oncology. *Klin Onkol* 2008;21(5):288-93.
24. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabrò R. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. *Paediatr Drugs* 2005;7(2):67-76.
25. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. **Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure.** *Ann Intern Med* 1979;91(5):710-7.
26. Watts RG. Severe and fatal anthracycline cardiotoxicity at cumulative doses below 400mg/m²: evidence for enhanced toxicity with multiagent chemotherapy. *Am J Hematol* 1991;36(3):217-8.
27. Cummings J, Anderson L, Willmott N, Smyth JF. The molecular pharmacology. Analysis of 64 patients studied at necropsy. *Am J Cancer Treat Rep* 1976;60(9):1281-4.
28. Belt RJ. Prevention of Adriamycin-induced cardiotoxicity by ICRF-187 (NSC-169780). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;3:Abstr. C-105.
29. Hellmann K. Cardioprotection by dexrazoxane (Cardioxane; ICRF 187): progress in supportive care. *Support Care Cancer* 1996;4:305-7.
30. Ito H, Millar SC, Billingham RP, Akimoto H, V Torti S, Wade R, et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4275-9.
31. Herman EH, Witiak DT, Hellman K, Waravdekar VS. Biological properties of ICRF-159 & related bis (dioxopiperazine) compounds. *Adv Pharmacol Chemother* 1982;19:249-90.
32. Herman E, Ardalan B, Bier C, Waravdekar V, Krop S. Reduction of daunorubicin lethality and myocardial cellular alterations by pretreatment with ICRF-187 in Syrian golden hamsters. *Cancer Treat Rep* 1979;63(1):89-92.
33. Herman EH, Ferrans VJ, Myers CE, Van Vleet JF. **Comparison of the Effectiveness of (±)-1,2-Bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane (ICRF-187) and N-Acetylcysteine in Preventing Chronic Doxorubicin Cardiotoxicity in Beagles.** *Cancer Res* 1985;45:276-81.
34. Minotti G, Mancuso C, Frustaci A, Mordente A, Santini SA, Calafiore AM, et al. Paradoxical inhibition of cardiac lipid peroxidation in cancer patients treated with doxorubicin. *J Clin Invest* 1996;98(3):650-61.
35. Zeshaan AR, Rubin EH. Topoisomerase-Interacting Agents. In: De Vita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. **Cancer Principles and Practice Oncology.** 8th Ed. Philadelphia (PA): Lippincott and Williams Wilkins; 2005: 440-41.
36. Doroshow JH, Locker GY, Myers CE. Enzymatic Defenses of the Mouse Heart Against Reactive Oxygen Metabolites. *J Clin Invest* 1980;65(1):128-35.
37. Rossi F, Filippelli W, Russo S, Filippelli A, Berrino L. Cardiotoxicity of doxorubicin: effects of drugs inhibiting the release of vasoactive substances. *Pharmacol Toxicol* 1994;75(2):99-107.