

# ESTRATEGIAS EN LA PREVENCIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

## STRATEGIES IN THE PREVENTION OF HEART FAILURE

JOSÉ LUIS VUKASOVIC R. MD,FACC (1) (2).

1. PROFESOR ASOCIADO UNIVERSIDAD DE CHILE.

2. DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. CLÍNICA LAS CONDES.

Email: jvukasovic@clc.cl

### RESUMEN

Aproximadamente 1 a 2% de la población adulta tiene insuficiencia cardíaca, llegando a valores sobre el 10% en mayores de 70 años de edad. Una adecuada estrategia en la prevención de la Insuficiencia Cardíaca implica tener un manejo precoz en aquellas etiologías que la producen tales como: hipertensión arterial, enfermedad coronaria, valvulopatías y miocardiopatías. La hipertensión arterial es la primera causa de insuficiencia cardíaca en Chile y se expresa principalmente a través de hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica. La enfermedad coronaria genera insuficiencia cardíaca por medio de infarto al miocardio y la isquemia miocárdica sostenida (tejido hibernado), para evitar el compromiso ventricular deben controlarse rigurosamente los factores de riesgo de enfermedad coronaria. En caso de presentarse una obstrucción coronaria aguda se debe reestablecer el flujo coronario a la brevedad para disminuir la necrosis de miocitos. Actualmente las valvulopatías están siendo intervenidas cada vez más precozmente con el fin de evitar la remodelación ventricular patológica irreversible. En relación a las miocardiopatías se debe enfatizar en la necesidad de una detección precoz de la toxicidad por drogas antineoplásicas (ej antraciclinas), del mismo modo debemos preocuparnos de factores emergentes que conducen a insuficiencia cardíaca, ejemplo obesidad.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, prevención.

### SUMMARY

Approximately 1 to 2% of the adult population have heart failure, reaching values above 10% in over 70 years of age. An adequate strategy in the prevention of heart failure involves having an early management in those etiologies that produce it, such as: Arterial hypertension, coronary disease, valvular heart disease and cardiomyopathy. Hypertension is the leading cause of heart failure in Chile and is expressed mainly by left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. Coronary heart disease generates heart failure through myocardial infarction and sustained myocardial ischemia (hibernate tissue), in order to avoid ventricular compromise due to ischemia a forceful control of the risk factors of coronary heart disease should be implemented. In case of an acute coronary obstruction the coronary flow must be restored as soon as possible in order to decrease the necrosis of myocytes.

At the present time, with the intention of preventing pathological ventricular remodeling, valvular heart disease are treated much earlier. In relation to the cardiomyopathies it should be emphasized the necessity of an early detection of toxicity by anti-neoplastic drug (e.g. anthracyclines) and also a special concern should be given to emerging factors that lead to heart failure such as obesity.

Key words: Heart failure, prevention.

## INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 1 a 2% de la población adulta en los países desarrollados tiene insuficiencia cardíaca, esta prevalencia aumenta a valores sobre el 10% en personas mayores de 70 años de edad (1). Al menos la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca tiene una fracción de eyección preservada (sobre el 50%), encontrándose su principal problema en cursar con una inadecuada relajación del ventrículo izquierdo (2). La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada presenta un perfil epidemiológico y etiológico diferente, encontrándose entre sus principales características el presentarse en pacientes mayores, predominante de sexo femenino, obesas con alta prevalencia de hipertensión arterial y fibrilación auricular (FA).

Para establecer una estrategia adecuada de prevención de Insuficiencia Cardíaca primero que nada se deben identificar los agentes etiológicos que nos llevan a esta condición.

En Chile el Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca (4) encontró que las etiologías más importantes en la generación de Insuficiencia Cardíaca son:

1- Hipertensión Arterial	31,6%
2- Enfermedad Coronaria	27%
3- Valvulopatías	14,9%
4- Miocardiopatías	7,4%

Estos valores se correlacionan estrechamente con los resultados observados en el registro Europeo de insuficiencia cardíaca (5).

A continuación se discutirá la importancia en el control precoz de las etiologías que provocan insuficiencia cardíaca como estrategia fundamental en disminuir la incidencia de esta entidad.

### 1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL E INSUFICIENCIA CARDÍACA

Se ha demostrado que la hipertensión arterial lleva a insuficiencia cardíaca a través de múltiples factores, entre los más relevantes se encuentra la remodelación ventricular con hipertrofia ventricular izquierda, estos cambios determinan preferentemente una insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica.

La generación de aumento en la masa ventricular izquierda, medida en general por ecocardiografía es un hecho concurrente a la hipertensión arterial no controlada, esto se traduce en un aumento en la morbi mortalidad de estos pacientes (6, 7). Los cambios fisiopatológicos observados en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda son:

- 1- Aumento en el tamaño de los cardiomiocitos.
- 2- Cambios en la matriz extracelular.
- 3- Anormalidades en la vasculatura coronaria, que incluye hipertrofia de su capa media y fibrosis perivasculares (8).

Los mecanismos responsables de la progresión de la hipertensión arterial a la hipertrofia ventricular izquierda son variados, entre los más importantes se encuentran: a) la respuesta al estrés mecánico de la

presión arterial b) las influencias neurohumorales (9), c) factores de crecimiento, d) citocinas, e) componentes genéticos (10). En relación a la participación de factores genéticos en los pacientes hipertensos, existe evidencia científica creciente que apoya su rol fundamental en la magnitud de la hipertrofia y también en aquellos pacientes que evolucionarían a dilatación del ventrículo izquierdo (11, 12). Se ha demostrado que existen mutaciones en genes que codifican proteínas del sarcómero que guardan relación directa con la presencia de generación de hipertrofia, esta predisposición genética determina que algunos pacientes con hipertensión arterial de grado leve o moderado puedan desarrollar una hipertrofia ventricular izquierda severa (13, 14).

Otro hallazgo importante ha sido el constatar que los pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda tienen un deficiente manejo energético, este comportamiento ha sido demostrado al encontrarse que estos pacientes presentan una disminución en el radio de fosfocreatina / adenosina trifosfato (15).

En consideración al evidente efecto deletéreo que confiere la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en los pacientes con hipertensión arterial, su prevención es determinante en el pronóstico. Se ha comprobado que señales precoces de un mal control de presión arterial se evidencian por signos iniciales de remodelación ventricular izquierda expresados como disfunción diastólica pesquiasados con Doppler a nivel tisular.

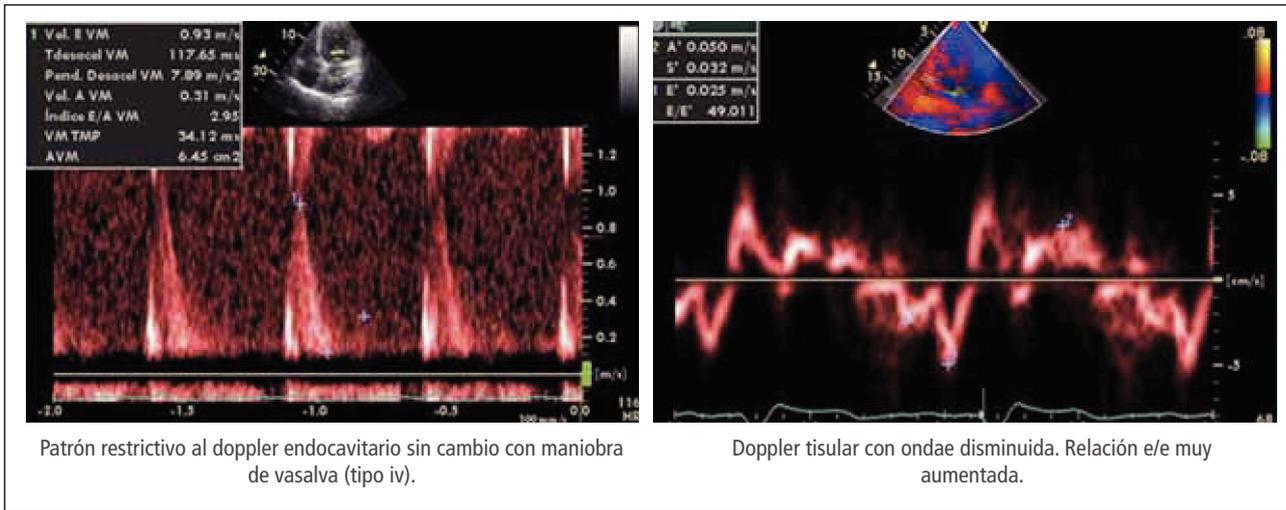
La disfunción diastólica se diagnostica por un patrón típico de flujo transmitral a través de un ecocardiograma Doppler que muestra una alteración de las ondas de llenado ventricular izquierdo. Hay diversos grados de disfunción diastólica, de ellos el restrictivo que se muestra en la figura 1 es el patrón más severo y se acompaña frecuentemente de dilatación de la aurícula izquierda (16, 17). La dilatación auricular izquierda constituye un signo indirecto de disfunción diastólica y favorece la aparición de fibrilación auricular.

La evolución sin control de los signos iniciales de daño miocárdico secundario a presión arterial no controlada llevará inevitablemente a la constitución de insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada).

De manera consistente los estudios de intervención con fármacos antihipertensivos han demostrado que su correcta utilización evidenciada por una baja sostenida en la presión arterial sistólica y diastólica reducen significativamente la incidencia de insuficiencia cardíaca, como así también la cardiopatía isquémica, insuficiencia renal y el accidente cerebrovascular (18).

Por muchos años se asumió el paradigma de que el ventrículo izquierdo frente al ascenso sostenido en la presión arterial respondía con un mecanismo compensatorio generando una hipertrofia del miocardio con el fin de disminuir el estrés de la pared. Esta hipertrofia en una fase avanzada determinaba severas alteraciones en la función de relajación del ventrículo izquierdo con la consecuente insuficiencia cardíaca por

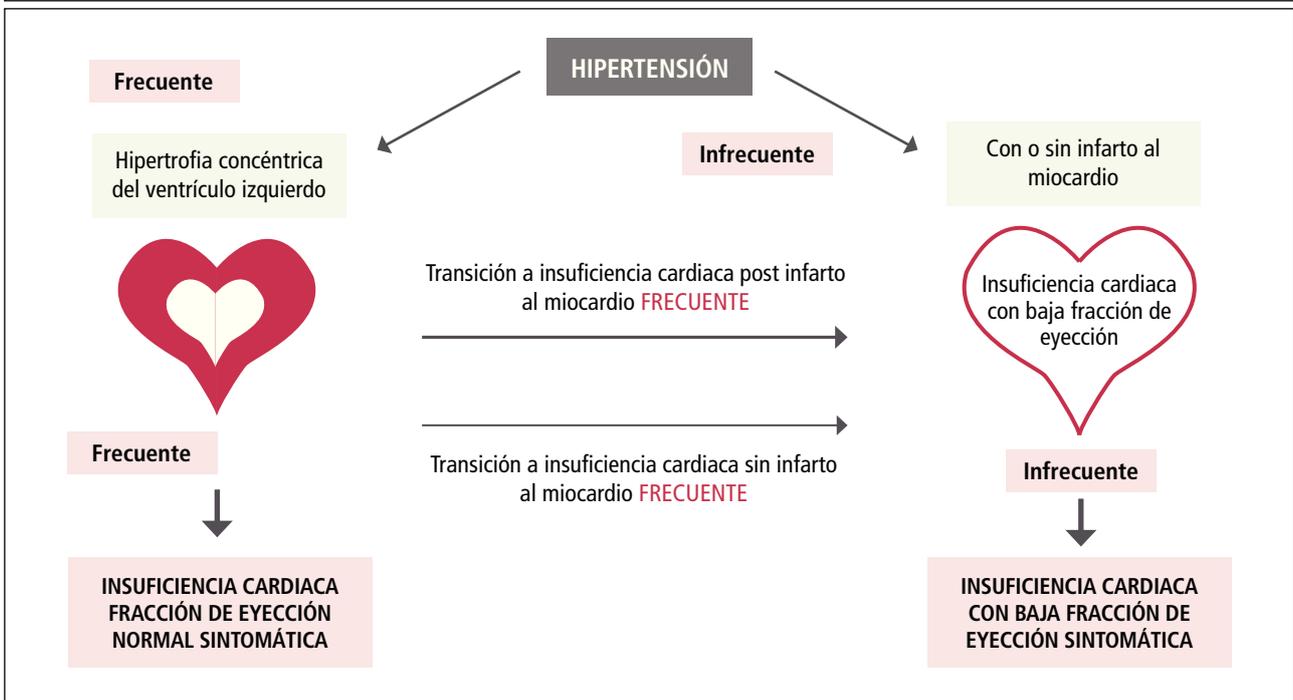
**FIGURA 1.**



disfunción diastólica. Al mantenerse el estímulo hipertensivo el mecanismo compensatorio presentaba una transición en la cual el ventrículo pasaba de una fase hipertrófica a una fase dilatada, acompañada de una disminución en la fracción de eyección llegando una insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica (6). En los últimos años el componente de este paradigma que dice relación con la evolución de hipertrofia ventricular izquierda a dilatación ha sido severamente cuestionado puesto

que se ha comprobado que este proceso no se produce frecuentemente. En estudios recientes de seguimiento se ha encontrado que pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda progresan a cardiopatía dilatada después de 5 a 7 años en cifras menores al 20% (19). En los estudios en los cuales se ha observado un número significativamente mayor esto se ha debido a la incorporación de un proceso isquémico coronario (figura 2).

**FIGURA 2.**



**Direcciones futuras:**

Estudios recientes sugieren que la terapia genética debería tomar un rol determinante en el control de la remodelación miocárdica secundaria a hipertensión. A modo de ejemplo se ha encontrado que la liberación en ratas hipertensas de genes que liberan Pro - BNP (péptido natriuretico cerebral) resulta en una prevención en la generación de hipertrofia ventricular independiente del control de la presión arterial. También se ha encontrado que otro factor promisorio es el intervenir en la modulación de sistemas autocrinos y paracrinos mediados por las células cardíacas, esto conlleva una mejoría en la angiogenesis y en el recambio de la matrix extra extracelular (20).

**2. PREVENCIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA SECUNDARIA A CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

La cardiopatía isquémica se ha definido como la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo secundaria a una enfermedad coronaria severa.

Los mecanismos etiopatogénicos que llevan a esta condición son 2:

- a) Infarto al miocardio con remodelación ventricular y pérdida irreversible de la función ventricular.
- b) Miocardio isquémico aún viable con potencialidad de recuperación.

La cardiopatía isquémica constituye la primera causa de insuficiencia cardíaca en países desarrollados (1).

Suleiman y colaboradores en 1074 pacientes con infarto al miocardio mostraron que en un seguimiento a 23 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue de un 10,7% (21). El desarrollo de insuficiencia cardíaca post infarto al miocardio se relacionó con el tamaño del mismo, su localización y la presencia de insuficiencia mitral isquémica.

La estrategia correcta es prevenir la aparición de enfermedad coronaria con un control eficaz de los factores de riesgo conocidos: hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, dislipidemia. En los casos en que se produzca una oclusión aguda de un vaso coronario (Infarto agudo al miocardio) lo prioritario es rescatar la mayor cantidad de miocardio con la apertura precoz del vaso culpable (22).

Sin embargo, muchos pacientes van a llegar con insuficiencia cardíaca ya establecida y debido a la alta frecuencia de enfermedad coronaria isquémica, esta etiología siempre debe ser sospechada. El correcto diagnóstico de la etiología isquémica es fundamental puesto que el tratamiento adecuado con reperfusión de tejidos isquémicos viables mejora significativamente la función ventricular izquierda. Múltiples estudios han mostrado que un 20 a 50% de pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo de causa coronaria tienen una cantidad significativa de tejido viable, y por lo tanto un potencial de mejoría si se realiza revascularización (23-26). La mejoría en la supervivencia después de una revascularización coronaria se asocia directamente con la magnitud de aumento en la fracción de eyección (27). Es importante reconocer que la recuperación de la función contráctil post restablecimiento de flujo sanguíneo puede tomar de semanas a meses (28). La mejoría en la fracción

de eyección se asocia a un proceso de remodelación reversa que se evidencia por disminución en las dimensiones del ventrículo izquierdo en sístole y diástole, y una morfología que retoma la forma elíptica normal y pierde progresivamente la esfericidad (27).

**Prevención de insuficiencia cardíaca en pacientes valvulares:**

Las valvulopatías crónicas son causantes de insuficiencia cardíaca a través de un proceso de remodelación ventricular y auricular que lleva a la irreversibilidad. En consideración a lo anterior las recomendaciones actuales son a resolver quirúrgicamente las valvulopatías ante mínima sintomatología o en pacientes asintomáticos en etapas iniciales de compromiso cardíaco (29).

A continuación se analizan con mayor detención el manejo de las valvulopatías que más frecuentemente se asocian a insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica.

**a. Insuficiencia Valvular Aórtica (IA):**

Se insiste en la necesidad de considerar cirugía precoz en pacientes asintomáticos con IA severa y disfunción ventricular leve (FE menor de 50%). Esta indicación también es aplicable en pacientes asintomáticos con dilatación del ventrículo izquierdo (dimensión diastólica mayor de 70 mm o dimensión sistólica mayor de 50 mm) y también para pacientes que experimenten un deterioro de estas mediciones en controles seriados (30).

**b. Insuficiencia Valvular Mitral:**

Al igual que en la valvulopatía por insuficiencia aórtica en la insuficiencia mitral se recomienda actuar precozmente, es por ello que se recomienda la resolución quirúrgica en pacientes asintomáticos con IM severa y función ventricular preservada FE > 60% y dimensión sistólica final normal < 40mm en quienes la probabilidad de reparación mitral es > 90%. La misma conducta se plantea para pacientes asintomáticos con IM severa y disfunción VI leve (FE < 60%) y/o dimensión sistólica final de VI mayor 40mm (31).

**Prevención de insuficiencia cardíaca causada por quimioterapia:**

Las Antraciclina son uno de los agentes quimioterapéuticos más ampliamente utilizados en la terapia antineoplásica, siendo su principal exponente la doxorubicina. Sin embargo, el uso de la doxorubicina se ha visto limitado por su cardiotoxicidad asociada (32, 33). La cardiotoxicidad inducida por la antraciclina puede ocurrir en fase aguda (días a semanas), subagudas (meses) o crónicas (años). La presentación crónica ha sido la más estudiada en seres humanos siendo su máxima expresión la insuficiencia cardíaca.

Se ha demostrado que el daño miocárdico inducido por antraciclina es dependiente de la dosis, la cardiotoxicidad ocurre en menos del 5% de sujetos que se acumulan hasta 300 mg/m<sup>2</sup>; ocurre en un 5 a 10% de los sujetos que han alcanzado dosis entre 300 y 450 mg/m<sup>2</sup>, y el riesgo aumenta sobre el 20% cuando se superan dichas dosis. La cardiotoxicidad puede acentuarse en casos en que haya coexistido radioterapia en la región torácica y cuando se ha usado concomitantemente trastuzumab

o aquellos pacientes con cardiopatía preexistente (34-39).

La cardiotoxicidad por antraciclinas parece estar mediada prioritariamente por la producción de radicales súper óxidos (ROS) en el corazón, con la generación de apoptosis (40), inhibición de la síntesis de proteína del miofilamento (41), alteraciones en el metabolismo energético (42) y cambios ultraestructurales en miocitos (43).

El dexrazoxano es el único agente clínicamente aprobado para tratar el daño oxidativo de las antraciclinas. El dexrazoxano es un agente quelante de hierro que bloquea la generación de radicales libres. Sin embargo, este agente tiene limitaciones en su uso tales como: su propia toxicidad, es caro y requiere uso parenteral, en consideración a lo anterior su uso solo se recomienda en casos de empleo de altas dosis de antraciclina y que necesitan ciclos continuos (44).

A la fecha existen series pequeñas que han mostrado efecto promisorios en prevenir la toxicidad de la antraciclina usando agentes cardioprotectores "clásicos" del tipo: Valsartán, carvedilol, enalapril (45-47). Se encuentra a la espera de resultados en series mayores para dar una respuesta más concluyente sobre su utilización en esta patología.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93: 1137–1146.
2. Vukasovic JL, Castro P, Sepúlveda L, et al. Características de la insuficiencia cardíaca en pacientes con fracción de eyección preservada: Resultados del Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca, Grupo ICARO. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 539-48.
3. Masoudi Fa, Havranek EP, Smith G, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:217–223.
4. Castro P, Vukasovic JL, Garcés E et al. Insuficiencia cardíaca en hospitales chilenos: resultados del Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca, Grupo ICARO *Rev Méd Chile* 2004; 132: 655-62
5. Cleland J.G.F, Swedberg K, Follath F. et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *European Heart Journal* (2003) 24, 442–463.
6. Drazner M. The Progression of Hypertensive Heart Disease. *Circulation*. 2011;123:327-3346.
7. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322:1561–1566.
8. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arteries in patients with arterial hypertension. *Circulation*. 1993;88: 993–1003.
9. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*. 2008;358: 1370–1380.
10. Diez J, Frohlich ED. A translational approach to hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2010;55:1–8.
11. Diwan A, Wansapura J, Syed FM, Matkovich SJ, Lorenz JN, Dorn GW II. Nix-mediated apoptosis links myocardial fibrosis, cardiac remodeling, and hypertrophy decompensation. *Circulation*. 2008;117:396–404.
12. Van Rooij E, Olson EN. Searching for miracles in cardiac fibrosis. *Circ Res*. 2009;104:138–140.
13. Liebson PR, Grandits G, Prineas R, et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1993; 87:476–486.
14. Martínez MA, Sancho T, Armada E, et al; Vascular Risk Working Group Grupo Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA)-Madrid. Prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with mild hypertension in primary care: impact of echocardiography on cardiovascular risk stratification. *Am J Hypertens* 2003; 16:556–563.
15. Raman S.V. The Hypertensive Heart. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:91–96.
16. Maurer M, Spevack D, Burkhoff D, Kronzon I. Diastolic dysfunction. Can it be diagnosed by doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1543-9.
17. Aurigemma G, Gaasch W. Diastolic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:1097-105.
18. Roig E, Coca A. Papel del tratamiento antihipertensivo en la prevención de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007;7:22F-33F.
19. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2207–2215.
20. González A, López B, Ravassa S. et al. Biochemical markers of myocardial remodeling in hypertensive heart disease. *Cardiovascular Research* (2009) 81, 509–518
21. Suleiman M, Khatib R, Agmon Y, et al. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:962.
22. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 51;

## Prevención de insuficiencia cardíaca secundaria a obesidad:

De manera creciente se ha consolidado la evidencia que indica que la obesidad es un importante factor de riesgo en el desarrollo de insuficiencia cardíaca (48-55). Esta asociación es independiente de los factores de riesgo conocidos de generar insuficiencia cardíaca. Múltiples mecanismos han sido propuestos para explicar este efecto, entre los más investigados se encuentran el aumento en la actividad inflamatoria del paciente obeso con anomalías en las vías de las adipocinas (56, 57), siendo el tejido adiposo una fuente mayor de de citocinas pro inflamatorias, otro agente posiblemente relacionado es la Leptina la cual se encuentra elevada de manera significativa en la obesidad.

## SÍNTESIS

Podemos indicar que la insuficiencia cardíaca continúa siendo una entidad de alta incidencia y prevalencia con un mal pronóstico, pese a importantes avances en el tratamiento médico y en tecnología de soporte (resincronizadores, desfibriladores, apoyo con asistencia ventricular). Es por ello que la prevención de la insuficiencia cardíaca debe empezar de manera enérgica en las etapas más precoces de las instancias reconocidas por ser sus etiologías más frecuentes tales como la hipertensión arterial, enfermedad coronaria, toxicidad por medicamentos y valvulopatías.

210-247

23. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90:2687.
- 23.- Pagley PR, Beller GA, Watson DD, et al. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 1997; 96:793.
- 24.- Wellnhofer E, Olariu A, Klein C, et al. Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to SCAR quantification for the prediction of functional recovery. *Circulation* 2004; 109:2172.
- 25.- Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:163.
26. Eitzman D, al-Aouar Z, Kanter HL, et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:559.
27. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Patients with hibernating myocardium show altered left ventricular volumes and shape, which revert after revascularization: evidence that dyssynergy might directly induce cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:969.
28. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, et al. Quantitative planar rest-redistribution 201Tl imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993; 87:1630.
29. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008 Aug 19;118(8):887-96.
30. Tornos P, Sambola A., Permanyer-Miralda G., et al: Long term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guidelines adherence toward early surgery. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1012-1017.
31. Carabello B. The Current Therapy for Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:319-26
32. Hrdina R, Gersl V, Klimtové I, Simunek T, Machácková J, Adamcová M. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Acta Med*, 2000; 43:75- 82.
33. Gianni L, Salvatorelli E y Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: synergism with trastuzumab and taxanes. *Cardiovasc Toxicol*, 2007; 7:67-71.
34. Chabner B, Anrein P, Druker B et al. Fármacos antineoplásicos. In "Goodman y Gillman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica" Editor: Brunton LL. 11th edition. McGraw Hill, 2006; 1315-1359.
35. Outomuro D, Grana D, Azzato F, Milei J. Adriamycin induced myocardial toxicity: new solutions for an old problem?. *Int J Cardiol*, 2007; 117:6-15.
36. Elliot P. Pathogenesis of Cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol*, 2006; Suppl 8: S2-S7.
37. Lipshultz SE. Exposure to Anthracyclines during childhood causes cardiac injury. *Semin Oncol*, 2006; Suppl 8: S8-S14.
38. Johnson SA. Anthracycline induced cardiotoxicity in adult hematologic malignancies. *Semin Oncol*, 2006; Suppl 8: S22-S27.
39. Jensen BV. Cardiotoxic consequences of anthracycline therapy in patients with breast cancer *Semin Oncol*, 2006; Suppl 8: S15-S21.
40. Lim CC, Zuppinger C, Guo X, Kuster GM, Helmes M, Eppenberger HM, Suter TM, Liao R, Sawyer DB. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *J Biol Chem*. 2004;279:8290-8299.
41. Olson RD, Mushlin PS. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J*. 1990;4:3076-3086.
42. Minotti G, Mancuso C, Frustaci A, Mordente A, Santini SA, Calafiore AM, Liberi G, Gentiloni N. Paradoxical inhibition of cardiac lipid peroxidation in cancer patients treated with doxorubicin: pharmacologic and molecular reappraisal of anthracycline cardiotoxicity. *J Clin Invest*. 1996;98:650-661.
43. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998;339:900-905.
44. Swain SM, Vici P. The current and future role of dexrazoxane as a cardioprotectant in anthracycline treatment: Expert panel review. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004; 130:1-7.
45. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005; 104: 2492-8.
46. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114:2474.
47. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48:2258-2262.
48. Kenchaiah S, Sesso HD, Gaziano JM. Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men. *Circulation* 2009;119:44-52.
49. Loehr LR, Rosamond WD, Poole C, et al. Association of multiple anthropometrics of overweight and obesity with incident heart failure:the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Heart Fail* 2009;2:18-24.
50. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.
51. Levitan EB, Yang AZ, Wolk A, Mittleman MA. Adiposity and incidence of heart failure hospitalization and mortality: a populationbased prospective study. *Circ Heart Fail* 2009;2:202- 8.
52. Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, Katzmarzyk PT, Tuomilehto J. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio on the risk of heart failure. *Circulation* 2010;121:237- 44.
53. Lee DS, Massaro JM, Wang TJ, et al. Antecedent blood pressure, body mass index, and the risk of incident heart failure in later life. *Hypertension* 2007;50:869-76.
54. Loehr LR, Rosamond WD, Poole C, et al. Association of multiple anthropometrics of overweight and obesity with incident heart failure. The atherosclerosis risk in communities study. *Circ Heart Fail* 2009;2:18-24.
55. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women. *Arch Intern Med* 2001;161:996-1002.
56. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1775-83
57. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, obesity, metabolic syndrome and diabetes. Relevance to incidence of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:283-93.

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.