

Cardiotoxicidad e insuficiencia cardíaca

Experiencias en centros de referencia

Mariano Maydana¹, Diego Echazarreta², Lucía Ortiz³, Clara Huerta⁴,
Cristian Núñez⁵, Marcelo Portis⁶

Resumen

Introducción. La cardiotoxicidad por fármacos y el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome temido durante el tratamiento de la patología oncológica/oncohematológica, fundamentalmente con el uso de antraciclinas, según la literatura actual. Se desconoce en nuestra población la frecuencia del desarrollo de efectos adversos cardiovasculares con el uso de otras drogas de uso frecuente, tal como anticuerpos monoclonales, agentes alquilantes o terapias nuevas como inhibidores inmunes de *checkpoint*.

Objetivos. Describir la prevalencia de IC en pacientes tratados por patología oncológica/oncohematológica. Describir los principales efectos adversos cardiovasculares desarrollados y su posible asociación con las drogas utilizadas.

Material y métodos. Se realizó un análisis multicéntrico desde Enero de 2018 hasta Diciembre de 2019 en tres centros médicos de Argentina, y se incluyeron 267 pacientes.

Criterios de inclusión. Pacientes mayores de 14 años de edad que padecieran enfermedad oncológica/oncohematológica y que se evaluaran previo al inicio de su tratamiento.

Resultados. En el seguimiento de estos pacientes, 42 de los 267 pacientes presentaron efectos adversos cardiovasculares (15,7%), de los cuales la mayoría fueron leves o bien tolerados. Observándose, principalmente, en un 6,4% IC, y en un 3% hipertensión arterial.

Conclusión. Es necesario mayor cantidad de registros de las complicaciones cardiovasculares asociadas al tratamiento del cáncer, para así individualizar una evaluación precoz multiparamétrica, un tratamiento oportuno y un correcto seguimiento a corto y largo plazo de cada paciente.

Insuf Card 2020;15(2):28-33

Palabras clave: Cardiotoxicidad - Insuficiencia cardíaca - Efectos adversos - Patología oncológica

Summary

Cardiotoxicity and heart failure Reference center experiences

Background. Drug cardiotoxicity and the development of heart failure (HF) is a feared syndrome during the treatment of oncological/oncohematological pathology, mainly with the use of anthracyclines, according to current literature. The frequency of the development of cardiovascular adverse effects with the use of other frequently used drugs, such as monoclonal antibodies, alkylating agents or new therapies such as immune checkpoint inhibitors, is unknown in our population.

¹ Médico cardiólogo. Sección de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital San Juan de Dios. La Plata. Buenos Aires. República Argentina.

² Médico cardiólogo. Jefe de Sala de Cardiología. Servicio de Cardiología. Hospital San Juan de Dios. La Plata. Buenos Aires. República Argentina.

³ Médica cardióloga. Servicio de Cardiología. Hospital San Juan de Dios. La Plata. Buenos Aires. República Argentina.

⁴ Médica cardióloga. Jefe de Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Hospital Córdoba. Córdoba. República Argentina.

⁵ Médico cardiólogo. Coordinador del Servicio de Cardiología. Clínica "El Castaño". San Juan. San Juan. República Argentina.

⁶ Médico cardiólogo. Jefe del Servicio de Cardiología. Hospital San Juan de Dios. La Plata. Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Mariano Maydana.
Calle 517 N° 2285. La Plata. Buenos Aires. Argentina.
E-mail: maydanamariano@gmail.com
Tel: +5492214196288

Recibido: 10/03/2020

Aceptado: 09/05/2020

Objectives. Describe the prevalence of HF in patients treated for oncological/oncohematological pathology. Describe the main cardiovascular adverse effects developed and their possible association with the drugs used.

Material and methods. A multicenter analysis was performed from January 2018 to December 2019 at three medical centers in Argentina, and 267 patients were included.

Inclusion criteria. Patients over 14 years of age suffering from oncological/oncohematological disease and who were evaluated prior to the start of their treatment.

Results. In the follow-up of these patients, 42 of the 267 patients presented cardiovascular adverse effects (15.7%), of which the majority were mild or well tolerated. Mainly observed in 6.4% HF, and in 3% arterial hypertension.

Conclusion. A greater number of records of cardiovascular complications associated with cancer treatment are necessary, in order to individualize an early multiparameter evaluation, timely treatment, and correct short and long-term follow-up of each patient.

Keywords: Cardiotoxicity - Heart failure - Adverse effects - Oncological pathology

Resumo

Cardiotoxicidade e insuficiência cardíaca Experiências do centro de referência

Introdução. A cardiotoxicidade de medicamentos e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome temida durante o tratamento de patologias oncológicas/oncohematológicas, principalmente com o uso de antraciclinas, de acordo com a literatura atual. Em nossa população é desconhecida a frequência do desenvolvimento de efeitos adversos cardiovasculares com o uso de outras drogas frequentemente utilizadas, como anticorpos monoclonais, agentes alquilantes ou novas terapias como inibidores imunes do ponto de verificação.

Objetivos. Descrever a prevalência de IC em pacientes tratados por patologia oncológica/oncohematológica. Descrever os principais efeitos adversos cardiovasculares desenvolvidos e sua possível associação com os medicamentos utilizados.

Material e métodos. Uma análise multicêntrica foi realizada de Janeiro de 2018 a Dezembro de 2019 em três centros médicos da Argentina, e 267 pacientes foram incluídos.

Critério de inclusão. Pacientes com mais de 14 anos de idade que sofrem de doença oncológica/oncohematológica e que foram avaliados antes do início do tratamento.

Resultados. No seguimento desses pacientes, 42 dos 267 pacientes apresentaram efeitos adversos cardiovasculares (15,7%), dos quais a maioria foi leve ou bem tolerada. Observado principalmente no IC de 6,4% e na hipertensão arterial de 3%.

Conclusão. É necessário um maior número de registros de complicações cardiovasculares associadas ao tratamento do câncer, a fim de individualizar uma avaliação multiparamétrica precoce, tratamento oportuno e corrigir o acompanhamento de curto e longo prazo de cada paciente.

Palavras-chave: Cardiotoxicidade - Insuficiência cardíaca - Efeitos adversos - Patologia oncológica

Introducción

La disfunción miocárdica y el consecuente desarrollo de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca (IC), que ha sido descrito clásicamente como cardiotoxicidad, es uno de los problemas más preocupantes de la terapia para el cáncer¹. Más allá de las distintas vías por las cuales cada fármaco puede producir daño miocárdico², las antraciclinas son drogas utilizadas en gran parte de tumores sólidos y en pacientes con patología oncohematológica, en los cuales el riesgo de desarrollar IC puede alcanzar al 48%³.

Gran parte de las terapias instauradas son combinadas y/o secuenciales; lo que conlleva al riesgo de exposición a muchas drogas que pueden desarrollar IC en la evolución. Un ejemplo se aplica a los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales, principalmente trastuzumab⁴ (fármaco ampliamente utilizado en aproximadamente

un 25% de los cáncer de mama⁵) o a agentes alquilantes utilizados en pacientes con linfoma no Hodgkin o pre trasplante de médula ósea (principalmente ciclofosfamida⁶).

El desarrollo de efectos adversos cardiovasculares graves genera en ocasiones impacto a nivel psicológico (depresión), que es consecuente a la suspensión del citostático cardiotóxico en cuestión.

La importancia de la pesquisa de variables que predigan o detecten grados subclínicos de IC ha hecho surgir el rol de la troponina I como predictor de cardiotoxicidad en el tratamiento con antraciclinas, trastuzumab y su combinación⁷⁻¹⁰. Asimismo, el seguimiento ecocardiográfico, un método ampliamente disponible, permite también la detección precoz del deterioro de la función ventricular. El resultado de esto culmina finalmente con la implementación de fármacos cardioprotectores, de fácil manejo, y uso frecuente, pudiendo reducir dichos

efectos adversos, y evitando así discontinuar el tratamiento para el cáncer. Dichos fármacos son los beta bloqueantes y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina¹¹⁻¹³.

Si bien se suele hablar de dos subtipos de cardiotoxicidad (tipo I o irreversible vs tipo II o reversible), estos suelen solaparse o no tener límites tan estrictos. En los pacientes tratados con antraciclinas (ejemplo típico de subtipo I), la dosis acumulativa instaurada es un factor clave y demostrado relacionado con la aparición de IC¹⁴; mientras que en los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales como el trastuzumab (ejemplo típico de subtipo II) existen variables “clásicas” vinculadas con riesgo cardiovascular, que han incluso ayudado a formular score validados de riesgo de desarrollar IC previo al inicio del tratamiento^{15,16}.

En este contexto, en Argentina no está aclarado el perfil de riesgo de estos pacientes y las alternativas de su tratamiento.

Objetivos primarios

- Describir la prevalencia de IC en casos oncológicos tratados en la práctica habitual.
- Describir la prevalencia de complicaciones cardiovasculares en casos oncológicos tratados en la práctica habitual.
- Describir la posible asociación de los distintos fármacos utilizados con las complicaciones cardiovasculares.

Objetivos secundarios

Evaluar la supervivencia a los 6 meses de sujetos con cardiotoxicidad establecida.

Material y métodos

Se hizo un análisis descriptivo multicéntrico, que incluyó pacientes con diagnóstico de cáncer o patología oncohematológica (o síndrome mieloproliferativo).

Se llevó a cabo en tres instituciones: el Hospital público San Juan de Dios de la ciudad de La Plata (Buenos Aires, Argentina), El Centro Médico Capital de La Plata (Buenos Aires, Argentina) y la Clínica Privada El Castaño de la ciudad de San Juan (San Juan, Argentina).

Se documentaron 267 pacientes entre el 1^{er} de Enero de 2018 y 31 de Diciembre de 2019.

Los casos fueron evaluados por consultorio externo de cardio-oncología, de oncología/oncohematología y se realizaron métodos complementarios solicitados por cada especialista en relación a la patología de base (laboratorio de rutina/específico, biomarcadores cardíacos al previo al inicio del tratamiento oncológico/oncohematológico, estudios de imágenes cardíacas, estudios hemodinámicos, etc.) considerados de rutina.

Población

Se incluyó un total de 267 pacientes, de los cuales predominó el sexo femenino (Figura 1), con una edad media de 57 años; de los cuales, considerando los principales factores de riesgo cardiovascular (Figura 2) se observó que la tercera parte de ellos eran hipertensos y en menor medida eran tabaquistas, dislipémicos, diabéticos, obesos o presentaban enfermedad arterial coronaria documentada (Tabla 1).

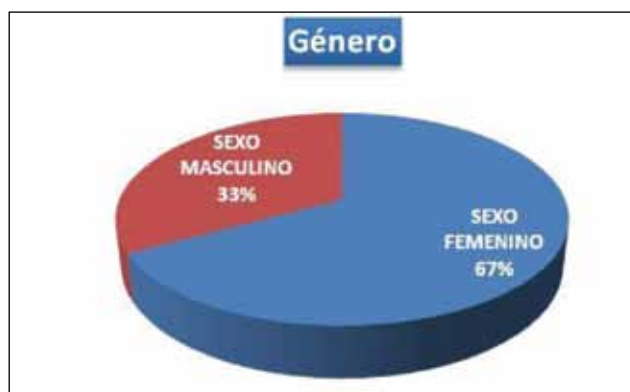


Figura 1. Distribución por género de la población en estudio, con marcado predominio del sexo femenino.

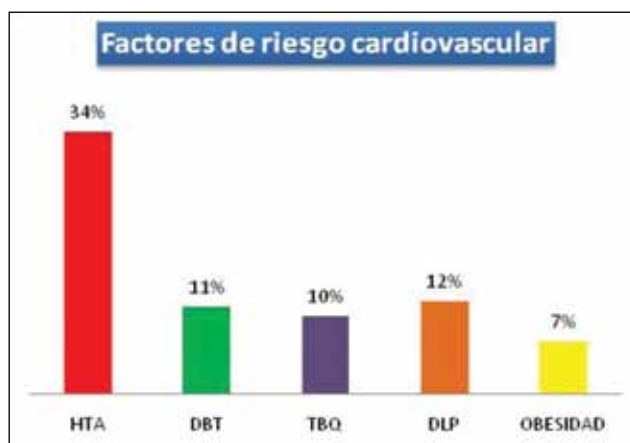


Figura 2. Principales factores de riesgo cardiovascular de la población estudiada. Uno de cada 3 pacientes padecía hipertensión arterial (HTA). En menor medida presentaban dislipemia (DLP), obesidad (OBS), diabetes mellitus (DBT) o eran tabaquistas (TBQ).

Tabla 1. Características generales de la población en estudio

Variabes	N= 267
Edad, mediana (RIC 25-75%)	57 (47-66)
Sexo femenino, %	67
Hipertensión arterial, %	34
Diabetes mellitus, %	11
Dislipemia, %	12
Tabaquista, %	11
Obesidad, %	7

Criterios de inclusión

- Pacientes ≥ 14 años de edad.
- Paciente oncológicos/oncohematológicos que inicien tratamiento con quimioterápicos.

Se considero IC a uno o más de los siguientes criterios asociados al tratamiento con fármacos quimioterápicos:

- Miocardiopatía caracterizada por descenso de los valores de fracción de eyección global o asociados a alteraciones segmentarias septales.
- Síntomas de IC (criterios de Framingham)^{17,18}.
- Signos de IC (tercer ruido, taquicardia, ambos).
- Descenso inicial de al menos 5% en los valores de fracción de eyección por debajo de 55% en pacientes con signos o síntomas de IC; o por lo menos del 10% por debajo del 55% en pacientes asintomáticos⁷.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico previo de IC al inicio del tratamiento con quimioterápicos.
- Cardiopatía estructural significativa previa (deterioro moderado a severo de la función sistólica, valvulopatía severa, cardiopatía congénita).
- Evento cardíaco que concluya en IC como un epifenómeno del mismo y no relacionado con la quimioterapia.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan como tablas de frecuencias y porcentajes con sus intervalos de confianza. Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizó media \pm desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartilo (RIC 25-75) según su distribución. El análisis de las variables discretas se realizó a través de tablas de contingencia y el de las variables continuas por el *test* de t o Kruskal Wallis para datos no apareados o el análisis de la varianza (ANOVA) según correspondiera. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis se realizó con Epi Info 7.2 y Stata/SE v13.0®.

Resultados

En el seguimiento de estos pacientes, 42 de los 267 pacientes presentaron efectos adversos cardiovasculares (15,7%), de los cuales la mayoría fueron leves o bien tolerados. Principalmente, se observó en un 6,4% IC, y en un 3% hipertensión arterial (Figura 3).

Dentro de los pacientes que desarrollaron IC (17), todos presentaban fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) previo al comienzo del tratamiento, la FEVI promedio de los pacientes fue de $62 \pm 5,89\%$. Ningún paciente presentó deterioro de la misma con desarrollo de síntomas. Por otro parte fue marcada la diferencia de los pacientes que presentaron IC, presentándose mucho más frecuentemente en los oncohematológicos, quienes son tratados

con mayor cantidad de fármacos de manera simultánea (Figura 4).

El dosaje de troponina o BNP/NT Pro BNP basal fue de 1 de cada 5 de los pacientes en seguimiento (Figura 5).

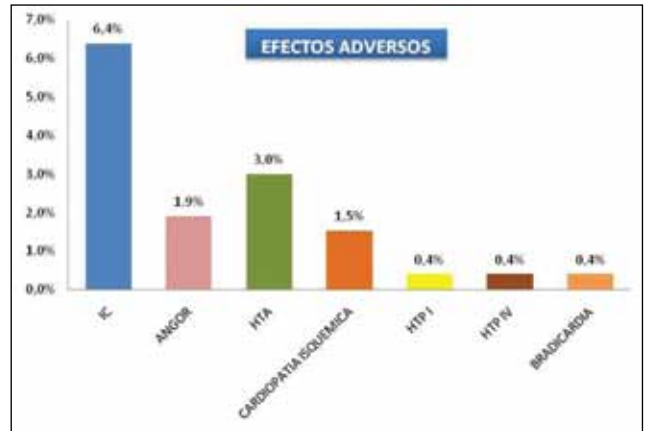


Figura 3. Efectos adversos observados. El principal efecto adverso observado fue insuficiencia cardíaca (IC), en menor medida hipertensión arterial (HTA), ángor sin presencia de enfermedad aterosclerótica coronaria significativa y cardiopatía isquémica (tanto síndromes coronarios agudos como ángor crónico estable). Por último se vieron episodios aislados reversibles de bradicardia, hipertensión arterial pulmonar (HTP I) e hipertensión pulmonar tromboembólica (HTP IV) no pasible de endarterectomía ni procedimientos invasivos por hemodinamia.

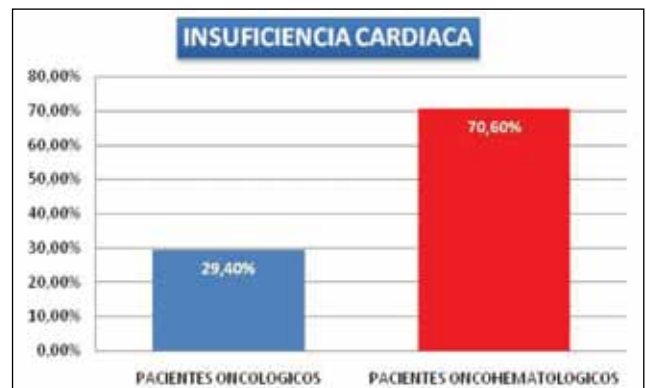


Figura 4. Discriminación de desarrollo de síndrome de insuficiencia cardíaca (IC) según el tipo de paciente. Más del doble de los pacientes que desarrollaron IC padecían patología oncohematológica, y se veían en general más expuestos a poliquimioterapia.

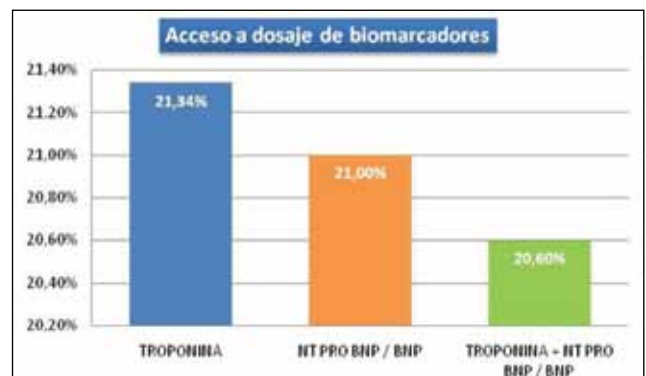


Figura 5. Acceso al dosaje basal (previo al inicio del tratamiento quimioterápico) de biomarcadores. Sólo a 1 de cada 5 de los pacientes, tanto por falta de autorización la obra social, déficit de reactivo en el laboratorio o por falta de pedido del médico tratante.

Llamativamente como monodroga de tratamiento (o sin otras drogas cardiotoxícas asociadas), las antraciclinas (AC) no fueron las que indujeron mayor IC, si no que sí se asociaron los agentes alquilantes (ALQ) y en segundo lugar los anticuerpos monoclonales (AcMC) y las AC. Por otro parte al asociar los AcMC con ALQ la prevalencia de IC se hizo mucho más notoria, así como su asociación a AcMC.

Por último cabe mencionar, que el uso de inmunoterapia no presentó efectos adversos cardiovascular, y que tampoco se incluyeron pacientes tratados con agentes anti-proteosoma como bortezomib o carfilzomib (Figura 6). Cabe destacar una mención especial a las AC (Figura 7); los pacientes oncohematológicos suelen tratarse en mayor frecuencia con AC, sumado a la frecuencia de poliquimioterapia que se utiliza en ellos, como es el caso de los linfomas no Hodgkin y el conocido proto-

colo “R-CHOP” (entre otros). Por lo cual posiblemente su riesgo de cardiotoxicidad sea mayor.

En el seguimiento a 6 meses, ninguno de los pacientes que desarrollaron efectos adversos cardiovasculares fallecieron, y la mortalidad registrada fue del 4,11% (11 pacientes).

Discusión

La cardio-onco-hematología es una disciplina emergente, con características particulares que incluye una interacción estrecha y continua entre cardiólogos y oncólogos/oncohematólogos.

El simple análisis o temor a una droga resulta contraproducente en la mayoría de los casos, e incluso en ocasiones priva a pacientes de “la mejor” opción terapéutica en términos de riesgo beneficio que en el contexto de un paciente con evaluación metódica y, eventualmente, cardioprotectado mejora las opciones terapéuticas con disminución de la probabilidad de efectos adversos.

La IC es el efecto adverso más frecuente; pero así también, tolerable y con terapéutica específica y bien conocida de manejar por el cardiólogo clínico, en la medida que el seguimiento del paciente sea continuo e individualizado acorde a la/s droga/s utilizada/s en cuestión, ya que hemos visto que los ALQ y AcMC presentan IC intra-tratamiento a diferencia de las AC que la presentan luego de finalizado el mismo, así como los taxanos generar bradicardia o bloqueo aurículo-ventricular de primer grado durante las primeras 72 horas (entre otras tantas características observadas).

El protocolo de seguimiento adecuado se encuentra en debate aún, debido a que las guías basadas sólo en el análisis de fármacos no parecen considerar al *status* global del paciente, y un seguimiento estandarizado no expresa de forma completa la práctica artesanal que impera, debido al nivel de complejidad de cada caso.

El paciente en tratamiento con quimioterápicos debe tener una correcta evaluación cardiovascular basal, que estime su riesgo cardiovascular de manera multiparamétrica e individualizada.

Cualquier síntoma que presente debe ser sobreestimado para no dejar pasar futuras miocardiopatías dilatadas o hipertensiones refractarias al tratamiento. Quedarse arraigados a números de FEVI, en el contexto de un método de imagen como el ecocardiograma transtorácico (que posee variaciones interobservador de hasta 10-15 puntos) nos lleva a caer en el sesgo de selección del tratamiento más efectivo para el paciente; de la misma manera que la falta de caída porcentual de la FEVI en pacientes sintomáticos u oligosintomáticos nos conduce a la falta de cardioprotección o al inadecuado tratamiento de los síntomas (incorrectos diagnósticos de neumonía o bronquitis).

En este contexto de poliquimioterapia, tratamientos secuenciales múltiples, presencia de factores de riesgo cardiovascular previos y poca consciencia, aún de la

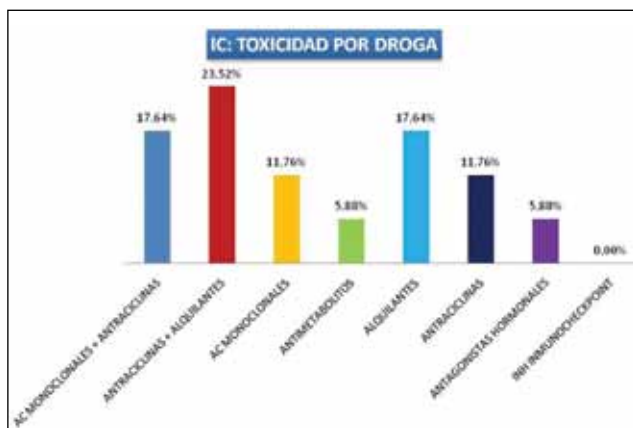


Figura 6. Discriminación de desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) según la droga/s utilizada/s. Aproximadamente 1 de cada 4 pacientes tratados con la combinación de antraciclinas (AC) + agentes alquilantes (ALQ) desarrolló IC. El ALQ más utilizado fue la ciclofosfamida. En segundo lugar la combinación de AC + anticuerpos monoclonales (AcMC) o de ALQ como monodroga desarrollaron IC. En menor medida los pacientes tratados en monodroga con AcMC, ALQ y antagonistas hormonales. No se presentó ningún caso de IC en pacientes tratados con inhibidores inmunes de *checkpoint* (INH INMUNOCHECKPOINT).

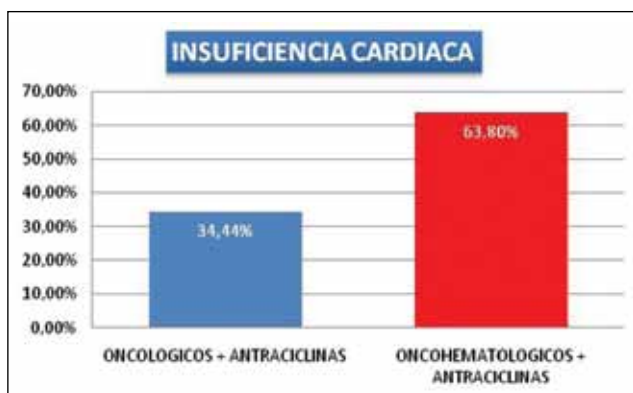


Figura 7. Desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) en relación al tratamiento con antraciclinas según el tipo de paciente. Casi el doble de pacientes que desarrollaron IC tenían patología oncohematológica y recibían más frecuentemente poliquimioterapia.

frecuencia de los efectos adversos cardiovasculares, nos lleva a la obligación de seguir trabajando de manera exhaustiva en la atención de estos pacientes, para así poder encontrar un equilibrio entre el manejo adecuado, la utilización justa de recursos (tanto físicos como humanos) y la prevención y tratamiento precoz de las complicaciones cardiovasculares.

Conclusiones

Un adecuado registro local de cardiotoxicidad por quimioterápicos fortalecería el correcto manejo y tratamiento de los efectos adversos más comunes, así como a distintos e individualizados protocolos de seguimiento. Dicho paso es ineludible, y conducirá a guías de práctica clínica locales no sólo basadas en drogas y sus posibles efectos adversos. Concomitantemente, es indispensable la formación de unidades multidisciplinares de cardio-onco-hematología en cada institución que trate a esta población de riesgo.

Limitaciones

Se destaca la falta de recursos para la integral evaluación de los pacientes (dosaje de biomarcadores, utilización de técnicas modernas como el *strain*), así como el corto seguimiento (6 meses); en el contexto de una población de pacientes que en ocasiones suelen tener baja expectativa de vida.

Recursos financieros

El estudio no ha sido subvencionado ni financiado por ninguna persona o institución.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflicto de interés respecto al presente artículo.

Referencias bibliográficas

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH,

Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, ESC Scientific Document Group. 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). Eur Heart J 2016;37(36):2768-2801.

2. Lenneman CG, Sawyer DB. An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. Circ Res 2016;118:1008-1020.

3. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003;97:2869-2879.

4. Bowles EJ et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after Anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. J Natl Center Inst 2012;104:1293-1305.

5. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. Nat Med 2002;8:459-65.

6. Braverman AC et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. J Clin Oncol 1991;9:1215-1223.

7. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 2002;20:1215-21.

8. Ky B et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes and trastuzumab. J Am Coll Cardiol 2014; 63(8):809-816.

9. Ewer MS et al. Troponin I provides Insight into cardiotoxicity and the anthracycline-trastuzumab interaction. J Clin Oncol 2010;28(25): 3901-09.

10. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, Lamantia G et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. J Clin Oncol 2010;28(25):3910-6.

11. Nohria A. B-Adrenergic Blockade for Anthracycline- and Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity. Is prevention better than cure. Circ Heart Fail 2013;6:358-361.

12. Cardinale D et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. Circulation 2004;109:2749-2754.

13. Ledwidge M, Gallagher J et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. JAMA 2013;310:66-74.

14. Balducci L, Extermann M. Cancer and aging. An evolving panorama. Hematol Oncol Clin North Am 2000;14:1-16.

15. Ezaz G et al. Risk Prediction Model for Heart Failure and Cardiomyopathy After Adjuvant Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. J Am Heart Assoc 2014;3:e000472

16. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? J Clin Oncol 2008;26(8):1201-3.

17. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med 1971; 285(26):1441-62.

18. Jimeno Sainz A, Gil V, Merino J, García M, Jordán A, Guerrero L. Validez de los criterios clínicos de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca sistólica. Rev Clin Esp 2006;206(10):495-8.