

Artículos de revisión

El estrés oxidativo: detonante fisiopatológico en la cardiomiopatía dilatada inducida por doxorrubicina

Oxidative Stress: Pathophysiologic Trigger in Doxorubicin-induced Dilated Cardiomyopathy

Yanet Hernández Matos¹ Liván Delgado Roche¹ Maité Ravelo González² Ronal Aroche Aportela³

¹ Universidad de La Habana, Centro de Estudios para las Investigaciones y Evaluaciones Biológicas, Instituto de Farma, La Habana, La Habana, Cuba

² Laboratorios Farmacéuticos LABIOFAM, La Habana, La Habana, Cuba

³ Hospital Médico-Quirúrgico CIMEQ, La Habana, La Habana, Cuba

Cómo citar este artículo:

Hernández-Matos Y, Delgado-Roche L, Ravelo-González M, Aroche-Aportela R. El estrés oxidativo: detonante fisiopatológico en la cardiomiopatía dilatada inducida por doxorrubicina. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2011 [citado 2023 Ene 5]; 1(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/53>

Resumen

La cardiomiopatía dilatada inducida por doxorrubicina constituye uno de los principales efectos indeseables del tratamiento de pacientes con tumores malignos. El estrés oxidativo constituye uno de los mecanismos fisiopatológicos que desempeñan un papel fundamental en la instauración de la enfermedad causada por este antibiótico del grupo de las antraciclinas. La comprensión de estos mecanismos fisiopatológicos resulta de vital importancia para llevar a cabo estrategias de intervención farmacológica y nutricional para contribuir a paliar los efectos nocivos de este antineoplásico. En el presente trabajo se realizó una actualización bibliográfica sobre el tema y se proponen ideas que pueden ser útiles para la comunidad científica que está enfrascada en el tratamiento de esta enfermedad crónica, y que se propone mejorar la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Palabras clave: estrés oxidativo, doxorrubicina, cardiomiopatía dilatada, antraciclinas, antibióticos antineoplásicos

Abstract

Doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy is one of the main adverse effects in the treatment of patients with malignant tumours. Oxidative stress is one of the pathophysiological mechanisms that play a key role in the establishment of the disease caused by this anthracycline-type antibiotic. Understanding these pathophysiological mechanisms becomes of vital importance in order to carry out pharmacological and nutritional intervention strategies to help paddling the harmful effects of this antineoplastic. As part of this research we conducted an updating literature review on the subject and provided ideas that can be useful for the scientific community engaged in the treatment of this chronic disease, which aims to improve the life quality of patients suffering from it.

Key words: oxidative stress, doxorubicin, cardiomyopathy, dilated, anthracyclines, antibiotics, antineoplastic

Recibido: 2011-09-09 12:20:04

Aprobado: 2011-10-24 09:25:19

Correspondencia: Yanet Hernández Matos. Centro de Estudios para las Investigaciones y Evaluaciones Biológicas, Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana. ldelgado@ifal.uh.cu

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan la primera causa de muerte a nivel mundial, y provocan la pérdida anual de 20 millones de personas como promedio.¹ En Cuba, las ECV constituyen también la primera causa de mortalidad, con un promedio de 22 225 muertes anuales durante los años 2008 al 2010.²

La cardiomiopatía dilatada (CMD) constituye la tercera causa más común de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), el diagnóstico más frecuente en pacientes tributarios de un trasplante del miocardio, así como uno de los principales elementos contribuyentes al episodio de muerte súbita por fibrilación ventricular.³ Se conoce que del 30 al 50 % de los pacientes no sobrepasan los 5 años de vida luego de establecido el diagnóstico.⁴

Esta enfermedad se caracteriza por la dilatación del ventrículo izquierdo y el afinamiento de las paredes del músculo cardíaco, lo que conduce a una marcada disminución de la función contráctil.⁵

Su origen puede ser idiopático o específico (de origen isquémico, hipertensivo, inflamatorio, infeccioso, y otros).

Entre los múltiples agentes nocivos que pueden inducir una CMD tóxica se encuentran las antraciclina, potentes agentes antineoplásicos.⁶ La doxorubicina (DOX) es utilizada en el tratamiento de linfomas malignos y tumores sólidos en adultos y niños. Es un medicamento usado hace casi 3 décadas, sin embargo, su uso clínico es restringido ya que puede causar cardiomiopatía dosis-dependiente. Uno de los grupos más susceptibles a sufrir estas afecciones son los pacientes pediátricos, de ahí que el estudio de los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad es un campo de activa investigación en Cuba y el mundo.

En diversos estudios relacionados con el tema se ha trabajado con modelos experimentales y regímenes de dosis, que han sido utilizados para investigar los mecanismos de cardiotoxicidad de la DOX, con el fin de encontrar posibles terapias experimentales y así poder atenuar sus efectos cardiotóxicos. Se ha reportado que la adriamicina, como también se conoce a la DOX, afecta directamente al ADN y provoca peroxidación lipídica (POL).⁶

Por otra parte, se han realizado estudios en busca de la posibilidad de mejorar el diagnóstico

para este tipo de enfermedad. Este debe basarse en exámenes clínicos e imagenológicos. Sin embargo, se ha demostrado la importancia de los péptidos natriuréticos, biomarcadores bioquímicos capaces de evaluar la disfunción ventricular con una alta eficacia diagnóstica en el funcionamiento del sistema cardiocirculatorio, por lo que su determinación contribuye a la resolución de dudas en el diagnóstico de la insuficiencia ventricular izquierda.⁷

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente trabajo tiene como objetivo realizar una actualización sobre los mecanismos asociados a la CMD inducida por DOX, fundamentalmente los asociados al estrés oxidativo (EO). Para ello serán abordados los más recientes hallazgos presentes en la literatura científica así como las experiencias propias en este campo de investigación.

DESARROLLO

Cardiomiopatía dilatada

Esta enfermedad se caracteriza por presentar una alteración en la geometría normal del ventrículo, con tendencia a la esfericidad y aumento de los diámetros diastólicos y sistólicos, así como sus volúmenes, provocando dilatación del anillo mitral con distorsión de las superficies valvulares. Generalmente, esta alteración estructural se acompaña de insuficiencia mitral funcional y conlleva a un deterioro en la función ventricular sistólica, fracción de eyección usualmente por debajo del 50 %, y un volumen del latido marcadamente disminuido.⁵

La CMD presenta una prevalencia en adultos de 1/2.500 individuos y en muchos casos se trata de una enfermedad hereditaria (20-48 % de los casos).³

Clínicamente, se manifiesta por un cuadro muy variable dependiendo del curso progresivo y del grado de dilatación y compromiso de la función ventricular sistólica. Esto hace que el rango de presentación sea tan diverso, desde el paciente totalmente asintomático hasta el paciente sintomático con ejercicio, o aquel que se presenta en falla cardíaca franca. Asimismo, la expectativa de vida cambia de acuerdo con la etiología y el grado de compromiso funcional.

Uno de los cambios a nivel celular en el corazón durante la CDM es la disminución del factor tisular, lo cual provoca una alteración de la

contractilidad y, por tanto, disfunción ventricular. La fracción de eyección disminuye por disfunción sistólica ventricular, el volumen/ minuto se mantiene inicialmente, por la taquicardia y por el volumen de llenado diastólico que incrementa la demanda miocárdica de oxígeno; mientras que la tensión parietal, la presión diastólica y la distensibilidad se alteran en el ciclo final de la enfermedad. La dilatación del anillo e insuficiencia mitral es otro factor que se une a la dilatación ventricular progresiva. Durante la sístole ventricular, la lesión valvular mitral reduce el gasto sistólico dependiendo del volumen regurgitante.⁸

Según hallazgos experimentales, se conoce que algunos de los cambios morfológicos y funcionales que se presentan en el deterioro de las fibras musculares están dados por el aumento de demanda energética del miocardio, ya que este deterioro conlleva al desequilibrio entre la producción y el consumo de energía necesarios para la activación y dilatación del músculo cardíaco.⁹

Cardiomiopatía dilatada inducida por doxorrubicina

Entre los múltiples agentes nocivos que pueden inducir una CMD tóxica se encuentran las antraciclinas, potentes agentes antineoplásicos entre los cuales se destaca la DOX,¹⁰ antimicrobiano que se aisló de un pigmento de *Streptomyces peacetius* en la década de 1960, y en la actualidad es químicamente sintetizado. Durante más de 30 años ha sido empleado en la batalla contra el cáncer, pero su uso se ha visto muy limitado debido a los efectos tóxicos agudos y crónicos que provoca sobre el corazón, ya que puede causar cardiomiopatía dosis-dependiente.

Se plantea que los niños con cáncer representan uno de los grupos con mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, debido a la marcada hipotensión, taquicardia, dilatación cardíaca y fallo ventricular que inducen estos agentes terapéuticos.¹⁰

Los efectos agudos relacionados con la inyección intravenosa de DOX aparecen minutos después de la administración y provoca efectos secundarios tales como: náuseas, vómito, mielosupresión y arritmias. Por otro lado, los efectos crónicos se pueden desarrollar varias semanas, o incluso, meses después de la administración del medicamento, lo que puede provocar daños en el corazón, hígado, cerebro, e

incluso lesiones renales. A pesar de la marcada toxicidad que presenta la DOX, es esencial en el tratamiento de carcinomas de mama y esófago, tumores sólidos en la infancia, los osteosarcomas, el sarcoma de Kaposi, los sarcomas de tejidos blandos, y de Hodgkin, así como en linfomas no Hodgkin.¹¹

El estrés oxidativo: generalidades

La homeostasis del estado redox celular consiste en mantener el balance entre la formación y eliminación de los mediadores oxidantes en la célula. Los radicales libres (RL) son especies químicas capaces de existir independientemente y poseen uno o más electrones desapareados en su orbital más externo. Esto les permite reaccionar mediante la oxidación-reducción con un elevado número de moléculas. Las formas parcialmente reducidas del oxígeno se denominan especies reactivas del oxígeno (ERO); algunas pueden ser de naturaleza radicalica y otras no.¹²

El EO constituye un estado celular, en el cual se encuentra alterada la homeostasis de los mecanismos óxido-reducción intracelular, es decir, el balance entre pro oxidantes y antioxidantes. Este desbalance se produce a corto o largo plazo provocando una disrupción de los mecanismos de señalización y control celular.¹³

La hemodinámica redox es un proceso indispensable en la vida, sin embargo cuando se produce un exceso de generación de ERO que sobrepasa las capacidades antioxidantes, entra a jugar un papel importante el EO, asociado a una gran variedad de enfermedades de alta morbi/mortalidad como las enfermedades cardiovasculares.^{14,15}

Mecanismos de generación de ERO durante el metabolismo de la doxorrubicina

La producción de RL y el EO están íntimamente relacionados con la acción de la DOX.¹⁶ Existen varios mecanismos por los cuales puede generar ERO, los cuales se explican a continuación.

Primeramente, el daño puede ser provocado a través de la producción del radical semiquinona, ya que la DOX se transforma en este RL a través de su metabolismo en el organismo (Figura 1). Este radical semiquinona reacciona con el oxígeno molecular para producir el radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) a la vez que la DOX se convierte otra vez en quinona. Este ciclo de

quinona-semiquinona genera grandes cantidades de $O_2^{\bullet-}$, que posteriormente dan lugar a la formación de otras ERO, tales como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical hidroxilo ($\bullet OH$) o el anión peroxinitrito ($ONOO^-$).¹⁷

Otra vía de generación de RL a partir del metabolismo de la DOX, se puede desencadenar por un mecanismo no enzimático que involucra reacciones con el hierro férrico. Después de que el átomo de Fe_3+ acepta un electrón y se produce el complejo Fe_2+-DOX , el cual reduce el oxígeno promoviendo la formación de ERO tales

como el $O_2^{\bullet-}$ y H_2O_2 , este ion reacciona con la DOX en una reacción redox.¹⁰ (Figura 1)

EL metabolismo de la DOX también conduce a la producción de ERO a partir de la cadena lateral del grupo carbonilo del carbono 13 que se convierte en un grupo $\bullet OH$ por acción de la aldoceto reductasa. Esta transformación da lugar a un alcohol secundario (doxorubicinol) que puede liberar el Fe_3+ de la aconitasa citoplasmática, y provocar la alteración de su metabolismo y generar un EO.¹⁷

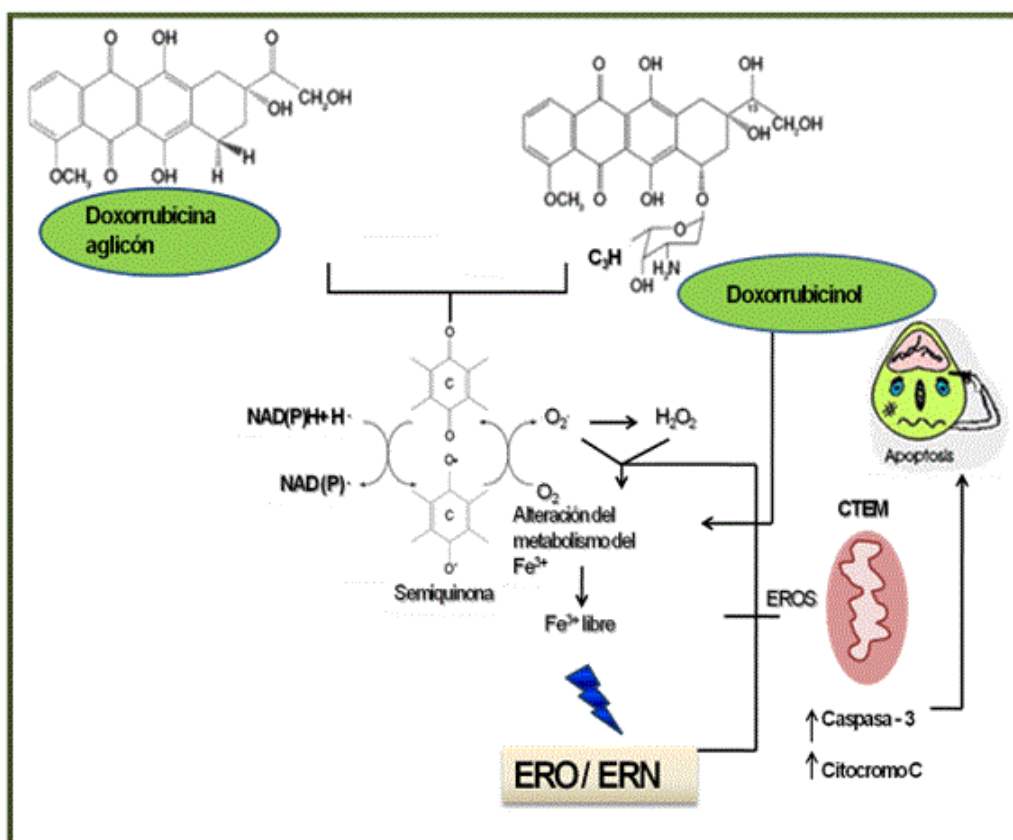


Figura 1. Mecanismos cardiotoxicos de la doxorubicina mediados por la generación de especies reactivas del oxígeno. Estos mecanismos conllevan a la disfunción mitocondrial y disparo de la apoptosis celular por aumento en la generación de especies reactivas del oxígeno. CTEM: Cadena de transporte electrónico mitocondrial.

Por otra parte, es importante tener en cuenta que el corazón es muy rico en mitocondrias y la DOX tiene la capacidad de modificar la composición química, estructura y función de las membranas biológicas, principalmente a nivel

mitocondrial, debido sobre todo a la peroxidación lipídica (POL) generada por este medicamento. Las mitocondrias contienen en su membrana interna fosfolípidos y cardiolipina, especie fosfolipídica presente en la membrana mitocondrial del corazón. La DOX tiene una alta afinidad por esta y como resultado de ello se

produce la acumulación de DOX en el interior de las células cardiacas; así se instaura un EO celular que tiende a la cronicidad.¹⁸

Tradicionalmente, en el tratamiento del cáncer se utilizan terapias muy agresivas, dirigidas a eliminar la masa tumoral, pero que también afectan la maquinaria metabólica del organismo. Todos los mecanismos oxidativos descritos anteriormente son desencadenados por la DOX para inducir la muerte de células cancerígenas, y a la vez son responsables de los efectos tóxicos que tienen lugar en los cardiomiocitos.

Peroxidación lipídica en la cardiomiopatía dilatada inducida por doxorubicina

Los RL de alta reactividad pueden sustraer un átomo de hidrógeno de los ácidos grasos y conducir a la reacción en cadena conocida como peroxidación lipídica (POL).¹⁹ La peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados y fosfolípidos de membrana conlleva a un incremento en la permeabilidad, lo cual origina alteraciones que contribuyen a la pérdida funcional de la membrana celular.¹⁵

En la fase de iniciación de la POL, un RL como el •OH extrae un átomo de hidrógeno de un ácido graso insaturado para producir un radical lipídico. Este nuevo radical se reorganiza y da lugar a un dieno conjugado que en su reacción con el oxígeno molecular da lugar al radical peroxilo, el cual posee suficiente reactividad como para atacar otro lípido y pasar a la fase de propagación de la POL. En la fase de terminación, y en presencia de hierro (Fe_2^+), se producen aldehídos y otros compuestos que son utilizados como biomarcadores para el estudio de los daños oxidativos a los lípidos. Entre los productos que tienen un valor semiológico para el estudio de este tipo de daño celular se encuentran los dienos conjugados, isoprostanos, hidroperóxidos, malonildialdehído, 4-hidroxiálquenos y los oxisteroles.¹⁵

El MDA es generado in vivo a partir de la formación de endoperóxidos provenientes de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) con uno o dos dobles enlaces y también a través de la sucesiva formación de hidroperóxidos y el β -clivaje de estos, a partir de los AGPI. El MDA también puede ser generado a partir de los procesos peroxidativos inducidos por el $ONOO^-$, que se forma bajo condiciones de EO.²⁰ Otros productos de la POL son los hidroperóxidos. Los hidroperóxidos (ROOH) constituyen moléculas

que se forman en la etapa de propagación de la POL y en niveles fisiológicos juegan importantes funciones biológicas, sin embargo, cuando sus concentraciones se elevan en presencia de trazas de metales de transición contribuyen a la generación de radical •OH, el cual es altamente lesivo para las células y amplifica la reacción radicalaria.²¹

Diagnóstico bioquímico de la cardiomiopatía dilatada: péptidos natriuréticos

El diagnóstico de la insuficiencia cardiaca (IC) puede retrasarse porque las fases iniciales son asintomáticas. No obstante, se manifiesta con signos clínicos como la disnea, comunes a otras enfermedades de alta prevalencia como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el asma, lo que conlleva la posibilidad de errores diagnósticos.²²

Según lo planteado anteriormente se han realizado estudios para mejorar el diagnóstico de este tipo de enfermedad. En tal sentido se ha demostrado la importancia de los péptidos natriuréticos, marcadores bioquímicos capaces de ofrecer información acerca de la disfunción ventricular con una alta eficacia diagnóstica; es por ello que su determinación contribuye a la resolución de dudas en el diagnóstico de la insuficiencia ventricular izquierda.⁷

Los péptidos natriuréticos son hormonas secretadas principalmente por el corazón. El péptido natriurético cerebral (BNP) es sintetizado en el cardiomiocito como una pro hormona: pre-pro BNP (134 aminoácidos), la cual es fraccionada previo a su secreción en un péptido señal (sin acción biológica) y en el pro-BNP (108 aminoácidos). Este último, una vez secretado, vuelve a escindirse en NT-proBNP (sin actividad biológica) y en la molécula activa BNP. El estímulo principal para la secreción de los BNP es la sobrecarga de volumen y/o presión intra ventricular, lo que los hace más sensibles y específicos para detectar disfunción ventricular respecto a otros péptidos natriuréticos.²³

Los BNP son reguladores de la homeostasis cardiovascular, de la secreción de sodio y agua y del mantenimiento de la presión sanguínea. Estas moléculas participan en los fenómenos de adaptación miocárdica que se producen en la IC. Su principal papel fisiológico ocurre a nivel renal, en el sector glomerular y ductal, donde produce modulación neurohormonal de las acciones vasoconstrictoras y estimuladoras de la

reabsorción de sodio y agua. Esta acción es mediada por la constricción a nivel glomerular de la arteriola eferente y la vasodilatación de la aferente, aumentando por tanto el índice de filtrado glomerular. A nivel del túbulo colector, disminuye la reabsorción de sodio y aumenta su excreción. También inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona, la secreción endotelial de sustancias vasoconstrictoras y la actividad simpática, tanto sistémica como renal.

El resultado final de dicha regulación neurohumoral conlleva al aumento de la natriuresis, diuresis y vasodilatación, con todo lo cual se obtiene una disminución de la precarga y de la poscarga cardíaca.²⁴

Numerosos estudios indican que la medición de BNP es útil para la detección y monitorización de la disfunción ventricular. Debido a su elevado valor predictivo, el BNP o el NT-proBNP son buenos marcadores de exclusión de diagnóstico de IC en pacientes con disnea, cuando los valores están por debajo del punto de corte diagnóstico establecido para este síndrome. El aumento de los valores de NT-proBNP es muy superior al de BNP debido a que el tamaño de la molécula y su vida media son mayores.²⁵

CONCLUSIONES

La necesidad de tratar el cáncer ha traído consigo el uso de antineoplásicos como la DOX, que contribuye a la supresión de la masa tumoral; sin embargo, poseen efectos adversos muy perjudiciales para la vida. La CMD inducida por este fármaco es un ejemplo de ello. Esta enfermedad compromete la función ventricular izquierda y con ello el establecimiento de una insuficiencia cardíaca que puede llevar a la muerte. En la actualidad se conoce que el EO y la generación excesiva de ERO contribuyen decisivamente a la instauración de la CMD. Es necesario estudiar y trabajar en la comprensión y profundización de estos mecanismos fisiopatológicos, en busca de alternativas terapéuticas antioxidantes que contribuyan a paliar los efectos nocivos de este tipo de tratamiento. Con ello se espera mejorar la calidad de vida de pacientes cuyo estado de salud se deteriora tanto por la enfermedad de base como, en algunos casos, por la propia terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(2):210-47
2. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2010 [Internet]. La Habana: Ministerio Nacional de Salud Pública; 2011 [citado 13 May 2011]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/cgi-bin/wxis/anuario/?IsisScript=anuario/iah.xis&tag5001=mostrar^m2037&tag5009=STANDARD&tag5008=10&tag5007=Y&tag5003=anuario&tag5021=e&tag5022=2009&tag5023=2037>
3. Brembilla Perrot B. Dilated cardiomyopathy and syncope: management. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2007;100(9):782-6
4. Tierney EF, Gregg EW, Narayan KM. Leading causes of death in the United States. *JAMA*. 2006;295(4):383-4
5. Towbin JA, Bowles NE. Dilated cardiomyopathy: a tale of cytoskeletal proteins and beyond. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(8):919-26
6. Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;49(5):330-52
7. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):289-93
8. Schwammenthal E, Chen C, Benning F, Block M, Breithardt G, Levine RA. Dynamics of mitral regurgitation and orifice area physiologic applications of the proximal flow convergence method clinical data and experimental testing. *Circulation*. 1994;90(1):307-22
9. Soriano CJ, Ridocci F, Estornell J, Jimenez J, Martinez V, De Velasco JA. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with heart failure and systolic dysfunction of uncertain etiology, using late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):743-8

10. Konorev EA, Vanamala S, Kalyanaraman B. Differences in doxorubicin-induced apoptotic signaling in adult and immature cardiomyocytes. *Free Radic Biol Med.* 2008;45(12):1723-28
11. Quiles JL, Ochoa JJ, Huertas JR, Lopez Frias M, Mataix J. Olive oil and mitochondrial oxidative stress: studies on adriamycin toxicity, physical exercise and ageing. En: Quiles JL, Ramirez Tortosa MC, Yaqoob P, editores. *Olive Oil and Health.* Oxford: CABI Publishing; 2006: p. 119-51
12. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans.* 2007;35(Pt 5):1147-50
13. Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2006;8(9-10):1865-79
14. Delgado Roche L, Martínez-Sánchez G, Díaz Batista A. Determinación de marcadores de estrés oxidativo en pacientes con enfermedades cardiovasculares. *Acta Bioquím Clín Latinoam [Revista en Internet].* 2009 [citado 10 Ene 2011];43(3):[aprox. 19p]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-29572009000300003&script=sci_arttext
15. León OS, Martínez G, Candelario EJ, García I, Bilbao T, Ledesma L. Balance antioxidante-prooxidante: salud y enfermedad. 1ra ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005: p. 60-65,84
16. Hernández-Matos Y, Delgado L. Doxorubicin induced dilated cardiomyopathy: physiopathological mechanisms and therapeutic alternatives. *Pharmacologyonline.* 2010;2:316-28
17. Chen Y, Jungsuwadee P, Vore M, Butterfield DA, St Clair DK. Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues. *Mol Interv.* 2007;7(3):147-56
18. Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Ruggiero FM. Oxidative stress, mitochondrial bioenergetic, and cardiolipin in ageing. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(10):1286-95
19. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med.* 2009;47(5):469-84
20. Halliwell B. The wanderings of a free radical. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(5):531-42
21. Ma Q. Transcriptional responses to oxidative stress: Pathological and toxicological implications. *Pharmacol Therap.* 2010;125(3):376-93
22. Casado JM, Díaz A, Suárez C. Utilidad del NT-proBNP como marcador biológico de la situación clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica seguidos de forma ambulatoria. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(2):206-10
23. Almenar Bonet L, Martínez Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6(supl):15-26
24. Wu AH, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2004;6(3):355-8
25. Parthenakis FI, Patrianakos AP, Haritakis CN, Zacharis EA, Nyktari EG, Vardas PE. NT-proBNP response to dobutamine stress echocardiography predicts left ventricular contractile reserve in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(5):475-81