

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Treatment of congestive heart failure

TAMARGO, J.

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, 28040 Madrid.

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) puede definirse como la incapacidad del corazón para proveer las necesidades tisulares y/o la necesidad de mantener unas presiones de llenado ventricular anormalmente elevadas para producir un volumen minuto adecuado. Los objetivos del tratamiento de la ICC incluyen la mejoría de los síntomas y la limitación de la actividad física, prevenir la progresión del proceso y prolongar la supervivencia. Clásicamente hay dos formas de tratamiento: aumentar la contractilidad cardíaca y disminuir la pre y postcarga. Los diuréticos constituyen la primera línea de tratamiento en la mayoría de los pacientes con ICC sintomática ya que producen una mejoría rápida y mantenida de los síntomas que, en su mayoría, son consecuencia de la retención hidrosalina que se manifiesta como edemas y congestión pulmonar. La digoxina, el único fármaco inotrópico positivo utilizado por vía oral, no sólo bloquea la ATPas-Na/K, sino que además restaura la sensibilidad de los barorreceptores e inhibe el tono simpático. Por el contrario, los inhibidores de la fosfodiesterasa aumentan la incidencia de arritmias, aceleran la progresión del cuadro y disminuyen la supervivencia del paciente. La utilización de vasodilatadores se basa en su capacidad para mejorar la función ventricular actuando sólo sobre el componente vascular, reduciendo la precarga y/o la postcarga. Los inhibidores de la enzima de conversión interfieren con la activación neurohumoral que conlleva a la vasoconstricción y la retención hidrosalina y reduce la supervivencia. Asociados a diuréticos y digoxina mejoran la situación clínica y hemodinámica y aumentan la supervivencia.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, digoxina, inhibidores de la fosfodiesterasa, inotrópicos positivos, vasodilatadores, inhibidores de la enzima de conversión.

ABSTRACT

Congestive heart failure (CHF) can be defined as the inability of the heart to provide cardiac output sufficient to meet tissue demands at normal ventricular filling pressures. The goals of treatment in CHF include relief of symptoms and activity limitation, prevention of progression of the syndrome and prolongation of survival. There are two basic approaches to treatment, to increase of myocardial contractility and decrease of preload and/or afterload.

Diuretics are the first line of therapy in most patients with symptomatic CHF. They produce rapid and consistent relief improvement of symptoms, since more of them are associated with fluid retention, as manifested by edema and signs of pulmonary congestions. Digoxin is the only indicated oral agent that increase myocardial contractility in the

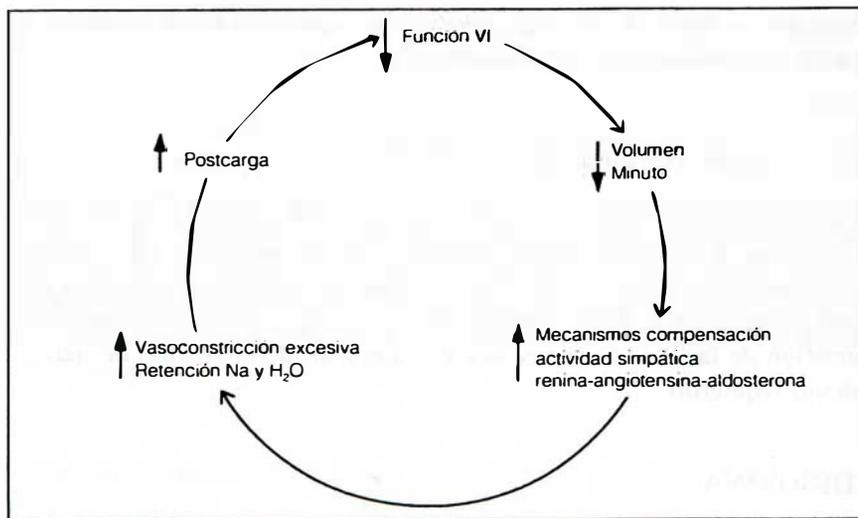


Fig. 1.—Activación de los mecanismos de compensación y su posible efecto deletéreo en la insuficiencia cardíaca.

mento del tono simpático, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona); y c) prevenir o retrasar el deterioro de la función cardíaca, mejorar la calidad de vida y prolongar la vida del paciente. En la actualidad este último objetivo parece estar ligado directamente a la capacidad de los fármacos para inhibir la activación neurohumoral del paciente con IC, de tal forma que aquellos fármacos que no la inhiben o la acentúan, aceleran la evolución de la IC y disminuyen la mortalidad del paciente.

En el tratamiento de la IC se utilizan (Tabla 1) fármacos que aumentan la contractilidad (inotrópicos positivos) o que mejoran el rendimiento hemodinámico

Tabla 1.—Posibilidades terapéuticas en la insuficiencia cardíaca

1. AUMENTAR LA CONTRACTILIDAD: inotrópicos
2. MEJORAR LA FUNCION VENTRICULAR.
 - a. REDUCIR LA PRECARGA:
 - * Diuréticos.
 - * Vasodilatadores venosos: nitratos.
 - b. REDUCIR LA POSTCARGA: Vasodilatadores arteriovenosos
 - * Por acción directa: nitroprusiato sódico, hidralazina.
 - * Bloqueantes de los receptores α 1-adrenérgicos.
 - * Bloqueantes de los canales de Ca tipo L.
 - * Inhibidores del enzima de conversión.
 - * Agonistas de los canales de K.
 - * Agonistas dopaminérgicos: ibopamina.

cardíaco por reducir la precarga (diuréticos, vasodilatadores venosos) y/o la postcarga (vasodilatadores arteriovenosos).

I. FÁRMACOS INOTRÓPICOS POSITIVOS

La utilización de fármacos inotrópicos pretende aumentar la contractilidad e incrementar el volumen minuto cardíaco a fin de adaptarlo a las necesidades metabólicas del organismo (5,6). Teóricamente, su utilidad será máxima en la IC asociada a reducción de la función sistólica, que cursa con marcada cardiomegalia, disminución de la fracción de eyección y aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo.

1. DIGOXINA

Mecanismo de acción

La digoxina se fija a receptores específicos que forman parte de la enzima ATP-asa Na/K-dependiente (bomba de sodio) inhibiéndolo (5). El bloqueo de la enzima incrementa la concentración intracelular de Na, $[Na]_i$, y disminuye la concentración intracelular de K. El aumento de la $[Na]_i$ activa el intercambiador Na-Ca y aumenta la entrada de Ca que se intercambia por Na. El resultado es un aumento de la concentración intracelular de Ca, $[Ca]_i$, a nivel de las proteínas contráctiles que explicaría el aumento de la contractilidad cardíaca.

Efectos hemodinámicos

La digoxina aumenta la fuerza contráctil, la velocidad máxima de acortamiento (dp/dt_{max}) y el volumen minuto, disminuyendo la presión y el volumen de llenado ventricular, la presión capilar pulmonar (PCP) y el índice cardiotorácico (5). Como consecuencia, mejoran los signos de congestión pulmonar y de hipoperfusión tisular y aumenta la capacidad funcional. El aumento de la contractilidad cardíaca aparece tanto en el corazón normal como en el insuficiente; en éste, la digoxina desplaza la curva de función ventricular hacia arriba y hacia la izquierda, es decir, que aumenta el volumen minuto para cualquier presión de llenado ventricular (panel izquierdo de la figura 1). Además, la digoxina aumenta el tono vagal, reduciendo la frecuencia sinusal y la conducción a través del nodo aurículo-ventricular; ello disminuye la frecuencia ventricular y es beneficioso en pacientes con fibrilación ventricular, ya que facilita el llenado ventricular.

En los últimos años se ha demostrado que la digoxina, incluso a dosis que

aumentan discretamente la contractilidad cardíaca, restaura el efecto inhibitorio de los baroreceptores arteriales e inhibe marcadamente la actividad simpática, como lo demuestran la reducción en los niveles plasmáticos de noradrenalina, de la actividad nerviosa simpática periférica y la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (7,8). Esta inhibición neurohumoral contribuye de forma importante a reducir la frecuencia cardíaca, las resistencias vasculares periféricas y los signos de congestión e hipoperfusión periférica en el paciente con IC. En la actualidad nos planteamos la interrogante de hasta qué punto los efectos beneficiosos de la digoxina en la IC son atribuibles a su discreto efecto inotrópico positivo o a su capacidad para inhibir la compensación neurohumoral que existe en estos pacientes.

Intoxicación digitálica

La incidencia de la intoxicación digitálica ha disminuido en los últimos años, quizás como consecuencia de la utilización exclusiva de digoxina a dosis bajas, del mejor conocimiento de sus acciones, su asociación a IECA y al control de sus niveles plasmáticos. En la intoxicación aparecen (5):

Manifestaciones cardíacas. La digoxina pueden inducir la aparición de cualquier tipo de arritmia cardíaca. A nivel ventricular, aparecen extrasístoles mono o plurifocales, bigeminismo, taquicardia e incluso fibrilación ventricular; a nivel supraventricular, extrasístoles y taquicardias paroxísticas que pueden convertirse en flutter o fibrilación auricular. También puede producir bradicardia, e incluso parada cardíaca, por bloqueo sino-auricular completo. A nivel del nodo A-V aparecen distintos grados de bloqueo de la conducción, que pueden preceder a la aparición de taquicardias por reentrada intranodal y ritmos nodales.

Reacciones adversas extracardíacas. a) Gastrointestinales: náuseas y vómitos que son debidos a irritación directa de la mucosa digestiva y a la estimulación del área postrema. b) Neurológicas: cefaleas, fatiga, depresión, desorientación, confusión, delirios, neuritis, parestesias, visión borrosa o coloreada (verde-amarillenta). d) Endocrinas: ginecomastia y galactorrea o cornificaciones vaginales que en mujeres postmenopáusicas pueden conducir a un falso diagnóstico de carcinoma.

Usos clínicos

La digoxina es el fármaco de elección en IC sintomática asociada a fibrilación/flutter auricular con respuesta ventricular rápida y en pacientes en ritmo sinusal que no se controlan con diuréticos e inhibidores del enzima de conversión o en los que éstos están contraindicados. Los mejores resultados se obtienen cuando

existe cardiomegalia (índice cardiotorácico > 60%) y disfunción sistólica importante (fracción de eyección < 40%, síntomas en reposo, tercer ruido). No está indicada en pacientes sintomáticos en ritmo sinusal con función sistólica ventricular conservada o con estenosis mitral que no presenten fallo del ventrículo derecho.

En general, es más efectiva en la IC asociada a cardiomiopatías, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial o lesiones valvulares reumáticas con fallo del ventrículo izquierdo. También se puede utilizar en enfermos que no responden a diuréticos y vasodilatadores o en IC graves, con baja fracción de eyección, que cursan con hipotensión y en las que los vasodilatadores no están indicados. Sin embargo, la digoxina es poco efectiva en la IC asociada a hipertiroidismo, anemia, fistulas arterio-venosas, glomerulonefritis o enfermedad de Paget, pericarditis constrictiva, estenosis mitral (a menos que haya insuficiencia ventricular derecha) o en la cardiomiopatía hipertrófica. Tampoco es efectiva en el cor pulmonale crónico.

Diversos estudios han demostrado que la digoxina aumenta el volumen minuto y la tolerancia al ejercicio y disminuye la presión de llenado ventricular y la incidencia de hipotensión en pacientes que recibían diuréticos y vasodilatadores (9-12). También se ha constatado que la digoxina mejora los parámetros hemodinámicos y clínicos en una proporción similar a los inhibidores del enzima de conversión, pero superior a la milrinona (13-16). El Digoxine-Milrinone Multicenter Trial (16) era un estudio doble ciego versus placebo que comparó en 230 pacientes en ritmo sinusal con IC clase III-IV y con fracción de eyección < 35%, la eficacia de digoxina, milrinona y su combinación sobre la sintomatología y la tolerancia al ejercicio. La digoxina mejoraba la tolerancia al ejercicio, aumentaba la fracción de eyección y disminuía la incidencia de descompensación clínica. La milrinona aumentaba la incidencia de extrasístoles ventriculares y cuando se agregaba en pacientes que recibían digoxina y diuréticos no producía beneficio adicional alguno. El 47% de los pacientes en los que se suprimió la digoxina sufrieron deterioro hemodinámico o fue preciso incrementar la dosis del diurético; este deterioro era más marcado en pacientes con fracción de eyección < 20%. El Captopril-Digoxin Multicenter Research Group (15) comparó los efectos de ambos fármacos en 300 pacientes (85% en clases I-II). La digoxina aumentó de forma significativa la fracción de eyección; ambos fármacos disminuyeron la morbilidad valorada por la necesidad de diuréticos, la hospitalización y el número de visitas al servicio de urgencias. Davies et al (17) observaron en pacientes en clase II-III que recibían enalapril o digoxina que al cabo de 14 semanas de tratamiento el grado de mejoría era similar en ambos grupos. The Captopril and Digoxin Study Multicenter Study Group (18) demostró que en pacientes con IC en clase II-III, la digoxina (0.25 mg/día) producía un aumento ($P < 0.05$) de la fracción de eyección mayor que la observada en el grupo que recibió captopril o placebo.

Más recientemente, los estudios PROVED (19) y RADIANCE (20) han

demostrado los efectos beneficiosos de la digoxina en pacientes con IC grado II-III (fracción de eyección < 35%) y estabilizados tras 3 meses de tratamiento con digoxina oral que tomaban diuréticos y en el caso del RADIANCE, además IECA. En ambos estudios, el 39% y el 25% de los pacientes a los que se les había suprimido la digoxina presentaban un claro empeoramiento (19% y 5%, respectivamente, en el grupo placebo).

No obstante, desconocemos si la digoxina modifica la supervivencia del paciente con IC. Los resultados obtenidos en 3 estudios controlados que incluían pacientes de bajo riesgo (14-16) indican que la mortalidad era similar en el grupo tratado que en el placebo. Habrá que esperar a los resultados del Digitalis Investigator Group-DIG, que estudia la supervivencia en 8000 pacientes con IC clase II-III y fracción de eyección \leq 45% tratados durante 2 años con digoxina, para conocer si ésta aumenta o disminuye la mortalidad del paciente con IC.

Pautas de digitalización

Por su larga vida media, el tiempo necesario para alcanzar niveles plasmáticos estables de digoxina es de 5 vidas medias (7 días). La digitalización puede conseguirse de forma rápida (12-24 horas) por vía i.v., o de forma lenta (5 días, por vía oral); a continuación se pasa a una dosis de mantenimiento, que debe reponer lo que se elimina diariamente (30% de la dosis inicial de digoxina). Esta dosis es de 0.25 mg/día en adultos, aumenta a 0.375-0.5 mg/día en enfermos con fibrilación auricular y en ancianos y en enfermos renales debe reducirse a 0.125 mg/día.

Los niveles terapéuticos de digoxina (0.5-2 ng/ml) permiten ajustar la dosis en presencia de factores que modifican la farmacocinética del fármaco, comprobar si el enfermo está digitalizado y/o si sigue el tratamiento y conocer si la pobre respuesta al tratamiento se asocia o no a niveles bajos del fármaco.

2. INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

Inhiben la fosfodiesterasa III e incrementan los niveles celulares de AMPc (6). A nivel cardíaco, el aumento de AMPc aumenta la entrada de Ca, la liberación del Ca almacenado en el retículo sarcoplásmico y la $[Ca]_i$; a nivel de las proteínas contráctiles, lo que conduce a un aumento de la fuerza contráctil y de la frecuencia cardíaca. En la pared vascular, la proteinquinasa AMPc-dependiente aumenta la captación de Ca en el retículo sarcoplásmico y la salida de Ca a través de la membrana e inhibe el flujo de entrada de Ca. Como consecuencia, disminuye la $[Ca]_i$; produciendo vasodilatación arteriovenosa y disminución de la presión arterial. Es decir, que los fármacos que aumentan los niveles de AMPc se comportan como inodilatadores.

Acciones farmacológicas

Administrados por vía i.v. aumentan la contractilidad y el volumen minuto y disminuyen la presión capilar pulmonar, la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y las resistencias vasculares periféricas, mejorando los signos de congestión pulmonar y de hipoperfusión periférica y la tolerancia al ejercicio. Todos estos cambios aparecen a concentraciones a las que no modifican la presión arterial (reducen las resistencias periféricas pero aumentan el volumen minuto) o la frecuencia sinusal, las demandas miocárdicas de O_2 o los intervalos P-R, QT o QRS del ECG. En tratamientos crónicos no se ha demostrado un aumento convincente de la capacidad funcional y de la sintomatología, aunque sí aumentan la frecuencia sinusal y producen arritmias ventriculares (efectos proarritmogénicos).

En pacientes con IC crónica clase II-IV, tratados con digoxina y diuréticos, milrinona (14,22-24) y enoximona (25,26) no aumentan la tolerancia al ejercicio, pero sí el número de abandonos, la incidencia de arritmias supraventriculares y la mortalidad, por lo que no pueden considerarse una opción terapéutica en ningún caso. El estudio PROMISE comparó los efectos de milrinona (10 mg/día) en pacientes en clase III-IV que recibían tratamiento con digoxina, diuréticos e IECA (27). Este estudio fue finalizado prematuramente al comprobarse que en el grupo tratado, la mortalidad total y cardiovascular eran 28% y 34%, respectivamente, superiores a la del grupo placebo; la mortalidad aumentaba con la gravedad de la IC (53% en pacientes en clase IV) y parecía relacionarse con efectos arritmogénicos y un deterioro de la función ventricular. Parece, por tanto, que estos fármacos pueden acelerar la progresión de la IC y aumentar la mortalidad del paciente insuficiente (28). Por todo ello, en la actualidad, su uso se reserva para el tratamiento, por vía i.v., de IC aguda resistente al tratamiento convencional con dopamina o dobutamina.

II. DIURÉTICOS

Constituyen la primera línea de tratamiento produciendo una rápida mejoría en la mayoría de los pacientes con IC y congestión pulmonar (29,30). Los diuréticos (del asa, tiazidas y ahorradores de K) producen una pérdida neta de Na y agua del organismo, actuando directamente sobre el riñón y reduciendo los síntomas agudos secundarios a la retención hidrosalina (disnea, edemas).

Mecanismo de acción

Los diuréticos del asa actúan a nivel de la porción gruesa de la rama

ascendente del asa de Henle, inhibiendo en la membrana luminal el cotransporte Cl-Na-K. Son los diuréticos más potentes, excretando un 15-20% de la fracción de Na filtrada. También aumentan la eliminación de K, pues al aumentar el Na que alcanza el túbulo contorneado distal estimulan su intercambio por K e H; además estimulan la secreción de renina y la producción de aldosterona que facilita la eliminación de K. También aumentan la eliminación de Ca y Mg. A nivel del glomérulo renal reducen la resistencia de las arteriolas aferentes y aumentan el flujo sanguíneo cortical y la velocidad de filtración glomerular, siendo este efecto más evidente cuando la velocidad de filtración glomerular es baja. La vasodilatación renal, que está mediada en parte por la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras intrarrenales, origina un aumento de la presión hidrostática de los vasa recta, que reduce la reabsorción tubular de Na y aumenta la diuresis.

Las tiazidas son diuréticos de potencia intermedia, que excretan un 5-10% de la fracción de Na filtrada. Actúan desde la superficie luminal inhibiendo el transporte activo de Cl y la consiguiente difusión de Na y agua en el segmento diluyente cortical de la porción ascendente del asa de Henle. También aumentan la eliminación de K, ya que al incrementar la llegada de Na al túbulo contorneado distal incrementan el intercambio Na/K a este nivel. Las tiazidas, al inhibir ligeramente la anhidrasa carbónica, reducen el intercambio Na/H y aumentan la eliminación urinaria de HCO_3 . Además, aumentan la reabsorción tubular de ácido úrico, Ca y Mg.

Los ahorradores de potasio inhiben la reabsorción de Na a nivel del túbulo contorneado distal y del túbulo colector, así como su intercambio por K ó H. Su potencia diurética es pequeña, ya que la fracción de Na eliminada no supera el 5%. Espironolactona y canreonato potásico son antagonistas competitivos de la aldosterona, impidiendo que ésta induzca la síntesis de proteínas específicas que facilitan la reabsorción de Na. La acción diurética de la espironolactona depende del papel que la aldosterona juegue en la retención hidrosalina; tarda unas 24-48 h en actuar, tiempo necesario para que se agoten las proteínas producidas por la aldosterona. Triamterene y amilorida actúan bloqueando el intercambio Na-K/H y su efecto es independiente de los niveles de aldosterona. Estos fármacos aumentan de forma moderada la excreción renal de Na, Cl y HCO_3 , a la vez que disminuyen la de K, H y amonio, produciendo una acidosis hiperclorémica e hiperkalemia.

Usos clínicos

Los diuréticos producen una rápida mejoría de los síntomas en pacientes con IC sintomática. Sin embargo, salvo en la IC leve, no son capaces de controlar la situación en monoterapia (31,32). Por ello, en la actualidad, se

asocian a digoxina e IECA, lo que permite reducir la dosis y los efectos indeseables de los diuréticos.

En la IC aguda se utilizan diuréticos del asa por vía i.v., ya que el edema de la mucosa digestiva disminuye su absorción oral. Los diuréticos del asa actúan como vasodilatadores venosos reduciendo la presión de llenado ventricular y los signos de congestión pulmonar en pocos minutos, incluso antes de que aparezca su acción diurética (33); el posterior efecto diurético y la disminución de la volemia, mantiene la reducción de la presión de llenado ventricular, de la aurícula derecha y la presión capilar pulmonar (31-33). Esta reducción disminuye el estrés de la pared ventricular y el consumo miocárdico de O₂, pudiendo, incluso, aumentar la función ventricular; además, aumenta el flujo sanguíneo subendocárdico, quizás por reducir la presión transmural de la pared ventricular.

Los diuréticos no alteran la frecuencia cardíaca y la presión arterial y su efecto sobre el volumen minuto depende de los cambios en la presión de llenado ventricular. Si ésta disminuye por debajo de 12 mm Hg el volumen minuto disminuye, pero si la presión de llenado se mantiene, el volumen minuto no se modifica; la adición de un vasodilatador o de un inotrópico sí permite aumentar el volumen minuto. En cualquier caso, debe recordarse la gran variabilidad de la respuesta hemodinámica y que una diuresis excesiva puede ser perjudicial en pacientes con hipotensión, pobre perfusión renal y disfunción sistólica grave.

En la IC crónica se utilizan tiazidas o dosis bajas de diuréticos del asa asociados a digoxina e IECA (31,33). La acción diurética reduce la presión de llenado ventricular en reposo o durante el ejercicio, sin modificar la respuesta del volumen minuto durante el ejercicio; a nivel arterial, la reducción del contenido de Na disminuye las resistencias vasculares periféricas y la rigidez de la pared arterial. Se debe considerar el riesgo de hipopotasemia e hipomagnesemia, que facilitan la aparición de arritmias cardíacas, y el desarrollo de hiperaldosteronismo secundario, facilitado por la propia IC y por el diurético. Este hiperaldosteronismo no sólo agrava la hipopotasemia, sino que reduce la eficacia de los diuréticos.

Los diuréticos del asa y las tiazidas producen una marcada activación neurohumoral (aumento de la actividad de renina, angiotensina II y de noradrenalina plasmáticas) (34,36). Esta activación explica el aumento transitorio de la presión arterial y de la presión de llenado ventricular tras la administración i.v. de furosemida y la potenciación de la acción vasodilatadora de los IECA en pacientes que reciben diuréticos, así como la resistencia a las acciones hemodinámicas de los diuréticos. Dado que la acción de los diuréticos es similar a la de los vasodilatadores venosos, su asociación permite reducir la activación neurohumoral que la excesiva diuresis produce.

La activación neuroendocrina plantea serias dudas sobre la capacidad de los diuréticos para reducir la mortalidad de los pacientes con IC e incluso de si podrían aumentarla, aun cuando es posible que la mejoría hemodinámica pueda reducir dicha activación. Desconocemos el impacto de los diuréticos sobre la

supervivencia y quizás no pueda ser conocido, ya que por los beneficios clínicos que producen difícilmente podrá realizarse un estudio comparativo con otros fármacos y en el que en una de las ramas de tratamiento se prive a los pacientes del beneficio de su uso.

La situación podría ser muy distinta para los antagonistas de la aldosterona. Estos fármacos actúan no sólo como diuréticos, sino que inhiben los efectos tisulares de la aldosterona (fibrosis cardíaca y vascular), ejerciendo un efecto protector frente al deterioro progresivo del paciente con IC. El posible efecto de estos fármacos sobre la mortalidad se analiza en la actualidad en el estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), que estudia los efectos de la espirolactona en 3.500 pacientes con IC III-IV y fracción de eyección < 0.35. Los ahorradores de K, al ser diuréticos poco potentes, se emplean fundamentalmente en el tratamiento del hiperaldosteronismo secundario de la IC y se asocian a diuréticos tiazídicos o del asa para reforzar su efecto natriurético y contrarrestar la hipokalemia que éstos producen.

III. FÁRMACOS VASODILATADORES

En la IC existe una excesiva vasoconstricción arteriovenosa que trata de compensar la disminución del volumen minuto y de la presión arterial, lo que a su vez dificulta la eyección ventricular y reduce el volumen minuto (figura 1). En estas condiciones, los vasodilatadores mejoran la función ventricular actuando sobre el componente vascular, al producir dilatación venosa (reducción de la precarga) y/o arterial (reducción de la postcarga) (6).

En condiciones normales, variaciones de la postcarga no se acompañan de cambios importantes en el volumen minuto debido al efecto compensador simultáneo de la precarga y de la contractilidad; en estas condiciones, la precarga es quien determina el volumen minuto cardíaco. Sin embargo, en la IC la curva de función ventricular es plana y cambios importantes de la precarga apenas si modifican el volumen minuto; en estas condiciones, la contractilidad está deprimida y las variaciones de la postcarga tienen un efecto inverso sobre el volumen minuto (figura 2).

1. Los *vasodilatadores venosos* (nitroglicerina, dinitrato de isosorbida y 5-mononitrato de isosorbida) producen un acúmulo de sangre en el territorio venoso, reduciendo el retorno venoso, el volumen y la presión de llenado ventricular, la presión de la aurícula derecha y la presión capilar pulmonar. Como consecuencia, mejoran los signos de congestión pulmonar y sistémica y disminuyen la tensión de la pared ventricular, lo que reduce el trabajo cardíaco, las demandas miocárdicas de O₂ y la isquemia cardíaca. Su efecto sobre el volumen minuto y la presión arterial es variable, dependiendo de la cifras de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Si la presión capilar pulmonar es

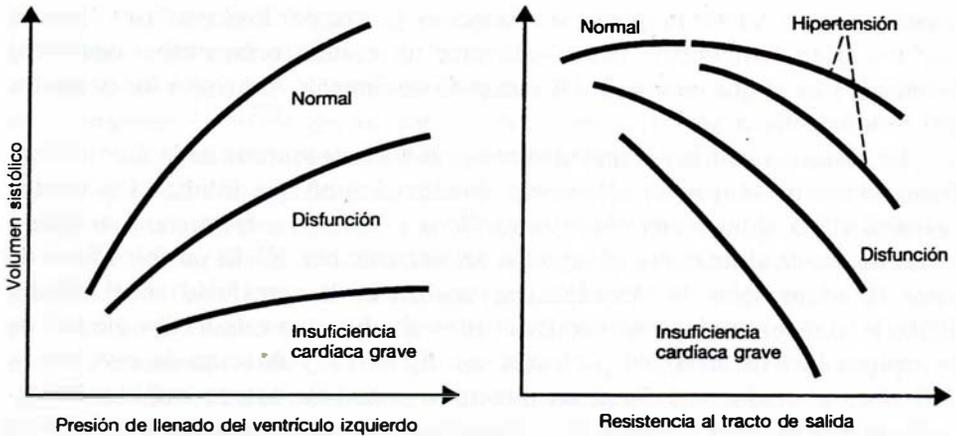


Fig. 2.—Efecto de las variaciones de precarga (panel izquierdo) y postcarga (resistencia al tracto de salida) sobre el volumen sistólico.

normal el volumen minuto no se modifica, ya que en la IC la curva de función ventricular es plana o su pendiente está reducida (figura 2); si la reducción de la precarga es excesiva (presión de llenado ventricular ≤ 12 mm Hg), los vasodilatadores venosos reducen el volumen minuto produciendo hipotensión y taquicardia.

2. Los *vasodilatadores arteriales* aumentan el volumen minuto y mejoran la perfusión periférica al disminuir las resistencias vasculares periféricas y aumentar el volumen minuto; sin embargo, modifican poco los signos de congestión pulmonar y apenas si modifican la presión arterial siempre que aumenten el volumen minuto ($\text{Presión arterial} = \text{volumen minuto} \times \text{resistencias vasculares periféricas}$). A dosis altas, los vasodilatadores arteriales pueden producir una reducción excesiva de la presión arterial, que disminuye la presión de perfusión coronaria y agrava la cardiopatía isquémica. El riesgo de hipotensión arterial es algo que debe tenerse presente en pacientes con presión arterial baja en condiciones basales.

3. Los *vasodilatadores arteriovenosos* reducen la precarga y la postcarga, mejorando tanto los signos de congestión pulmonar como los de hipoperfusión tisular sin modificar necesariamente la presión arterial o la frecuencia cardíaca.

Usos clínicos

En la *IC aguda*, los vasodilatadores se utilizan cuando la respuesta hemodinámica al tratamiento convencional con diuréticos y digoxina no permite controlar la situación clínica (4,6,37). La elección del vasodilatador depende del efecto

hemodinámico del vasodilatador y la situación hemodinámica del enfermo. En sujetos normales y en pacientes con IC sin presiones de llenado elevadas, el efecto venodilatador de los nitratos (nitroglicerina, dinitrato de isosorbida y 5-mononitrato de isosorbida) reduce el volumen minuto y puede producir hipotensión ortostática. Sin embargo, en pacientes con congestión pulmonar (presión capilar pulmonar > 18 mm Hg) y volumen minuto normal (> 2.2 l/min), los nitratos, reducen la presión de llenado ventricular y alivian los síntomas de congestión pulmonar sin apenas modificar la presión arterial o la frecuencia cardíaca. Los nitratos son vasodilatadores coronarios y aumentan la presión de perfusión coronaria, lo que en pacientes con IC e insuficiencia coronaria puede contribuir a aumentar la contractilidad y el volumen minuto; también parecen mejorar la distensibilidad y la función diastólica cardíaca. Si la disnea es muy importante deben usarse vasodilatadores de acción rápida y potente por vía i.v. (nitroglicerina, nitroprusiato sódico).

Si el volumen minuto es bajo y están aumentadas las resistencias periféricas, pero la presión capilar pulmonar es normal o está poco elevada, utilizaremos vasodilatadores arteriovenosos vigilando la presión arterial. Si la IC grave cursa con aumento de resistencias periféricas, hipoperfusión periférica y congestión pulmonar, los vasodilatadores de elección son los de acción mixta (nitroprusiato), aunque el tratamiento dependerá en gran medida de la presión arterial. Si ésta es $120-130$ mm Hg, el fármaco de elección es el nitroprusiato sódico, mientras que si la presión arterial se mantiene en los límites bajos de la normalidad, la nitroglicerina i.v. constituye el tratamiento más adecuado. Con ambos fármacos, el objetivo es aumentar el volumen minuto (> 2.2 L/min/m²) y optimizar la precarga (presión capilar pulmonar entre $16-18$ mm Hg). Si la presión arterial es ≤ 100 mm Hg los vasodilatadores sólo se utilizarán tras la administración previa de dosis altas de dopamina.

Los nitratos (nitroglicerina i.v.) son de elección en el edema pulmonar agudo post-infarto de miocardio, ya que disminuyen la presión de llenado ventricular y las demandas miocárdicas de O₂ y, al dilatar las arterias coronarias, aumentan la perfusión coronaria. La nitroglicerina se administrará con gran precaución en pacientes con volumen minuto y presión de llenado ventricular reducidos, así como en aquéllos con infarto del ventrículo derecho y disfunción ventricular izquierda en los que puede aparecer una marcada hipotensión. La nitroglicerina tópica en pomada ($2.5-5$ cm equivalentes a $15-30$ mg), administrada por la noche, es muy eficaz en pacientes con ortopnea y disnea paroxística nocturna.

En la IC crónica, el tratamiento incluye la asociación de digoxina, diuréticos y vasodilatadores arteriovenosos. En la actualidad los vasodilatadores de elección son los IECA, ya que han demostrado que pueden retrasar la evolución natural de la IC y prolongar la supervivencia del paciente. El tratamiento se inicia con dosis bajas, particularmente si el paciente ya recibía un diurético, a

fin de reducir al máximo su efecto hipotensor (p.ej., 6.5-12.5 mg cada 8 h de captoprilo; 1.25 mg/día de enalaprilo y 2.5 mg/día de lisinopril). Sus inconvenientes prácticos son la variabilidad interindividual de las dosis efectivas, la hipotensión y, en particular, la aparición de tos irritativa.

Influencia de los vasodilatadores en el pronóstico

Diversos estudios han demostrado que los vasodilatadores podrían reducir la mortalidad, siendo los IECA los más efectivos a este respecto.

El primer estudio de la Administración de Veteranos, V-HeFT I (38) se realizó en 642 varones con IC en grado funcional II-III que presentaban dilatación cardíaca (determinada por radiografía de tórax o ecocardiograma) o fracción de eyección < 40% y que recibían digoxina y diuréticos. El estudio demostró que la asociación hidralazina (300 mg/día) y dinitrato de isosorbida (160 mg/día) mejoraba los síntomas y el estado funcional y producía al cabo de 3 años una reducción de la mortalidad del 23% (del 38% el primer año y del 25% el segundo); sin embargo, esto no sucedía en pacientes tratados con prazosina (30 mg/día). El beneficio era mayor en pacientes jóvenes, con menor fracción de eyección, historia de hipertensión arterial y con antecedentes de ingesta alcohólica.

Estos resultados fueron confirmados en el V-HeFT II (39), que comparó, en 804 varones tratados durante 2.5 años con digoxina y diuréticos, la efectividad del enalaprilo y de la asociación de hidralazina-dinitrato de isosorbida para reducir la mortalidad. La incidencia de arritmias ventriculares y la mortalidad a largo plazo fue inferior en los pacientes que recibieron enalaprilo, aunque la asociación hidralazina-dinitrato de isosorbida aumentaba la fracción de eyección y la tolerancia al ejercicio más que el enalaprilo. A diferencia de otros estudios, el enalaprilo reducía la mortalidad a expensas de la muerte súbita, pero no de la debida a progresión de la IC. Por tanto, la asociación hidralazina-dinitrato de isosorbida podría recomendarse en pacientes que no toleran los IECA o en los que éstos son inefectivos o están contraindicados, o en los pacientes que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con digoxina, diuréticos e IECA, mientras se plantea un posible trasplante cardíaco.

Los *bloqueantes de los canales de Ca* no mejoran la sintomatología ni aumentan la tolerancia al ejercicio (40-42). Las dihidropiridinas podrían aumentar la mortalidad por sus efectos inotrópicos negativos y marcada activación neuroendocrina (aumentan los niveles plasmáticos de noradrenalina, renina y angiotensina II), que su potente acción vasodilatadora produce. Ya que estos fármacos no modifican el flujo renal, el bloqueo de la inhibición que el Ca ejerce sobre la liberación de renina podría aumentar los niveles de renina. Sin embargo, esta situación podría cambiar tras la introducción de nuevas dihidropiridinas (amlodipino y felodipino). En 186 pacientes en clases II-III y fracción de

eyección < 40% que recibían digoxina y captoprilo, que bloquearían la activación neurohumoral, el amlodipino aumentaba el tiempo de ejercicio y reducía la sintomatología y los niveles plasmáticos de noradrenalina (43). El felodipino también ha demostrado su capacidad para disminuir los niveles plasmáticos de noradrenalina en pacientes con IC (12). En la actualidad tres estudios multicéntricos analizan los efectos de los antagonistas del Ca. El Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE) que analiza los efectos del amlodipino sobre la mortalidad en 1200 pacientes en clase III-IV y fracción de eyección < 35% que reciben digoxina, diuréticos e IECA. El V-HeFT III que compara los efectos de felodipino, digoxina y placebo sobre la tolerancia al ejercicio en pacientes con IC en clase II-III (fracción de eyección < 45%). El DEFIANT-II que compara en 400 pacientes los efectos de nisoldipino y placebo sobre la tolerancia al ejercicio. Estos estudios permitirán conocer si las nuevas dihidropiridinas tienen cabida en el tratamiento de la IC. Verapamilo y diltiazem, que disminuyen la frecuencia y la contractilidad y producen vasodilatación coronaria y arterial, podrían ser útiles en la disfunción diastólica en pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda.

1. Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina

El reconocimiento del importante papel que el sistema renina angiotensina-aldosterona juega en la regulación cardiovascular, y en particular en la compensación neurohumoral de la IC, hizo que se buscasen fármacos capaces de inhibirlo. De ellos los más importantes son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) que actúan como vasodilatadores arteriovenosos.

Mecanismo de acción

Los IECA producen un bloqueo competitivo del enzima de conversión que transforma la angiotensina I en angiotensina II (AII), lo que se acompaña de una reducción en los niveles plasmáticos y tisulares de AII (44).

La reducción de los niveles de AII permite explicar su acción vasodilatadora arterio-venosa, ya que la AII: a) es un potente vasoconstrictor arterio-venoso, b) aumenta el tono simpático vasoconstrictor, c) aumenta la liberación de vasopresina y d) produce retención hidrosalina por una acción directa e indirecta, a través de la liberación de aldosterona. Además, dado que el enzima de conversión presenta una estructura similar a la quinasa II que degrada la bradiquinina, los IECA aumentan también los niveles de quininas que no sólo son vasodilatadoras per se, sino que además favorecen la liberación de óxido nítrico y de prostaglandinas vasodilatadoras (E_2 y F_2). La magnitud y duración de su acción vasodilatadora

se correlaciona mejor con la actividad del enzima de conversión en ciertos tejidos (corazón, vasos, riñón, cerebro) que con sus niveles plasmáticos (44), lo que indica que los IECA ejercen su acción por inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona tisular-local. Finalmente, la AII y el aumento del tono simpático ejercen potentes acciones mitogénicas que facilitan los procesos de hipertrofia y remodelado de la pared ventricular (45), que son inhibidos también por los IECA.

Efectos farmacológicos

El posible efecto beneficioso de los IECA en pacientes con IC se basa en sus posibles acciones hemodinámicas, antiarrítmicas, antiisquémicas y protectoras del miocardio.

Efectos hemodinámicos. Los IECA producen una vasodilatación arteriovenosa en pacientes hipertensos y normotensos sin modificar la frecuencia cardíaca; la vasodilatación es más marcada a nivel coronario, renal, cerebral y muscular. En pacientes con IC, la vasodilatación venosa reduce la presión capilar pulmonar y la telediastólica ventricular, mientras que su acción vasodilatadora arterial disminuye las resistencias vasculares y la presión arterial y aumenta el volumen minuto, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la tolerancia al ejercicio (44). Además, al inhibir la síntesis de AII y de aldosterona y aumentar el flujo sanguíneo renal producen un efecto diurético y natriurético. Por aumentar el flujo coronario, no modificar la frecuencia cardíaca y reducir la presión arterial los IECA disminuyen las demandas miocárdicas de O_2 y mejoran los signos de isquemia cardíaca.

Efectos sobre el miocardio. La AII actúa sobre receptores específicos AT1 cardíacos incrementando la entrada de Ca y su liberación desde el retículo sarcoplásmico; el resultado final es un aumento de la [Ca], que explica por qué aumenta la frecuencia y contractilidad y reduce la velocidad de relajación cardíaca. Ello unido a su potente acción vasoconstrictora coronaria explica porqué la AII aumenta los signos de isquemia y el área de infarto en modelos experimentales animales (46).

La AII facilita la aparición de arritmias cardíacas ya que disminuye el flujo sanguíneo coronario, aumenta el tono simpático, facilita la hipertrofia cardíaca y disminuye la potasemia. A la inversa, sería de esperar que los IECA redujeran la incidencia de arritmias ventriculares en el miocardio isquémico. De hecho, los IECA reducen la aparición de taquicardia ventricular sostenida en cerdos con infarto de miocardio y la fibrilación ventricular inducida por la angiotensina II durante la reperfusión coronaria. Estudios clínicos han demostrado que los IECA reducen la incidencia de arritmias ventriculares en enfermos con IC crónica (46). Esta acción antiarrítmica podría ser consecuencia de la inhibición

del tono simpático y de la síntesis de AII, de que mejoran la función ventricular y el consumo miocárdico de O₂ y de que no producen hipopotasemia.

Tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Varios estudios clínicos abiertos y comparativos con placebo han demostrado que en enfermos con IC tratados con diuréticos y digitálicos el captoprilo disminuye los síntomas, mejora la situación hemodinámica y la clase funcional, reduce el índice cardiotorácico y las dimensiones del ventrículo izquierdo, mejora la función renal, aumenta la natremia y la tolerancia al ejercicio, a la vez que se reduce el número y duración de las hospitalizaciones y que esta mejoría persiste tras 12 meses de tratamiento. Resultados similares han sido obtenidos con otros IECA (enalaprilo, lisinopril, ramipril, quinapril, fosinopril).

El Captopril Multicenter Research Group (47,48) era un estudio randomizado, doble ciego comparativo con placebo, que analizó la eficacia y seguridad del captoprilo en el tratamiento de la IC en clase II-IV refractaria al tratamiento con diuréticos y digitálicos. Al cabo de una semana de tratamiento se observaba una mejoría de la tolerancia al ejercicio, al cabo de 2 meses una disminución del índice cardiotorácico y un 79% de los enfermos presentaba una mejoría de la clase funcional durante el tratamiento a largo plazo. De 22 enfermos que presentaban hiponatremia, 19 normalizaron sus valores. Resultados similares han sido obtenidos en estudios randomizados, doble ciego frente a placebo en los que se han ensayado enalapril, ramipril, lisinopril, fosinopril y quinapril.

En otro estudio (Captopril-Digoxin Multicenter Resarch Group) (15), doble ciego realizado en 300 enfermos con IC II-III que recibían digitálicos, el captoprilo (75-150 mg/día), mejoraba la tolerancia al ejercicio y la clase funcional, reducía en un 45% la incidencia de extrasístoles ventriculares, el tiempo de hospitalización y la mortalidad.

Efectos sobre la supervivencia

Diversos estudios han confirmado que la administración prolongada de IECA prolonga la supervivencia en pacientes con IC crónica.

El CONSENSUS-I (49) era un estudio randomizado, doble ciego versus placebo, que analizó el efecto del enalapril (2.5-40 mg/día) en 253 enfermos con IC en grado IV que recibían digitálicos, diuréticos y vasodilatadores convencionales. Al final de 6 meses de tratamiento había una clara mejoría en el grado funcional, una reducción en la medicación necesaria y una disminución del 40% en la mortalidad (26% en el grupo tratado con enalapril y del 44% en el grupo placebo. $P < 0.002$); al cabo de 12 meses la reducción de la mortalidad

se reducía a un 31% ($P < 0.001$). La reducción de la mortalidad se circunscribió a los casos de IC, pero no había diferencias en la incidencia de muerte súbita entre ambos grupos.

En la rama de tratamiento del estudio SOLVD (50), se incluyeron 2589 pacientes (20% mujeres) con fracción de eyección $< 0,35$ y síntomas de insuficiencia cardíaca (90% en grado funcional II-III), que recibieron de forma aleatoria enalapril o placebo. Tras 41 meses de tratamiento, la mortalidad era un 16% menor en el grupo de enalapril (39,7% vs 35,2%. $P < 0,004$). Esta reducción era debida fundamentalmente a la disminución de la progresión de la IC, pero no había diferencias en la mortalidad arritmogénica o en la incidencia de muerte súbita. Además, el grupo que recibió enalapril realizó menos ingresos hospitalarios por IC. Igual que en otros estudios, la eficacia del IECA estaba en relación directa con la fracción de eyección basal, observándose una reducción significativa de la mortalidad sólo en pacientes con fracción de eyección $< 30\%$.

La reducción de la mortalidad ha sido también demostrada cuando los IECA se administran en pacientes con IC sintomática postinfarto de miocardio (51-52). La demostración de que los IECA aumentan la supervivencia hace que su administración sea casi obligada en pacientes con IC. Sin embargo, al no existir estudios comparativos directos desconocemos si existen diferencias en la eficacia clínica de los distintos IECA.

Disfunción ventricular asintomática crónica

Aquí el paciente presenta una fracción de eyección reducida que no se acompaña de síntomas clínicos, pero los marcadores hormonales de la IC ya están elevados, por lo que sería de esperar que los IECA pudieran ejercer un efecto beneficioso. En el estudio SOLVD (53) se incluyeron 4228 pacientes asintomáticos (fracción de eyección $< 35\%$) y que no recibían tratamiento. La mortalidad a largo plazo fue similar en los grupos que recibieron placebo o enalapril (15,8% vs 14,8%. $P > 0.05$), pero en el grupo de enalapril menos pacientes presentaban síntomas clínicos de IC o requirieron hospitalización. Una vez más, los pacientes con fracción de eyección más baja fueron los más beneficiados del tratamiento con enalapril. Así pues, podría recomendarse la utilización de un IECA en todos los pacientes con fracción de eyección $< 30\%$, independientemente del tipo de patología y síntomas.

2. Agonistas dopaminérgicos

Los receptores DA_1 postsinápticos se localizan a nivel vascular y renal y su estimulación produce vasodilatación y reducción de la presión arterial, diuresis

y natriuresis, respectivamente. Los receptores DA₂ están localizados presinápticamente tanto a nivel periférico (ganglios y terminales simpáticos) como en el SNC y su estimulación inhibe la transmisión ganglionar y la liberación de noradrenalina desde los terminales simpáticos; el resultado es una disminución del tono simpático caracterizado por vasodilatación, reducción de la presión arterial y bradicardia. Además, la estimulación de receptores DA₁ inhibe la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares y la de los DA₂ disminuye la liberación de aldosterona.

Ibopamina

Por vía oral se convierte en 10-40 minutos en epinina (N-metildopamina) que actúa como un agonista de los receptores DA₁, DA₂, β₁, β₂ y α-adrenérgicos (6,54). Sin embargo, a las dosis habituales (100 mg/8 h por vía oral) estimula preferentemente los receptores DA₁ y DA₂, produciendo un efecto vasodilatador. La ibopamina aumenta el volumen minuto y disminuye las resistencias sistémicas, pero no modifica la precarga, la frecuencia cardíaca o la presión arterial. En pacientes con IC la ibopamina reduce los niveles plasmáticos de noradrenalina, renina y aldosterona (estimula los receptores DA₂ en el córtex adrenal) y ejerce un efecto diurético. La reducción de los niveles de aldosterona sólo se observa en pacientes con IC en los que se encuentra elevada. Sería pues de interés en pacientes que ya reciben IECA.

En pacientes con IC clase II-III que reciben digoxina y diuréticos, la ibopamina mejora la sintomatología y aumenta la tolerancia al ejercicio (55-57) y no aumenta frente a placebo la mortalidad asociada a arritmias o a procesos cardiorespiratorios (57). A la vista de la variabilidad de los resultados es necesario realizar nuevos estudios que clarifiquen el papel de la ibopamina en IC leve-moderada. En la actualidad, el estudio PRIME-2 analiza si la ibopamina modifica la supervivencia de los pacientes con IC.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) BRAUNWALD, E.: "Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca". En: *Tratado de Cardiología*. ed. E. Braunwald. Interamericana-McGraw Hill. Madrid, 1993; 439-468.
- (2) PARMLEY, W.: "Pathophysiology and current therapy of congestive heart failure". *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; **13**: 771-785.
- (3) Ho KKL, PINSKY, J. L., KANNEL, W. B. and LEVY, D.: "The epidemiology of heart failure: The Framingham Study". *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; **22** (suppl A): 6A-13A.
- (4) PACKER, M.: "Therapeutic options in the management of chronic heart failure: Is there a drug of first election?". *Circulation*, 1979; **1**:198-204.
- (5) TAMARGO, J., DELPÓN, E., ARMIJO, J. A.: "Farmacología de la insuficiencia cardíaca

- I. Glucósidos digitálicos". En: *Farmacología humana*. Eds. J. Flórez, J. Armijo, A. Mediavilla. Ed. Masson-Salvat. Barcelona. 1992; 525-539.
- (6) TAMARGO, J., DELPÓN, E.: "Farmacología de la insuficiencia cardíaca II. Otros fármacos inotrópicos, fármacos vasodilatadores". En: *Farmacología humana*. Eds. J. Flórez, J. Armijo, A. Mediavilla. Ed. Masson-Salvat. Barcelona, 1992; 541-554.
 - (7) COVIT, A. B., SCHAEER, G. L., SEALEY, J. E. *et al.*: "Supression of the renin-angiotensin system by intravenous digoxin in chronic-congestive heart failure". *Am. J. Med*, 1983; **75**: 445-447.
 - (8) FERGUSON, D. W.: "Digitalis and neurohormonal abnormalities in heart failure, and implications for therapy". *Am. J. Cardiol*, 1992; **69**: 24G-33G.
 - (9) CANTELLI, I., VITOLO, A., LOMBARDI, G., *et al.*: "Combined hemodynamic effects of digoxin and captopril in patients with congestive heart failure". *Curr Ther Res*, 1984; **36**: 323-331.
 - (10) RIBNER, H. S., ZUCKER, M. J., STASIOR, C. *et al.*: "Vasodilators as first-line therapy for congestive heart failure: a comparative hemodynamic study of hydralazine, digoxin and their combination". *Am. Heart J.* 1987; **114**: 91-96.
 - (11) SULLIVAN, M., ATWOOD, J. E., MYERS, J. *et al.*: "Increased exercise capacity after digoxin administration in patients with heart failure". *J. Am. Coll. Cardiol* 1989; **13**: 1138-1142.
 - (12) PUGH, S. E., WHITE, N. J., ARONSON, J. K. *et al.*: "Clinical, hemodynamic, and pharmacological effects of withdrawal and reintroduction of digoxin in patients with heart failure in sinus rhythm after long-term treatment". *Br. Heart J.* 1989; **61**: 529-539.
 - (13) GHEOGHIADE, M., ST. CLAIR, J., ST CLAIR, C., BELLER, G. A.: "Comparative hemodynamic and neurohormonal effects of intravenous captopril and digoxin and their combinations in patients with severe heart failure". *J. Am. Coll. Cardiol* 1989; **9**: 134-142.
 - (14) DI BIANCO, R., SHABETAI, R., KOSTUK, W. *et al.*: "For the Milrinone Multicenter Trial Group. A comparison of oral milrinone, digoxin and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure". *N. Engl. J. Med.* 1989; **320**: 677-683.
 - (15) The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. "Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure". *JAMA* 1988; **259**: 539-544.
 - (16) The German and Austrian Xamoterol Study Group. "Double blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure". *Lancet* 1988; **II**: 489-493.
 - (17) DAVIES, R. F., BENLANDS, D. S., NADEAU, C. *et al.*: For the Canadian Enalapril versus Digoxin Study Group. "Enalapril versus digoxin in patients with congestive heart failure: a multicenter study". *J. Am. Coll. Cardiol* 1991; **18**: 1602-1609.
 - (18) DREXLER, H., SCHUMACHER, M., SIEGRIST, J. *et al.*: For the CADs Multicenter Study Group. "Effect of captopril and digoxin on quality of life and clinical symptoms in patients with coronary artery disease and mild heart failure (abstr)". *J. Am. Coll. Cardiol* 1992; **19** (suppl A): 260A.
 - (19) PACKER, M., GHEORGHIADE, M., YOUNG, J.B. *et al.*: For the RADIANCE Study. "Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors". *N. Engl. J. Med.* 1993; **329**: 1-7.
 - (20) URETSKY, B. F., YOUNG, J. B., SHAHIDI, E. *et al.*: On behalf of the PROVED investigative group. "Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED Trial". *J. Am. Coll. Cardiol* 1993; **22**: 955-962.
 - (21) CODY, R. J.: "Renal and hormonal effects of phosphodiesterase III inhibition in congestive heart failure". *Am. J. Cardiol* 1989; **63**: 31A-34A.

- (22) SIMONTON, C. A., CHATTERJEE, K., CODY, R. J. *et al.*: "Milrinone in congestive heart failure: Acute and chronic hemodynamic and clinical evaluation". *J. Am. Coll. Cardiol* 1985; **6**: 453-459.
- (23) LEJEMTEL, T. H., GUMBARDO, D., CHADWICK, B. *et al.*: "Milrinone for long-term therapy of severe heart failure: Clinical experience with special reference to maximal exercise tolerance". *Circulation* 1986; **73** (suppl III): III-213-III-218.
- (24) BAIM, D. S., COLUCCI, W. S., MONRAD, E. S. *et al.*: "Survival of patients with severe congestive heart failure treated with oral milrinone". *J. Am. Coll. Cardiol* 1986; **7**: 661-670.
- (25) URETSKY, B. F., JESSUP, M., KONSTAM, M. A. *et al.*: For the Enoximone Multicenter Trial Group. "Patients with moderate to moderately severe congestive heart failure: Lack of benefit compared with placebo". *Circulation* 1990; **82**: 774-780.
- (26) NARAHARA, K. A. and the Western Enoximone Study Group. Oral enoximone therapy in chronic heart failure: A placebo-controlled randomized trial. *Am. Heart. J.* 1991; **121**: 1471-1479.
- (27) PACKER, M., CARVER, J. R., RODEHEFFER, R. J. *et al.*: For the PROMISE Study Research Group. "Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure". *N. Engl. J. Med.* 1991; **325**: 1468-1475.
- (28) PACKER, M.: "The development of positive inotropic agents for chronic heart failure: how have we gone away?". *J. Am. Coll. Cardiol* 1993; **22** (suppl A): 119A-126A.
- (30) CODY, R. J.: "Sodium and water retention in congestive heart failure: the pivotal role of the kidney". *Am. J. Hypertens* 1988; **1**: 395S-401S.
- (31) TAYLOR, S. H.: "Diuretics in heart failure: some knowns and unknowns". *J. Cardiovasc Pharmacol* 1993; **22** (suppl 3): 40-50.
- (32) CODY, R. J.: "Clinical trials of diuretic therapy in heart failure: research directions and clinical considerations". *J. Am. Coll. Cardiol* 1993; **22** (suppl A): 165A-171A.
- (33) DIKSHIT, K., VYDEN, J. K., FORRESTER, J. S. y cols. "Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure". *N. Engl. J. Med.* 1973; **288**: 1087-2000.
- (34) BAYLISS, J., NORELL, M., CANEPA-ANSON, R. *et al.*: "Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuresis". *Br. Heart J.* 1987; **57**: 17-22.
- (35) FRANCIS, G. S., BENEDIT, C., JOHNSTONE, D. E. *et al.*: "Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction". *Circulation* 1990; **82**: 1724-1729.
- (36) KUBO, S. H., CLARK, M., LARAGH, J. H. *et al.*: "Identification of normal neurohormonal activity in mild congestive heart failure and stimulating effect of upright posture and diuretics". *Am. J. Cardiol* 1987; **60**: 1322-1328.
- (37) COHN, J. N.: "Efficacy of vasodilators in the treatment of heart failure". *J. Am. Coll. Cardiol* 1993; **22** (suppl A): 135A-138A.
- (38) COHN, J. N., ARCHIBALD, D. G., PIHL, M. *et al.*: "Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: Results of a Veterans Administration cooperative study". *N. Engl. J. Med.* 1986; **314**: 1547-1552.
- (39) COHN, J. N., JOHNSON, G., ZIESCHE, S. *et al.*: "A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure". *N. Engl. J. Med.* 1991; **325**: 303-10
- (40) ELKAYAM, U.: Calcium channel blockers in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22** (suppl A): 139A-144A.
- (41) TAMARGO, J., LÓPEZ-SENDÓN, J. L.: "Antagonistas del calcio en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca". En: *Insuficiencia cardíaca crónica*. Eds. M. M. Iriarte, J.D. Sagastagoitia. Editorial MCR. Bilbao. 1989; 351-381.

- (42) PACKER, M.: "Calcium channel blockers in chronic heart failure: the risks of 'physiologically rationale' therapy". *Circulation* 1990; **82**: 2254-2257.
- (43) PACKER, M., NICOD, P., KHANDHERIA, B. R. *et al.*: "Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled evaluation of amlodipine in patients with mild-to-moderate heart failure (abstr)". *J. Am. Coll. Cardiol* 1991; **17**: 274A.
- (44) TAMARGO, J., LÓPEZ-SENDÓN, J.: "Los inhibidores de la ECA en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca". En: *Insuficiencia cardiaca crónica*. Iriarte M, Sagasagoistia JD, Eds. Editorial MCR. Barcelona 1989; 299-333
- (45) SCHELLING, P., FISCHER, H., GANTEN, D.: "Angiotensin and cell growth: A link to cardiovascular hypertrophy?". *J. Hypertens* 1991; **9**: 3-15.
- (46) TAMARGO, J.: "Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y el corazón del hipertenso". En: *El corazón en la hipertensión arterial*. Ed. J. Díez. Ed. Doyma. Barcelona, 1992; 217-227.
- (47) Captopril Multicenter Research Group. "A cooperative multicenter study of captopril in congestive heart failure: Hemodynamic effects and long-term response". *Am. Heart J.* 1985; **110**: 439-447.
- (48) The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. "Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure". *JAMA* 1988; **259**: 539-544
- (49) The Consensus Trial Study Group: "Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure". *N. Engl. J. Med.* 1987; **316**: 1429-1435.
- (50) The SOLVD Investigators. "Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure". *N. Engl. J. Med.* 1991; **325**: 293-302.
- (51) AIRE Study Investigators. "Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy". *Lancet* 1993; **342**: 821-828.
- (52) PFEFFER, M. A., BRAUNWALD, E., MOYÉ, L. A.: "Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial". *N. Engl. J. Med.* 1992; **327**: 669-677.
- (53) The SOLVD Investigators. "Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions". *N. Engl. J. Med.* 1992; **327**: 685-691.
- (54) LÓPEZ-SENDÓN, J.: "Ibopamine in congestive heart failure: hemodynamic and neurohumoral effects". *Am. J. Med.* 1991; **90** (suppl B): 43-49.
- (55) BARABINO, A., GALBARIGGI, G., PIZZORNI, C., LOTTI, G.: "Comparative effects of long-term therapy with captopril and ibopamine in chronic congestive heart failure in old patients". *Cardiology* 1991; **78**: 243-256.
- (56) CONDORELLI, M., BONADUCE, A., MONTEMURO, A. *et al.*: "The long-term efficacy of ibopamine in treating patients with severe heart failure: A multicentre investigation". *J. Cardiovasc Pharmacol* 1989; **14** (suppl 8): S83-S92.
- (57) KAYANAKIS, J. G. and the European Ibopamine Study Group. "Six-month treatment of congestive heart failure with ibopamine: A double-blind randomized, placebo-controlled multicenter trial". *Am. J. Noninvas Cardiol* 1991; **5** (suppl 1): 32-38.