

Avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IV)

Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca

Juan Tamargo^a y José López-Sendón^b

^aDepartamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

^bUnidad Coronaria. Servicio de Cardiología. Hospital Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid. España.

La insuficiencia cardíaca congestiva es una de las principales causas de morbimortalidad cardiovascular y la primera causa de hospitalizaciones en pacientes de más de 65 años. Más aún, dado que se espera que su prevalencia aumente hasta alcanzar proporciones epidémicas, es evidente que necesitamos disponer de nuevas estrategias terapéuticas. En este artículo, revisaremos las estrategias actuales y futuras en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sistólica, que tienen su base en un mejor conocimiento de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca y de los resultados obtenidos en ensayos clínicos controlados con diversas estrategias terapéuticas. Los fármacos actualmente en desarrollo (en fases II y III) los hemos agrupado en 4 grupos: antagonistas neurohumorales, inotrópicos positivos, moduladores del remodelado cardíaco y los futuros tratamientos, entre los que incluimos las terapias génica y antiapoptótica. Por último, analizamos las nuevas estrategias en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica.

Palabras clave: *Insuficiencia cardíaca. Antagonistas neurohumorales. Fármacos inotrópicos.*

Rationale and Clinical Evidence for the Effects of New Pharmacological Treatments for Heart Failure

Congestive heart failure is a leading cause of cardiovascular morbidity and mortality, and is the main cause of hospitalization among patients older than 65 years. Moreover, its prevalence is expected to reach nearly epidemic proportions, so that the need for new treatments is clear. In this article we review current and future strategies for the treatment of systolic heart failure that are based on a better understanding of the pathophysiology of this disorder and on the results of controlled clinical trials of different treatments. Drugs under development (phase II and III clinical trials) have been classified into four main groups: neurohumoral antagonists, inotropic agents, modulators of myocardial remodeling, and future approaches to treatment such as gene therapy and anti-apoptotic drugs. We also discuss new strategies for the treatment of diastolic heart failure.

Key words: *Heart failure. Neurohumoral antagonists. Inotropic drugs.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es la principal causa de hospitalización en pacientes de más de 65 años y representa casi el 2% del gasto sanitario anual en España¹. Su prevalencia sigue aumentando, en parte como consecuencia del incremento de las expectativas de vida de la población general, y se ha calculado que

50 de los 1.000 millones de personas que viven en los 47 países que forman parte de la Sociedad Europea de Cardiología presentan problemas relacionados con la IC². A pesar de que, en ensayos clínicos bien diseñados, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los bloqueadores beta y la espirolactona han reducido en más de un 35% la mortalidad de los pacientes con IC, ésta sigue siendo muy alta. En un estudio realizado en 66.547 pacientes hospitalizados entre 1986-1995 en Escocia por IC, la mortalidad era del 76,5 y 87,6%, respectivamente, al cabo de 5 y 10 años³. Cuando se compara esta mortalidad con la asociada a diversos cánceres, se constata que al cabo de 5 años, la mortalidad derivada de la IC es superior a la del cáncer de colon o de próstata en el varón y al de ovario en la mujer⁴. Estos resultados

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. J. Tamargo.
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense.
Avda. de la Complutense, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: jtamargo@med.ucm.es

ABREVIATURAS

A-II: angiotensina II.
 ANP/BNP/CNP: péptidos natriuréticos tipos A, B y C.
 AT1/AT2: receptores de la angiotensina II.
 β ARK: cinasa del receptor β_1 -adrenérgico.
 [Ca]_i: concentración intracelular de Ca libre.
 CTGF: factor de crecimiento conectivo.
 ECA: enzima de conversión de la angiotensina.
 ECE: enzima de conversión de la endotelina.
 EGF: factor de crecimiento epidérmico.
 EPN: endopeptidasa neutra.
 ET-1: endotelina 1.
 ET_A/ET_B: receptores de la endotelina 1.
 FE: fracción de eyección.
 GH: hormona del crecimiento.
 IC: insuficiencia cardíaca.
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
 MMP: metaloproteinasas.
 MVO₂: demandas miocárdicas de O₂.
 NCX: intercambiador Na-Ca.
 NO: óxido nítrico.
 PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno.
 PGI₂: prostaciclina.
 PLB: fosfolambano.
 R β_1 /R β_2 : receptores β_1 y β_2 -adrenérgicos.
 SERCA2a: ATP-asa dependiente del Ca del retículo sarcoplásmico.
 TIMP: inhibidores de metaloproteinasas.
 TNF- α : factor de necrosis tumoral α .
 tPA: activador tisular del plasminógeno.
 V1/V2: receptores de la vasopresina.

confirman la necesidad de disponer de nuevos fármacos para retrasar la evolución de la enfermedad. El desarrollo racional de nuevos fármacos debe ser el resultado lógico de un sólido conocimiento de la fisiopatología del proceso a tratar. Es el desconocimiento de ésta lo que limita el diseño racional de dichas estrategias y explica el fracaso de fármacos en los que se habían depositado grandes esperanzas. Así, entre 1950 y 1970 se pensaba que la IC era un síndrome congestivo y se trataba con digitálicos y diuréticos, mientras que entre 1970 y 1990 se consideraba que era un problema hemodinámico y se introdujeron fármacos vasodilatadores. En los años noventa se puso de manifiesto la importancia de la activación neurohumoral en la evolución de la IC, lo que llevó a la introducción de los bloqueadores β -adrenérgicos y de los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona. En la actualidad, sabemos que la IC conlleva cambios

en la estructura y el metabolismo cardíacos, así como en la cinética del calcio, que representan nuevas dianas de potencial interés terapéutico. Los fármacos de desarrollo más reciente se agrupan en 4 apartados (tabla 1) y constituyen el objeto de esta revisión. Es necesario señalar que la farmacología no es el único campo de investigación en el tratamiento de la IC. Nuevos dispositivos de ayuda mecánica, desfibriladores implantables, terapia genética y de reposición celular y vascular, así como la actuación en equipo de los distintos profesionales de la medicina, constituyen campos de investigación y desarrollo tan importantes como el de la farmacología.

MODULADORES NEUROHUMORALES

La IC se acompaña de una marcada activación neurohumoral y se ha demostrado un aumento en los valores plasmáticos de los mediadores (catecolaminas, sistema renina-angiotensina-aldosterona, endotelina 1, vasopresina) que producen vasoconstricción, retención hidrosalina y edemas y efectos mitogénicos, así como una disminución de los que presentan propiedades vasodilatadoras, natriuréticas y antiproliferativas (péptidos natriuréticos, dopamina, óxido nítrico [NO]). En un intento de contrarrestar la activación neurohumoral, se están desarrollando los siguientes:

Los péptidos natriuréticos auriculares

Desempeñan un importante papel en la regulación de la presión arterial y del volumen extracelular⁵⁻⁷. Se han descrito 3 péptidos que se sintetizan y liberan en respuesta a la distensión auricular (péptido natriurético auricular [ANP], 28 aminoácidos), al aumento de la presión y del volumen ventriculares (péptido B [BNP], 32 aminoácidos) y al cizallamiento endotelial (péptido C [CNP], 22 aminoácidos). Más recientemente, se han descrito otros 2 péptidos, la urodilatina, una forma renal de ANP, y el dendroapsis (DNP), un péptido de 38 aminoácidos aislado de la mamba verde (*Dendroapsis angusticeps*), que se libera en la aurícula en respuesta a estímulos no muy bien conocidos⁷. Estos péptidos actúan sobre 3 tipos de receptores específicos denominados A, B y C. La interacción con los receptores C conlleva la internalización del péptido y su degradación en el citoplasma. Por el contrario, la interacción con los receptores A y B estimula la actividad de la guanilato-ciclasa particulada y aumenta los valores celulares del monofosfato de guanosina cíclico (GMPC) (fig. 1). Como consecuencia, producen vasodilatación arteriovenosa sistémica (disminuyen pre y poscarga) y coronaria, inhiben el tono simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (disminuyen la liberación de renina por las células yuxtglomerulares y de aldosterona por la zona glomerulosa del córtex adrenal) y ejercen acciones antiproliferativas sobre las células

TABLA 1. Nuevos fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

-
- A. Moduladores neurohumorales
1. Péptidos natriuréticos auriculares: nesiritida, vasonatrida, anaritida, mini-ANP
 2. Inhibidores de vasopeptidasas: inhibidores mixtos enzimáticos
 - Inhibidores de ECA y EPN: omapatrilato, fasidotriilo, mixamprilo, sampatrilato, CGS30440, MDL100,240, Z13752A
 - Inhibidores de ECE: CGS26303, CGS35066, RO0687629, FR901533
 - Inhibidores de ECA y ECE (CGS342256)
 3. Antagonistas de los receptores de la endotelina
 - ET_A: darusentán, sitasentán, LU135252
 - ET_B: BQ788
 - ET_A/ET_B: bosentán, enrasertán, tezosentán
 4. Inhibidores de TNF- α y otras citocinas: etanercept, pentoxifilina, FR167653, inmunoglobulina, enalaprilol, candesartán, bloqueadores beta
 5. Antagonistas de los receptores de la vasopresina: conivaptán, CL-385004, OPC-31260, tolvaptán (OPC-41061), VPA-985
 6. Antagonistas de la aldosterona: eplerenona
 7. Otros fármacos:
 - Nuevos diuréticos: péptidos natriuréticos auriculares, bloqueadores de los receptores A1 de la adenosina (BG9719) y de la vasopresina
 - Carnitina, etoxomir, hormona del crecimiento, nepicastat, L-tiroxina
 8. Viejos fármacos:
 - IECA
 - Bloqueadores beta
 - Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II
 - Antagonistas de la aldosterona
- B. Nuevos inotrópicos positivos: levosimendán
- C. Modulación del remodelado ventricular
1. Inhibidores de la síntesis de colágeno:
 - Inhibidores de MMP: hidroxamatos (batimastat, ilomastat, marimastat, prinomastat), bloqueadores beta, glucocorticoides, tetraciclinas
 - Inhibidores de prolil-4-hidroxilasa, TGF- β , ET-1, cimasa, vasopeptidasas
 - IECA, ARA-II
 2. Antagonistas de la plasmina
 3. Aumentan la degradación del colágeno: inhibidores de los TIMP, adriamicina
- D. Otros tratamientos
1. Terapia génica
 - Sobreexpresión de SERCA2a, NCX, receptores β 2 y adenilato ciclasa
 - Inhibición de fosfolambano y β ARK1
 2. La anemia como diana terapéutica
 3. Terapéutica antiapoptótica
-

ANP: péptido natriurético auricular tipo A; ARA-II: inhibidores de los receptores de angiotensina II; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; ECE: enzima de conversión de la endotelina, EPN: endopeptidasa neutra; ET: endotelina; MMP: metaloproteinasas; TIMP: inhibidores de metaloproteinasas; TNF: factor de necrosis tumoral.

musculares cardíacas y lisas vasculares. En los riñones, los péptidos natriuréticos producen un aumento del flujo sanguíneo renal, diuresis y natriuresis. El ANP produce vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y vasoconstricción de la eferente, aumentando la velocidad de filtración glomerular y la fracción de filtración incluso en pacientes con insuficiencia renal aguda y oliguria. En los túbulos, el ANP inhibe la reabsorción de Na y agua producida por la angiotensina II (A-II) en el túbulo proximal y por la vasopresina en el túbulo colector. El CNP produce mínimos efectos natriuréticos y vasodilatadores venosos, pero es un potente vasodilatador arterial y presenta efectos mitogénicos. El DNP produce diuresis y natriuresis.

Los péptidos natriuréticos auriculares presentan una corta semivida, ya que son rápidamente degradados

por la endopeptidasa neutra (EPN) y por los receptores C. En pacientes con IC aumentan los valores de EPN y la densidad de los receptores C, mientras que la de los receptores A y B disminuye (fig. 1).

Papel de los péptidos natriuréticos en pacientes con insuficiencia cardíaca

Los valores plasmáticos de los péptidos natriuréticos auriculares aumentan en pacientes con hipertensión arterial, IC, infarto agudo de miocardio, estenosis aórtica, insuficiencia renal terminal, cirrosis y ascitis⁵⁻⁷. En pacientes con IC, el incremento de los valores plasmáticos del BNP es más útil que el de ANP o de las catecolaminas para predecir la mortalidad del paciente⁸⁻¹⁰, y puede servir como marcador de la disfun-

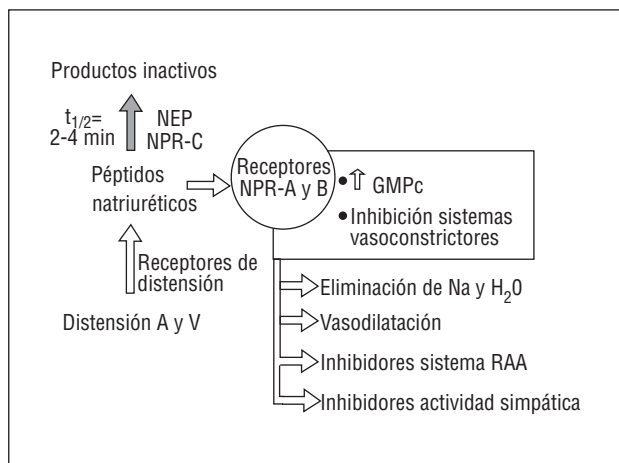


Fig. 1. Mecanismo de acción de los péptidos natriuréticos auriculares. A: auricular; NEP: endopeptidasa neutra; NPR: receptores de los péptidos natriuréticos; RAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; $t_{1/2}$: semivida plasmática; V: ventricular.

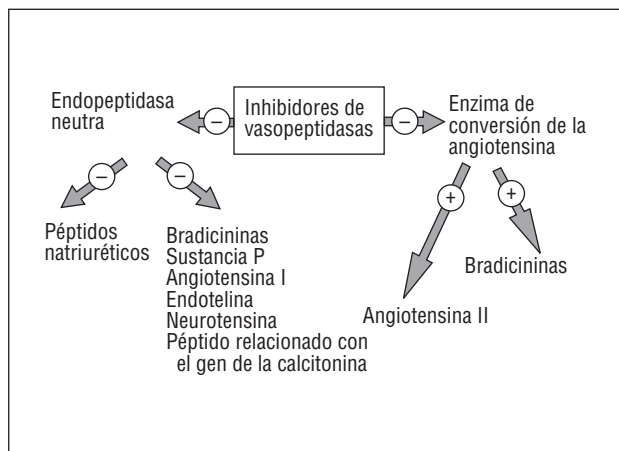


Fig. 2. Mecanismos de acción de los inhibidores de las vasopeptidasas.

ción ventricular y de la eficacia del tratamiento médico de los pacientes con IC^{11,12}.

Hay diferentes opciones para incrementar la actividad de los péptidos natriuréticos con posible utilidad en la IC (fig. 2): *a*) administración directa de péptido natriurético (nesiritida); *b*) administración de agonistas no peptídicos del sistema; *c*) inhibición de la EPN, enzima que inactiva los péptidos natriuréticos, y *d*) administración de inhibidores simultáneos de la endopeptidasa neutra y de la enzima de conversión de la angiotensina (omapatrilato), también denominados inhibidores de la vasopeptidasas. La investigación con inhibidores de la EPN ha sido suspendida debido a sus efectos secundarios. En el momento actual, sólo continúa la investigación clínica con nesiritida, que ha sido recientemente comercializada en varios países.

Nesiritida

Es el péptido natriurético humano tipo B de 32 aminoácidos obtenido mediante tecnología recombinante. Por vía intravenosa, sus efectos aparecen a los 15 min de su administración y persisten durante 2-3 h. La nesiritida presenta un volumen de distribución de 0,19 l/kg y se biotransforma a través de la endopeptidasa neutra, con una semivida de 18-23 min, muy superior a los 4 min del ANP, si bien sus efectos biológicos persisten durante 1-4 h^{13,14}. Además, a diferencia del ANP, la contribución de los receptores tipo C y de la EPN al aclaramiento del BNP es mínima en pacientes con IC^{15,16}. No es necesario reajustar la dosis en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, la respuesta al BNP disminuye en pacientes con ascitis/cirrosis, que presentan una menor respuesta a la nesiritida, por lo que en ellos es necesario aumentar la dosis para alcanzar la respuesta hemodinámica deseada¹⁷.

Ensayos clínicos con nesiritida

En el estudio PRECEDENT (Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with DobutaminE or NaTrecor) de cálculo de dosis, se compararon frente a placebo los efectos de la infusión i.v. continua de nesiritida (bolo de 0,25-1 µg/kg seguido de una infusión de 0,015-0,06 µg/kg/min, respectivamente). La nesiritida produjo una mejoría rápida y significativa en pacientes con IC descompensada (clase funcional II-IV, fracción de eyección [FE] ≤ 35%) y a las 6 y 24 h de su administración, el grupo tratado con nesiritida presentaba una mayor reducción de la presión capilar pulmonar [PCP] y de las resistencias vasculares periféricas, así como un mayor aumento del índice cardíaco, que el grupo tratado con placebo¹⁸.

En un estudio abierto realizado en 127 pacientes hospitalizados por IC descompensada (PCP ≥ 18 mmHg, presión arterial sistólica > 90 mmHg e índice cardíaco < 2,7 l/min/m²), la nesiritida (bolo de 0,015 o 0,03 µg/kg/min durante 6 h) disminuía la pre/poscarga y la PCP, aumentaba el volumen minuto, mejoraba los índices de función diastólica ventricular y disminuía la sintomatología (disnea, fatiga) significativamente más que el placebo; sin embargo, no aumentaba la frecuencia cardíaca y no producía efectos proarrítmicos¹⁹.

En el estudio VMAC (Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure) se compararon los efectos de la nesiritida (2 µg/kg seguidos de 0,01 µg/kg/min durante 3 h, que en algunos pacientes se pudo incrementar a dosis, cada 3 h, de 1 µg/kg seguidas de 0,005 µg/kg/min hasta un máximo de 0,03 µg/kg/min) con los de la nitroglicerina (a la dosis óptima) y el placebo²⁰. El estudio se realizó en 489 pacientes > 65 años con IC descompensada (clase III-IV, PCP de 28 mmHg, sólo el 18% con una FE > 40%).

Al cabo de 3 y 24 h, la nesiritida era más efectiva que la nitroglicerina ($p = 0,03$) y el placebo para reducir la PCP, pero no había diferencias entre estos fármacos para reducir la disnea. Tampoco se observaron diferencias en la mortalidad a los 7 días y a los 6 meses en pacientes tratados con nesiritida o nitroglicerina. La incidencia de reacciones adversas era menor en el grupo de nesiritida; las cefaleas eran más frecuentes con la nitroglicerina que con la nesiritida (20 frente a 4%) y, aunque no había diferencia en los cuadros de hipotensión arterial, la duración de ésta era mayor tras la administración de nesiritida (2,2 frente a 0,7 h en el grupo de nitroglicerina). En un estudio comparativo frente a dobutamina, la nesiritida no agravaba la taquicardia ventricular preexistente ni aumentaba la frecuencia de la extrasistólica ventricular²¹. En el momento actual se están realizando nuevos estudios con nesiritida en pacientes con IC aguda o crónica descompensada.

La nesiritida está contraindicada en pacientes con hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mmHg), choque cardiogénico, miocardiopatía obstructiva, estenosis aórtica grave, pericarditis constrictiva, estenosis valvular, taponamiento pericárdico o con baja presión de llenado ventricular o insuficiencia hepática o renal grave.

En la actualidad se están estudiando nuevos péptidos obtenidos por tecnología recombinante: ANP α (28 aminoácidos), mini-ANP (15 aminoácidos), anaritida (ANP de 25 aminoácidos) y vasonatrida (quimera de ANP y CNP). La anaritida produce vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente, aumentando la velocidad de filtración glomerular en pacientes con insuficiencia renal aguda y oliguria.

Inhibidores de las vasopeptidasas

Estos fármacos inhiben diversas metalopeptidasas, como la EPN, que cataliza la degradación de los péptidos vasodilatadores y antiproliferativos (péptidos natriuréticos auriculares, cininas) y las enzimas de conversión de la angiotensina (ECA) y de la endotelina 1 (ECE)^{22,23} (fig. 2). El fármaco más representativo es el omapatrilato, un inhibidor mixto de ECA y EPN²³. Esta inhibición se traduce en un aumento de mediadores vasodilatadores (péptidos natriuréticos, adrenomedulina, cininas, prostaciclina-PGI₂, NO) y una reducción de los vasoconstrictores (A-II, tono simpático). El omapatrilato produce una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica superior a la de otros antihipertensivos (amlodipino, lisinopril), independientemente de la edad, el sexo y la raza del paciente. Se absorbe bien por vía oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 0,5-2 h. Presenta una semivida de 14-19 h, lo que permite administrar el fármaco una vez al día. Se biotransforma en varios metabolitos inactivos que se eliminan por

vía renal. La semivida del fármaco no se altera en pacientes con insuficiencia renal. El estudio IMPRESS (Intramural low molecular weight heparin for Prevention of Restenosis Study) demostró que, en pacientes con IC (clase funcional II-III), el omapatrilato fue más efectivo que el lisinopril para mejorar la sintomatología y el objetivo compuesto de reducir la mortalidad y la rehospitalización por IC a medio plazo²⁴. Sin embargo, el estudio OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events), realizado en 5.770 pacientes con IC, en clase funcional II-IV, con FE $\leq 30\%$ y de los que un tercio era diabético, demostró que el omapatrilato no es superior al enalapril para reducir la morbimortalidad en este subgrupo de pacientes²⁵. Por otra parte, tanto este estudio como el OCTAVE (Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment Versus Enalapril), realizado en 25.267 hipertensos, han confirmado la aparición de cuadros de angioedema en los pacientes tratados con omapatrilato, lo que ha detenido la comercialización del producto²⁶. En el estudio OCTAVE, la incidencia de angioedema era 3 veces superior que en los pacientes tratados con un IECA (2,17 frente a 0,68%), mientras que en el OVERTURE era del 0,8% en los pacientes tratados con omapatrilato y del 0,5% en los tratados con enalapril.

Antagonistas de los receptores de la endotelina 1 (ET-1)

La endotelina 1 (ET-1) es el más potente vasoconstrictor endógeno. Es liberado por las células endoteliales y actúa sobre las células musculares vasculares subyacentes. La ET-1 actúa sobre dos subtipos de receptores, los ET_A, localizados en las células musculares lisas vasculares, el miocardio, los fibroblastos, el riñón y las plaquetas, y los ET_B, localizados en las células endoteliales y musculares lisas vasculares y en los macrófagos. La estimulación de los receptores ET_A produce vasoconstricción, retención hidrosalina, efectos proliferativos-hipertrofia cardíaca y libera noradrenalina y A-II, y la ET_B produce vasodilatación al liberar desde las células endoteliales NO y eicosanoides, y vasoconstricción al estimular los receptores de las células musculares lisas vasculares²⁷. La ET-1, a través de la estimulación de los receptores ET_A, también estimula la liberación de citocinas y factores de crecimiento (vascular endotelial, de crecimiento fibroblástico, plaquetario, TGF- β) y facilita la agregación plaquetaria. En la IC están aumentados los valores plasmáticos de ET-1, particularmente en los pacientes con congestión pulmonar, y disminuida la expresión de receptores ET_B en las células endoteliales (la de los ET_A aumenta o no se modifica), observándose que estos cambios se asocian a un peor pronóstico²⁸. En los últimos años se han analizado los efectos de bloquea-

dores selectivos de los receptores ET_A y ET_B²⁹. Todos estos fármacos producen efectos hemodinámicos beneficiosos en tratamientos de corta duración, lo que levantó grandes expectativas acerca de la utilidad en el tratamiento de la IC. Sin embargo, el tratamiento crónico ha llevado a resultados contradictorios.

De los numerosos antagonistas de la ET-1 existentes, el bosentan (estudios Research on Endothelin Antagonists in Chronic Heart Failure [REACH] y Endothelin Receptor Antagonist Bosentan in Lowering Events in Heart Failure [ENABLE 1 y 2])^{30,31} y el tezomentán (estudios Randomized Intravenous Tezosentan Study [RITZ 1-4])³² no han demostrado ser superiores al tratamiento convencional (diuréticos, digoxina e IECA) para reducir la morbimortalidad. Incluso el estudio REACH-1 tuvo que ser suspendido al observarse un aumento en los valores de transaminasas. Por el contrario, en pacientes con IC sistólica (clase funcional II-III), el tratamiento con enrasentan durante 6 meses aumentaba la incidencia de reacciones adversas frente al grupo placebo (21 frente a 8%), triplicaba las hospitalizaciones y tendía a incrementar la mortalidad. Más aún, el estudio RITZ-4 demostraba que el tezomentán tenía una acción proisquémica en pacientes con IC descompensada y con síndromes coronarios agudos³³, y el estudio HEAT (Heart Failure ET_A Receptor Blockade Trial) reveló que el darusentan, un bloqueador selectivo de los receptores ET_A, no modifica los parámetros hemodinámicos en pacientes con IC. Por tanto, no parece que el bloqueo de los receptores de la ET-1 ofrezca muchas perspectivas en el futuro tratamiento de la IC.

Inhibidores de las citocinas

Forman una familia de proteínas que regulan la activación, diferenciación, el crecimiento y la muerte celular. Esta familia incluye interleucinas (IL), interferones, factores de estimulación de colonias (CSF), quimiocinas (RANTES, proteína quimiotáctica de monocitos [MCP-1]) y citotoxinas (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α]). Las citocinas son producidas por las células endoteliales, linfocitos T, monocitos y macrófagos en respuesta a diversos estímulos, y participan en el proceso inflamatorio de la placa de ateroma y en la progresión de la IC³⁴. En pacientes con IC aumentan los valores plasmáticos de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, MCP-1 y de diversas moléculas de adhesión, con independencia de la etiopatogenia del proceso³⁵. El origen de estas citocinas es desconocido, si bien se ha propuesto que la activación inmunológica inducida por endotoxinas en la mucosa digestiva, la sobrecarga hemodinámica, la producción de radicales libres y la hipoperfusión tisular podrían estar implicados.

El TNF- α es una proteína proinflamatoria que ha sido implicada en la génesis de diversas cardiopatías (IC, infarto de miocardio [IM], miocardiopatía dilata-

da, miocarditis). El TNF- α deprime la contractilidad cardíaca, aumenta el catabolismo proteínico y produce disfunción endotelial, inflamación, dilatación, fibrosis e hipertrofia cardíaca, activación neurohormonal y apoptosis de los cardiomiocitos^{36,37}. Además, desacopla los receptores β -adrenérgicos y deprime la contractilidad cardíaca, tanto por aumentar la expresión del NO como por alterar la cinética intracelular del calcio³⁷. En pacientes con IC grave aumentan los valores plasmáticos de TNF- α y los receptores solubles (sTNF-R1 y sTNF-R2) para el TNF- α , particularmente en los que se encuentran en fase de descompensación o con caquexia. Por otro lado, los ratones transgénicos que sobreexpresan TNF- α tienen un fenotipo de miocardiopatía dilatada, IC y menor supervivencia^{38,39}.

El etanercept es una proteína de fusión formada por 2 moléculas de ligandos solubles para los receptores TNF- α -R2 fusionados a la fracción Fc de la IgG humana, que se fija al TNF- α e inhibe su unión a sus receptores de membrana. En estudios a corto plazo, mejora los síntomas y aumenta la tolerancia al ejercicio, pero estos efectos desaparecen en tratamientos crónicos, razón por la que los estudios RENAISSANCE (Randomized Etanercept North American Strategy to Study ANtagonism of CytokinEs) y RECOVER (Research into Etanercept: Cytokine ANtagonism in Ventricular dysfunction) han sido suspendidos. Recientemente se han publicado los resultados del estudio ATTACH (Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure), que demostraba que el tratamiento con infliximab (5 y 10 mg/kg durante 28 semanas) aumentaba las hospitalizaciones y la mortalidad por IC a la dosis más alta ensayada⁴⁰.

A diferencia del etanercept, que neutraliza los efectos del TNF- α , la pentoxifilina inhibe diversas citocinas (TNF- α , IL-1 β e interferón γ). En pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática (clase funcional II-III; FE < 40%) tratados con digoxina, IECA y carvedilol, la pentoxifilina, a dosis con las que no se modifican la presión arterial o la frecuencia cardíaca (400 mg/12 h), mejora la sintomatología, la FE y la tolerancia al ejercicio⁴¹. También disminuye los valores de Fas/APO-1, un receptor de superficie implicado en los procesos de apoptosis cardíaca. En pacientes tratados con digoxina e IECA se observaron resultados similares⁴². Sin embargo, desconocemos sus efectos a largo plazo o sobre la mortalidad. En la tabla 1 se muestran otros inhibidores de citocinas. La inmunoglobulina intravenosa aumenta la FE y la tolerancia al ejercicio y disminuye la PCP, los valores de IL-1 y la densidad de receptores solubles para el TNF- α en pacientes con IC^{43,44}. Estos efectos han sido atribuidos a la neutralización de antígenos microbianos, al bloqueo del receptor Fc y a la inhibición de la apoptosis. Recientemente se ha utilizado la técnica de inmunoadsorción en pacientes con miocardiopatía dilatada y se ha observado que mejora la FE, la capacidad funcional y la estructu-

ra ventricular⁴⁵.

Debemos llamar la atención sobre el hecho de que otros fármacos que no modifican (amlodipino, estudio PRAISE [Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation]) o reducen la morbimortalidad del paciente con IC (enalapril, candesartán o los bloqueadores beta metoprolol y carvedilol) también inhiben los valores de TNF- α .

Antagonistas de los receptores de la vasopresina

Esta neurohormona se sintetiza en el hipotálamo y es almacenada y liberada por la neurohipófisis en respuesta a diversos estímulos (aumento de la osmolaridad plasmática, hipotensión, aumento en los valores de AII)⁴⁶. La vasopresina actúa sobre 2 tipos de receptores: V1 (subtipos V1A y V1B) y V2 (fig. 3). Los receptores V1A se localizan en las células musculares lisas vasculares, plaquetas, células mesangiales, túbulo colector, sistema nervioso central e hígado, y su estimulación produce vasoconstricción arteriovenosa e hipertrofia cardíaca. La estimulación de los receptores V1B, localizados en la hipófisis anterior, facilita la liberación de ACTH, y la de los receptores V2, localizados en el túbulo colector, producen una mayor reabsorción de agua libre, retención hídrica e hiponatremia por dilución.

El conivaptán (YM-087) es un antagonista de los receptores V1A y V2 que aumenta la diuresis y el aclaramiento de agua libre con una mínima pérdida de Na, por lo que disminuye la osmolaridad urinaria⁴⁷. Por ello, sería útil en pacientes con IC, edemas e hiponatremia, que con frecuencia presentan resistencia a los diuréticos tiazídicos o de asa. De hecho, el conivaptán aumenta la excreción urinaria incluso en pacientes resistentes a furosemida. Sin embargo, desconocemos sus efectos sobre la activación neurohumoral o la morbimortalidad en pacientes con IC. Durante el tratamiento aparecen mareos, hipotensión, poliuria, estreñimiento y sed. En la actualidad se encuentran en desarrollo clínico 2 antagonistas selectivos de los receptores V2 (OPC-41061 o tolvaptán y VPA-985) en pacientes con IC. Sin embargo, desconocemos los efectos de todos estos fármacos sobre la mortalidad en estos pacientes⁴⁶.

Antagonistas de la aldosterona

La sobrecarga de la presión ventricular aumenta la producción de matriz extracelular por los fibroblastos cardíacos y disminuye la distensibilidad ventricular en pacientes con hipertensión arterial, hipertrofia cardíaca e IC. La A-II (vía receptores AT1) y la aldosterona aumentan las fibrosis intersticial y perivascular cardíacas, si bien la liberación de aldosterona es independiente de la de A-II y aumenta la matriz extracelular,

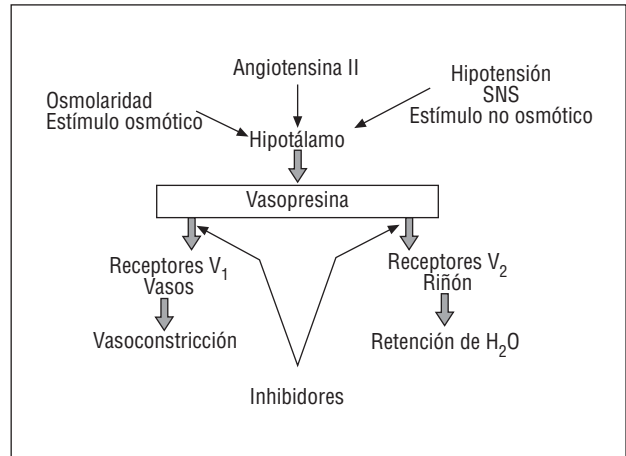


Fig. 3. Mecanismos que regulan la síntesis de la vasopresina y efectos mediados por ésta al interactuar con sus receptores específicos.

incluso en presencia de un IECA. Además, la aldosterona produce retención renal de Na y una mayor excreción de K y Mg, disfunción de los barorreceptores, potencia los efectos de las catecolaminas y aumenta la arritmogenicidad ventricular^{48,49}.

La espironolactona es un antagonista de los receptores de la aldosterona. En el estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) se analizaron los efectos de dosis supresoras de espironolactona (25 mg/día) en pacientes con IC grave (clase funcional III-IV) tratados durante 24 meses con la triple terapia y se observó que mejoraba la clase funcional, reducía las hospitalizaciones y aumentaba la supervivencia en un 30%⁵⁰. Durante el tratamiento pueden aparecer ginecomastia, hiperpotasemia y aumento de los valores plasmáticos de creatinina, y debe ser suspendido si la potasemia es > 6 mmol/l y los valores de creatinina son > 4 mg/dl. Estos resultados indican que la espironolactona debe formar parte del tratamiento de la IC grave (clase funcional IV). El hallazgo de que la espironolactona disminuye los valores plasmáticos del péptido aminoterminal del procolágeno tipo III confirma la importancia de la inhibición de la fibrosis en los efectos del fármaco⁵¹.

Recientemente, el estudio EPHEsus (Eplerenone Neurohormonal Efficacy and Survival Study) demostró que la eplerenona, otro antagonista de la aldosterona, reducía la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular y la muerte súbita, así como las hospitalizaciones por IC en pacientes con IM previo e IC⁵². La eplerenona presenta una alta afinidad por el receptor mineralocorticoideo y una baja afinidad por los receptores estrogénicos y de progesterona (< 1% y 0,1% de la que presenta la espironolactona), lo que se traduce en una menor incidencia de ginecomastia (0,5%), impotencia (0,1%) e hiperpotasemia (3,4%) que con la espironolactona. Una ventaja adicional de ambos antagonistas de la aldosterona es que su efecto beneficioso persiste

en pacientes tratados con bloqueadores beta e IECA.

Otros fármacos

En la actualidad, se está evaluando la seguridad y eficacia de los siguientes fármacos:

Antagonistas de los receptores A1 de la adenosina

La estimulación de los receptores A1 de la adenosina, localizados en la arteriola aferente, produce vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo renal, y aumenta la reabsorción de Na en los túbulos proximales y distales. Además, el incremento de la carga de Na en el túbulo distal produce un aumento en los valores de adenosina que reduce la velocidad de filtración glomerular a través de un proceso de retroalimentación tubuloglomerular. Los antagonistas de los receptores A1 producen una vasodilatación selectiva de la arteriola glomerular aferente y una acción natriurética como consecuencia de sus efectos sobre los túbulos proximal y distal. El BG9719/CVT-124 es un antagonista de los receptores A1 que en ensayos clínicos ha demostrado que produce diuresis y mantiene la función glomerular⁵³⁻⁵⁵. En pacientes con IC tratados con un IECA, el BG9719 aumenta el volumen y la excreción urinaria de Na. La administración de BG9719 con furosemida también incrementa la diuresis y la velocidad de filtración glomerular; más aún, esta asociación previene la disminución del aclaramiento de creatinina producido por la furosemida, lo que confirma que el BG9719 puede prevenir el deterioro de la función renal en pacientes con IC y la reducción de la filtración glomerular producida por los diuréticos de asa⁵⁵.

Nuevos simpaticolíticos

El nepicastat es un inhibidor de la dopamina β -hidroxilasa que reduce la síntesis de noradrenalina y la estimulación de los receptores α_1 , β_1 y β_2 -adrenérgicos; además, aumenta la liberación de dopamina desde los terminales nerviosos simpáticos, lo que produce vasodilatación renal. En perros con IC crónica (FE, 30-40%), el nepicastat a dosis bajas normaliza las concentraciones plasmáticas de noradrenalina, atenúa el remodelado ventricular y previene la progresión de la disfunción sistólica; sin embargo, a dosis altas, que normalizaban los valores plasmáticos de noradrenalina, no producía mejoría significativa en la función y morfología ventriculares⁵⁶. Este hallazgo sugiere que es necesario un cierto grado de activación simpática incluso en presencia de IC. La asociación de dosis bajas de nepicastat y enalapril aumentaba el volumen minuto y prevenía el remodelado ventricular, produ-

ciendo un efecto beneficioso similar al observado con la asociación de bloqueadores beta e IECA.

El nolomirol (CHF-1024) es un agonista de los receptores presinápticos α_2 y DA2 que disminuye la liberación de noradrenalina y el tono simpático⁵⁷. El estudio ECHOS (Echo Cardiography and Heart Outcome Study) analiza los efectos del nolomirol en una población de pacientes similar a la del estudio DIAMOND (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality On Dofetilide).

Fármacos que mejoran el metabolismo cardíaco

Los ácidos grasos representan la principal fuente de energía durante la isquemia cardíaca, pero desacoplan la fosforilación oxidativa y aumentan las demandas miocárdicas de O₂. En estas circunstancias, los inhibidores de la oxidación parcial de los ácidos grasos libres (pFOX) aumentan la oxidación de la glucosa y podrían incrementar la eficiencia cardíaca. El incremento de la oxidación de la glucosa puede obtenerse utilizando diversos inhibidores enzimáticos: etomoxir (carnitina palmitoiltransferasa 1), oxfenicina, metil palmoxirato, S-15176, perhexilina, aminocarnitina (carnitina palmitoiltransferasa 1), ácido hidrazonopropiónico (carnitina acilcarnitina translocasa), MET-88 (γ -butirotolasa hidrolasa), trimetazidina y ranolazina (-3ceto-acil-coenzimatiolasa), hipoglicina (butiril coenzima A deshidrogenasa) y dicloroacetato (piruvato deshidrogenasa cinasa).

El etomoxir es un inhibidor de la carnitina palmitoiltransferasa1 (CPT-1), una enzima mitocondrial que inhibe el transporte de compuestos acil-coenzima A de cadena larga, mientras que promueve el de glucosa hacia la mitocondria. En modelos animales, el etomoxir revierte los cambios en la expresión génica fetal, preserva la función cardíaca y previene la dilatación ventricular⁵⁸. En pacientes con IC (clase funcional II-III), la administración de etomoxir durante 3 meses mejora la FE (del 21,5 al 27%) y el volumen minuto cardíaco, y disminuye la PCP; es decir, que mejora la función sistólica ventricular^{59,60}. Dado que el fármaco no modifica la presión arterial (lo que hace pensar que no altera la poscarga), los autores especularon que el aumento de la función ventricular producido por el etomoxir podría deberse a un incremento en la expresión de la SERCA2a. Sin embargo, es necesario realizar estudios controlados a más largo plazo a fin de comprobar de forma fehaciente los efectos del etomoxir.

La ranolazina es un pFOX que en modelos animales suprime la oxidación de los ácidos grasos y mejora la función ventricular; esta mejoría es atribuible a la mayor síntesis de ATP por O₂ consumido y/o a que el ATP es utilizado de forma más eficiente por la célula cardíaca^{61,62}.

La hormona del crecimiento (GH) produce a corto

plazo una mejoría hemodinámica y funcional en enfermos con IC secundaria a miocardiopatía dilatada, pero desconocemos sus efectos a largo plazo. En pacientes con diabetes tipo 1, nefropatías o caquexia disminuye la expresión de receptores para GH y puede aparecer resistencia a sus acciones⁶³.

Los viejos fármacos

Los IECA, los bloqueadores beta, los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARA-II) y la espirolactona han mostrado su seguridad y eficacia en pacientes con IC. Se ha demostrado que los IECA reducen la mortalidad y morbilidad en pacientes con disfunción sistólica ventricular con o sin síntomas de IC, por infarto o de evolución crónica (SAVE, TRACE, AIRE, CONSENSUS, VHEFT, SOLVD) y, además, previenen o retrasan la aparición de los síntomas en pacientes con IC asintomática⁶⁴. Estos estudios también demostraron que los IECA reducen el riesgo de infarto de miocardio y la incidencia de fibrilación auricular⁶⁵. La acción protectora antiisquémica ha sido confirmada en el estudio HOPE⁶⁶ y las acciones vasculoprotectoras de los IECA en los estudios PEACE y EUROPA.

Tres bloqueadores beta, carvedilol (COPERNICUS, CAPRICORN), metoprolol (MERIT-HF) y bisoprolol (CIBIS II), han demostrado que reducen la morbimortalidad en pacientes con IC en diverso grado de deterioro funcional^{64,67,68}. Recientemente, el estudio COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) ha demostrado que el carvedilol produce una mayor reducción de la mortalidad en pacientes con IC, por lo que es preferible al metoprolol; sin embargo, se desconoce la eficacia relativa de bisoprolol y carvedilol⁶⁹. Este estudio ha permitido calcular que el carvedilol prolonga la vida del paciente con IC en 1,4 años más que los bloqueadores β_1 selectivos. En la actualidad, el estudio SENIORS (Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) analiza los efectos del nebivolol en 2.000 pacientes ≥ 70 años y con una FE $\leq 35\%$, y el BETACAR (Betaxolol versus carvedilol in chronic heart failure) los efectos de carvedilol y betaxolol. En el estudio CIBIS 3 se compara la posible repercusión del inicio de la IC con bisoprolol o IECA. Un porcentaje importante de pacientes con IC presenta áreas de miocardio hibernado y en el estudio CHRISTMAS se ha demostrado que el carvedilol produce un efecto beneficioso en estos pacientes⁷⁰.

Sin embargo y, a pesar de su indudable eficacia, los IECA y los bloqueadores beta se prescriben poco (en menos del 60% de los pacientes) y a dosis inferiores a las utilizadas en los ensayos clínicos; por otra parte, no esta clará su utilidad en pacientes con disfunción diastólica y en los de raza negra. En la actualidad, en el estudio A-HeFT (African American Heart Failure) se comparan frente a placebo los efectos de la asociación hidralazina-dinitrato de isosorbida en pacientes de raza

negra con IC (clase funcional III-IV).

La seguridad y eficacia de los ARA-II han sido comparados con los IECA y con placebo (tabla 2). En los estudios ELITE II (Evaluation of Losartan in the Elderly), OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan), Val-HeFT (Valsartan in Heart Failure Trial) y VALIANT (Valsartan In Acute Myocardial Infarction Trial) no se observaron diferencias en la mortalidad en pacientes en clase funcional II-IV tratados con captopril y losartán o valsartán, respectivamente⁷¹⁻⁷⁵. Sin embargo, en el estudio ValHeft se observó una disminución de las rehospitalizaciones al comparar valsartán con placebo. Recientemente, el estudio CHARM (Candesartan cilexetil in Heart failure Reduction in Mortality and morbidity) ha analizado los efectos del candesartán en 3 subestudios: 2.300 pacientes con IC y FE $< 40\%$ tratados con IECA, 1.700 pacientes con FE $< 40\%$ e intolerancia a los IECA y 2.500 pacientes con una FE $> 40\%$ no tratados con IECA⁷⁶⁻⁷⁹. El objetivo primario del estudio era la mortalidad de cualquier causa, la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por IC. Los resultados de este estudio han demostrado que: *a*) en pacientes con IC sintomática, FE $< 40\%$ e intolerancia a los IECA, el candesartán reduce la mortalidad y morbilidad cardiovascular (CHARM-alternative). En este subgrupo, las principales causas de intolerancia a los IECA eran tos (72%), hipotensión arterial sintomática (13%) o disfunción renal (12%); *b*) la adición de candesartán a un IECA (y un bloqueador beta) produce una reducción de la morbimortalidad cardiovascular, aunque no de la mortalidad global, en pacientes con IC (CHARM-added). Este beneficio se obtiene con relativamente pocos efectos adversos, aunque hay un incremento del riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disfunción renal, y *c*) en pacientes con IC en clase funcional II-IV y FE $> 40\%$ tratados con un IECA, el candesartán (CHARM-preserved) no modifica la mortalidad cardiovascular, pero reduce las hospitalizaciones por IC y la aparición de diabetes mellitus.

NUEVOS FÁRMACOS INOTRÓPICOS POSITIVOS

Los inotrópicos positivos han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de la IC. Sin embargo, la mayoría de ellos (simpaticomiméticos: dopamina, dobutamina, floxequinán; inhibidores de fosfodiesterasa III: amrinona, milrinona, enoximona, vesnarinona) aumentan la mortalidad; la excepción es la vieja digoxina, que en el estudio DIG demostró que no modificaba la mortalidad, pero reducía la sintomatología y la hospitalización por IC⁸⁰. Este aumento de la mortalidad se ha atribuido a su capacidad para aumentar los valores intracelulares de AMPc, ya sea por incrementar la actividad de la adenilato ciclasa

TABLA 2. Estudios de morbimortalidad con ARA-II en la insuficiencia cardíaca

Estudio ^a	Antagonistas AT2	Insuficiencia cardíaca	Mortalidad global	Rehospitalización
ValHeft	Valsartán/placebo	ICC	NS	V mejor que P
CHARM Alternative ^c	Candesartán/placebo	ICC	C mejor que P ^b	C mejor que P
CHARM Added	Candesartán/placebo	ICC	C mejor que P ^b	C mejor que P
CHARM Preserved	Candesartán/placebo	Varios	NS	C mejor que P
ELITE II	Losartán/captopril	ICC	NS	NS
OPTIMAAL	Losartán/captopril	DV/IC post-IAM	NS	NS
VALIANT	Valsartán/captopril	DV/IC post-IAM	NS	NS
VALIANT	Valsartán + captopril/captopril	DV/IC post-IAM	NS	NS

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; C: candesartán; DV: disfunción ventricular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NS: no significativo; P: placebo.

^aPacientes con disfunción sistólica y fracción de eyección reducida, excepto en CHARM Preserved. ^bMortalidad cardiovascular. ^cSin IECA en el grupo de ARA-II.

(agonistas β-adrenérgicos) o por inhibir su degradación (inhibidores de la fosfodiesterasa III). Este aumento en los valores cardíacos de AMPc activa la proteincinasa A, que fosforila-activa los canales de Ca tipo L e incrementa la entrada de Ca a su través y la concentración intracelular de Ca libre ([Ca]_i). El aumento de la [Ca]_i en las proteínas contráctiles incrementa la contractilidad, pero también la frecuencia cardíaca, las demandas miocárdicas de O₂ (MVO₂) y los procesos de necrosis y apoptosis cardíaca. Todos estos efectos aumentan la incidencia de cardiopatía isquémica, de arritmias ventriculares de alto riesgo y la mortalidad del paciente. A pesar de estos inconvenientes, hay un renovado interés por la utilización de dosis bajas de inhibidores de la fosfodiesterasa III en combinación con bloqueadores beta en pacientes con IC avanzada⁸¹. Estos pacientes dependen del tono simpático para mantener la función cardíaca y, por tanto, toleran mal los bloqueadores beta; en estas circunstancias, los inhibidores de la fosfodiesterasa III facilitan el tratamiento con bloqueadores beta y éstos contrarrestan los efectos proarrítmicos de aquéllos. La utilidad real de esta combinación de fármacos todavía no ha sido demostrada.

Fármacos que aumentan la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles

La troponina (Tn) es una proteína globular de la que existen 3 subunidades: T (38 kDa), C (18 kDa) e I (22 kDa). La TnC se encuentra entre la TnT y TnI y es la subunidad a la que se une el Ca. Durante la diástole ([Ca]_i = 0,1 μmol/l), la actina está recubierta por la TnI y por la tropomiosina, que forman un complejo que impide que la actina se una a las cabezas globulares de la miosina y aumente su actividad ATP-asa. Durante la sístole aumenta la [Ca]_i (0,6-1 μmol/l) y el Ca interactúa con la TnC produciendo un cambio conformacional, de forma que la TnI rota y se disocia de la actina y de la tropomiosina, lo que permite que queden libres las zonas activas que hay en la superficie de la actina y

que representan los puntos en los que se van a establecer los enlaces cruzados con la cabeza de miosina⁸². La formación de los enlaces cruzados entre actina y miosina es la causa de que los filamentos finos de actina se deslicen a lo largo de los gruesos de miosina, acortando la longitud del sarcómero durante la sístole. Durante la relajación, la [Ca]_i disminuye, lo que facilita que la TnI y la tropomiosina vuelvan a su posición inicial e impidan el acoplamiento actina-miosina y la formación de enlaces cruzados.

Levosimendán

Recientemente ha aparecido un nuevo grupo de fármacos inotrópicos positivos que se unen a la TnC y aumentan su sensibilidad por el calcio. El levosimendán se une al dominio N-terminal de la TnC, que es el punto donde se fija el Ca para producir la respuesta contráctil, y prolonga los cambios conformacionales producidos en la TnC al aumentar la [Ca]_i^{83,84}. Como consecuencia, acelera la formación y el número de enlaces cruzados entre actina y miosina. El resultado es que, en presencia de levosimendán, para cualquier concentración de Ca intracelular, la fuerza contráctil desarrollada aumenta y este efecto inotrópico no se acompaña de cambios en la relajación cardíaca^{84,85}. Los efectos del levosimendán no modifican la [Ca]_i, el consumo de ATP, las demandas miocárdicas de O₂ o la relajación ventricular. Por tanto, se ha propuesto que la persistencia de los enlaces cruzados sería la forma más eficiente, en términos energéticos, de aumentar la contractilidad⁸³. El efecto del levosimendán está regulado por la [Ca]_i, de forma que según ésta disminuye durante la diástole, el fármaco se disocia de la TnC; esto explica que el levosimendán no retrase la relajación ventricular⁸⁴.

En la célula muscular lisa vascular, el levosimendán activa los canales de K sensibles a ATP^{84,86,87}. Como consecuencia, hiperpolariza el potencial de membrana celular, disminuye la probabilidad de apertura de los canales de entrada de Ca tipo L y aumenta la salida de Ca a través del intercambiador Na-Ca; el resultado de

estos efectos es una disminución de la $[Ca]_i$ en las células musculares lisas vasculares que se traduce en una vasodilatación arteriovenosa sistémica, pulmonar y coronaria que disminuye la pre/poscarga.

En modelos animales y en pacientes con IC, el levosimendán produce un aumento dependiente de la dosis de la contractilidad cardíaca, del volumen latido, del volumen minuto y de la presión arterial sistólica del ventrículo izquierdo, pero no modifica o incluso acelera la velocidad de relajación ventricular^{84,87}. Este aumento de la contractilidad se mantiene incluso en presencia de dopamina. Además, a diferencia de lo que sucede con la dobutamina, el incremento de la contractilidad ventricular producido por el levosimendán persiste incluso en pacientes tratados con bloqueadores β -adrenérgicos⁸⁸. En modelos animales de isquemia-reperusión coronaria, el levosimendán no modifica el consumo miocárdico de O_2 , pero aumenta el flujo sanguíneo coronario, un efecto que se contrasta con glibenclamida, un inhibidor selectivo de los canales del K (ATP), lo que confirma el importante papel de éstos en la vasodilatación coronaria⁸⁴.

Pacientes con IC estable. Administrado por vía i.v. a pacientes con IC sistólica (clase funcional III-IV), el levosimendán mejora las alteraciones hemodinámicas (aumenta el volumen minuto y disminuye las presiones capilar pulmonar y de la aurícula derecha), la disnea y la fatiga, y reduce la estancia hospitalaria y los reingresos^{89,90}. El levosimendán no modifica los valores plasmáticos de catecolaminas, pero en pacientes en clase funcional III-IV disminuye los de ET-1 pulmonar^{84,91}.

Pacientes con IC descompensada. En el estudio RUSLAN (Randomized sUdy and Safety and effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure after an Acute myocardial iNfarkt) se compararon, en 502 pacientes con IC postinfarto de miocardio, los efectos de levosimendán (bolo de 6, 10, 12 o 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 10 min seguidos de una infusión de 0,1, 0,2 o 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 6 h) y de placebo⁹². El objetivo primario del estudio era conocer la proporción de pacientes que desarrollaba hipotensión arterial o isquemia significativas. Sólo se encontraron diferencias en la incidencia de hipotensión o isquemia entre el grupo tratado y la dosis máxima de levosimendán con respecto al grupo placebo. El levosimendán producía una reducción significativa, dependiente de la dosis, del riesgo combinado de empeoramiento de la IC y muerte con respecto al grupo tratado con placebo, tanto a las 6 h (2,0 frente a 5,9%; $p = 0,033$) como a las 24 h de tratamiento (4,0 frente a 8,8%; $p = 0,044$). Al cabo de 14 días, la mortalidad total era menor en el grupo activo que en el placebo (11,4 frente a 19,6%, $p = 0,029$).

El estudio LIDO (Levosimendan Infusion versus DObutamine) comparó la administración de levosimendán (24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. seguidos de una infusión de 0,1

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) y dobutamina (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) durante 24 h en pacientes con IC descompensada⁸⁸. Si al cabo de 2 h de infusión el índice cardíaco aumentaba menos del 30%, se incrementaba la infusión de levosimendán hasta 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y la de dobutamina hasta 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Ambos fármacos mejoraban la sintomatología, reducían la PCP y aumentaban el índice cardíaco, pero eran más los pacientes del grupo de levosimendán en los que se alcanzaba un aumento del volumen minuto $\geq 30\%$ y una disminución de la PCP $\geq 25\%$ que los del grupo de dobutamina (28 frente a 15%; $p = 0,02$). También eran más los pacientes que no necesitaban medicación de rescate al cabo de 24 h en el grupo tratado con levosimendán (28 frente a 15%). Más aún, el levosimendán reducía más la mortalidad a los 180 días (27 frente a 38%) y aumentaba significativamente el número de días fuera del hospital tras 6 meses de seguimiento (133 frente a 157 días; $p = 0,027$). La incidencia total de reacciones adversas y de taquiarritmias era mayor en el grupo tratado con dopamina, aunque el grupo tratado con levosimendán presentaba más episodios de hipotensión arterial. De hecho, en los estudios LIDO y RUSLAN no se ha podido demostrar que el levosimendán aumente la incidencia de arritmias cardíacas.

En la actualidad, 2 estudios analizan los efectos del levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca. En el estudio SURVIVE se analiza la mortalidad total a 180 días en comparación con dobutamina, y en el estudio REVIVE se analiza la eficacia y seguridad de levosimendán frente a placebo.

MODULACIÓN DEL REMODELADO VENTRICULAR

El remodelado ventricular del paciente con hipertensión arterial e IC crónica o infarto previo contribuye a la progresión de la enfermedad, con deterioro funcional y anatómico progresivo y, en último término, se relaciona con un peor pronóstico^{93,94}. El remodelado es un proceso complejo y dinámico que se desarrolla de forma lenta y progresiva, en el que intervienen factores mecánicos (aumento de la presión intraventricular, neurohormonales y cambios en la expresión de genes). La matriz extracelular cardíaca incluye la red fibrilar de colágeno (tipos I y III), la membrana basal y los proteoglicanos. La matriz representa un balance dinámico entre mecanismos que facilitan su síntesis y su degradación.

Las metaloproteinasas (MMP) son un amplio grupo de enzimas (colagenasas [MMP-1, 8, 13 y 18], gelatinasas [MMP-2 y 9], estromelinasas [MMP-3, 10 y 11], matrilisina [MMP-7], metaloelastasa [MMP-12] y unidas a membrana [MMP-14-17]) liberadas por fibroblastos y células endoteliales y musculares lisas vasculares y cardíacas, que regulan la composición de la matriz extracelular^{94,95}. La expresión de MMP se esti-

mula por radicales libres, citocinas (TNF- α , IL-1), factores de crecimiento (conectivo [CTGF], epidérmico [EGF], plaquetario [PDGF] o fibroblástico [FGF]) y A-II (a través de receptores AT2). A su vez, hay inhibidores endógenos (TIMP) y farmacológicos de las metaloproteinasas (tetraciclinas, antraciclinas, fosfonamidas, hidroxamatos [batimastat, ilomastat, marimastat, prinomastat], bloqueadores beta, glucocorticoides, retinoides y heparina)^{94,95}. MMP y TIMP se coexpresan en diversos tipos de células inflamatorias, células endoteliales y fibroblastos. Los TIMP-1 y 2 son difundibles y se encuentran en el compartimiento intersticial, mientras que el TIMP-3 se encuentra unido a distintos componentes de la matriz extracelular. Se han descrito 2 tipos de inhibidores de la MMP-3 que actúan como quelantes del átomo de cinc en el dominio catalítico de la enzima: la galardina, que une el cinc a un grupo ácido hidroxámico, y PD 180557 y PD 166793, que quelan el cinc gracias a la presencia de grupos ácidos carboxílicos⁹⁶.

Las MMP y los TIMP están íntimamente ligados al proceso de remodelado. Durante el proceso de remodelado ventricular que facilita la progresión hacia la IC y la rotura cardíaca, en las placas de ateroma y tras angioplastia aumenta la expresión de las MMP-1, 2, 3 y 9, y disminuye la actividad de los TIMP-1 y 3. También se reduce la expresión de TIMP-1, 3 y 4 en pacientes con cardiopatía isquémica, y en ratones con deficiencia en TIMP-1 aparece hipertrofia ventricular y aumento del volumen telediastólico^{94,101}. Todo ello facilita la acumulación de colágeno y la fibrosis cardíaca. Además, algunos polimorfismos de las MMP-3, 9 y 12 aumentan la incidencia de cardiopatía isquémica y aneurismas aórticos, y deleciones de la MMP-9 inhiben la dilatación ventricular postinfarto de miocardio⁹⁵. Por otro lado, en modelos animales, los TIMP reducen la dilatación ventricular y mejoran la función ventricular postinfarto^{94,95}. En ratones transgénicos, la deleción o sobreexpresión de MMP regula la arquitectura cardíaca¹⁰¹⁻¹⁰³. Toda esta evidencia sugiere que la inhibición de las MMP cardíacas podría prevenir la disfunción ventricular y retrasar la progresión de la IC. Sin embargo, desconocemos el papel y los factores que regulan la actividad de cada MMP en el miocardio humano y si la mejoría de la función ventricular conlleva una reducción de la mortalidad para el paciente^{94,95}. A pesar de ello, sabemos que la reducción de la sobrecarga hemodinámica ventricular reduce las MMP y aumenta los TIMP.

En un intento de reducir la fibrosis cardíaca y sus efectos adversos sobre la función ventricular, se han utilizado diversos fármacos, como los IECA, la perfenidona (que inhibe la síntesis de colágeno inducida por el TGF- β y diversas citocinas), la pentoxifilina (que aumenta los valores cardíacos de adenosina) y el ALT-711 (cloruro de 4,5-dimetiltiazolio, que rompe los enlaces cruzados del colágeno). A su vez, algunos fármacos y

mediadores celulares empeoran el cuadro de remodelado, ya sea por aumentar la síntesis de colágeno (GH, inhibidores de la bradicinina), como por inhibir su degradación (TIMP recombinantes, fenitoína, retinoides, inhibidores de las MMP). Los IECA, ARA-II y la espirolactona disminuyen el colágeno de la matriz extracelular y los bloqueadores β -adrenérgicos reducen las MMP^{94,104}; los ARA-II también disminuyen los valores de prolil-4-hidroxilasa (P4H)¹⁰². Los nitratos preservan el colágeno en la zona infartada y previenen la disminución del colágeno durante la reperfusión⁹⁴. Las endotelinas aumentan la síntesis de colágeno y disminuyen los valores de MMP⁹⁴, mientras que los bloqueadores de los receptores de la endotelina reducen la cicatrización postinfarto de miocardio. La bradicinina aumenta las MMP y disminuye el colágeno, mientras que la adenosina, que aumenta los valores cardíacos de AMPc, GMPc y NO, disminuye la fibrosis⁹⁴.

La vía plasminógeno-plasmina participa en el remodelado ventricular, ya que activa diversas MMP y libera TGF- β , que inhibe la proliferación celular y la acumulación de colágeno⁹⁵. Esta vía puede ser amplificada por la urocinasa y el activador tisular del plasminógeno (tPA) o ser inhibida por el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). En conclusión, la modulación del remodelado cardíaco es una interesante diana terapéutica, a pesar de que el tratamiento actual está lejos del ideal. Desde el punto de vista práctico, hasta el momento sólo se ha demostrado una reducción del remodelado ventricular con IECA y bloqueadores beta.

OTROS TRATAMIENTOS

Terapia genética

En pacientes con IC se han identificado alteraciones en el metabolismo intracelular del Ca y en la vía de señalización intracelular de los receptores β -adrenérgicos que constituyen posibles dianas terapéuticas^{105,106}, aunque todavía no hay evidencias clínicas de su beneficio para su incorporación a la práctica clínica.

Alteraciones en la cinética celular del Ca

Los iones del Ca ejercen un papel central en la contracción-relajación cardíaca^{106,107}. En la IC hay diversas alteraciones del metabolismo cardíaco del Ca que conducen a un aumento de la $[Ca]_i$ durante la diástole, secundarias a una menor actividad de la ATP-asa dependiente del calcio del retículo sarcoplásmico (SERCA2a) y a un aumento de la actividad del intercambiador Na-Ca (NCX) del sarcolema. En modelos animales de IC disminuye el ARNm de la SERCA2a y su actividad enzimática, efectos que están implicados en la transición del estado de hipertrofia compensadora al de IC. La actividad de la SERCA2a está regulada

por el fosfolambano (PLB). Cuando el PLB no está fosforilado, inhibe la actividad de la SERCA2a, mientras que la fosforilación del PLB aumenta la afinidad de la SERCA2a por el Ca y la captación de Ca por el retículo sarcoplásmico. Además, en el miocardio insuficiente disminuyen los valores de PLB fosforilado y aumentan la expresión y actividad de una proteína fosfatasa 1; como consecuencia, la mayoría del PLB se encuentra desfosforilado, lo que disminuye la afinidad de la SERCA2a por el Ca, aumenta la $[Ca]_i$ diastólica y retrasa la relajación^{108,109}. Por el contrario, la inactivación del fosfolambano o la inhibición de su expresión aumentan la contracción cardíaca y la afinidad de la SERCA2a por el Ca, lo que se traduce en una aceleración de la relajación cardíaca^{108,109}. La actividad de la SERCA2a se puede aumentar inhibiendo la expresión del PLB, incrementando la expresión de mutantes dominantes negativos del PLB, administrando inhibidores del PLB o aumentando la expresión de la SERCA2a. La transferencia génica de la SERCA2a aumenta la contractilidad y acelera la relajación cardíaca^{105,110-112}, pero también aumenta el contenido de Ca en el retículo sarcoplásmico y prolonga la repolarización ventricular, lo que facilita la aparición de pospotenciales tardíos en el miocardio insuficiente. Los bloqueadores beta, el etomoxir y el MET-88 aumentan la expresión de la SERCA2, un efecto que podría estar implicado en la mejoría de la función ventricular que producen¹¹³.

La hipertrofia ventricular, la cardiomiopatía dilatada, la estenosis aórtica, el hipotiroidismo o el envejecimiento disminuyen la actividad de la SERCA2a y aumentan la del PLB, retrasando la relajación, mientras que en pacientes hipertiroideos sucede a la inversa. Por el contrario, el aumento de los valores de AMPc inducido tras la estimulación de los receptores β_1 -adrenérgicos ($R\beta_1$) o la inhibición de la fosfodiesterasa III cardíaca fosforilan el PLB, reduciendo su acción inhibitoria sobre la SERCA; además, el captopril y los agonistas de los $R\beta_1$ aumentan la actividad de la SERCA2a y/o disminuyen la del PLB, acelerando la relajación ventricular.

En la IC aumenta la expresión del gen *NCX1*, que codifica el intercambiador Na-Ca, lo que aumenta la entrada de Ca^{2+} al miocito cardíaco, prolonga la duración del potencial de acción y facilita la aparición de pospotenciales tempranos y tardíos, es decir, la aparición de arritmias cardíacas en el miocardio insuficiente¹¹⁴.

Regulación de la vía de señalización de los receptores β -adrenérgicos

La vía de señalización de los receptores β -adrenérgicos es necesaria para el control de la contractilidad cardíaca, tanto en el miocardio normal como en el insuficiente. En la IC hay diversas alteraciones de esta

vía: una reducción de la densidad de los receptores β_1 -adrenérgicos, la inhibición de la actividad de la adenilato-ciclasa, el desacoplamiento entre el receptor β -adrenérgico y la proteína Gs, una mayor actividad de la cinasa del receptor β_1 -adrenérgico (β ARK, que desensibiliza los receptores β_1 y β_2 -adrenérgicos) y un aumento en la expresión de proteínas G_i ¹¹⁵.

En ratones que sobreexpresan los receptores β_1 y β_2 -adrenérgicos, la adenilato cilasa y la proteína $G_s\alpha$, o en los que se inhibe la β ARK o el gen que codifica el fosfolambano, aumenta la contractilidad ventricular. Sin embargo, la estimulación β -adrenérgica mantenida o la sobreexpresión de los receptores β_1 -adrenérgicos o de las proteínas $G_s\alpha$ producen un fenotipo de miocardiopatía caracterizado por hipertrofia y fibrosis, inducen la apoptosis cardíaca y aumentan la incidencia de arritmias^{116,117}; además, inducen la expresión de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6), lo que deprime aún más la contractilidad y facilita la dilatación cardíaca¹¹⁸. A su vez, la sobreexpresión de los receptores β_2 -adrenérgicos disminuye la contractilidad y la frecuencia cardíacas, y produce un fenotipo de miocardiopatía^{119,120}. No es, pues, de extrañar que los fármacos que aumentan el tono simpático (dobutamina, prenalterol, xamoterol) faciliten la progresión de la IC y acorten la supervivencia de los pacientes con IC. Por otro lado, la desensibilización de los receptores β -adrenérgicos en los pacientes con IC se asocia a un aumento en la expresión de β ARK1. La sobreexpresión de un inhibidor de la β ARK1 restaura el acoplamiento entre los receptores β y la proteína $G_s\alpha$ y aumenta la contractilidad cardíaca, lo que representa una nueva alternativa terapéutica¹²¹. En ratones tratados crónicamente con carvedilol, aumenta el acoplamiento de los receptores β -adrenérgicos cardíacos, efecto que se asocia a una menor expresión de β ARK1.

La anemia como diana terapéutica

La anemia es una de las causas que contribuyen a la sintomatología de la IC, y en numerosos registros de pacientes con IC, la reducción de las cifras de hemoglobina se ha relacionado con un peor pronóstico. Un alto porcentaje de pacientes con IC son anémicos, y el tratamiento con suplementos de hierro y eritropoyetina mejora los síntomas y la morbilidad¹²². En la actualidad, diversos estudios analizan los efectos de este tratamiento sobre la morbimortalidad del paciente con IC.

Tratamiento antiapoptótico

La muerte celular programada desempeña un importante papel en la regulación de la homeostasis cardiovascular. La apoptosis contribuye a la pérdida de cardiomiocitos en pacientes con isquemia coronaria e IC, participa en el remodelado ventricular en pacientes con IM previo y se potencia en presencia de activación

TABLA 3. Ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca diastólica

Ensayo	Inclusión	Objetivos	Duración	Fármaco
CHARM	ICC; FE > 40%	Mortalidad Hospitalización	3 años	Candesartán Placebo
Wake Forest	FE > 50%, HTA	Tolerancia al ejercicio, VO ₂ máx.	6 meses	Losartán Hidroclorotiazida
MCC-135	FE > 40%	Ejercicio, remodelado		MCC-135 Placebo
I-PRESERVE	FE > 45%	Mortalidad	2 años Total	Irbesartán Placebo

FE: fracción de eyección; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

neurohumoral, participando en la progresión de la IC. En pacientes con cardiopatía isquémica o con IC aumentan los valores celulares de proteínas proapoptóticas ([Bax, Bak, Bcl-xS/L, FasL], citocromo c mitocondrial y caspasas 3 y 9) y disminuyen los de las proteínas antiapoptóticas (Bcl2, BclxL, BclB, Bclw). Las caspasas también inactivan proteínas antiapoptóticas (Bcl, BclxL) e incluso las convierten en fragmentos proapoptóticos. Estos hallazgos sugieren que la apoptosis cardíaca desempeña un importante papel en la progresión de la IC y que la terapia antiapoptótica podría salvar miocitos viables en pacientes con IC. La sobreexpresión de Bcl2 y la supresión de la subfamilia Bax (BclxL) aumentan la supervivencia cardíaca, mientras que la activación de la caspasa-3 aumenta la apoptosis y su inhibición disminuye la apoptosis durante la isquemia. Igualmente, la inhibición de FasL disminuye la apoptosis cardíaca en modelos de isquemia. En modelos animales se han utilizado análogos de los inhibidores endógenos de las caspasas (FLIP-caspasa 8, proteínas IAP-caspasas 3 y 9, zVAD-caspasas 8 y 10). La estimulación de los receptores β aumenta la apoptosis cardíaca, lo que podría explicar el aumento de mortalidad producido por los agonistas β -adrenérgicos en pacientes con IC. Por el contrario, las estatinas, los IECA y algunos ARA-II (candesartán) y bloqueadores beta (carvedilol, que aumenta la expresión de Bcl-2) inhiben la apoptosis cardíaca producida por mediadores inflamatorios, citocinas y radicales libres, lo que podría ser la razón de que todos estos fármacos reduzcan la mortalidad de los pacientes con IC. El fenómeno de condicionamiento isquémico producido por los agonistas de los canales de potasio mitocondriales regulados por el ATP ha sido atribuido a su capacidad para suprimir los cambios de potencial mitocondrial y la apoptosis cardíaca¹²³. No obstante, antes de proponer la terapia antiapoptótica en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, debemos conocer mejor el papel de la apoptosis en la génesis de las enfermedades cardiovasculares y las consecuencias que su inhibición podría conllevar a largo plazo.

ALTERACIONES DE LA RELAJACIÓN

Un porcentaje importante de pacientes con IC tiene una función ventricular sistólica conservada. Esta situación es especialmente frecuente en pacientes ancianos y con hipertrofia ventricular izquierda, y su manifestación principal son los síntomas de congestión pulmonar. Conceptualmente, el fármaco ideal debería modificar los mecanismos que causan la disfunción diastólica, entre los que se deben incluir la normalización de la homeostasis del calcio y de la energética cardíaca, la supresión de la activación neurohumoral, y/o la prevención o el retraso de la fibrosis¹²⁴⁻¹²⁶. Sin embargo, con algunas excepciones, no disponemos de estudios en los que se haya analizado el efecto de los fármacos sobre la disfunción diastólica. Las razones que explican la ausencia de estudios incluyen la falta de reconocimiento de la importancia de la disfunción diastólica, la heterogeneidad de la población incluida y la ausencia de una definición y de criterios de diagnóstico aceptados de la IC diastólica. En el único ensayo clínico diseñado de forma adecuada par analizar la eficacia clínica, el estudio CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) Preservado, en pacientes con IC (clase funcional II-IV) y FE preservada (> 40%), se demostró que el candesartán no modifica la incidencia de muerte cardiovascular, pero sí reduce la hospitalización por IC ($p = 0,01$)⁷⁹.

En la actualidad se analiza el efecto de diversos fármacos en pacientes con disfunción diastólica o IC con función ventricular izquierda conservada (tabla 3). El estudio PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure), en el que se incluyó a más de 1.000 pacientes mayores de 70 años de edad sin disfunción sistólica (FE ecocardiográfica < 40% o índice de movimiento parietal < 1,4)¹²⁷. En el I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function) se incluye a pacientes con FE $\geq 45\%$ y se excluye a los que presentan IC sistólica. En el subestudio del SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in heart failure) se incluyó a pacientes con cardiopatía y

FE > 35% de más de 70 años de edad. Otro estudio analiza los efectos de la modulación de la homeostasis del calcio utilizando el MCC-135, un fármaco que aumenta la recaptación de Ca en el retículo sarcoplásmico e inhibe el intercambiador Na-Ca de la membrana de la célula cardíaca; como consecuencia, disminuye la $[Ca]_i$ intracelular y mejora la relajación cardíaca. Otros 2 pequeños estudios utilizan criterios ecocardiográficos para identificar a los pacientes con IC diastólica.

BIBLIOGRAFÍA

- Masiá R, Sala J, Marrugat J, Roure J, Cosín-Aguilar J. The management of heart failure in Spain. *Eur J Heart Fail* 2000;2:341-4.
- Cleland J, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;22:623-6.
- MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102:1126-31.
- Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More «malignant» than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-22.
- Levin EL, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
- Rubattu S, Volpe M. The atrial natriuretic peptide: a changing view. *J Hypertens* 2001;19:1923-31.
- Boomsma F, Van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res* 2001;51:442-9.
- Nicholls MG. The natriuretic peptides in heart failure. *J Intern Med* 1994;235:515-26.
- Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirmovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-85.
- Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996;77:828-31.
- Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
- Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
- Hobbs RE, Miller LW, Bott-Silverman C, James KB, Rincon G, Grossbard EB. Hemodynamic effects of a single intravenous injection of synthetic human brain natriuretic peptide in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;78:896-901.
- Marcus LS, Hart D, Packer MM, Yushak M, Medina N, Danziger RS, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation* 1996;94:3184-9.
- Lang CC, Motwani JG, Coutie WJR, Struthers AD. Clearance of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: indirect evidence for a neutral endopeptidase mechanism but against an atrial natriuretic peptide clearance receptor mechanism. *Clin Sci* 1992;82:619-23.
- Florkowski CM, Richards AM, Espiner EA, Yandle TG, Sybertz E, Frampton CM. Low-dose brain natriuretic peptide infusion in normal men and the influence of endopeptidase inhibition. *Clin Sci* 1997;92:255-60.
- La Villa G, Riccardi D, Lazzeri C, Casini Raggi V, Dello Sbarba A, Tosti Guerra C, et al. Blunted natriuretic response to low-dose brain natriuretic peptide infusion in nonazotemic cirrhotic patients with ascites and avid sodium retention. *Hepatology* 1995;22:1745-50.
- Mills R, Le Jemtel T, Horton D, Liang C, Lang R, Silver MA, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human B-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Natrecor Study Group. J Am Coll Cardiol* 1999;34:155-62.
- Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *Nesiritide Study Group. N Engl J Med* 2000;343:246-53.
- Publication Committee for the VMAC investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-40.
- Burger AJ, Elkayam U, Neibaur MT, Haught H, Ghali J, Horton DP, et al. Comparison of the occurrence of ventricular arrhythmias in patients with acutely decompensated congestive heart failure receiving dobutamine versus nesiritide therapy. *Am J Cardiol* 2001;88:35-9.
- Sagnella GA. Atrial natriuretic peptide mimetics and vasopeptidase inhibitors. *Cardiovasc Res* 2001;51:416-28.
- Corti R, Burnett J, Rouleau J, Ruschitzka F, Luscher TF. Vasopeptidase inhibitors. A new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation* 2001;104:1856-62.
- Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000;356:615-20.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-6.
- Coats AJ. Omapatrilat – the story of Overture and Octave. *Int J Cardiol* 2002;86:1-4.
- Kedzierski RM, Yanagisawa M. Endothelin system: the double-edged sword in health and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:851-76.
- Hurlimann D, Enseleit F, Noll G, Luscher TF, Ruschitzka F. Endothelin antagonists and heart failure. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:85-92.
- Seed A, Love MP, McMurray JJ. Clinical experience with endothelin receptor antagonists in chronic heart failure. *Heart Failure Rev* 2001;6:317-23.
- Packer M. Multicentre, double-blind, placebo-controlled study of long-term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure: results of the REACH-1 trial [abstract]. *Circulation* 1998;98(Suppl):1-3.
- Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002;85:195-207.
- Tovar JM, Gums JG. Tezosentan in the treatment of acute heart failure. *Ann Pharmacother* 2002;37:1877-83.
- O'Connor CM, Gattis WA, Adams KF Jr, Hasselblad V, Chandler B, Frey A, et al. Randomized Intravenous Tezosentan Study-4 Investigators. Tezosentan in patients with acute heart fai-

- lure and acute coronary syndromes: results of the Randomized Intravenous Tezosentan Study (RITZ-4). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1452-7.
34. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, Mann DL. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail* 1996;3:243-9.
 35. Damas J, Gullestad L, Aukrust P. Cytokines as new treatment targets in chronic heart failure. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:271-7.
 36. Feldman, A, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:537-44.
 37. Herrera EH, Herrera JL, Rodríguez H, Treviño A, Ibarra M, Torre G. Importancia del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:61-6.
 38. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Koretsky AP, et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor- α . *Circ Res* 1997;81:627-35.
 39. Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R, et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- α . *Circulation* 1998;97:1375-81.
 40. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-40.
 41. Skudicky D, Bergemann A, Sliwa K, Candy G, Sareli P. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol. *Circulation* 2001;103:1083-8.
 42. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Wisenbaugh T, Sareli P. Randomized investigation of effects of pentoxifylline on left ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1998;351:1091-3.
 43. Gullestadt L, Aass H, Fjeld JG, Wikeby L, Andreassen AK, Ihlen H, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001;103:1102-8.
 44. Aukrust P, Damas JK, Gullestad L. Immunomodulating therapy: new treatment modality in congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2003;9:64-9.
 45. Mann DL. Autoimmunity, immunoglobulin adsorption and dilated cardiomyopathy: has the time come to randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:184-6.
 46. Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, Gattis W, O'Connor CM, Gheorghiadu M, et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J* 2003;146:9-18.
 47. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, Painchaud CA, Ghazzi M, Thomas I, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;104:2417-23.
 48. Weber KT, Villareal D. Aldosterone and anti-aldosterone therapy in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993;71:A3-11.
 49. Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Cardiac Fail* 1996;2:47-54.
 50. Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
 51. Zannad F, Bousset B, Alla F. Treatment of congestive heart failure. Interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension* 2001;38:1227-32.
 52. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348: 1309-21.
 53. Gottlieb SS, Skettino SL, Wolff A, Beckman E, Fisher ML, Freudenberger R, et al. Effects of BG9719 (CVT-124), an A1-adenosine receptor antagonist, and furosemide on glomerular filtration rate and natriuresis in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:56-9.
 54. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, Havranek E, Bourge R, Goldman S, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002;105:1348-53.
 55. Goldman S, Dyer F, Gómez M, Bennett D, Ticho B, Beckman E, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002;106:1348-53.
 56. Sabbah HN, Stanley WC, Sharov VG, Mishima T, Tanimura M, Benedict CR, et al. Effects of dopamine beta-hydroxylase inhibition with nepicastat on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:1990-5.
 57. Masson S, Chimenti S, Salio M, Torri M, Limana F, Bernasconi R, et al. CHF-1024, a DA2/alpha2 agonist, blunts norepinephrine excretion and cardiac fibrosis in pressure overload. *Cardiovasc Drug Ther* 2001;15:131-8.
 58. Turcani M, Rupp H. Modification of left ventricular hypertrophy by chronic etomoxir treatment. *Br J Pharmacol* 1999; 126:501-7.
 59. Bristow M. Etomoxir: a new approach to treatment of chronic heart failure. *Lancet* 2000;356:1621-2.
 60. Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. *Clin Sci* 2000;99:27-35.
 61. Pepine CJ, Wolff AA. A controlled trial with a novel anti-ischemic agent, ranolazine, in chronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal agents. Ranolazine Study Group. *Am J Cardiol* 1999;84:46-50.
 62. Chandler MP, Stanley WC, Morita H, Suzuki G, Roth BA, Blackburn B, et al. Short-term treatment with ranolazine improves mechanical efficiency in dogs with chronic heart failure. *Circ Res* 2002;91:278-80.
 63. Cicoira M, Kalra PR, Anker SD. Growth hormone resistance in chronic heart failure and its therapeutic implications. *J Card Fail* 2003;9:219-26.
 64. Nieminen M, Böhm M, Drexler H, Jondeau G, Filippatos G, Hassin Y, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute heart failure [en prensa]. *Eur Heart J*.
 65. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-80.
 66. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
 67. Gardner RS, Martin W, Carter R, McDonagh TA. Importance of β -blockade in the treatment of advanced heart failure. *Heart* 2003;89:1442-4.
 68. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Coats AJ, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS study. *JAMA* 2003;289:712-8.
 69. Poole-Wilson PA, Wedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart fai-

- lure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
70. Cleland JG, Pennell D, Ray S, Murray G, MacFarlane P, Cowley A, et al. The carvedilol hibernation reversible ischaemia trial: marker of success (CHRISTMAS). The CHRISTMAS Study Steering Committee and Investigators. *Eur J Heart Fail* 1999;2:191-6.
 71. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial. The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
 72. Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. *Am J Cardiol* 1999;83:477-81.
 73. Dickstein K, Kjekshus J, for the OPTIMAAL study group. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients following acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. Optimal trial in myocardial infarction with the angiotensin II antagonist losartan. *Am J Cardiol* 1999;83:825-81.
 74. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
 75. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velázquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
 76. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
 77. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
 78. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
 79. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
 80. The Digitalis Investigation Group (DIG). The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
 81. Shaker SF, Bristow MR. Low-level inotropic stimulation with type III phosphodiesterase inhibitors in patients with advanced symptomatic heart failure receiving beta-blockers. *Curr Cardiol Rep* 2001;3:224-31.
 82. Tamargo J, Delpón E. Fisiología del músculo. En: Treguerres J, editor. Fisiología humana. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill, 1999; p. 14-35.
 83. Hasenfuss G, Pieske B, Kretschmann B, Holubarsch C, Alpert NR, Just H. Effects of calcium sensitizers on intracellular calcium handling and myocardial energetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(Suppl 1):45-51.
 84. Figgitt D, Gillies P, Goa K. Levosimendan. *Drugs* 2001;61:613-27.
 85. Edes I, Kiss E, Kitada Y, Powers FM, Papp JG, Kranias EG, et al. Effects of levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin C, on cardiac function and on phosphorylation and Ca²⁺ sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in guinea pig heart. *Circ Res* 1995;77:107-13.
 86. Yoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997; 333: 249-59.
 87. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998;98:2141-7.
 88. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
 89. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1903-12.
 90. Lilleberg J, Sundberg S, Nieminen MS. Dose-range study of a new calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(Suppl 1):63-9.
 91. Nicklas JM, Monsur JC, Bleske BE. Effects of intravenous levosimendan on plasma neurohormone levels in patients with heart failure: relation to hemodynamic response. *Am J Cardiol* 1999; 83:112-5.
 92. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. RUSSLAN Study Investigators. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422-32.
 93. Cohn JN, Ferrari N, Sharpe N, on behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling: concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-82.
 94. Jugdutt BI. Remodeling of the myocardium and potential targets in the collagen degradation and synthesis pathways. *Curr Drug Targets Cardiovas Haematol Disord* 2003;3:1-30.
 95. Lindsay M, Lee R. MMP inhibition as a potential therapeutic strategy for CHF. *Drugs News Perspect* 2000;13:350-4.
 96. Parker M, Lunney E, Ortwine D, Pavlovsky AG, Humblet C, Brouillette CG. Analysis of the binding of hydroxamic acid and carboxylic acid inhibitors to the stromelysin-1 (matrix metalloproteinase-3) catalytic domain by isothermal titration calorimetry. *Biochemistry* 1999;38:13592-601.
 97. Rohde L, Ducharme A, Arroyo L, Aikawa M, Sukhova GH, López-Anaya A, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular enlargement after experimental myocardial infarction in mice. *Circulation* 1999;15:3063-70.
 98. Spinale FG, Coker ML, Bond BR, Zellner JL. Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target. *Cardiovasc Res* 2000;46:225-38.
 99. Creemers E, Cleutjens J, Smits J, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction. A new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001;89:201-10.
 100. Feldman AM, Li YY, McTiernan CF. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. *Lancet* 2001;357:654-5.
 101. Roten L, Nemoto S, Simsic J, Coker ML, Rao V, Baicu S, et al. Effects of gene deletion of the tissue inhibitor of the matrix metalloproteinase-type I (TIMP-1) on left ventricular geometry and function in mice. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:109-20.
 102. Heymans S, Lutun A, Nuyens D, Theilmeier G, Creemers E, Moons L, et al. Inhibition of plasminogen activators of matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure. *Nature Med* 1999;5:

- 1135-42.
103. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, Rabkin E, Lindsey M, Rohde LE, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuated left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest* 2000; 106:55-62.
 104. Zannad F, Alla F, Dousset B, Pérez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000;102:2700-6.
 105. Hajjar RJ, Del Monte F, Matsui T, Rosenzweig A. Prospects for gene therapy for heart failure. *Circ Res* 2000;86:616-21.
 106. Frey N, McKinsey TA, Olson EN. Decoding calcium signals involved in cardiac growth and function. *Nature Med* 2000;6:1221-7.
 107. Houser SR, Piacentino III V, Weisser J. Abnormalities of calcium cycling in the hypertrophied and failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:1595-607.
 108. Brittsan AG, Kranias EG. Phospholamban and cardiac contractile function. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:2131-9.
 109. Del Monte F, Harding S, Dec W, Gwathmey JK, Hajjar RJ. Targeting phospholamban by gene transfer in human heart failure. *Circulation* 2002;105:904-7.
 110. Del Monte F, Harding SE, Schmidt U, Matsui T, Kang ZB, Dec GW, et al. Restoration of contractile function in isolated cardiomyocytes from failing human hearts by gene transfer of SERCA2. *Circulation* 1999;100:2308-11.
 111. Davia K, Bernobich E, Ranu HK, Del Monte F, Terracciano CM, MacLeod KT, et al. SERCA2A overexpression decreases the incidence of aftercontractions in adult rabbit ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1005-15.
 112. Baartscheer A. Adenovirus gene transfer of SERCA in heart failure. A promising therapeutic approach? *Cardiovasc Res* 2001; 49:249-52.
 113. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, Minobe WA, Roden RL, Bristow MR. β -blocker-related improvement in ventricular function is associated with increased gene expression of SR Ca^{2+} ATPase. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(Suppl A):A216.
 114. Hasenfuss G, Schillinger W, Lehnart SE, Preuss M, Pieske B, Maier LS, et al. Relationship between Na^+ - Ca^{2+} -exchanger protein levels and diastolic function of failing human myocardium. *Circulation* 1999;99:641-7.
 115. Bristow MR. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:558-69.
 116. Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, Lohse MJ. Progressive hypertrophy and heart failure in beta1-adrenergic receptor transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7059-64.
 117. Gao MH, Lai NC, Roth DM, Zhou J, Zhu J, Anzai T, et al. Adenylyl cyclase increases responsiveness to catecholamine stimulation in transgenic mice. *Circulation* 1999;99:1618-22.
 118. Murray DR, Prabhu SD, Chandrasekar B. Chronic beta-adrenergic stimulation induces myocardial proinflammatory cytokine expression. *Circulation* 2000;101:2338-41.
 119. Liggett SB, Tepe NM, Lorenz JN, Canning AM, Jantz TD, Mitarai S, et al. Early and delayed consequences of $\beta(2)$ -adrenergic receptor overexpression in mouse hearts: critical role for expression level. *Circulation* 2000;101:1707-14.
 120. Du X, Autelitano D, Dilley R, Wang B, Dart A, Woodcock E. β 2-Adrenergic receptor overexpression exacerbates development of heart failure after aortic stenosis. *Circulation* 2000;101:71-7.
 121. Rockman HA, Chiens KR, Choi D-J, Iaccarino G, Hunter JJ, Ross J Jr, et al. Expression of a β -adrenergic receptor kinase 1 inhibitor prevents the development of myocardial failure in gene-targeted mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 7000-5.
 122. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomised controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1775-80.
 123. Grover GJ, Garlid KD. ATP-Sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:677-95.
 124. Vasan RS, Benjamin EJ. Diastolic heart failure: no time to relax. *N Engl J Med* 2001;344:56-9.
 125. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002;105:1503-8.
 126. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387-93.
 127. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail* 1999;1:211-7.