

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**EL DESARROLLO DE FÁRMACOS.
A PROPÓSITO DE LA INSUFICIENCIA
CARDÍACA: LUCES, SOMBRAS,
REFLEXIONES Y PERSPECTIVAS**

DISCURSO

LEÍDO EN LA SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL DEL CURSO
CELEBRADA EL 18 DE ENERO DE 2007

por el

EXCMO. SR. DON JUAN LUIS TAMARGO MENÉNDEZ
ACADÉMICO DE NÚMERO



MADRID, 2007

Depósito legal: M. 2.121-2007

Impreso en Realigraf, S. A - Pedro Tezano, 26. 28039 Madrid

Excmo. Sr. Presidente
Señoras y Señores Académicos
Señoras y Señores:

Deseo que mis primeras palabras sirvan para expresar mi agradecimiento a todos los miembros de esta docta Institución y, muy en particular, a mis compañeros de la Sección III, de Farmacología y Farmacotecnia, por haberme concedido el honor de leer ante esta audiencia el Discurso Inaugural de precepto del Curso Académico 2007-2008. Espero que la disertación que les ofrezco la puedan leer en el solaz de su recogimiento y silencio y me haga merecedor a sus ojos del honor concedido.

De la elección del tema de mi discurso

Como farmacólogo cardiovascular he pensado que podría ser de interés analizar cómo se han desarrollado los fármacos dirigidos a prevenir y tratar la insuficiencia cardíaca (IC). Las razones de esta elección son múltiples. 1) La IC es consecuencia de la transición epidemiológica, por lo que su incidencia y prevalencia está aumentando de forma importante con el envejecimiento de la población. 2) La IC no es una enfermedad, sino un síndrome, que se solapa con otras enfermedades cardiovasculares asociadas a una sobrecarga de presión mantenida (hipertensión arterial), isquemia cardíaca o infarto, sobrecarga de volumen (valvulopatías) o cardiomiopatías congénitas o adquiridas. Esta característica complica de forma importante su tratamiento. 3) A lo largo de los últimos 60 años se han desarrollado numerosos fármacos (Tabla 1) cuya seguridad y eficacia han sido analizados en ensayos clínicos controlados que tienen como característica que incluyen un gran número de pacientes que son seguidos a lo largo de más de 1 año y cuyo objetivo primario incluye no solo la morbilidad (síntomas, hospitalizaciones) sino también la mortalidad del paciente. Los resultados han sido sorprendentes, ya que si bien algu-

nos fármacos reducen la morbimortalidad y prolongan la supervivencia («*luces*»), otros muchos en los que habíamos depositado grandes esperanzas no sólo no modifican, sino que incluso aumentan la mortalidad del paciente («*sombras*»).

En este discurso analizaré, en primer lugar, el concepto y la fisiología de la IC, a continuación los resultados de los ensayos clínicos y finalmente, cuáles podrían haber sido las razones que podrían explicar los múltiples fracasos habidos en el desarrollo de nuevos fármacos («*reflexiones*»). Creo que a partir de nuestros conocimientos sobre la fisiopatología y del análisis de los avatares acaecidos en el diseño, desarrollo y evaluación de estos fármacos podríamos sacar conclusiones importantes acerca de los fármacos que deberíamos de desarrollar en el futuro próximo («*perspectivas*») para poder reducir la morbimortalidad del paciente con IC sistólica y diastólica.

INTRODUCCIÓN

The heart of creatures is the foundation of life, the Prince of all, the sun of the microcosm, from where all vigor and strength does flow (William Harvey, *De Motu Cordis*, 1628).

Donde se cuenta cómo los avances científicos han modificado la forma de enfermar

Desde que el hombre tomó conciencia de que a lo largo de su existencia se alternaban períodos de salud y de enfermedad ha querido conocer los mecanismos que controlan su devenir, ya que uno de los anhelos más constantes de la humanidad ha sido evitar la enfermedad y prolongar las expectativas de vida. Inicialmente, los remedios medicinales tenían un origen natural (ya fuera vegetal, animal o mineral) y la investigación, si así puede llamarse, de los remedios medicinales permaneció durante siglos en manos de brujas y hechiceros, sanadores y ensalmadores, conjuradores nigrománticos, excéntricos charlatanes, embaucadores y timadores de la credulidad de las gentes.

No fue hasta principios del siglo XIX, cuando la consolidación de la química y de la fisiología como disciplinas científicas, permitió abandonar y sustituir las ideas mágicas y la alquimia por el racionalismo inquisitivo, basado en la observación y la experimentación animal y contrastado por la estadística como criterio de certidumbre. El desarrollo de la química permitió, primero, aislar e identificar la estructura de los principios activos responsables de los efectos de los remedios medicinales y, después, sintetizarlos en el laboratorio. A lo largo del siglo XX, el pro-

greso de las ciencias biomédicas, los nuevos conocimientos de fisiopatología humana y los avances tecnológicos, aunados bajo el impulso de la industria farmacéutica, condujeron a la aparición de múltiples fármacos que han reducido la morbimortalidad de la población. El siglo pasado, hemos asistido a un aumento progresivo de las expectativas de vida de la población, que en España ha pasado de 44 años en 1900, a más de 70 años en la década de los 70 y, en 1998, alcanzó los 82.2 años en la mujer y 74 años en el varón. Mientras que en 1901 menos del 8% de la población española presentaba una edad igual o superior a los 65 años, hoy viven en nuestro país más de 8 millones de personas de más de 65 años y esta cifra aumentará en el año 2010 hasta alcanzar los 9.4 millones, de los cuales, 3.6 millones (9.1%) tendrán más de 75 años.

Todos estos cambios han modificado también de forma importante el modo de enfermar y de morir en el último siglo. Así, a comienzos del siglo XX, las enfermedades infecciosas constituían el principal problema de salud. Basta con pensar que entre las 8 primeras causas de muerte en los EEUU estaban el sarampión, las gastroenteritis, la tuberculosis, la neumonía, la tosferina o la difteria. Sin embargo, a lo largo de los últimos 70 años los avances de las ciencias biomédicas, la mejoría de las medidas higiénicas, de la nutrición y de los cuidados sanitarios y, en particular, los avances farmacológicos han conseguido que las enfermedades infecciosas y carenciales desaparecieran como principales causas de morbimortalidad. Además, enfermedades que durante siglos diezmaron la población (peste, viruela, sífilis, infecciones neonatales y puerperales, etc) han sido desterradas en los países occidentales.

Lógicamente, la desaparición de estas patologías, unida al aumento en las expectativas de vida trajeron consigo un aumento masivo en la incidencia de aquellas enfermedades crónicas que tardan muchos años en desarrollarse. Es decir, que en los países desarrollados, como España, hemos asistido en los últimos 50 años a una *transición epidemiológica* (1), fenómeno caracterizado por un aumento espectacular en la prevalencia de *enfermedades degenerativas demoradas*, que precisan mucho tiempo para desarrollarse y entre las que se encuentran las cardiovasculares (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, hipertrofia ventricular, cardiopatía isquémica, vasculopatías arteriales cerebrales y periféricas, fibrilación auricular), neurodegenerativas (demencias, Alzheimer, Parkinson), endocrinológicas (diabetes), osteoarticulares (artrosis, osteoporosis), diversos tipo de cáncer, nefropatías, cataratas, etc.

Donde se menciona el complejo proceso de desarrollar un fármaco

El desarrollo racional de nuevos fármacos es aquel que se realiza a partir del conocimiento de la estructura de una diana (receptor, canal,

enzima, transportador) implicada directamente en la etiopatogenia de la enfermedad. Este desarrollo es un proceso largo (unos 10 años de media), cada vez más costoso (> 1.000 millones de € en 2006), complejo y multidisciplinario, ya que en él participan diversos especialistas cualificados en cada una de las facetas de la investigación. Implica continuas inversiones, tecnologías complejas sometidas a permanentes renovaciones y una estricta coordinación frente un inexorable enemigo, el tiempo. Éste determina el período útil de explotación de la patente (8 años de promedio), que va a permitir amortizar los gastos realizados durante la investigación y obtener beneficios que permitan financiar investigaciones futuras. Durante su desarrollo, los fármacos deben pasar pruebas de actividad farmacológica y toxicológica, adaptarse a una forma farmacéutica idónea y, finalmente, demostrar su eficacia y seguridad en ensayos clínicos controlados. A lo largo de este proceso, numerosos fármacos son abandonados, ya sea por falta de efectividad (o porque no aportan beneficios importantes sobre los ya existentes) o por la aparición de reacciones adversas e interacciones medicamentosas, que podrían poner en peligro la vida del paciente. El resultado es que de cada 60.000 moléculas sintetizadas y estudiadas en modelos animales tan sólo 1 podrá ser comercializada. Esta pérdida de fármacos en el espinoso camino del desarrollo queda bien reflejado en el hecho de que de los más de 300 fármacos que se encontraban en fase de desarrollo clínico en oncología en el año 2000, sólo 6 podrán llegar a ser aprobados por las Agencias Europea (EMEA) o Americana (FDA) de medicamentos. Pero incluso tras su comercialización todo nuevo fármaco corre dos graves riesgos: a) ser superado por otros de la competencia más seguros y/o eficaces y b) ser retirado por producir reacciones adversas que, por su baja incidencia, no habían sido detectadas en los ensayos clínicos previos a su comercialización.

LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La IC es un síndrome caracterizado por síntomas y signos secundarios a una disminución de la función contráctil ventricular, de las válvulas cardíacas o de las condiciones de carga de los ventrículos. Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología definen la IC como aquella situación en la que el corazón no es capaz de mantener un volumen minuto adecuado en relación con el retorno venoso y las necesidades tisulares de cada momento y/o la necesidad de mantener unas presiones de llenado anormalmente elevadas para producir un volumen minuto adecuado (2, 3). Los pacientes con IC presentan: a) síntomas típicos de IC (disnea, fatiga y retención hidrosalina, que puede conducir a congestión pulmonar

y edemas periféricos) tanto en reposo como durante el ejercicio, b) evidencia objetiva de disfunción sistólica/diastólica en reposo y c) mejoría de los síntomas en respuesta al tratamiento específico (3).

Donde se cuenta que la insuficiencia cardíaca es un grave problema socio-sanitario

En la actualidad se calcula que más de 10 de los 900 millones de personas que viven en los 47 países que forman parte de la Sociedad Europea de Cardiología presentan una IC y una cifra similar presenta una IC asintomática (5). La incidencia y prevalencia de la IC aumentan con la edad del paciente. La incidencia en mayores de 45 años es de 4-7.2 por mil personas y año, pero estas cifras aumentan hasta un 22-27 por mil personas y año en los mayores de 80 años (6). Su prevalencia en la población general de la Comunidad Europea oscila entre un 0.4 y un 2%, pero aumenta desde un 1.7% en el grupo de edad de 45-54 años hasta un 6.1% en el de 65-74 años y un 18.7% en los mayores de 80 años (7,8). Esta prevalencia sigue aumentando, posiblemente como consecuencia del envejecimiento de la población y la mayor supervivencia de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (9). De hecho, la IC es el principal diagnóstico no canceroso en residencias geriátricas (www.nhpc.org/files/public/Facts_Figuresfor_2004data.pdf).

En España, la IC es la causa más frecuente de ingreso hospitalario en personas de más de 65 años y representa la tercera causa de mortalidad cardiovascular, después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (10). En 1997, el 17.5% de las altas hospitalarias en España fueron por IC, siendo la estancia media de unos 10 días, observándose un aumento progresivo de las hospitalizaciones en los últimos 10 años (11). En el año 2003, la IC fue la causa de casi 20.000 fallecimientos de un total de 385.000 óbitos ocurridos en España, lo que representa el 5.3% de la mortalidad total y el 15.3% de todas las muertes de causa cardiovascular (www.ine.es). Sin embargo, estas cifras son estimativas y posiblemente inferiores a la realidad por dos razones. En primer lugar, porque la IC es la causa final de muerte de muchas enfermedades cardiovasculares, razón por la que el fallecimiento no se atribuye a la IC sino a una enfermedad subyacente bien identificada (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica). Por otro lado, al ser una enfermedad de pacientes muy ancianos, la preocupación de la causa específica de la muerte disminuye en el médico que la certifica (11).

El pronóstico de la IC es muy malo, estimándose que el 50% de los pacientes diagnosticados de IC fallecerán en el plazo de 4 años y en los que presentan una IC grave, más de un 50% fallecerá en los siguientes 12 meses (2-6,12-14). La mortalidad también es particularmente alta en

los pacientes con infarto agudo de miocardio asociado a IC, en los que alcanza un 30% en los siguientes 12 meses (2-4). Es decir, que el pronóstico a corto plazo de la IC es mucho peor que el del cáncer de cérvix, de colon o de próstata (14,15). A todo ello debemos añadir que casi un 30-60% de los pacientes que presenta una IC aguda o una descompensación de su IC crónica será rehospitalizado en los próximos 12 meses (8,16). Esta alta prevalencia, las frecuentes hospitalizaciones y el encarecimiento de las pruebas diagnósticas explican: a) la pobre calidad de vida del paciente con IC. De hecho, la presencia de síntomas (disnea, fatiga, edemas) se acompaña de una calidad de vida muy inferior a la de otras enfermedades crónicas (diabetes, artritis, hipertensión) y la IC grave altera la vida diaria del paciente de tal forma que se convierte en un ser incapaz de valerse por sí mismo. Por ello, no es una sorpresa que la calidad de vida del paciente con IC terminal sea comparable, al menos, a la del paciente canceroso. b) El elevado coste de la IC para el sistema sanitario que, en el momento actual, alcanza casi el 1.8 % del gasto sanitario anual en Europa (17, 18).

Que trata de los mecanismos compensadores de la IC

El organismo dispone de varios mecanismos compensadores para hacer frente al aumento de las necesidades tisulares o para compensar las alteraciones de la contractilidad, de la precarga (fuerza que distiende el ventrículo antes de contraerse) y la poscarga (fuerza contra la que se contrae el ventrículo) responsables de la IC. Unos son puramente cardíacos, como la dilatación de la cavidad ventricular y la hipertrofia cardíaca, mientras que otros (activación neurohumoral) modifican la circulación periférica, apareciendo las manifestaciones clínicas de la IC cuando se supera la capacidad de compensación de estos mecanismos. En cualquier caso, debemos recordar que aunque a corto plazo todos estos mecanismos son beneficiosos, ya que ayudan a mantener el volumen minuto y la presión arterial, a largo plazo son perjudiciales, ya que aceleran la progresión natural de la IC y disminuyen la supervivencia del paciente (19-22). Tres son los principales mecanismos compensadores

1. *La dilatación cardíaca (ley de Frank-Starling)*. El ventrículo insuficiente presenta un aumento de la presión y del volumen diastólicos finales ventriculares como consecuencia de la disminución del volumen de eyección y del aumento del volumen residual que dilata la cavidad ventricular. El resultado es un aumento de la longitud de los sarcómeros que, de acuerdo con la ley de Frank-Starling, aumenta la fuerza de la contracción y el volumen sistólico para un mismo grado de acortamiento de la célula cardíaca. Este mecanismo de compensación permite mantener, dentro de ciertos límites, un volumen sistólico normal, pero tiene un

límite y, a partir de un cierto grado de dilatación ventricular, la fuerza contráctil ya no sigue aumentando. Además, la dilatación ventricular se acompaña de un aumento en el consumo miocárdico de O_2 , que puede provocar o agravar la isquemia cardíaca ya existente.

2. *Hipertrofia cardíaca.* Ante una sobrecarga hemodinámica, ya sea de presión o de volumen, el ventrículo responde con un aumento de la masa muscular (hipertrofia cardíaca) que, según la ley de Laplace, permite normalizar el estrés sistólico de la pared ventricular y mantener la función cardíaca. La hipertrofia adaptativa producida en respuesta a estímulos fisiológicos (ejercicio, embarazo) se asocia a un aumento paralelo de la red capilar y no se acompaña de fibrosis. Esta hipertrofia se asocia a la activación de diversas vías de señalización: hormona de crecimiento/factor de crecimiento tipo-insulina 1 (IGF-1), interleucina-6/glicoproteína 130, fosfatidil inositol 3-cinasa (PI3-K)/proteína cinasa B (Akt)/glucógeno sintasa cinasa 3β , activador de la transcripción tipo 3 (STAT3) y cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK) ((23, 24).

Por el contrario, la hipertrofia patológica, producida en respuesta a señales patológicas, (activación neurohumoral, estenosis aórtica, inflamación o isquemia), aunque inicialmente es adaptativa, se asocia a la reexpresión de proteínas fetales en el ventrículo (péptido natriurético auricular, alfa-actina esquelética y cadena pesada de la beta-miosina, que son utilizadas como marcadores de la respuesta hipertrófica) y una marcada fibrosis (que reduce la distensibilidad cardíaca) y, dado que no se acompaña de un aumento paralelo del tejido vascular, conduce a la aparición de episodios de isquemia (incluso en ausencia de enfermedad coronaria), necrosis y apoptosis de los cardiomiocitos. Este proceso de hipertrofia y fibrosis está regulado por la AII, el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) y las catecolaminas e implica la activación de las cinasas reguladas por estrés (JNK y p38) (23, 25).

3. *Activación neurohumoral.* La reducción del volumen minuto cardíaco produce la activación de mecanismos neurohumorales de signo opuesto, predominando los que presentan propiedades vasoconstrictoras, antiuréticas y mitogénicas (sistema renina-angiotensina-aldosterona-SRAA, tono simpático, vasopresina y endotelina-1 o ET-1) sobre los que presentan propiedades vasodilatadoras, diuréticas y antimitogénicas (óxido nítrico-NO, prostaglandinas - PGE2 y PGI2, cininas, péptidos natriuréticos auriculares). Estos sistemas neurohumorales son activados no sólo a nivel sistémico-circulante, sino particularmente a nivel cardíaco, donde ejercen una acción autocrina o paracrina directa, que sería responsable de la progresión de la IC. El predominio de los primeros produce una vasoconstricción arteriovenosa (que si bien ayuda inicialmente a mantener la presión arterial y la perfusión tisular, también incrementa la poscarga

y tiende a reducir el volumen minuto), disfunción endotelial, retención hidrosalina (facilita la aparición de edemas y congestión pulmonar) y efectos proliferativos (hipertrofia y fibrosis que disminuyen la distensibilidad ventricular) y proarrítmicos. Tres hallazgos confirmaron que la activación neurohumoral acelera la progresión de la IC y aumenta la morbimortalidad del paciente: a) la sobreexpresión de cualquiera de los componentes del SRAA o del tono simpático mimetiza gran parte de las características del fenotipo de la IC; b) los pacientes que presentan los niveles plasmáticos más elevados de renina, AII, aldosterona, noradrenalina, vasopresina o ET-1 presentan una menor supervivencia y c) la inhibición de la activación neurohumoral mejora la sintomatología y disminuye la morbimortalidad del paciente con IC sistólica (2-4).

Que trata de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

Tractatus de corde. Item de motu et acoloris sanguinis et chyli in eum transitu (Richard Lower 1669).

Desde la descripción original del síndrome por Richard Lower en 1669 y, a pesar de los importantes avances realizados en los últimos años, desconocemos los mecanismos fisiopatológicos responsables de la génesis y progresión de la IC y, por tanto, las dianas más adecuadas para prevenir o modificar su desarrollo. A pesar de ello, a lo largo de los años se han propuesto numerosas hipótesis fisiopatológicas que han determinando el tipo de fármacos que había que diseñar y desarrollar.

Si recorremos la historia reciente, podemos observar que en los años 50 del siglo pasado, se pensaba que la IC era consecuencia de la disminución de la función sistólica ventricular, que sería incapaz de bombear el volumen de sangre adecuado para cubrir las necesidades del organismo. Como consecuencia, disminuían el volumen sistólico y el volumen minuto cardíacos y aparecían signos de congestión sistémica (edemas) y pulmonar (disnea, edema pulmonar). Según esta *hipótesis congestiva*, deberíamos utilizar fármacos que aumentaran la contractilidad cardíaca (inotrópicos positivos) y la eliminación de Na y agua por el riñón (diuréticos). No es, pues, de extrañar que los digitálicos y los diuréticos tiazídicos y del asa, introducidos en los años 60, hayan sido el tratamiento de base de la IC durante décadas.

Sin embargo, en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio extenso apenas si queda miocardio contráctil viable que pueda ser estimulada por un inotrópico positivo. Por otro lado, el aumento de la contractilidad incrementaría las demandas miocárdicas de O₂ y la isquemia cardíaca, lo que, paradójicamente, aceleraría la evolución de la IC. En estas condiciones, la mejor opción sería facilitar el vaciamiento del ventrículo

utilizando fármacos vasodilatadores. En condiciones normales, la precarga, determinada por la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, es quien determina el volumen minuto cardíaco, mientras que en pacientes con IC quien determina el vaciamiento del ventrículo son las resistencias vasculares periféricas (poscarga). La IC se acompaña de una marcada vasoconstricción arteriovenosa, que trata de compensar la disminución del volumen minuto y de mantener la presión arterial (presión arterial = volumen minuto x resistencias vasculares periféricas), pero que también dificulta el vaciamiento ventricular. Estos hallazgos, que relacionaban la IC con una vasoconstricción periférica excesiva que reducía el volumen minuto (*teoría hemodinámica*), fueron los que justificaron, a comienzos de los años 70, la utilización de vasodilatadores arteriales en un intento de aumentar el volumen minuto cardíaco y mejorar la perfusión de los tejidos periféricos (26,27). Sin embargo, los vasodilatadores disponibles por entonces eran los nitratos (vasodilatadores venosos) y la hidralazina y el minoxidilo, dos vasodilatadores arteriales mal tolerados. Era, por tanto, necesario desarrollar nuevos fármacos vasodilatadores arteriovenosos, que redujeran la precarga y la postcarga y mejoraran tanto los signos de congestión pulmonar como los de hipoperfusión tisular. A comienzo de los años 70 aparecieron los antagonistas del calcio, en 1980 apareció el captoprilo, el primer inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA) y en 1995 los bloqueantes de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARAII). Coincidiendo con el desarrollo de estos fármacos vasodilatadores se desarrollaron fármacos que presentaban propiedades inotrópicas positivas y vasodilatadoras, los denominados inodilatadores. Entre estos fármacos se incluyen diversos agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos y los inhibidores de la fosfodiesterasa III.

En los años 80, se demostró que la *activación neurohumoral* aceleraba la progresión de la IC y aumentaba la morbimortalidad del paciente. Ello se tradujo en el desarrollo de un gran número de fármacos que bloqueaban el sistema SRAA (IECA, ARAII, antagonistas de los receptores de aldosterona), el tono simpático (bloqueantes de los receptores alfa- y beta-adrenérgicos y de los receptores imidazolínicos) y los receptores de aldosterona, ET-1, vasopresina y diversas vasopeptidasas o que reproducían los efectos de los péptidos natriuréticos auriculares.

En los años 90 aparecieron nuevas hipótesis fisiopatológicas que implicaban en la transición de la IC asintomática a sintomática la activación de respuestas inflamatorias e inmunológicas, cambios en la expresión génica de los mecanismos que regulan el ciclo intracelular del calcio o la vía de señalización de los receptores beta-adrenérgicos, un aumento del estrés oxidativo, un aumento de la apoptosis de los cardiomiocitos y alteraciones en la geometría, estructura y función ventriculares (un pro-

ceso denominado remodelado cardíaco). Estos modelos, lejos de ser excluyentes, se complementan y nos han permitido alcanzar una concepción holística y dinámica de la IC como un proceso con varias fases que se autoperpetúan y han conducido al diseño de numerosas alternativas terapéuticas que en la actualidad se encuentran en diversas fases de desarrollo experimental y clínico.

Sin embargo, el desarrollo de todos estos fármacos iba destinado al tratamiento de la IC asociada a un fallo de la función sistólica y ello, a pesar de que desde finales de los años 80 sabemos que casi un 40-45% de los pacientes con IC presentan una función sistólica normal o ligeramente deprimida (2-4). El desconocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la disfunción diastólica explica por qué, hasta la fecha, no disponemos de fármacos efectivos en este síndrome. Este es el gran reto de la investigación farmacológica en los próximos 10 años.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

«La enfermedad no es un acontecimiento necesario en la vida del hombre ya que puede evitarse» (Claudius Galenus, 129-201).

El primer objetivo terapéutico es la prevención y/o control de las enfermedades que conducen a la disfunción ventricular y, finalmente, a la IC. En Europa, la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial son las principales causas de IC sistólica, por lo que el primer paso debe ser el tratamiento de los factores de riesgo de la cardiopatía isquémica, el control estricto de la presión arterial y la utilización de medidas para prevenir el reinfarto (2-4, 8, 16, 28-30).

Cuando la disfunción cardíaca ya se ha establecido, el tratamiento médico tiene como objetivos: disminuir los síntomas y aumentar la capacidad funcional del paciente, corregir las alteraciones hemodinámicas, inhibir los mecanismos compensadores (hipertrofia cardíaca, remodelado ventricular y activación neurohumoral), mejorar la calidad de vida, prevenir o retrasar el deterioro de la función cardíaca, reducir la morbilidad y prolongar la vida del paciente (2-4). Evidentemente, el efecto de cada fármaco sobre la supervivencia determina el lugar que ocupará en el tratamiento del paciente con IC.

En los últimos 20 años, la utilización de IECA, ARAII, beta-bloqueantes y antagonistas de la aldosterona han reducido en más de un 35% la mortalidad y prolongado en 1.23-1.64 años la supervivencia media del paciente con IC (31). Por otro lado, los avances en cirugía y trasplante cardíacos, la prevención del rechazo y las nuevas tecnologías

(dispositivos de asistencia mecánica y resincronización cardíaca) han permitido prolongar aún más la supervivencia de los pacientes. Pero, a pesar de todos estos avances, en el momento actual el número de hospitalizaciones por IC sigue aumentando y representan casi el 5% de todas las admisiones hospitalarias en Europa (5,32). Por otro lado, la mortalidad sigue siendo muy alta, entre un 5% y un 70% anual, dependiendo de la gravedad del cuadro. Todo ello confirma la necesidad de disponer de nuevos fármacos para reducir o retrasar la evolución de la enfermedad y con un perfil de seguridad tal que permita su combinación con los restantes tratamientos que recibe el paciente.

A continuación, analizaremos los principales fármacos, comercializados o en desarrollo, utilizados en el tratamiento de la IC. En los ensayos clínicos, la valoración de los pacientes incluidos se realiza atendiendo a dos parámetros: a) la fracción de eyección (FE) ventricular [cociente entre el volumen sistólico (volumen diastólico final - volumen sistólico final) y el volumen diastólico final], un índice indirecto del acortamiento sistólico de la cavidad ventricular. En condiciones normales, la FE del ventrículo izquierdo varía entre el 60-75%, considerándose que la función ventricular es anormal cuando su valor es inferior al 50% y está gravemente deprimida cuando es $\leq 30\%$. b) La sintomatología en relación con la actividad física que la desencadena. Hablamos así de 4 clases funcionales: I - ausencia de síntomas realizando actividad física habitual, II - síntomas desencadenados por actividad física habitual, pero ausentes en reposo, III - síntomas desencadenados por actividad física más ligera de la habitual y IV - síntomas en reposo.

A. DIURÉTICOS (del beneficio nunca contrastado)

Producen una pérdida neta de Na y agua del organismo, actuando directamente sobre el riñón (33-35). Constituyen el tratamiento de elección en la IC sintomática, que cursa con retención hidrosalina, reduciendo rápidamente los signos de congestión pulmonar (disnea) o periférica (edemas), a la vez que producen una rápida mejoría de la sintomatología y aumentan la tolerancia al ejercicio (36-38).

1. Diuréticos clásicos. Se incluyen en este apartado los diuréticos del asa, las tiazidas y los ahorradores de potasio (35). Los *diuréticos del asa* inhiben el cotransporte Cl-Na-K en la membrana luminal de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle. Son los diuréticos más potentes, aumentando la eliminación renal de Na (15-20% de la fracción filtrada), Ca, Mg y K. A nivel del glomérulo renal, reducen la resistencia de las arteriolas aferentes y aumentan el flujo sanguíneo cortical y la velocidad de filtración glomerular. Esta vasodilatación renal, que

está mediada, en parte, por la liberación de prostaglandinas, aumenta la presión hidrostática de los vasa recta, reduce la reabsorción tubular de Na e incrementa la diuresis. Las *tiazidas* inhiben el transporte activo de Cl y Na en el segmento diluyente cortical de la porción ascendente del asa de Henle. Aumentan la eliminación de Na (excretan un 5-10% de la fracción de Na filtrada), K y bicarbonato y la reabsorción tubular de Ca. Los *ahorradores de potasio* aumentan de forma moderada la excreción renal de Na (< del 5% de la fracción filtrada) y su intercambio por K ó H a nivel del túbulo contorneado distal y colector. La espironolactona es un antagonista competitivo de los receptores de mineralocorticoides mientras que el triamtereno y la amilorida actúan bloqueando el intercambio Na-K/H estimulado por la aldosterona. El hecho de que cada grupo de diuréticos actúe en una porción distinta de la nefrona explica porqué su combinación permite obtener efectos sinérgicos.

En pacientes con IC y signos de retención hidrosalina, las tiazidas y los diuréticos del asa actúan como vasodilatadores venosos, reduciendo la presión de llenado ventricular y los signos de congestión, pulmonar y sistémica; el posterior efecto diurético y la disminución de la volemia mantienen la reducción de las presiones de llenado ventricular y capilar pulmonar (36,37). Su efecto sobre el volumen minuto depende de los cambios en la presión de llenado ventricular. Si ésta disminuye por debajo de 12 mm Hg el volumen minuto disminuye, pero si la presión de llenado se mantiene, el volumen minuto no se modifica. Además, tiazidas y diuréticos del asa inhiben la progresión de la hipertensión a la IC (39). Aunque no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que hayan analizado específicamente los efectos de los tiazidas y diuréticos del asa sobre la mortalidad (2-4), el meta-análisis de 18 ensayos clínicos, publicados entre 1966 y 1999, demostraba que estos fármacos disminuían la mortalidad y las hospitalizaciones en los pacientes con IC (40). En la actualidad se recomienda el uso de tiazidas y diuréticos en pacientes con IC y signos de retención hidrosalina, pero siempre asociados a un IECA (y un beta-bloqueante) (3).

Estos diuréticos producen reacciones adversas hidroelectrolíticas (hiponatremia, hipopotasemia e hipomagnesemia), metabólicas (hiperglucemia, hiperuricemia, aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos y LDL-colesterol, alcalosis metabólica) y renales (pueden empeorar la función renal, como consecuencia de una excesiva deplección hidrosalina, que facilita la aparición de azotemia prerrenal). La hiponatremia hipovolémica aumenta los niveles plasmáticos de AII, noradrenalina y vasopresina, disminuye el flujo sanguíneo renal, prolonga las hospitalizaciones y aumenta la mortalidad en pacientes hospitalizados (41-43), mientras que la hipopotasemia y la hipomagnesemia pueden aumentar la

mortalidad cardiovascular y arritmogénica del paciente con IC (37,38,44,45), algo que no sucede en los tratados con diuréticos ahorradores de potasio. Las tiazidas pierden su efectividad cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min, situación en la que debe utilizarse un diurético del asa.

Los diuréticos ahorradores de potasio sólo se prescribirán cuando persiste la hipopotasemia a pesar del tratamiento con un IECA o en cuadros de IC grave, a pesar del tratamiento combinado con IECA y espironolactona a dosis bajas (2-4).

2. Antagonistas de los receptores de la vasopresina. La vasopresina es un nonapéptido sintetizado en el hipotálamo, que se almacena en la hipófisis posterior, desde donde se libera en respuesta a diversos estímulos (p.ej. aumento de la osmolaridad plasmática, hipotensión, AII, noradrenalina) y participa en el control de la osmolaridad plasmática y la natremia (46-49). La vasopresina actúa sobre dos tipos de receptores: V_1 (subtipos V_{1A} y V_{1B}) y V_2 (47, 48). Los receptores V_{1A} se localizan en el músculo liso vascular, plaquetas, células mesangiales y del túbulo colector, sistema nervioso central e hígado. Su estimulación produce vasoconstricción sistémica y coronaria, agregación plaquetaria y en el miocardio aumenta la concentración de Ca intracelular ($[Ca]_i$) y la síntesis de proteínas, facilitando la aparición de hipertrofia cardíaca (48, 49). La estimulación de los receptores V_{1B} , localizados en la hipófisis anterior, aumenta la liberación de hormona adrenocorticotropa (ACTH). Los receptores V_2 se localizan en la superficie luminal de las células del túbulo colector, donde inducen la expresión de acuaporinas (tipo 2) y su estimulación aumenta la reabsorción de agua a este nivel. Son, por tanto, responsables del efecto antidiurético y de la hiponatremia por dilución que la vasopresina produce.

En la IC aumentan los niveles plasmáticos de vasopresina, lo que podría contribuir a su progresión, ya que la estimulación de los receptores V_{1A} aumentaría la poscarga y la hipertrofia cardíaca y la de los receptores V_2 la volemia, la precarga y el estrés de la pared ventricular. A su vez, el aumento de la volemia facilitaría la aparición de hiponatremia y activaría el SRAA, lo que empeoraría la situación hemodinámica y podría disminuir la supervivencia del paciente (50, 51).

En modelos experimentales, los antagonistas de los receptores V_{1A} producen una mejoría hemodinámica (52), pero su desarrollo clínico se ha visto frenado al comprobarse que en pacientes con IC se comportan como agonistas parciales (47). En modelos animales, los antagonistas de los receptores V_2 producen un efecto acuareético y disminuyen la osmolaridad plasmática sin estimular el SRAA (53, 54). En ensayos clínicos controlados frente a placebo realizados en pacientes con IC, tolvaptán y

lixivaptán aumentan la diuresis, disminuyen la volemia, el peso corporal y los edemas y normalizan la natremia en pacientes euvolémicos o con hiponatremia hipervolémica, pero no modifican la mortalidad (55-57). En el estudio ACTIV in CHF (*Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin 2 Antagonist Tolvaptan in Congestive Heart Failure*), realizado en pacientes con FE < 40% hospitalizados por IC, el tolvaptan normalizaba la natremia, pero no modificaba el empeoramiento de la IC con respecto al placebo (55, 58). Sin embargo, desconocemos sus efectos sobre la mortalidad en pacientes con IC.

El conivaptán es un antagonista de los receptores V_{1A} y V_2 que aumenta el flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular y la diuresis con mínima pérdida de Na y disminuye la presión capilar pulmonar, por lo que sería de utilidad en pacientes con IC, edemas e hiponatremia hipervolémica que, con frecuencia, presentan resistencia a las tiazidas y diuréticos del asa (59, 60). Sin embargo, en el estudio ADVANCE (*A Dose evaluation of a Vasopressin ANtagonist in CHF patients undergoing Exercise*), conivaptán no era superior a placebo para prolongar la tolerancia al ejercicio o mejorar los síntomas del paciente (61).

3. Antagonistas selectivos de los receptores A1 de la adenosina.

Los pacientes con IC presentan, con frecuencia, un deterioro de la función renal que incrementa y prolonga las hospitalizaciones y disminuye la supervivencia del enfermo. La estimulación de los receptores A1 produce vasoconstricción de la arteriola aferente, disminuye el flujo sanguíneo renal, y aumenta la reabsorción de Na en los túbulos proximales y distales. En pacientes hospitalizados con IC, aclaramiento de creatinina reducido (20-80 ml/min) y sobrecarga de volumen tratados con diuréticos tiazídicos o del asa, los antagonistas de los receptores A1 (KW-3902, BG9719) producen una vasodilatación selectiva de la arteriola aferente y aumentan el volumen y la excreción urinaria de Na (62). Sin embargo, desconocemos los efectos de estos fármacos sobre la activación neurohumoral y la morbimortalidad.

B. INOTRÓPICOS POSITIVOS (donde solo la vieja digoxina persiste)

En pacientes con IC asociada a una reducción de la función sistólica, estos fármacos aumentan la contractilidad y el volumen minuto cardíacos y disminuyen la presión y el volumen telediastólico ventriculares, la presión capilar pulmonar y los signos de congestión pulmonar, a la vez que mejoran la perfusión tisular y la tolerancia al ejercicio (63). Están indicados en la IC que cursa con aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección e hipoper-

fusión tisular, con o sin signos de congestión o edema pulmonar, refractaria a diuréticos, IECA y beta-bloqueantes a dosis óptimas (2,4).

1. Digoxina. Se fija a receptores específicos que forman parte de la subunidad alfa de la ATP-asa Na/K-dependiente (bomba de sodio) localizada en la membrana de los cardiomiocitos (63). El bloqueo de esta enzima incrementa la concentración intracelular de Na, $[Na]_i$, lo que, a su vez, activa el intercambiador Na-Ca y aumenta la entrada de Ca en la célula que se intercambia por Na. El resultado es un aumento de la $[Ca]_i$ a nivel de las proteínas contráctiles, que explicaría el aumento de la contractilidad y volumen minutos cardíacos, la disminución de los síntomas y el aumento de la tolerancia al ejercicio observada en pacientes con IC sistólica. Además, la digoxina restaura el efecto inhibitorio de los baroreceptores arteriales e inhibe el tono simpático y la actividad del SRAA, disminuyendo los niveles plasmáticos de norepinefrina y renina, a la vez que aumenta el tono vagal (64,65). Esta inhibición neurohumoral contribuye también a reducir los signos de congestión y la hipoperfusión periférica. En el estudio DIG (*Digitalis Investigator Group*), la digoxina no modificaba la mortalidad en pacientes con IC en ritmo sinusal, pero sí reducía las hospitalizaciones totales o por IC (66), por lo que queda reservada para reducir las hospitalizaciones en pacientes con IC sistólica tratados con IECA, beta-bloqueantes y diuréticos (3, 4).

La digoxina prolonga el periodo refractario del nodo aurículo-ventricular y disminuye la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación ventricular. Ello facilita el llenado ventricular y contribuye a aumentar el volumen minuto en estos pacientes. Por ello, la digoxina sigue siendo fármaco de elección en pacientes con IC sistólica y fibrilación auricular, situación en la que verapamilo y diltiazem están contraindicados y las dosis altas de beta-bloqueantes no son bien toleradas. En estas circunstancias, la combinación de digoxina y beta-bloqueantes es más efectiva que cada fármaco en monoterapia para controlar la frecuencia ventricular (65, 67).

2. Fármacos que activan la vía AMPc-proteína cinasa A. En este grupo se incluyen fármacos que aumentan los niveles intracelulares de adenosina 3'-5'-monofosfato cíclico (AMPc), ya sea por aumentar la actividad de la adenilil ciclasa (agonistas β -adrenérgicos) o inhibir su degradación (inhibidores de la fosfodiesterasa-PDE III) (63). A nivel cardíaco, el AMPc activa la proteína cinasa A (PKA), que fosforila y activa la entrada de Ca a través de los canales L y la posterior liberación de Ca desde el retículo sarcoplásmico. Ambos efectos incrementan la $[Ca]_i$ y la contractilidad cardíaca. Durante la diástole, la PKA fosforila el fosfolambano, disminuyendo su actividad inhibitoria sobre la ATPasa

Ca-dependiente del retículo sarcoplásmico (SERCA2a) y acelera la relajación cardíaca (efecto lusitrópico positivo). A nivel de la célula muscular lisa vascular, el AMPc disminuye la $[Ca]_i$, ya que inhibe la entrada de Ca a través de los canales tipo-L, aumenta la recaptación de Ca en el retículo sarcoplásmico y facilita su salida de la célula a través de una ATPasa de la membrana celular; el resultado es un efecto vasodilatador arteriovenoso. Es decir, que los fármacos que aumentan los niveles de AMPc se comportan como inodilatadores.

La *dopamina* es un agonista de los receptores dopaminérgicos, cuyas acciones dependen de la dosis administrada. A dosis bajas ($< 2 \mu\text{g}/\text{kg}$), estimula los receptores dopaminérgicos DA1/DA2 produciendo vasodilatación renal, esplácnica, coronaria y cerebral. A nivel renal aumenta el flujo sanguíneo y la velocidad de filtración glomerular y la diuresis. A estas dosis también disminuye la liberación de noradrenalina por los terminales simpáticos. A dosis de $2\text{-}5 \mu\text{g}/\text{kg}$, estimula los receptores beta1-adrenérgicos, aumentando la contractilidad y frecuencia cardíacas; esta es la dosis a utilizar en pacientes con IC. A dosis más altas, estimula también los receptores α -adrenérgicos, produciendo una potente respuesta vasoconstrictora; esta es la dosis que se utiliza en pacientes con IC, hipoperfusión periférica y presión arterial sistólica $\leq 70 \text{ mm Hg}$ o choque (3).

La dobutamina es un agonista moderadamente selectivo de los receptores beta1-adrenérgicos. Carece de los efectos renales de la dopamina y, a diferencia de ésta, aumenta la contractilidad cardíaca con un menor riesgo de aumentar la frecuencia cardíaca, siendo de elección en pacientes con IC aguda o congestión pulmonar y signos de hipoperfusión periférica, con presión arterial sistólica $> 70 \text{ mm Hg}$. Los efectos de dopamina y dobutamina son aditivos con los de los inhibidores de la PDE III, pero son inhibidos por los beta-bloqueantes (3).

Los inhibidores de la PDE III se comportan como inodilatadores. Aumentan la contractilidad y el volumen minuto cardíacos y disminuyen las resistencias vasculares periféricas y pulmonares, mejorando los signos de congestión pulmonar y la hipoperfusión periférica. Su efecto inotrópico es aditivo con el de dopamina y dobutamina, pero a diferencia de ambos fármacos, su efecto persiste en pacientes tratados con beta-bloqueantes. Los inhibidores de la PDE III son de elección en pacientes con hipoperfusión periférica y presión arterial conservada que no responden a dopamina/dobutamina y en los pretratados con beta-bloqueantes.

Sin embargo, en estudios comparativos se ha demostrado que dopamina, dobutamina (68-72), milrinona (73-77) y enoximona (78,79) aumentan la mortalidad total y cardíaca y la incidencia de arritmias con respecto al grupo placebo, particularmente en pacientes con cardiopatía

isquémica. Este aumento de la mortalidad total y súbita cardíaca ha sido confirmada en dos recientes meta-análisis de los estudios publicados entre 1966 y 2004 (80,81). Posteriormente a estos meta-análisis, el Enoximone Clinical Trials Program, que constaba de 4 estudios realizados en pacientes en clase funcional III-IV y $FE \leq 30\%$ [ESSENTIAL I y II - *The Studies of Oral Enoximone Therapy in Advanced Heart Failure*, EMPOWER - *Enoximone Plus Extended-Release Metoprolol Succinate in Subjects with Advanced Chronic Heart Failure* y EMOTE - *Oral Enoximone in Intravenous Inotrope-Dependent Subjects*], demostró que enoximona era similar al placebo para reducir el tiempo hasta la primera hospitalización, la tolerancia al ejercicio o la mortalidad total (82-84).

El xamoterol, un agonista parcial de los receptores beta1-adrenérgicos, también duplicaba la mortalidad en pacientes con IC tratados con IECA y diuréticos (85).

La vesnarinona es un inotrópico positivo que inhibe la PDE III, aumenta la $[Ca]_i$ y prolonga la duración del potencial de acción cardíaco, es decir, el tiempo durante el cual puede tener lugar la entrada de Ca en la célula cardíaca. En pacientes con IC grave ($FE \leq 30\%$) tratados con digoxina e IECA, la vesnarinona mejoraba la calidad de vida, pero aumentaba de forma dosis-dependiente la mortalidad arrítmica (86,87). Además, producía neutropenia y/o agranulocitosis en un 0.2-2.5% de los pacientes, por lo que es evidente que la vesnarinona no debe ser utilizada en pacientes con IC.

El aumento de la mortalidad producida por todos estos inotrópicos es el resultado de su capacidad para activar la vía AMPc-PKA y aumentar la $[Ca]_i$. Como consecuencia, aumentan la contractilidad, la frecuencia y las demandas miocárdicas de O_2 , a la vez que disminuyen los niveles celulares de ATP. Por otro lado, el aumento de la $[Ca]_i$ facilita los procesos de necrosis y apoptosis cardíacas (63). Todos estos efectos aumentan la incidencia de eventos isquémicos, arritmias cardíacas y muerte súbita, a la vez que aceleran la progresión de la IC e incrementan la mortalidad del paciente. Por otro lado, el aumento de la $[Ca]_i$ y la reducción de los depósitos celulares de ATP se traduce en una disminución de la velocidad de relajación ventricular, lo que contraindica el uso de los simpaticomiméticos e inhibidores de la PDE III en pacientes con IC diastólica.

3. Fármacos que sensibilizan las proteínas contráctiles al calcio.

El fármaco más representativo es el levosimendán, que se une al dominio N-terminal de la troponina C (Tn-C) y prolonga los cambios conformacionales producidos en la Tn-C al aumentar la $[Ca]_i$. Como resultado, acelera la formación de enlaces cruzados entre actina-miosina y aumenta la fuerza contráctil desarrollada a cualquier $[Ca]_i$ (88-90). La afinidad del

levosimendán por la Tn-C aumenta cuando lo hace la $[Ca]_i$ (durante la sístole) y disminuye durante la diástole, razón por la que, a diferencia de otros inotrópicos positivos, no modifica la relajación ventricular (91). Tampoco incrementa la $[Ca]_i$, el consumo de ATP o las demandas miocárdicas de O_2 y, a diferencia de dopamina y dobutamina, su efecto inotrópico persiste en pacientes tratados con beta-bloqueantes (21,48,92). En las células musculares lisas vasculares, el levosimendán activa los canales de K sensibles a ATP e hiperpolariza el potencial de membrana celular (93,94). Ello disminuye la probabilidad de apertura de los canales de Ca tipo-L, aumenta la salida de Ca a través del intercambiador Na-Ca y disminuye la $[Ca]_i$, lo que se traduce en una vasodilatación arteriovenosa sistémica, pulmonar y coronaria (90,92).

En pacientes con IC aguda o crónica descompensada (clase funcional III-IV, FE < 30%) los efectos del levosimendán han sido contradictorios. En el estudio RUSLAN (*Randomized stUdy on Safety and effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure after an Acute myocardial infarct*), realizado en pacientes con IC posinfarto de miocardio, levosimendán reducía significativamente la disnea, el empeoramiento de la IC y la mortalidad a los 30 y 180 días de seguimiento con respecto al grupo placebo (95). En el estudio LIDO (*Levosimendan Infusion versus DObutamine*), el levosimendán también mejoraba la sintomatología y las alteraciones hemodinámicas y reducía las rehospitalizaciones y la mortalidad con respecto al grupo tratado con dobutamina (92). Además, el estudio CASINO (*Calcium Sensitizer or inotrope or none in low output heart failure study*), que comparaba los efectos de levosimendán, dobutamina y placebo fue suspendido al observarse una reducción de la mortalidad en el grupo tratado con levosimendán con respecto a los otros dos grupos (96). En estos dos estudios, el levosimendán no producía efectos proarrítmicos, aunque sí más episodios de hipotensión arterial que la dobutamina. Sin embargo, en el estudio REVIVE II (*Randomized Evaluations of Intravenous Levosimendan Efficacy*) no se observaban diferencias en la mortalidad al cabo de 90 días y sí una mayor incidencia de hipotensión arterial, fibrilación auricular y arritmias ventriculares en el grupo tratado con levosimendán que en el tratado con placebo (97). Tampoco el estudio SURVIVE-W (*Survival of patients with acute heart failure in need of intravenous inotropic support*) pudo demostrar diferencias en la mortalidad entre dobutamina y levosimendán al cabo de 30 o 180 días de seguimiento, si bien en este caso la incidencia de reacciones adversas (hipotensión, taquiarritmias, niveles plasmáticos de creatinina) era similar en ambos grupos (98). Estos dos últimos estudios sugerían que el levosimendán producía una mejoría sintomática a corto plazo, pero no modificaba la supervivencia a largo plazo con

respecto a la dobutamina, e incluso podría producir también efectos proarrítmicos. Por tanto, es necesario realizar nuevos estudios para confirmar la seguridad y eficacia del levosimendán.

4. Conclusiones. De todo lo anterior, podemos concluir que: a) la administración repetida o prolongada de fármacos que aumentan los niveles celulares de AMPc aumenta la mortalidad y no está indicada en el tratamiento de la IC. b) Después de casi 40 años de buscar un sustituto a la vieja digoxina, ésta sigue siendo el único fármaco inotrópico que no aumenta la mortalidad en pacientes con IC. c) Los inotrópicos positivos por vía i.v. sólo deben ser utilizados en pacientes con IC aguda o crónica descompensada asociada a signos de congestión pulmonar e hipoperfusión tisular, resistente al tratamiento convencional o en pacientes en lista de espera para un trasplante cardíaco, pero aún en estas circunstancias pueden empeorar el pronóstico (2-4).

C. MODULADORES NEUROHUMORALES (donde se habla del clamoroso éxito y del fracaso)

La demostración de que la activación neurohumoral se relacionaba con el pronóstico de los pacientes con IC estimuló la búsqueda de fármacos capaces de inhibirla. A continuación analizaremos los principales grupos de fármacos que modulan dicha activación

1. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

El SRAA juega un importante papel en la regulación de la función y estructura cardiovascular, así como en la génesis de la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la IC y la insuficiencia renal. Las acciones fisiopatológicas de la AII son consecuencia de su interacción con receptores específicos localizados en la superficie de la membrana de las células diana. Existen, al menos, dos tipos de receptores, denominados AT1 y AT2 (99-103). Los receptores AT1 se distribuyen por todos los tejidos del adulto, mientras que los AT2, que son los que predominan en los tejidos fetales, en el adulto sano se encuentran en riñón, adrenales, corazón, cerebro, útero y testículo. También se ha descrito la existencia de receptores AT3, activados por la angiotensina III [2-8] y receptores AT4, activados por la angiotensina IV [3-8] en células endoteliales y musculares lisas vasculares, adrenales, sistema nervioso central, corazón y riñón (100). Aunque la función de los receptores AT4 no es bien conocida, participan en la regulación del flujo cerebral y en procesos de aprendizaje.

La estimulación de los receptores AT1 produce una potente respuesta vasoconstrictora arterio-venosa, aumenta el tono simpático central y periférico y estimula la liberación de vasopresina, endotelina-1 y aldos-

terona. También produce efectos tróficos (estimula la hipertrofia, la fibrosis y el remodelado cardíacos), proagregantes plaquetarios y proarrítmicos y aumenta la actividad de la nicotinamida adenina dinucleótido 2'-fosfato (NADPH) oxidasa, incrementando la producción de radicales libres y el estrés oxidativo. A nivel renal, aumenta la reabsorción de Na y agua, tanto por una acción directa a nivel del túbulo proximal, como a través de la liberación de aldosterona, que actúa a nivel del túbulo distal. Por el contrario, la estimulación de los receptores AT2 produce efectos vasodilatadores (mediados a través de la liberación de NO, bradicinina y prostaglandinas E2 e I2) y antitróficos, reduciendo la hipertrofia y la fibrosis cardíaca. En pacientes con IC aumentan los niveles plasmáticos de renina, AII y aldosterona, así como la densidad de receptores AT1, observándose una relación negativa entre este aumento y la supervivencia del paciente. En la actualidad, tres grupos de fármacos inhiben la actividad del SRAA: IECA, ARAII y los antagonistas de los receptores de la aldosterona (Tabla 1).

1.1. Inhibidores de la enzima de conversión. Producen un bloqueo competitivo de la enzima de conversión, que transforma la angiotensina I en AII, reduciendo los niveles plasmáticos y titulares de ésta (101). Los IECA también inhiben la cinasa II y aumentan los niveles plasmáticos y tisulares de bradicinina, que presenta propiedades vasodilatadoras directas y facilita la liberación de óxido nítrico (NO), prostaglandinas vasodilatadoras (E2 y F2) y de activador tisular del plasminógeno que activa la fibrinólisis. Como consecuencia, los IECA producen una vasodilatación arteriovenosa. La vasodilatación venosa reduce las presiones capilar pulmonar y la telediastólica ventricular, mientras que la vasodilatación arterial disminuye las resistencias vasculares y aumenta el volumen minuto y los flujos sanguíneos regionales (cardíaco, cerebral, renal y muscular esquelético). Por inhibir el tono simpático y la síntesis de AII y de aldosterona y aumentar el flujo sanguíneo renal producen un efecto diurético y natriurético y dado que aumentan el flujo coronario y reducen la precarga y la poscarga, los IECA disminuyen las demandas miocárdicas de O₂ y mejoran los signos de isquemia cardíaca. En pacientes hipertensos o tras un infarto de miocardio inhiben la dilatación, la hipertrofia y el remodelado ventricular, retrasando la progresión de la IC. Por último, los IECA también exhiben propiedades antihipertensivas y antiarrítmicas en pacientes con hipertensión arterial, cardiopatía isquémica o IC (101).

En pacientes con IC sistólica, los IECA disminuyen los síntomas, mejoran la situación hemodinámica, la función renal, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, a la vez que se reducen las hospitalizaciones y prolongan la supervivencia (101,104-109). También reducen la inci-

dencia de muerte súbita y de fibrilación auricular. En pacientes con signos o síntomas de IC en la fase aguda del infarto de miocardio, aunque éstos sean transitorios, la administración de un IECA mejora la supervivencia y reduce el reinfarcto y las rehospitalizaciones por IC (107, 109-112). En pacientes con disfunción sistólica ventricular asintomática, retrasan o previenen la aparición de IC asintomática, revierten la hipertrofia y el remodelado ventricular y reducen la morbimortalidad (104, 110, 112, 113). También se ha demostrado que los IECA previenen el desarrollo de IC en pacientes hipertensos (114), de IC y de diabetes de reciente comienzo en pacientes con enfermedad vascular (115, 116) y de insuficiencia renal en pacientes diabéticos, hipertensos o no (117). Por todo lo anterior, se recomienda administrar un IECA como primer tratamiento en todos los pacientes con IC sistólica y FE < 40-45%, independientemente de los síntomas y edad y para prevenir la aparición de IC en pacientes con historia de hipertensión arterial, diabetes o enfermedad aterosclerótica vascular con factores de riesgo cardiovascular asociados.

1.2. Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARAII). La demostración de que la AII puede ser sintetizada a través de vías independientes a la enzima de conversión, unido a la existencia de otras angiotensinas (AIII, AIV) que ejercen sus acciones a través de la estimulación de los receptores AT1, estimuló el desarrollo de fármacos que bloqueaban de forma selectiva estos receptores (99,100,102,103). Cuando administramos estos fármacos se bloquean las acciones hipertensoras, proisquémicas, antidiuréticas y mitogénicas de la AII, pero no se modifica su síntesis. Ello permite que ahora que la AII estimule los receptores AT2, produciendo efectos vasodilatadores, diuréticos y anti-tróficos. Es decir, que las acciones de los ARAII serían el resultado del bloqueo de los receptores AT1 y la estimulación de los receptores AT2.

En estudios comparativos realizados en pacientes con IC o disfunción ventricular posinfarto de miocardio, los ARAII (losartán y valsartán) producían una mejoría clínica y hemodinámica y una reducción de la morbimortalidad similar (pero no superior) a la de captoprilo y enalapril (118-125). Además, en pacientes intolerantes a IECA, los ARAII producían una reducción de la morbimortalidad similar producida por los IECA (122,126,127) y en pacientes tratados con IECA y beta-bloqueantes que persistían sintomáticos, reducían los síntomas y las hospitalizaciones por IC y mejoraban la calidad de vida (120,122,126). Cuando se administraban en la fase aguda del infarto de miocardio, se acompañe éste o no de signos de IC o de disfunción ventricular, IECA y ARAII producían una reducción similar de la mortalidad (122,125). En pacientes con disfunción diastólica (FE > 40%), el estudio CHARM (*Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*)-Preserva-

do demostró que el candesartán prevenía las hospitalizaciones por IC y la aparición de diabetes mellitus de reciente comienzo (128). Por otro lado, el hallazgo de que los niveles plasmáticos de AII permanecían elevados en pacientes tratados con IECA fue la base para su asociación con ARAII. En dos estudios realizados en pacientes en clase funcional II-III, la adición de valsartán (122) o candesartán (126) al tratamiento estándar reducía la morbimortalidad, pero no modificaba la mortalidad. Pero, mientras que la adición de valsartán a IECA y beta-bloqueantes reducía las hospitalizaciones, pero parecía aumentar la mortalidad (122), este riesgo no se observaba con el candesartán (126).

De todo lo anterior, podemos concluir que los ARAII: a) son la alternativa a los IECA en pacientes sintomáticos que no toleran estos fármacos o en los que están contraindicados o que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento estándar para reducir la mortalidad y las hospitalizaciones, particularmente, si presentan historia de hipertensión arterial, diabetes o enfermedad aterosclerótica vascular y factores de riesgo cardiovascular asociados; b) son de elección en pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con IC o disfunción ventricular sistólica que no toleran los IECA para reducir la morbimortalidad; c) pueden utilizarse como fármacos de elección en pacientes con IC sistólica que ya recibían estos fármacos por otras indicaciones (hipertensión arterial, diabetes tipo 2)(122,127) y d) pueden combinarse con IECA en pacientes que persisten sintomáticos para reducir la mortalidad y las hospitalizaciones por IC (3).

1.3. Antagonistas de la aldosterona. Hasta fechas recientes, se pensaba que la aldosterona, el principal mineralocorticoide endógeno, actuaba a nivel del tejido epitelial del riñón y del colon para controlar el metabolismo hidroelectrolítico. Sin embargo, la aldosterona ejerce múltiples efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular, produciendo disfunción endotelial, hipertrofia y fibrosis cardíaca y vascular, retención hidrosalina, deplección de K y Mg, activación del tono simpático, disminución de la distensibilidad cardíaca y efectos proarritmogénicos (102,129-132).

En la IC aumentan los niveles plasmáticos de aldosterona, ya que disminuye su aclaramiento hepático y aumenta la actividad de la aldosterona sintasa (CYP11B2). IECA y ARAII disminuyen los niveles plasmáticos de aldosterona, pero esta reducción desaparece al cabo de 2 o más meses de tratamiento. Por tanto, para bloquear los efectos de la aldosterona es necesario utilizar antagonistas de sus receptores, como espironolactona y eplerenona. La eplerenona presenta una baja afinidad por los receptores de progesterona y andrógenos (< 1% y 0.1% de la de espironolactona), razón por la que produce una incidencia de ginecomastia, impotencia y alteraciones menstruales muy inferior a la de la espironolactona y similar al placebo. En pacientes tratados con IECA, beta-bloqueantes y diuréticos,

ambos fármacos producen una mejoría sintomática y hemodinámica. Además, reducen la mortalidad total, cardiovascular y súbita y las hospitalizaciones en pacientes con IC avanzada (clase funcional III-IV) y disfunción sistólica [espironolactona-estudio RALES (*Randomized ALdactone Evaluation Study*) (133) y con IC posinfarto de miocardio y disfunción ventricular grave (eplerenona-estudio EPHEBUS (*Eplerenone Post-AMI Heart failure Efficacy and SURvival Study*)) (134). Estos cambios se asociaban a una disminución de la fibrosis intersticial (y de los niveles plasmáticos del péptido N-terminal del procolágeno tipo III, un marcador de fibrosis cardíaca), de la hipertrofia cardíaca y de la expresión de las metaloproteinasas 2 y 9. No se recomienda la combinación de IECA, ARAII y antagonistas de aldosterona ya que aumenta el riesgo de hospitalizaciones y la mortalidad asociadas a hiperpotasemia (135).

1.4. Inhibidores de la renina. *Aliskiren* es un inhibidor de la renina activo por vía oral y de semivida prolongada ($\gg 24$ h), cuyos efectos se analizan en el estudio ALOFT (*Aliskiren Observation of heart Failure Treatment*), que incluye en pacientes hipertensos con IC (clase funcional II-IV).

2. Fármacos simpaticolíticos

2.1. Beta-bloqueantes. La estimulación de los receptores beta-adrenérgicos incrementa la contractilidad, la frecuencia y las demandas miocárdicas de O_2 , induce hipertrofia y remodelado de la cavidad ventricular, aumenta la producción de citocinas proinflamatorias y de radicales libres y estimula los procesos de necrosis y apoptosis de los cardiomiocitos (136-138). De hecho, los niveles cardíacos y circulantes de catecolaminas observados en pacientes con IC son suficientes para producir la apoptosis de los cardiomiocitos en modelos experimentales.

Durante décadas se pensó que los beta-bloqueantes deberían estar contraindicados en el paciente con IC, ya que deprimen la contractilidad cardíaca. Sin embargo, ya en los años 80, el estudio BHAT (*Beta-blocker Heart Attack Trial*) demostró que estos fármacos reducían la mortalidad y las hospitalizaciones de los pacientes con IC (139). Desde entonces, diversos estudios han demostrado que en pacientes con IC (clase funcional II-IV) estable tratados con diuréticos e IECA, bisoprolol, carvedilol y metoprolol mejoraban la sintomatología, la calidad de vida y la clase funcional y reducían las hospitalizaciones (totales, cardiovasculares y por IC) y la mortalidad (140-149). El nebulolol, además, reducía el objetivo compuesto de mortalidad total y hospitalizaciones cardiovasculares en ancianos con IC sistólica (150). También reducen la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular sistólica posinfarto de miocardio, con o sin IC sintomática (148). Además, en pacientes con historia de

infarto de miocardio tratados con un IECA, la adición de uno de estos beta-bloqueantes reducía la mortalidad y la progresión a IC (151). Por todo ello, se debe asociar un beta-bloqueante a un IECA en todos los pacientes con IC y FE reducida, sintomática o no, y en pacientes con disfunción ventricular sistólica posinfarto de miocardio, con o sin IC (3-5,). Los beta-bloqueantes, además, son de elección en pacientes hipertensos o con angina de esfuerzo y controlan la frecuencia ventricular, tanto en reposo como durante el ejercicio, en presencia de fibrilación auricular.

El efecto beneficioso de los beta-bloqueantes es atribuible a que: bloquean la necrosis/apoptosis cardíaca producida por las catecolaminas, presentan propiedades antianginosas, antiarrítmicas y antihipertensivas, inhiben el tono simpático y la activación del SRAA (inhiben la liberación de renina), disminuyen la frecuencia cardíaca y la $[Ca]_i$ (lo que mejora la relajación ventricular) y aumentan la densidad de receptores beta 1-adrenérgicos (19-21, 137).

2.2. Otros fármacos. Los bloqueantes alfa1-adrenérgicos fueron utilizados en los años 70 en el tratamiento de la IC por sus acciones vasodilatadoras arteriovenosas. El primer fármaco utilizado fue la prazosina, pero sus efectos disminuían al cabo de 3-6 meses de tratamiento (152). Esta tolerancia no se asociaba a cambios en los niveles plasmáticos del fármaco y sí a la activación refleja del tono simpático y del SRAA secundaria a su efecto vasodilatador. Recientemente, el estudio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) observó un aumento del número de casos de IC en los pacientes tratados con doxazosina comparado con el grupo tratado con clortalidona, aunque no existían diferencias en la mortalidad entre los dos grupos. A la vista de estos resultados podemos concluir que los bloqueantes alfa1-adrenérgicos no están indicados en el tratamiento actual de la IC (153,154).

Otra posible alternativa es inhibir el tono simpático central. La *moxonidina* es un agonista de los receptores imidazolínicos II localizados en las neuronas simpatoexcitatorias del área rostral ventrolateral bulbar, cuya estimulación inhibe el tono simpático, central y periférico, y disminuye las resistencias vasculares periféricas (155,156). El estudio MOXE (*MOXonidine safety and Efficacy*) demostró que en pacientes con IC en clase funcional II-III, tratados con diuréticos, digoxina e IECA, la moxonidina reducía los niveles plasmáticos de noradrenalina e incrementaba discretamente la fracción de eyección, aunque también aumentaba de forma dosis-dependiente la incidencia de reacciones adversas (157). Posteriormente, el estudio MOXCOM (*MOXonidine CONgestive heart failure*), realizado en pacientes con IC (clase funcional II-IV), fue suspendido al comprobarse que la moxonidina aumentaba la mortalidad, las hospita-

lizaciones por IC y la incidencia de infarto de miocardio (158). Es de señalar que en este estudio los niveles plasmáticos de noradrenalina disminuían en un 50%, lo que sugería que el fármaco habría producido una reducción tan marcada del tono simpático que éste sería insuficiente para mantener el volumen minuto o las resistencias vasculares periféricas, lo que conduciría a un fallo de la función cardíaca y a un aumento de la mortalidad. Otro interesante hallazgo fue el marcado aumento de los niveles de noradrenalina observado en aquellos pacientes en los que se redujo o se suspendió súbitamente el tratamiento con moxonidina, que llegó a alcanzar los 709 pg/ml (+275%). En los pacientes tratados con la dosis más alta, la moxonidina reducía la frecuencia cardíaca unos 7 latidos/min, pero al suspender el tratamiento aumentaba más de 14 latidos/min y aparecían latidos ectópicos ventriculares y la presión arterial, que no se había modificado, ahora aumentaba hasta 9 mm Hg. Es decir, que el marcado aumento del tono simpático producido al suspender el tratamiento pudo haber sido la causa del aumento de muerte súbita observado en este estudio (159).

Nepicastat es un inhibidor de la dopamina- β -hidroxilasa que disminuye los niveles cardíacos de noradrenalina, a la vez que aumenta la liberación de dopamina, reproduciendo sus efectos vasodilatadores y renales (48,160). En perros con IC crónica, dosis bajas de nepicastat producían efectos diuréticos, normalizaban las concentraciones plasmáticas de noradrenalina, atenuaban el remodelado ventricular y prevenían la progresión de la disfunción sistólica; sin embargo, los efectos beneficiosos sobre la función y morfología ventriculares desaparecen a dosis altas (160). Estos hallazgos sugerían que es necesario un cierto grado de activación simpática para mantener la contractilidad cardíaca, incluso en presencia de IC. La asociación de dosis bajas de nepicastat y enalaprilol aumentaba el volumen minuto y prevenía el remodelado ventricular, produciendo un efecto beneficioso similar al observado con la asociación de IECA y beta-bloqueantes. *Nolomirol* es un agonista de los receptores dopaminérgicos-DA2 y alfa2-adrenérgicos, que disminuye los niveles plasmáticos de noradrenalina y el tono simpático (161). Sin embargo, en un estudio piloto no modificaba la mortalidad o la hospitalización por agravamiento de la IC.

3. Péptidos natriuréticos auriculares

Juegan un importante papel en la regulación de la presión arterial y del volumen extracelular. Inicialmente se describieron 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 ventricular (péptido B-BNP, 32 aminoácidos) o al cizallamiento endotelial (péptido C-CNP, 22 aminoácidos). Posteriormente, se han

descrito la urodilatina (32 aa), una forma renal de ANP, y el dendroapsis (DNP, 38 aminoácidos), un péptido aislado de la mamba verde *Dendroapsis angusticeps* (21,48,162,163). Los niveles plasmáticos de BNP aumentan en pacientes con disfunción ventricular sintomática y representan un buen marcador de la clase funcional, la evolución y la efectividad del tratamiento de la IC (163-166). En pacientes tratados con IECA y beta-bloqueantes, los niveles plasmáticos de BNP o del fragmento N-terminal de 76 aminoácidos de su precursor (NT-proBNP), permiten evaluar la función y el pronóstico de la IC y facilitan el diagnóstico de los pacientes con disnea y edema pulmonar (163,165).

Estos péptidos actúan sobre tres tipos de receptores específicos. La interacción de los receptores A y B, estimula la actividad de la guanilil ciclasa y aumenta los niveles celulares de GMPc, mientras que la interacción con los receptores tipo C conlleva la internalización del péptido y su degradación en el citoplasma (21,48). ANP y BNP producen vasodilatación arterio-venosa sistémica y coronaria, diuresis y natriuresis, inhiben el tono simpático, la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares y de aldosterona por la zona glomerulosa del córtex adrenal y ejercen acciones antiproliferativas sobre las células musculares cardíacas y lisas vasculares. A nivel renal, el ANP produce dilatación de la arteriola aferente y constricción de la eferente, aumentando la velocidad de filtración glomerular. A nivel tubular, inhibe la reabsorción de Na y agua producida por la AII a nivel del túbulo proximal y la vasopresina en el túbulo colector. El CNP produce mínimos efectos natriuréticos, pero es un potente vasodilatador arteriolar, exhibe efectos mitogénicos y disminuye los niveles de aldosterona. El DNP produce, fundamentalmente, diuresis y natriuresis.

Los péptidos natriuréticos auriculares presentan una semivida corta (1-3 minutos), ya que rápidamente son degradados por la endopeptidasa neutra (EPN), o se fijan a los receptores tipo C, que los degrada, por lo que deben administrarse en infusión i.v. continua. En pacientes con IC sintomática, disminuye la expresión de receptores A y B y aumentan la expresión de receptores tipo C y la actividad de la EPN, es decir, que están inhibidas las acciones fisiológicas de ANP y BNP. En un intento de potenciar los efectos de ambos péptidos se utilizaron dos inhibidores de la EPN. El ecadotrilo era ineficaz y, además, aumentaba la mortalidad al inducir pancitopenia (167), mientras que los efectos del candoxatrilo desaparecían al cabo de dos semanas de tratamiento, ya que aumentaban los niveles plasmáticos de endotelina-1 y del péptido derivado del gen de la calcitonina y las resistencias vasculares periféricas (168,169).

En pacientes con IC aguda o crónica descompensada, en clase funcional III-IV, la infusión i.v. de nesiritida (BNP recombinante humano)

producía un efecto vasodilatador arteriovenoso, disminuía la sintomatología (disnea, fatiga) y la presión capilar pulmonar y aumentaba el volumen minuto cardíaco (170-173). Además, producía diuresis y natriuresis y disminuía los niveles plasmáticos de renina, aldosterona, noradrenalina y ET-1. En el estudio VMAC (*Vasodilation in the Management of Acute Congestive heart failure*), la nesiritida era tan efectiva como la nitroglicerina para reducir la disnea y la mortalidad (173). Sin embargo, el meta-análisis de 5 ensayos clínicos realizados en pacientes con IC aguda descompensada concluía que nesiritida empeoraba la función renal y aumentaba la mortalidad al cabo de 30 días (174). A pesar de este hallazgo, los estudios FUSION (*Follow-Up Serial Infusions of nesiritide for the management of patients with heart failure*) están analizando la seguridad y eficacia de la administración semanal de nesiritida en pacientes con IC grave (clase funcional IV o clase funcional III e insuficiencia renal) (175).

Actualmente se encuentran en fase de estudio otros péptidos natriuréticos auriculares recombinantes: carperitida (ANPa, 28 aminoácidos-aa), anaritida (ANP de 25 aa), ularitida (péptido de 32 aa sintetizado por el riñón), vasonatrida (quimera de ANP y CNP) y mini-ANP (15 aa). La anaratida produce vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la eferente, aumentando la velocidad de filtración glomerular en pacientes con insuficiencia renal aguda y oliguria. En el estudio SIRIUS-II (*Safety and efficacy of an Intravenous placebo controlled Randomised Infusion of Ularitide in a prospective double-blind Study in patients with symptomatic, decompensated chronic heart failure*), la infusión i.v. de ularitida mejoraba la disnea, reducía las hospitalizaciones y aumentaba la FE, pero no modifica la mortalidad (83). Lógicamente, el desarrollo clínico de estos fármacos se ha visto frenado por el riesgo de que produzcan las mismas reacciones adversas renales que la nesiritida.

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

La ET-1, un péptido de 21 aminoácidos, es el más potente vasoconstrictor endógeno. Catecolaminas, AII (a través de la estimulación de los receptores AT1), factores de crecimiento, hipoxia y citocinas proinflamatorias (TNF α , interleucina-IL-1 β) aumentan la liberación de ET-1 por las células endoteliales, mientras que NO, BNP y prostaciclina la inhiben (21,48,176-178). La ET-1 actúa sobre dos tipos de receptores acoplados a proteínas G (176). Los ET_A se localizan en las células endoteliales y musculares lisas vasculares, cardiomiocitos, fibroblastos, riñón y plaquetas y los ET_B en las células musculares lisas vasculares y endoteliales y macrófagos. La estimulación de los receptores ET_A produce vasoconstricción arteriovenosa, retención hidrosalina y efectos proliferativos

(hipertrofia y fibrosis cardíaca), libera noradrenalina, AII, citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento (fibroblástico-FGF, transformante-TGF β) y antagoniza las acciones de los péptidos natriuréticos auriculares. La estimulación de los receptores ET_B, localizados en las células musculares lisas vasculares, produce vasoconstricción (renal y pulmonar) y la de los localizados en las células endoteliales libera NO y eicosanoides, produciendo una respuesta vasodilatadora (21,48,176,177). En pacientes con IC aumentan los niveles plasmáticos de ET-1, particularmente en los que presentan signos de congestión pulmonar, y disminuye la expresión de los receptores ET_B endoteliales, mientras que la de los ET_A aumenta o no se modifica, asociándose estos cambios a un peor pronóstico (179-181).

En los últimos años se han estudiado los efectos de varios antagonistas selectivos y no selectivos de la ET-1. Estudios iniciales de corta duración, realizados en grupos reducidos de pacientes con IC sistólica, demostraron que bosentán, un inhibidor no selectivo de los receptores ET_A y ET_B, disminuía la presión capilar pulmonar y las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, a la vez que aumentaba la FE (182-184). Resultados similares fueron observados con dos antagonistas de los receptores ET_A, BQ-123 y sixtaxentán, lo que levantó grandes expectativas acerca de la utilidad de los antagonistas de la ET-1 en el tratamiento de la IC (185). Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados frente a placebo, de larga duración, realizados en pacientes con IC sistólica en clase funcional III-IV, han sido desalentadores (178,183,185). En ellos, los bloqueantes no selectivos bosentán [estudios REACH (*REsource utilization Among Congestive Heart failure*), ENABLE I y II (*ENdothelin receptor Antagonist Bosentan in Lowering Events in heart failure*)], tezosentán [estudios RITZ 1-5 (*Randomized Intravenous Tezosentan Study*), VERITAS (*Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute Heart Failure Studies*)] y enrasentán (estudio ENCOR - *ENrasentan Clinical Outcomes Randomized*), no fueron superiores al tratamiento convencional para reducir la morbilidad y la mortalidad (181,186). Resultados similares fueron observados con darusentán, un bloqueante selectivo de los receptores ET_A, en los estudios HEAT (*Heart failure ETA receptor blockade Trial*)(187) y EARTH (*Endothelin A Receptor antagonists Trial in Heart failure*) (188).

Por otro lado, el estudio REACH-1 fue suspendido de forma prematura al observar que el bosentán aumentaba los niveles de transaminasas (181), en el estudio RITZ-1 el tezosentán aumentaba la incidencia de hipotensión, mareos e insuficiencia renal (189) y en el estudio ENCOR, el enrasentán aumentaba la incidencia de reacciones adversas frente al

grupo placebo, triplicaba las hospitalizaciones y tendía a incrementar la mortalidad (181). Incluso en el estudio RITZ-4, el tezosentán parecía presentar un efecto proisquémico en pacientes con IC y cardiopatía isquémica asociada (190). Todos estos resultados sugieren que los antagonistas de la ET-1 no representan una alternativa terapéutica en pacientes con IC.

5. Agonistas dopaminérgicos

La estimulación de los receptores dopaminérgicos-DA1 localizados a nivel vascular y renal produce vasodilatación arteriovenosa, diuresis y natriuresis. La de los receptores DA2 presinápticos inhibe la liberación de noradrenalina desde los terminales simpáticos, de renina por las células yuxtaglomerulares y de aldosterona por la zona glomerular adrenal. La ibopamina es un fármaco que se biotransforma en epinina (N-metil-dopamina), que actúa como un agonista de los receptores DA1 y DA2 (191). En pacientes con IC en clase funcional II-III, tratados con digoxina y diuréticos, la ibopamina mejoraba la sintomatología, aumentaba el volumen minuto y la tolerancia al ejercicio, reducía los niveles plasmáticos de noradrenalina, renina y aldosterona y producía un efecto diurético (191-194). Sin embargo, el estudio PRIME-2, realizado en pacientes con IC grave (clase funcional III-IV), tuvo que suspenderse de forma prematura al observar un aumento de la mortalidad en el grupo tratado con ibopamina que recibía tratamiento antiarrítmico concomitante (195).

6. Inhibidores de las vasopeptidasas

Estos fármacos inhiben diversas metalopeptidasas que catalizan la degradación de algunos péptidos vasodilatadores y antiproliferativos (péptidos natriuréticos auriculares, cininas) y vasoconstrictores y mitogénicos (ET-1, AII)(196,197). El fármaco más representativo fue el omapatrilato, que bloqueaba simultáneamente la EPN y la ECA. Como consecuencia, aumentaba los niveles plasmáticos de diversos mediadores vasodilatadores (péptidos natriuréticos, adrenomedulina, cininas, PGI₂, NO) y reducía los de AII y ET-1. No es pues de extrañar que el omapatrilato produjera una reducción de la presión arterial superior a la observada con otros antihipertensivos que, además, era independiente de la edad, sexo y raza del paciente. Ello era una indudable ventaja, si tenemos presente que los afroamericanos presentan una menor respuesta vasodilatadora a IECA y ARII que los pacientes caucásicos. En el estudio IMPRESS (*Inhibition of Metallo Proteinase BMS-186716, omapatrilat, in a Randomized Exercise and Symptom Study with heart failure*), realizado en pacientes en clase funcional II-III y FE \leq 40%, el tratamiento con omapatrilato durante 6 meses era más efectivo que lisinopril para me-

jorar la sintomatología y reducir el objetivo compuesto de mortalidad y rehospitalización por IC (198), pero esta mejoría no pudo ser confirmada en el estudio OVERTURE (*Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events*), que incluía pacientes en clase II-IV tratados con omapatrilato o enalapril durante 14.5 meses (199). Por tanto, el omapatrilato era tan efectivo, pero no superior a un IECA para reducir la morbimortalidad en pacientes con IC. Sin embargo, el interés por esta familia de fármacos ha disminuido marcadamente tras la supresión del desarrollo del omapatrilato, al observarse que producía cuadros de angioedema, una grave reacción adversa cuya incidencia se cuatriplica en los pacientes de raza negra.

D. MODULACIÓN DEL REMODELADO VENTRICULAR (donde se cuenta cómo modular la arquitectura del corazón)

El remodelado ventricular es un proceso complejo por el que la geometría, estructura y función ventriculares se modifican en respuesta a la sobrecarga hemodinámica, la activación neurohumoral u otros factores (200-203). Este proceso aparece tras lesiones cardíacas agudas (infarto de miocardio, miocarditis) o crónicas (cardiomiopatías, hipertensión arterial, valvulopatías) y se desarrolla durante meses o años. El remodelado produce un cambio en la arquitectura cardíaca, de tal forma que los ventrículos se dilatan, su pared se adelgaza y, lo más importante, adoptan una forma más esférica. Estos cambios aumentan el estrés de la pared ventricular, el trabajo cardíaco y las demandas miocárdicas de O_2 , a la vez que reducen la perfusión subendocárdica, lo que facilita la aparición de episodios isquémicos y de arritmias, aumenta el estrés oxidativo, acelera la progresión hacia la IC y aumenta la morbimortalidad del paciente. La dilatación de la cavidad produce, además, una separación de los músculos papilares ventriculares que facilitan la aparición de regurgitación funcional de la válvula mitral (202). Durante el proceso de remodelado también se producen cambios en la función contráctil de los cardiomiocitos: disminuye la expresión de la cadena a (y aumenta la expresión de la cadena b) pesada de la miosina y la densidad de miofilamentos, se alteran las proteínas del citoesqueleto y aparece una desensibilización de la vía de señalización beta-adrenérgica (202). Todos estos cambios se traducen en una disminución de la contractilidad cardíaca y en la respuesta a la estimulación beta-adrenérgica, que en condiciones normales mantiene la función cardíaca en situaciones de estrés (p.ej. durante el ejercicio). Es decir, que el remodelado ventricular es uno de los principales mecanismos implicados en la progresión de la IC y su regresión es un excelente marcador de que una determinada estrategia terapéutica previene este proceso.

La matriz extracelular cardíaca incluye una red fibrilar de proteínas estructurales (colágenos tipo I y III, elastinas, fibronectina, laminina), la membrana basal y diversos proteoglicanos. Su función es mantener la arquitectura cardíaca, por lo que cambios en su estructura o en su disposición espacial participan en los procesos de dilatación, remodelado e hipertrofia ventricular que aparecen en pacientes con IC. La matrix extracelular representa un balance dinámico entre los mecanismos que regulan su síntesis y su degradación. Las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs) son un amplio grupo de endopeptidasas [(colagenasas (MMP-1, 8, 13 y 18), gelatinasas (MMP-2 y 9), estromelinasas (MMP-3, 10 y 11), elastasas (MMP-7 y 12) y unidas a membrana (MMP-14-17 y 24 o MT-MMP)] que contribuyen a su degradación. También participan en la degradación de receptores de membrana, la liberación de ligandos proapoptóticos (FAS ligand), la activación/inactivación de quimiocinas y los procesos celulares de proliferación, migración y diferenciación celular (204-207). Existe otra familia de proteínas con actividad proteolítica similar, las adamalinas (ADAM - *A desintegrin and metalloproteinase*), que presentan una región desintegrina que interviene en la adhesión celular (202). En el miocardio insuficiente las MMPs son liberadas por fibroblastos, mastocitos y células endoteliales, musculares lisas vasculares y cardíacas en respuesta a la distensión mecánica y a la liberación de péptidos vasoactivos (AII, noradrenalina, ET-1), citocinas (TNF α , IL-1 e IL-6), factores de crecimiento (epidérmico-EGF, plaquetario-PDGF, TGF β 1 y FGF) y radicales libres (48,207). La AII, cuyos efectos están mediados a través de los receptores AT1 y del TGF- β 1, aumenta la expresión de las MMPs 2, 9 y 14, pudiendo inhibirse sus efectos con IECA y ARAII (207). La ET-1 también aumenta la expresión de las MMPs 2 y 9. Teóricamente, la sobreexpresión de MMPs produciría una degradación de la matriz extracelular, produciendo un realineamiento intramural de los cardiomiocitos que conduciría a un adelgazamiento de la pared y a una dilatación de la cavidad ventricular que facilitaría la progresión de la IC.

A su vez, la actividad de las MMPs está regulada por la de sus inhibidores endógenos (TIMPs). Existen 4 TIMPs, de los que el 1 y 3 son inducibles, el 2 es constitutivo y el 4 se expresa específicamente en el miocardio. El TIMP-3 es un potente inhibidor de las MMPs 9, 14 y 17 y de las ADAMs (208), en particular, de la ADAM-17 o enzima convertidora del TNF α (TACE), responsable de la activación de esta citocina (202). TNF α , IL-1 e interferon γ aumentan la actividad de la MMP-1, a la vez que disminuyen la expresión de TIMP-1 (201,203).

Diversas evidencias experimentales sugieren que la inhibición de las MMPs cardíacas podría prevenir la disfunción ventricular y retrasar la

progresión de la IC. a) La expresión de MMPs (1, 2, 3 y 9) aumenta en pacientes con IC posinfarto de miocardio o con cardiomiopatía dilatada, así como durante el proceso de remodelado ventricular que facilita la progresión hacia la IC (202,206). Por el contrario, en estas circunstancias disminuye la expresión de TIMP-1, 3 y 4 (206). b) Los ratones transgénicos que sobreexpresan la MMP-1 humana presentan un marcado remodelado ventricular e IC (209), mientras que la delección de la MMP-9 atenúa la dilatación ventricular (205) y reduce el acúmulo de colágeno en el área infartada y el riesgo de ruptura cardíaca cuando en estos animales se realiza una ligadura coronaria (210). c) En animales con infarto de miocardio experimental, la administración de TIMPs reduce el remodelado y la dilatación ventricular y mejora la función ventricular posinfarto (202, 205, 211-213). Por el contrario, los ratones deficientes en TIMP-1 presentan hipertrofia y fibrosis ventricular y aumento del volumen telediastólico y los deficientes en TIMP-3 desarrollan una cardiomiopatía dilatada con activación de citocinas y apoptosis miocitaria (202, 211, 213). Sin embargo, a pesar de toda esta evidencia, desconocemos el papel y los factores que regulan la actividad de cada MMP/TIMP en el miocardio humano.

En modelos experimentales, se han utilizado diversos inhibidores farmacológicos de las MMPs: tetraciclinas-doxiciclina, antraciclinas, fosforamidatos, hidroxamatos (batimastat, ilomastat, marimastat, prinomastat), trocade, glucocorticoides o heparina (205-207). Aunque estos fármacos pueden disminuir el grosor de la pared ventricular y la dilatación de la cavidad ventricular, no disponemos de ensayos clínicos que confirmen su seguridad y eficacia. Sin embargo, sí conocemos los efectos de diversos inhibidores neurohumorales sobre el remodelado ventricular. Los IECA previenen la progresión de la dilatación y revierten la hipertrofia ventricular (214, 215). Los beta-bloqueantes también revierten el remodelado ventricular, mejorando la función contráctil a la vez que disminuyen las dimensiones ventriculares (216, 217). Además, aumentan la densidad de miofilamentos y la actividad contráctil, a la vez que normalizan la expresión de las cadenas pesadas de la miosina, efectos que explican porqué estos fármacos aumentan la FE del paciente con IC (202, 218).

E. INHIBICIÓN DE LA APOPTOSIS CARDÍACA

(de cosas que atañen a la muerte de los cardiomiocitos)

Recientemente, se ha propuesto que una excesiva apoptosis de los cardiomiocitos estaría implicada en la progresión de la IC en pacientes con cardiopatía isquémica o cardiomiopatía dilatada (219), en la transición de la IC compensada a descompensada y en el remodelado ven-

tricular en pacientes con infarto de miocardio previo (220-226). En modelos experimentales, se ha podido demostrar que tras la ligadura de una arteria coronaria, la apoptosis es el principal mecanismo de muerte celular y que la necrosis es un proceso que sigue a la activación de la apoptosis (202,223). La apoptosis es máxima durante la reperfusión, por lo que no es de extrañar que los inhibidores de caspasas hayan sido muy efectivos cuando se administran antes o durante la oclusión coronaria, pero desconocemos su papel cuando se administran después de la fase aguda de isquemia (222). La incidencia de miocitos apoptóticos aumenta marcadamente en pacientes con infarto de miocardio, particularmente en la zona periinfartada (aunque también en zonas distales al infarto), pudiendo revertirse este hallazgo tras la recanalización de la arteria coronaria obstruida (220, 221). La apoptosis no solo disminuye el número de cardiomiocitos, sino que activa diversos factores (p. ej., caspasas y anexinas), que alteran las proteínas contráctiles y disminuyen la disponibilidad de Ca, la fosforilación oxidativa y la disponibilidad de trifosfato de adenosina (ATP) para la contracción de los cardiomiocitos (220, 225-227). El resultado final es una disminución de la masa contráctil y de la función sistólica y la aparición de IC.

Existen dos vías de señalización de la apoptosis. Una intrínseca, en la que participan la mitocondria y el retículo endoplásmico, que implica la apertura del poro de transición mitocondrial y la liberación de diversas proteínas desde la mitocondria al citosol (citocromo c, Smac/DIABLO, endonucleasa G, Omi/HtrA2, factor inductor de apoptosis-AIF). Esta vía se activa por múltiples factores, tales como hipoxia, fármacos (antraciclinas), citocinas proinflamatorias, factores tróficos, estrés oxidativo o isquemia-reperfusión. La vía extrínseca implica los receptores de membrana «de muerte celular» [FAS, TNFR, p75NGFR, DR3 y TRAIL (*TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor*)], cuya activación estimula el reclutamiento de una proteína adaptadora FADD (*Fas-associated protein with death domain*) (228). Ambas estrategias confluyen en la activación de la caspasa-3, el punto central del proceso de muerte celular programada. Las caspasas son un grupo de cisteína-aspartato-proteasas que existen en forma de proenzima o procaspasas. Las procaspasas 8 y 10 contienen repeticiones de una interacción proteína-proteína denominadas dominios «de muerte» (DED) y las procaspasas 1, 2, 4, 5 y 9 dominios de reclutamiento de caspasas (CARD). La activación de la procaspasa-8 requiere la asociación de su cofactor FADD con DED, formándose un complejo DISC (*Death-Inducing Signaling Complex*); la caspasa-8 activa, a su vez a la caspasa-3. La activación de la procaspasa-9 implica la formación de un complejo citocromo c, dATP y cofactor APAF-1 (*Apoptosis*

Activating Factor) y conduce a la posterior activación de la caspasa-3.

En la IC existen múltiples factores que estimulan la apoptosis de los cardiomiocitos: isquemia-reperfusión, activación neurohumoral (AII y noradrenalina producen apoptosis), estrés de la pared ventricular, alteraciones de la homeostasis del calcio, especies reactivas del oxígeno, citoquinas proinflamatorias, etc (222). Además, en los pacientes con IC aumenta la expresión de proteínas proapoptóticas ([Bax, Bak, Bad, Bid, Bim, Boc, Bcl-xS/L, FasL], citocromo c mitocondrial, caspasas 3 y 9) y disminuye la de proteínas antiapoptóticas (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, A1, BclG, Bcl-w) (220,229-232), existiendo una buena correlación entre estos cambios y la gravedad de la IC (233). Por otro lado, en ratones con una sobreexpresión específica cardíaca de una proteína de fusión de la procaspasa-8, incluso una ligera activación de la apoptosis producía una cardiomiopatía dilatada y una alta mortalidad (234). En este modelo, la administración de un inhibidor de caspasas de amplio espectro antes de la fase de descompensación cardíaca, prevenía la dilatación ventricular y mejoraba la disfunción ventricular.

Todos estos hallazgos han llevado a proponer la apoptosis cardíaca representaría una importante diana terapéutica para prevenir la progresión de la IC (222). En modelos experimentales de IC se ha inhibido la apoptosis utilizando diversas estrategias:

1) *Estimular la sobreexpresión de Bcl2 o Bcl-xL*. Ello inhibe la salida de proteínas proapoptóticas de la mitocondria (Smac/DIABLO, citocromo c y Omi/HtrA2) y reduce la apoptosis producida durante la isquemia-reperfusión coronaria (224). Estatinas, IECA y algunos ARA-II (candesartán) y beta-bloqueantes (carvedilol, metoprolol) aumentan la expresión de Bcl-2 e inhiben la apoptosis cardíaca producida por mediadores inflamatorios, citoquinas y radicales libres (21,48,223,234-239).

2) *Inhibir los factores propapoptóticos*: Bax, Bad, Bid, FADD y MKK3/p38.

3) *Inhibir la actividad de las caspasas*. En condiciones fisiológicas, la actividad de las caspasas 3, 7 y 9 es inhibida por las proteínas inhibidoras de caspasas (IAPs 1 y 2, NAIP, survivina, Apollon, ligada al cromosoma X - XIAP), cuya actividad es inhibida por Smac/DIABLO y Omi/HtrA2. La IC disminuye la expresión de XIAP, lo que hace a los cardiomiocitos más sensibles a la apoptosis (224). Los cardiomiocitos también contienen proteínas con una secuencia similar a la de la procaspasa-8, pero que carecen del residuo catalítico (*FADD-protein-like-interleukin-1-converting-enzyme-like inhibitory proteins* o FLIPs), que compiten con la procaspasa-8 para unirse a su cofactor FADD y previenen su activación. En modelos de isquemia coronaria, la administración de in-

inhibidores del ligando Fas (FasL) o de análogos de los inhibidores endógenos de caspasas [FLIP-caspasa 8, Z-VAD-fmk (inhibidor irreversible de las caspasas 1, 3, 4 y 7), Z-DEVD-fmk, Ac-DEVD-CHO (inhibe las caspasas 3 y 7) y ácido aurintricarboxílico (inhibe la caspasa-3 y Bax y aumenta Bcl-2)] disminuye la apoptosis cardíaca y el área infartada, mejora la función ventricular y prolonga la supervivencia de los animales (220-222, 224, 240). Resultados similares se han observado con la proteína del estrés térmico Hsp70, que bloquea la liberación mitocondrial de citocromo c, previene la oligomerización de APAF1 e inhibe el reclutamiento de la procaspasa 9. Sin embargo, debemos señalar que existen marcadas diferencias en la eficacia de los inhibidores de caspasas para prevenir la apoptosis inducida por la isquemia cardíaca.

Los cardiomiocitos expresan un represor de la apoptosis (ARC - *Apoptosis Regulator with Caspase recruitment domain*) con un dominio CARD, que interactúa selectivamente con el iniciador de las caspasas 2 y 8, previene el ensamblaje de DISC y atenúa la apoptosis inducida a través de los receptores de muerte (CD95, TNFR1, DR3) o de FADD (228,241). También inhibe la liberación de citocromo c de la mitocondria y la activación de Bax y en modelos animales de isquemia-reperfusión disminuye el área de infarto y previene el posterior desarrollo de cardiomiopatía posisquémica (242). Por otro lado, los ratones deficientes en ARC desarrollan una cardiomiopatía dilatada acelerada, caracterizada por hipertrofia, fibrosis y depresión de la contractilidad y responden a la oclusión coronaria con un marcado aumento del área infartada (243). Todos estos resultados convierten a ARC en un potente factor antiapoptótico cardíaco y en una futura diana terapéutica.

4) *Inhibir la vía de señalización de los receptores de membrana de muerte celular* [FAS, TNFR (1 y 2), p75NGFR, DR3 y TRAIL 1 y 2] utilizando antagonistas competitivos. En ratones *lpr*, que presentan una pérdida de función del receptor FAS, sometidos a isquemia-reperfusión coronaria, disminuyen la apoptosis cardíaca y el área de infarto y mejora la función ventricular (244).

Recientemente se ha propuesto que la apoptosis cardíaca podría ser la resultante de la inhibición de los mecanismos intracelulares de supervivencia, tales como cardiotrofina-1, factor inhibitorio de leucemia [LIF], IGF-1 y neuroglina, que interactúan con receptores específicos de la membrana del cardiomiocito y activan la vía de la PI3-K/Akt, bloqueando el proceso de apoptosis (226, 245, 246). De hecho, la cardiotrofina-1, que bloquea la apoptosis de los cardiomiocitos inducida por la AII y radicales libres, está inhibida en el miocardio de pacientes con IC. La Akt inhibe la apoptosis inducida por la isquemia coronaria a nivel de Bad, IKKb (cinasa que activa el factor nuclear NF-kB), la transcripción

del factor propapoptótico Foxo3a y la procaspasa-9 (228). El IGF-1 activa la vía PI3K/Akt e inhibe las caspasas 3 y 9 y su administración antes de la isquemia o su sobreexpresión cardíaca reduce los procesos de inflamación, hipertrofia y remodelado ventricular posinfarto de miocardio (222, 247).

5) *Tratamientos inespecíficos*. Presentan propiedades antiapoptóticas algunos factores de crecimiento [estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o de hepatocitos-HGF], la eritropoyetina, la insulina, los inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2 (vía de señalización implicada en la apoptosis inducida por la isquemia), algunos antioxidantes (la sobreexpresión de superóxido dismutasa inhibe la apoptosis) o el pexelizumab, un fragmento de anticuerpo que bloquea la activación del complemento C5 (222). Sin embargo, los estudios piloto realizados con G-CSF (248) y pexelizumab (249) han sido desalentadores.

No obstante, antes de proponer que la terapéutica antiapoptótica podría ser de utilidad en el tratamiento de la IC es necesario conocer mejor cuál el papel de la apoptosis en la génesis y progresión de la IC, el momento idóneo para inhibir el proceso y las consecuencias que el tratamiento antiapoptótico podría producir a largo plazo. No debemos olvidar que el conocimiento del papel de la apoptosis en la IC procede, en gran parte, de corazones procedentes de programas de trasplante cardíaco y que muchos de estos pacientes han estado recibiendo dosis altas de inotrópicos por vía i.v. antes del trasplante. Dado que las catecolaminas producen apoptosis, los resultados podrían haber sobreestimado su papel (202,215). También desconocemos cuál es el papel de la apoptosis en pacientes con IC leve-moderada, es decir, si contribuye a la progresión de la IC o si es un fenómeno que aparece en la fase final de la IC. Por último, es importante recordar que algunos fármacos presentan propiedades beneficiosas a nivel cardíaco que son independientes de su efecto antiapoptótico. En un ratas con infarto de miocardio anterior, la administración de un inhibidor de la caspasa-3 en el momento de la oclusión coronaria no sólo reducía la apoptosis de los cardiomiocitos, sino que prevenía la degradación de las proteínas contráctiles (alfa-actina, alfa-actinina, Tn-C), disminuía la hipertrofia, la fibrosis y el remodelado ventricular y mejoraba la disfunción endotelial y la función diastólica ventricular (222,240,250). Estos resultados indican que los fármacos antiapoptóticos presentan múltiples acciones a nivel cardíaco, distintas con cada uno de ellos, lo que nos podría explicar la disparidad de los resultados observados en los modelos de isquemia experimental.

F. TERAPIA INMUNOMODULADORA (que da cuenta de lo que sucedió con una bella hipótesis)

Las citocinas son una familia de proteínas producidas por casi todas las células cardíacas (endoteliales, linfocitos T, macrófagos, monocitos y cardiomiocitos), que regulan la activación y diferenciación, el crecimiento y la muerte celular, participando en la progresión de la IC. En los últimos años se ha propuesto que la IC es, en parte, un proceso inflamatorio, en el que existe un desequilibrio entre citocinas proinflamatorias [TNF α , ILs-1 β , 6, 8 y 12, FasL, quimiocinas (RANTES, proteína quimotáctica de monocitos o MCP-1)] y antiinflamatorias (ILs-4, 6 y 10, antagonista del receptor de IL-1 o IL-1Ra, TGF β 1) que podría jugar un importante papel en la génesis y/o progresión de la IC (251,252). A favor de esta hipótesis están los siguientes hallazgos: 1) los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias aumentan en pacientes con IC, independientemente de su etiología, mientras que la de citoquinas anti-inflamatorias no se modifica o disminuye. El origen de ese aumento de citocinas proinflamatorias es desconocido, aunque se ha propuesto que la activación inmunológica producida por endotoxinas a nivel de la mucosa digestiva, la sobrecarga hemodinámica, la activación neurohumoral, la producción de radicales libres y la hipoperfusión tisular podrían estar implicadas. 2) TNF α e IL-1b presentan propiedades proinflamatorias, tróficas y proapoptóticas cardíacas, deprimen la contractilidad cardíaca y estimulan el remodelado ventricular y la progresión de la IC (253-256). 3) Los ratones transgénicos que sobreexpresan TNF α a nivel cardíaco presentan edemas, disfunción contráctil, infiltrados inflamatorios, necrosis y apoptosis miocitaria y dilatación y disfunción diastólica ventricular; es decir, que reproducen muchas características del fenotipo de una cardiomiopatía dilatada (257-259). 4) Existe una correlación entre niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias y la activación neurohumoral o el grado de deterioro de la funcional ventricular, lo que confiere al incremento de citocinas un valor como marcador pronóstica del paciente (256, 260, 261). De hecho, la activación crónica de los receptores beta1-adrenérgicos y del SRAA aumenta la expresión y la actividad de las citoquinas proinflamatorias (202,251,259,262).

1. Inhibición farmacológica del TNF α . El TNF α es una citocina proinflamatoria que ejerce sus acciones a través de la estimulación de dos subtipos de receptores (TNFR1 y R2) y que ha sido implicada en la génesis de diversas cardiopatías (IC, cardiopatía isquémica o dilatada, miocarditis) (252). El TNF α deprime la contractilidad cardíaca (desacopla los receptores beta-adrenérgicos de la adenilil ciclasa, inhibe la expresión de la SERCA2a e induce la expresión de la forma inducible de

la óxido nítrico sintasa-NOS2) y aumenta el catabolismo proteico, la expresión de MMPs y la producción de radicales libres. También produce disfunción endotelial, dilatación, fibrosis e hipertrofia ventricular, aumenta el tono simpático y estimula la apoptosis de los cardiomiocitos (251, 252, 261, 263). Los niveles plasmáticos de TNF α y la densidad de sus receptores aumentan en pacientes con IC grave, particularmente en aquéllos con caquexia, en los que constituyen un excelente marcador de supervivencia (264).

Se han analizado los efectos de dos fármacos que inhiben las acciones inflamatorias del TNF α . El etanercept es una proteína dimérica de fusión, formada por dos moléculas de reconocimiento de ligandos solubles para los TNFR2 y la fracción Fc de la inmunoglobulina G1 humana, que al unirse al TNF α evita que éste interaccione con sus receptores celulares. En estudios a corto plazo realizados en pacientes con IC (clase funcional III-IV), el etanercept mejoraba los síntomas y la calidad de vida y aumentaba la FE y la tolerancia al ejercicio adversas (265,266). Sin embargo, tres estudios de larga duración, que incluían pacientes en clase funcional II-IV y FE \leq 30%, fueron suspendidos prematuramente al comprobarse que el etanercept no producía beneficio sobre el estado clínico [estudios RECOVER (*Research into Etanercept: Cytokine antagonism in VEntriculaR dysfunction*) y RENAISSANCE (*Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of CytokinEs*)] ni sobre la mortalidad o las hospitalizaciones por IC [estudio RENEWAL (*Randomized Etanercept Worldwide evaluation*)] (267).

El estudio ATTACH (*The Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart failure*) analizó los efectos de infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado del ratón, que inhibe la actividad funcional del TNF α , en pacientes en clase funcional III-IV y FE \leq 35%. Infliximab no modificaba el estado clínico tras 14 semanas de tratamiento (objetivo primario del estudio), pero al cabo de 28 semanas, en los pacientes tratados con la dosis más alta ensayada aumentaba el riesgo combinado de mortalidad total y hospitalización por IC (268).

Son varias las razones que pueden explicar los pobres resultados obtenidos con ambos anti-TNF α . 1) Es posible que en pacientes con IC avanzada, la progresión de la enfermedad no dependa de la expresión del TNF α , sino de otras citoquinas (IL-1 β , IL-6) cuya actividad no se modifica por etanercept o infliximab (269). Es decir, que ambos fármacos no alterarían el desbalance entre citoquinas pro- y anti-inflamatorias. 2) El infliximab es citotóxico e induce la apoptosis de aquellas células que expresan TNF α en su membrana. Este efecto sería beneficioso para suprimir las células T que han invadido la mucosa intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn, pero aceleraría la evolución de la enfermedad

en los que presentan IC (261,270). 3) El etanercept presenta actividad intrínseca, pudiendo actuar como agonista, lo que empeoraría la evolución de la IC (271).

A favor de la primera explicación están los resultados obtenidos con pentoxifilina, fármaco que, a diferencia de etanercept e infliximab, inhibe diversas citocinas ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ e interferón γ), así como la expresión del receptor de superficie FAS/APO-1 implicado en los procesos de apoptosis cardíaca y que se encuentra elevada en pacientes con IC. En pacientes con cardiomiopatía dilatada (clase funcional II-III, FE < 40%) tratados con digoxina, IECA y carvedilol, la pentoxifilina mejoraba la sintomatología, la FE y la tolerancia al ejercicio, aunque desconocemos sus efectos sobre la mortalidad (272, 273). No deja de ser una paradoja que un viejo fármaco al que se atribuía como propiedad fundamental su capacidad para estabilizar la pared capilar, sea el único inhibidor del $\text{TNF}\alpha$ con posible utilidad en el tratamiento de la IC.

2. Celecade. Recientemente, se ha demostrado que la administración intramuscular de 10 mL sangre citrada sometida *ex vivo* a estrés oxidativo [exposición a un agente oxidante (14.5 $\mu\text{g/ml}$ de O_3 en oxígeno médico) y a luz ultravioleta (253.7 nm) a 42.5°C durante 3 min] disminuye la respuesta inflamatoria y la apoptosis cardíaca y aumenta la expresión de citoquinas antiinflamatorias (274). Se ha propuesto que las células sanguíneas expuestas al estrés oxidativo sufren un proceso de apoptosis durante el cual aumenta la expresión en su superficie celular de fosfatidilserina. Tras la administración intramuscular de la sangre, la fosfatidilserina interactuaría con receptores específicos localizados en células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas) aumentando la producción de IL-10 y $\text{TGF}\beta$ (275). Estas citoquinas antiinflamatorias, a su vez, inducirían la diferenciación de algunas células T inmaduras en células T reguladoras, disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias ($\text{TNF}\alpha$, IL-6 , $\text{IFN}\gamma$ e $\text{IL-1}\beta$). Sin embargo, en el estudio ACCLAIM (*Advanced Chronic heart failure CLinical Assessment of Immune Modulation therapy*), realizado en pacientes con FE < 30% y en clase funcional II-IV con una hospitalización por IC en los 12 meses previos a la inclusión, este tratamiento (denominado celecade) no modificaba la mortalidad y las hospitalizaciones cardiovasculares (276).

3. Otros fármacos. Con frecuencia se olvida que los IECA, antagonistas de la aldosterona, estatinas (ver más adelante) y algunos β -bloqueantes (carvedilol, metoprolol) y ARAII (carvedilol) disminuyen los niveles plasmáticos de $\text{TNF}\alpha$ e IL-6 en pacientes con IC (277-281).

Por tanto, la reducción del remodelado ventricular y de la morbimortalidad producida por estos fármacos podría estar relacionado, en parte, con su capacidad para inhibir la activación de citoquinas proinflamatorias. En corazones de ratones *Balb/c* infectados con Cosxsakievirus B3, el carvedilol mejora la disfunción ventricular y aumenta la contractilidad cardíaca, efectos que se asociaban a una reducción del proceso inflamatorio y de la liberación de TNF α , IL-1 β y TGF- β 1 (282). En estudios comparativos, el carvedilol producía una mejoría de la función ventricular superior a la del metoprolol, lo que podría atribuirse a que éste carece de acciones antioxidantes y antiinflamatorias.

G. OTROS FÁRMACOS (de otras muchas cosas dignas de saberse)

La elevada morbimortalidad que la IC conlleva ha estimulado la búsqueda de nuevas dianas y estrategias terapéuticas para su tratamiento, algunas de las cuales comentaré en este apartado. La eficacia y seguridad de casi todas ellas está en fase de estudio, por lo que es incierto el lugar que podrán ocupar en el arsenal terapéutico de la IC.

1. Fármacos vasodilatadores de acción directa

Estos fármacos no tienen ningún papel específico en el tratamiento de la IC, aunque se pueden utilizar como tratamiento coadyuvante en pacientes con angina de pecho o hipertensión arterial que no se controla con el tratamiento estándar (2-4).

1.1. Nitratos. Su efecto venodilatador reduce el retorno venoso y las presiones de llenado ventricular y capilar pulmonar. Como consecuencia, mejoran los signos de congestión pulmonar y sistémica y disminuyen la tensión de la pared ventricular y las demandas miocárdicas de O₂ y la isquemia cardíaca. También dilatan las arterias coronarias y suprimen los cuadros de vasoespasmo coronario. Estas acciones explican porqué en pacientes con IC y cardiopatía isquémica los nitratos reducen los episodios de angina de pecho y la disnea y mejoran la contractilidad cardíaca (2-4). A dosis altas producen vasodilatación arterial y disminuyen la poscarga, pero su efecto sobre el volumen minuto es variable. Si la presión telediastólica ventricular izquierda es normal el volumen minuto no se modifica, pero si alcanza valores inferiores a 12 mm Hg, los nitratos reducen el volumen minuto.

1.2. Asociación hidralazina-dinitrato de isosorbida. El estudio V-HeFT I (*Vasodilator-Heart Failure Trial I*)(152) demostró que en varones con IC en clase funcional II-III y FE < 40% tratados con digoxina y diuréticos, la asociación de hidralazina, un vasodilatador arterial y dinitrato de isosorbida-DNIS, un vasodilatador venoso, mejoraba los

síntomas y reducía la mortalidad, algo que no sucedía en los pacientes tratados con prazosina, un vasodilatador arteriovenoso. Posteriormente, el estudio V-HeFT II demostró que su eficacia era menor que la de enalapril (283), por lo que su uso quedó relegado. Sin embargo, muy recientemente, el estudio A-HeFT (*African american Heart Failure Trial*) demostró en afroamericanos con IC crónica que la asociación de hidralazina-DNIS al tratamiento estándar reducía la mortalidad total y las hospitalizaciones (284). Estas diferencias se han atribuido a la menor biodisponibilidad de NO en pacientes de raza negra. En la actualidad, se recomienda la asociación hidralazina-DNIS para reducir la morbimortalidad en pacientes con intolerancia a IECAs o ARAII (por tos, hipotensión arterial o insuficiencia renal) o en los que éstos son inefectivos o están contraindicados y en los que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento estándar.

1.3. Antagonistas del calcio. Estos fármacos presentan propiedades antihipertensivas y antianginosas, pero deprimen la contractilidad cardíaca pudiendo agravar el cuadro de IC (285). Además, su rápida y potente respuesta vasodilatadora arteriolar produce una marcada activación neurohumoral, aumentando los niveles plasmáticos de noradrenalina, renina y AII. Por tanto, no se recomienda su uso, estando contraindicados verapamilo y diltiazem en la IC sistólica. Los estudios V-HeFT III y PRAISE (*Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation*) demostraron que felodipino y amlodipino no modificaban la mortalidad en pacientes en clase III-IV y FE < 35%, por lo que representan una alternativa en pacientes con IC que presentan hipertensión arterial o angina de pecho no controlada con nitratos y beta-bloqueantes (286, 287).

El mibefradilo, un bloqueante de los canales de Ca tipo-T, no modificaba la mortalidad en pacientes con IC (clase II-IV y FE < 35%), aunque en pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos de los grupos I y III aumentaba la mortalidad arritmogénica (aparición de torsade de pointes), lo que motivó la suspensión de su comercialización (288).

2. El control de la anemia

Anemia aparece en un 10-20% de los pacientes con IC (hasta un 50% en la IC grave) como consecuencia de la activación del SRAA, el aumento en los niveles de citoquinas (TNF α , IL-1 IL-6), la menor absorción intestinal de hierro, la pérdida de eritropoyetina y transferrina, la malnutrición, la sobrecarga hidrosalina, la insuficiencia renal o la pérdida de sangre (289-292). La anemia compromete el transporte sanguíneo de O₂, agrava la hipoxia cardíaca y periférica, reduce el flujo sanguíneo renal y aumenta la retención hidrosalina y la frecuencia y el trabajo cardíacos. A largo plazo, produce hipertrofia cardíaca y apoptosis de los cardiomiocitos.

bitos, acelerando la progresión de la IC. En un análisis de 26 estudios realizados en pacientes con IC, la presencia de anemia se asociaba a más sintomatología, deterioro de la función hemodinámica y renal, menor tolerancia al ejercicio y peor pronóstico, aumentando la incidencia de eventos cardiovasculares, las hospitalizaciones y la mortalidad (289-292). Sin embargo, desconocemos si la anemia es un marcador de gravedad de la IC o un objetivo terapéutico.

2.1. Eritropoyetinas. La eritropoyetina es una glucoproteína de 165 aminoácidos sintetizada por las células peritubulares de la corteza renal en respuesta a la hipoxia y a la anemia. Se une a receptores específicos en la membrana de los precursores eritroides estimulando su diferenciación clonal y su maduración, lo que se traduce en un aumento en la masa total de hematíes, del hematocrito y los niveles de hemoglobina (293). En modelos experimentales, estimula receptores específicos localizados en las células endoteliales y musculares lisas vasculares y cardíacas aumentando la proliferación de las células endoteliales, a la vez que previene su apoptosis y la de los miocitos cardíacos y en modelos de isquemia-reperusión reduce el tamaño del infarto y mejora la recuperación de la disfunción ventricular (289, 294). Se han estudiado dos eritropoyetinas humanas recombinantes o rHuEpo (epoetina- α , epoetina- β) y la darbepoetina-a, un derivado glicosilado de la epoetina a que presenta una semivida prolongada (hasta 49 horas por vía s.c.) (295). En pacientes con IC y anemia, la administración s.c. de rHuEpo aumentaba los niveles de hemoglobina, la tolerancia al ejercicio y el volumen minuto, mejoraba la clase funcional, la sintomatología y la función renal y reducía el uso de diuréticos, la hipertrofia cardíaca y las hospitalizaciones (296-298). En pacientes en clase funcional II-III, con FE \leq 40% y anemia, la administración s.c. de darbepoetina a normalizaba las cifras de hemoglobina y mejoraba los síntomas, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida (299-301). Aunque estos estudios sugieren un papel beneficioso de las eritropoyectinas en pacientes con IC, desconocemos cuál es la cifra idónea de hemoglobina, el fármaco más idóneo, las dosis más adecuadas y su seguridad a largo plazo. De hecho, en tratamientos crónicos puede aparecer hipertensión arterial y resistencia a la acción de las rHuEpo y, en pacientes cancerosos, se ha observado un mayor riesgo de trombosis e infarto de miocardio y un aumento de la mortalidad total (295, 302-304).

2.2. Suplementos de hierro. En pacientes anémicos con IC la respuesta a las rHuEpo aumentaba con la administración i.v. de hierro sucrosa (305, 306). En el estudio FERRIC-HF (*Effects of intravenous ferrous sucrose on exercise tolerance in anaemic and non-anaemic iron-deficient patients with chronic heart failure*) esta asociación mejoraba la clase funcional y la calidad de vida, pero no se analizaron sus

efectos sobre la morbilidad (299). De hecho, existe el riesgo de que el aumento en los depósitos celulares de hierro pudiera incrementar la incidencia de eventos infecciosos y cardiovasculares (307).

3. Modulación del metabolismo cardíaco

3.1. Inhibidores de la beta-oxidación de los ácidos grasos. La beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos representa la principal fuente de energía para la contracción cardíaca. Cuando el corazón no recibe un aporte de O₂ (isquemia) puede obtener más energía por molécula de O₂ utilizando la glucosa, en vez de los ácidos grasos. Los inhibidores de la beta-oxidación parcial de los ácidos grasos libres aumentan la oxidación de la glucosa y los niveles celulares de ATP y reducen la isquemia cardíaca, por lo que podrían incrementar la eficiencia cardíaca. Este incremento de la oxidación de la glucosa puede obtenerse utilizando diversos inhibidores enzimáticos: aminocarnitina (inhibe la carnitina palmitoil transferasa-1), oxfenicina (inhibe la carnitina-palmitoil-transferasa-1), ácido hidrazonopropiónico (inhibe la carnitina acilcarnitina translocasa), MET-88 (inhibe la γ -butirobetaína hidrolasa), trimetazidina (inhibe la 3-cetoacil-coenzima A tiolasa), ranolazina (inhibe la 3-cetoacil-coenzima A tiolasa, promueve la oxidación de la glucosa y aumenta la actividad de la piruvato deshidrogenasa), hipoglicina (inhibe la butiril coenzima A deshidrogenasa) y dicloroacetato (inhibe la piruvato deshidrogenasa citosólica mitocondrial). Sin embargo, todas estas alternativas tan sólo han sido analizadas en modelos experimentales.

3.2. La hormona de crecimiento (GH). Este péptido secretado por las células somatotrópicas de la hipófisis anterior presenta propiedades anabólicas y participa en el control de la musculatura esquelética, lo que le convierte en una alternativa en el tratamiento de la caquexia de la IC. Éste es un estado catabólico caracterizado por pérdida de peso y debilidad muscular, que aparece en pacientes con IC en fase terminal, que cursa con un aumento en los niveles de GH y en la expresión de los receptores para GH e IGF-1 y representa un marcador de funesto pronóstico (308-310).

Las acciones cardiovasculares de la GH pueden ser directas (mediadas a través de la estimulación de receptores específicos) o indirectas (mediadas a través del IGF-1, para el que existen receptores a nivel cardíaco). La activación de la vía GH/IGF-1 revierte la disfunción endotelial, produce efectos vasodilatadores (libera NO), estimula el crecimiento muscular esquelético y cardíaco (produce hipertrofia ventricular y aumenta la densidad capilar cardíaca), mejora la contractilidad cardíaca (restaura la actividad de la SERCA2a) y disminuye los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6 y MCP-1) (310, 311).

En estudios no aleatorizados de corta duración (3-6 meses) que incluían un número reducido de pacientes con IC, la rhGH aumentaba la FE, mejoraba la clase funcional, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, producía efectos diuréticos y vasodilatadores e inhibía la activación neurohumoral (310, 311). Sin embargo, estos resultados no han podido ser reproducidos en estudios aleatorizados de larga duración, quizás porque en pacientes con diabetes tipo 1, nefropatías o caquexia aparece resistencia a los efectos de la GH (310, 312). En tratamientos crónicos, la GH puede producir retención hidrosalina, artralgias, hiperglucemia y efectos proarrítmicos y en pacientes críticos podría aumentar la mortalidad, un efecto asociado a fallo multiorgánico y choque séptico (310,313). Por tanto, la GH representaría un tratamiento coadyudante en algunos pacientes con IC avanzada y caquexia, pero su utilidad está condicionada por la aparición de resistencias y de reacciones adversas.

3.3. Grelina. Es un péptido aislado de las células de la mucosa gástrica, que estimula la secreción de GH por un mecanismo independiente de la hormona liberadora hipotalámica (GHRH). Pero no solo reproduce las acciones de la GH, sino que estimula directamente la ingesta de alimentos, induce un efecto lipogénico y glucogénico en el hígado e inhibe el tono simpático a nivel del sistema nervioso central, la liberación de citocinas inflamatorias y la apoptosis de cardiomiocitos y células endoteliales (314). En pacientes con IC (FE < 35%), la grelina mejoraba la función ventricular y la tolerancia al ejercicio, a la vez que reducía la debilidad muscular y los niveles plasmáticos de noradrenalina (314), lo que sugiere que podría representar una nueva alternativa en el tratamiento de la IC grave.

3.4. Etomoxir. Es un inhibidor de la carnitina-palmitoil-transferasa-1 (CPT-1), enzima mitocondrial que bloquea el transporte de ácidos grasos y promueve el de glucosa hacia la mitocondria. En modelos animales, preserva la función cardíaca y previene la dilatación ventricular (315) y en pacientes con IC (clase funcional II-III) mejora la función sistólica ventricular y aumenta el volumen minuto cardíaco (316). Dado que no modifica la poscarga, esta mayoría de la función ventricular ha sido atribuida a que aumenta la expresión de la SERCA2a.

Sin embargo, desconocemos la eficacia y seguridad a largo plazo de grelina y etomoxir, sí como sus efectos sobre la activación neurohumoral y la morbimortalidad del paciente con IC.

4. Fármacos antioxidantes

En la IC aumenta la producción de radicales libres de O₂ (superóxido, peróxido de hidrógeno, hidroxilo), que juegan un importante papel en el desacoplamiento mecánico-energético y en el remodelado ventricular de

la IC (317,318). De hecho, deprimen la contractilidad cardíaca (disminuyen la sensibilidad de las proteínas contráctiles por el Ca y la expresión de la SERCA2a), alteran la función de diversos canales iónicos y facilitan la apoptosis cardíaca (aumentan la actividad de Bax y Bad, activan las caspasas 3 y 9 y facilitan la liberación de citocromo c mitocondrial) (317,318-322). En pacientes con IC aumentan los índices de estrés oxidativo (peroxidación lipídica, niveles de 8-iso-prostaglandina F2a) y la actividad de las principales enzimas productoras de radicales libres: xantino óxidasa (XO), NOS, NADPH oxidasa y cadena transportadora de electrones mitocondrial (317,318). En corazones de pacientes con IC aumentan la expresión de la subunidad p47phox de la NADPH oxidasa y la proteína G de pequeño tamaño rac, que juega un importante papel en la activación de la enzima (319). La hipertrofia cardíaca producida por la AII depende de la activación de la NADPH oxidasa a través de los receptores AT1, un efecto que puede prevenirse con un ARAII.

La XO es una importante fuente de radical superóxido. Su expresión y actividad aumentan en el miocardio y vasos de los pacientes con IC, produciendo disfunción endotelial coronaria, depresión de la contractilidad y apoptosis de los cardiomiocitos (322,323). En modelos animales de infarto de miocardio, la inhibición de la XO con alopurinol u oxipurinol (metabolito activo del alopurinol) mejora la función y contractilidad cardíacas, disminuye el consumo miocárdico de O₂, previene/revierte el remodelado ventricular y prolonga la supervivencia (322, 324). Ambos fármacos también disminuyen la hiperuricemia, un predictor de mortalidad en pacientes con IC. Aunque la administración intravenosa de alopurinol mejoraba la función ventricular en pacientes con cardiomiopatía dilatada (323), la administración crónica de alopurinol (325) o de oxipurinol no modificaba la tolerancia al ejercicio o la morbimortalidad de los pacientes con IC, en clase funcional III-IV (326, 327). Estos resultados parecen cuestionar el papel del estrés oxidativo en la IC. Sin embargo, carvedilol, nebivolol, IECA, ARAII y estatinas inhiben la actividad NADPH oxidasa y exhiben potentes efectos antioxidantes (muy superiores a las de otros antioxidantes naturales) que podrían explicar, en parte, las acciones antiproliferativas y cardioprotectoras que estos fármacos producen en pacientes con IC e hipertensión arterial o cardiopatía isquémica (328,329).

5. Modulación del óxido nítrico (NO)

En la IC existe un desequilibrio NO/redox, aumentando las vías enzimáticas que producen radicales libres e inactivan el NO (p.ej. NADPH oxidasas, XO y enzimas mitocondriales cardíacas), a la vez que disminuye la actividad de las enzimas productoras de NO (NOSs y XO) (330).

A su vez, el NO reacciona con el radical superóxido para producir peroxinitrito, que lo inactiva. La menor disponibilidad de NO puede contribuir a un aumento de las resistencias vasculares periféricas y coronarias, la depresión de la contractilidad y el remodelado ventricular (328,330-334) y se correlaciona con un peor pronóstico de los pacientes con IC (335). Recientemente, se ha atribuido un papel cardioprotector a la NOS neuronal (NOS1), ya que los ratones que carecen de esta isoforma presentan un remodelado ventricular más acentuado (330,336).

Dos estudios han puesto de sugerido la importancia del NO en la etiopatogenia de la IC. El A-HeFT demostró en pacientes afroamericanos con IC crónica que la combinación hidralazina- DNIS reducía la mortalidad total y mejoraba la calidad de vida, efectos que fueron atribuidos a que los pacientes afroamericanos presentan una menor disponibilidad de NO (284). A su vez, el estudio SENIORS (*Effects of nevigolol intervention on outcomes and rehospitalization in seniors with Heart failure*) demostró que nevigolol (un β -bloqueante que libera NO, propiedad que no presentan bisoprolol, carvedilol o metoprolol) reducía la la morbimortalidad en pacientes mayores de 70 años con IC sistólica (150). Posteriormente, se demostró que en las células endoteliales de venas umbilicales humanas de pacientes afroamericanos disminuía la disponibilidad de NO debido a la activación de la NADPH oxidasa y al aumento de radicales superóxido y peroxinitrito (337). El nevigolol reducía los niveles de radicales libres y aumentaba la disponibilidad de NO, siendo este efecto independiente del bloqueo de los receptores beta1-adrenérgicos. Por otro lado, IECA, ARAII, estatinas, carvedilol y amlodipino también aumentan la liberación de NO, ya sea por incrementar la expresión de la NOS3 y/o disminuir la producción de radicales libres que degradan el NO (318,329). Este aumento de la disponibilidad de NO sería un mecanismo más a través del cual estos fármacos podrían reducir las resistencias vasculares periféricas, aumentar el flujo coronario (reduciendo la isquemia) y mejorar el remodelado ventricular en pacientes con IC.

Se ha calculado que 120.000-160.000 pacientes presentan en los Estados Unidos y Europa un choque cardiogénico, cuadro que complica el 5-14% de todos los infartos agudos de miocardio. Se ha propuesto que en estas circunstancias aumentaría la expresión de la NOS inducible (NOS2) y la producción de altas concentraciones de NO, que deprimen la contractilidad cardíaca y producen una potente respuesta vasodilatadora, efectos que jugarían un importante papel en la génesis del choque cardiogénico. En el estudio LINC'S (*L-NAME In the treatment of refractory Cardiogenic Shock*), realizado en pacientes con choque cardiogénico refractario (tratados con revascularización percutánea, balón de contrapulsación, catecolaminas por vía i.v. y ventilación mecánica), el acetato

de tilarginina (N^G-monometil L-arginina o L-NMMA), un inhibidor no selectivo de las NO síntasas, aumentaba la presión arterial media y el volumen urinario y reducía el tiempo que el paciente estaba sometido a ventilación mecánica, así como la mortalidad a los 30 días (338). En la actualidad, el estudio SHOCK 2 (*SHould we inhibit nitic Oxide synthase in Cardiogenic Shock*) analiza la seguridad y eficacia del acetato de tilarginina en pacientes con choque cardiogénico posinfarto de miocardio, signos de hipoperfusión periférica e IC. Los resultados preliminares indican que la administración i.v. de tilarginina era bien tolerada y parece aumentar la supervivencia, particularmente en los pacientes que toleraban las dosis más altas (339).

6. Inhibidores de la HMG coenzima A reductasa

Las estatinas reducen la síntesis hepática de colesterol y la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hiperlipidemia y cardiopatía isquémica (328-330). Pero también exhiben propiedades independientes de sus acciones sobre los niveles de colesterol (*acciones pleitrópicas*), que son consecuencia de su capacidad para inhibir la isoprenilación de diversas proteínas de la familia de las Rho GTPasa. Entre éstas acciones se incluyen su capacidad para revertir la disfunción endotelial, inhibir la activación neurohumoral (deprimen el tono simpático y disminuyen la densidad de receptores AT1) y sus propiedades antioxidantes, antiproliferativas (inhiben la hipertrofia y la fibrosis cardíaca), antitrombogénicas, antiinflamatorias (reducen los niveles de TNF α , IL-1, interferón γ), cardioprotectoras (reducen el remodelado ventricular) y antiarrítmicas (328-330, 340-342).

Hasta fechas recientes desconocíamos la utilidad de las estatinas en la IC, ya que en los estudios de prevención secundaria, su presencia era motivo de exclusión. Sin embargo, un análisis *post-hoc* de los estudios 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) (343) y CARE (*Cholesterol And Recurrent Events*) (344) demostró que, en pacientes hipercolesterolémicos con cardiopatía isquémica, simvastatina y pravastatina reducían marcadamente la mortalidad de los pacientes que desarrollaban IC durante el seguimiento. Igualmente, en los estudios ELITE II, OPTIMAL, Val-HeFT, y PRAISE, las estatinas reducían la mortalidad en más de un 25% (345-348). En otro estudio retrospectivo realizado en pacientes con IC sistólica, isquémica o no, en espera de transplante cardíaco, el uso de estatinas durante 2 años se asociaba a una reducción significativa de la mortalidad y de la necesidad de transplante (349). Recientemente, diversos estudios realizados en pacientes con IC han demostrado que las estatinas reducen las hospitalizaciones por IC y la mortalidad cardiovascular, siendo estos efectos independientes de los niveles basales

de colesterol (349, 350). A la vista de estos resultados no sería de extrañar que las estatinas se convirtieran en un tratamiento adjunto al estándar en los pacientes con IC. Sin embargo, antes es necesario confirmar estos hallazgos en estudios prospectivos de larga duración.

7. Ácidos grasos poliinsaturados omega-3

Los ácidos eicosapentanoico y docosahexaenoico, reducen los niveles plasmáticos de triglicéridos y presentan propiedades antiarrítmicas, antiinflamatorias y antiagregantes plaquetarias, utilizándose en el tratamiento de la hipertrigliceridemia endógena cuando las medidas dietéticas resultan insuficientes y como tratamiento adjunto en la prevención secundaria del infarto de miocardio (351). Un reciente meta-análisis indicaba que los ácidos omega-3 reducían la mortalidad total y la muerte súbita en pacientes con infarto de miocardio previo e IC sistólica en clase funcional II (352). En la actualidad, el estudio GISSI-HF (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico-Heart Failure*) analiza la seguridad y eficacia de los ácidos omega-3 en pacientes con IC en clase funcional II-IV.

8. Ivabradina

La frecuencia cardíaca es el principal determinante de las demandas miocárdicas de O₂ y del volumen minuto cardíaco y, además, determina el tiempo de perfusión coronaria. No es pues de extrañar que en estudios epidemiológicos se haya demostrado una correlación entre la frecuencia cardíaca en reposo y la morbilidad cardiovascular y total (353). La ivabradina es el primer fármaco que bloquea selectivamente la corriente iónica marcapaso (I_f) que regula la frecuencia cardíaca (354). Como consecuencia, reduce la frecuencia cardíaca, pero a diferencia de beta-bloqueantes, diltiazem o verapamilo, no modifica la velocidad de conducción a través del nodo aurículo-ventricular, la contractilidad cardíaca o las resistencias vasculares periféricas. En la actualidad, el estudio BEAUTIFUL (*the morBidity-mortality EvAIUaTion of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction*) analiza si ivabradina reduce los eventos cardiovasculares (mortalidad cardiovascular, hospitalización por IC o empeoramiento de la IC) en pacientes con angina crónica estable y FE ≤ 39%.

9. Fármacos antiarrítmicos

Los fármacos antiarrítmicos del grupo I pueden producir efectos hemodinámicos adversos y arritmias ventriculares y reducen la supervivencia en pacientes con IC (355) y verapamilo y diltiazem pueden agravar la IC (285). Por el contrario, los beta-bloqueantes reducen la muerte

súbita, estando indicados, asociados o no a amiodarona, para suprimir las taquiarritmias ventriculares en pacientes hipertensos o con cardiopatía isquémica (137, 356). La amiodarona (357, 358) y la dofetilida (359) son los únicos antiarrítmicos que no deprimen la contractilidad cardíaca y, dado que no modifican la supervivencia en pacientes con IC, son de elección en pacientes en clase funcional II-III y FE \leq 35%.

10. Inhibidores de la fosfodiesterasa V

La IC se acompaña de una disminución de la actividad de la PDE V. En modelos animales de IC, la inhibición crónica de la PDE V con sildenafil disminuye la hipertrofia cardíaca y el remodelado ventricular (360), a la vez que inhibe el aumento de la contractilidad cardíaca inducido tras estimulación beta-adrenérgica (361). El sildenafil ha sido aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria, situación que en muchos pacientes se acompaña de una depresión del ventrículo derecha. Además, mejora la tolerancia al ejercicio y la FE en pacientes con IC y cardiopatía isquémica (360,362). En la actualidad, se estudia si el sildenafil modifica la morbimortalidad en pacientes con IC, con y sin hipertensión pulmonar asociada.

H. TERAPIA GÉNICA (que trata de otros admirables sucesos)

La IC se acompaña de importantes alteraciones en el metabolismo intracelular del Ca y en la vía de señalización intracelular de los receptores β -adrenérgicos (363-366).

1. Alteraciones en la cinética celular del Ca. Los cambios de la $[Ca]_i$ que determinan el acoplamiento electromecánico cardíaco están regulados fundamentalmente por la entrada de Ca desde el medio extracelular a través de los canales tipo-L, la liberación de Ca desde el retículo sarcoplásmico a través de los canales de rianodina (RyR2) y la actividad de la SERCA2a y del intercambiador Na-Ca (NCX) (367). A su vez, la actividad de la SERCA2a está regulada por el fosfolambano (PLB), que en su estado no fosforilado inhibe la actividad de aquella y la captación de Ca por el retículo sarcoplásmico. Durante la diástole, la $[Ca]_i$ disminuye como consecuencia de la activación de la SERCA2a y, en menor grado, de la ATP-asa Ca-dependiente localizada en la superficie del sarcolema y el NCX. La activación de la vía AMPc-PKA fosforila el PLB, disminuye su actividad inhibitoria sobre la SERCA2a y promueve la relajación cardíaca (365). Ello explica porqué las catecolaminas y los inhibidores de la PDE III producen efectos inotrópicos y lusitrópicos positivos (367).

En la IC se produce un aumento de la $[Ca]_i$ durante la diástole, secundaria a una menor expresión y actividad de la SERCA2a (364).

Además, disminuyen los niveles de PLB fosforilado y aumentan la expresión y actividad de la proteína fosfatasa 1. Como consecuencia, el PLB se encuentra desfosforilado, disminuye la afinidad de la SERCA2a por el Ca y aumenta la $[Ca]_i$ diastólica, lo que retrasa la velocidad de relajación ventricular (364, 365, 368, 369). En modelos animales, la inactivación del PBL 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 (368, 369). La actividad de la SERCA2a se puede aumentar inhibiendo la expresión o la actividad del PLB (S6EPLN), incrementando la expresión de mutantes dominantes negativas de PLB (Ser16Glu) o aumentando directamente su expresión (364, 370-373). Recientemente, se ha observado que la administración intracoronaria de SERCA2a o de S16EPLN aumenta la contractilidad y acelera la relajación cardíaca en ovejas con IC inducida tras estimulación a frecuencias rápidas (364). Este hallazgo representa el primer paso hacia una nueva estrategia terapéutica de la IC y el diseño de nuevos inhibidores alostéricos del PLB. Sin embargo, estas estrategias también incrementan la $[Ca]_i$ en el retículo sarcoplásmico y prolongan la repolarización ventricular, efectos que facilitan la aparición de pospotenciales tempranos y tardíos y de arritmias cardíacas en el miocardio insuficiente. Beta-bloqueantes (carvedilol), candesartán, GH y etomoxir aumentan la expresión de la SERCA2a, un efecto que podría estar implicado en la mejoría de la función ventricular que producen (310, 311, 316, 374).

2. Desensibilización de la vía de señalización de los receptores β -adrenérgicos. La estimulación beta-adrenérgica regula la contractilidad y la frecuencia cardíacas, dos parámetros fundamentales en la regulación del volumen minuto. En la IC existe una activación crónica del tono simpático que se asocia a un aumento en los niveles plasmáticos y cardíacos de noradrenalina (que disminuye la densidad de receptores beta1-adrenérgicos), una inhibición de la actividad de la adenilil ciclasa y un desacoplamiento entre el receptor beta-adrenérgico y las proteínas Gs. Estos cambios se acompañan de un aumento de la actividad de la cinasa del receptor beta1-adrenérgico (β ARK), que desensibiliza a los receptores beta-adrenérgicos y de la expresión de proteínas Gi, lo que inhibe aún más la señalización mediada a través de la activación de dichos receptores (364, 366). En miocitos cardíacos ventriculares de un modelo de IC, la sobreexpresión de los receptores beta-2 adrenérgicos o la expresión cardíaca de un mutante dominante negativo de la β ARK1 previenen la hipertrofia cardíaca, restauran el acoplamiento entre los receptores beta y las proteínas $Gs\alpha$ y aumentan los niveles celulares de AMPc y la contractilidad cardíaca (375, 376). En ratones que sobreexpres-

san los receptores beta1 y/o beta2-adrenérgicos, la adenilil cilasa y/o la proteína Gs α , o en los que se inhibe la β ARK o el gen que codifica el fosfolambano, aumenta la contractilidad ventricular. Sin embargo, la sobreexpresión de los receptores beta1-adrenérgicos o de las proteínas Gs α acaba produciendo un fenotipo de miocardiopatía caracterizado por hipertrofia y fibrosis, aumento de la expresión de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6), apoptosis cardíaca y aumento en la incidencia de arritmias (262, 377, 378). Igualmente, la sobreexpresión de los receptores beta2-adrenérgicos produce un fenotipo de miocardiopatía (379). No es, pues, de extrañar que los fármacos que aumentan el tono simpático faciliten la progresión de la IC y acorten la supervivencia de los pacientes con IC. En pacientes con IC, el metoprolol (pero no el carvedilol) aumenta la expresión de receptores beta1-adrenérgicos, mientras que el carvedilol disminuye la expresión de β ARK1 y aumenta el acoplamiento de los receptores beta-adrenérgicos cardíacos. Estas acciones explican por qué los beta-bloqueantes aumentan en volumen minuto en pacientes con IC sistólica.

INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN VENTRICULAR NORMAL (donde se da noticia de un gran caballo desconocido)

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el 40-45% de los pacientes con IC no presentan alteraciones de la función sistólica ni anomalías valvulares que pudieran explicar el cuadro (380,381). La IC diastólica se suele diagnosticar cuando los síntomas y signos ocurren en presencia de una FE normal o ligeramente deprimida (FE \geq 45-50%) en reposo. La IC con FE normal es más frecuente en ancianos, en mujeres y en pacientes con hipertensión arterial sistólica, hipertrofia cardíaca y fibrilación auricular (8,382). Sorprendentemente, no disponemos de información procedente de ensayos clínicos sobre cómo tratar la IC 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 generalmente aceptados.

El tratamiento de la IC con FE conservada implica identificar y corregir los factores precipitantes. En particular, prevenir las taquiarritmias, restaurar el ritmo sinusal siempre que sea posible y tratar la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y la hipertrofia cardíaca. Teóricamente, el fármaco ideal debería poder modificar los mecanismos que causan la disfunción diastólica, incluidas las alteraciones en la homeostasis del

calcio y el metabolismo cardíaco, la activación neurohumoral, y/o la fibrosis (2-4,380).

No existe evidencia de que los pacientes con IC y FE conservada se beneficien de ningún tratamiento específico. Los diuréticos pueden ser útiles si existe sobrecarga de volumen, pero deben usarse con precaución, pues una reducción excesiva de la precarga podría disminuir la FE. Clásicamente se contraindicaban los fármacos inotrópicos positivos, pero un reciente subanálisis del estudio DIG observó que la digoxina no modifica el pronóstico ni las hospitalizaciones en estos pacientes (383). IECA y ARAII podrían mejorar directamente la relajación y la distensibilidad cardíaca y ejercer efectos beneficiosos a largo plazo debido a sus efectos antihipertensivos y a su capacidad para reducir la hipertrofia y la fibrosis cardíaca. Un meta-análisis de 61 artículos realizados en pacientes con cardiopatía isquémica y FE preservada, ha demostrado que los IECA disminuían la mortalidad total y cardiovascular, la incidencia de infarto de miocardio no fatal y la necesidad de revascularización coronaria (384). Muy recientemente, el estudio PEP-CHF (*Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure*) demostró que el perindopril mejoraba los síntomas, la tolerancia al ejercicio y las hospitalizaciones por IC al cabo de un año de seguimiento, pero el diseño no permitía evaluar el efecto del fármaco sobre la mortalidad (385). En el estudio CHARM-Preservado, realizado en pacientes en clase funcional II-IV y FE > 40%, el candesartán reducía las hospitalizaciones por IC y la incidencia de diabetes de reciente comienzo e infarto de miocardio e ictus no fatales, aunque no modificaba la mortalidad (128). Beta-bloqueantes, verapamilo y diltiazem reducen la frecuencia cardíaca y aumentan el período de llenado diastólico pudiendo utilizarse en algunos pacientes hipertensos o con cardiopatía isquémica (285).

En la actualidad diversos estudios analizan los efectos de irbesartán (I-PRESERVE - *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function*), ramipril y telmisartán (ONTARGET - *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) y espironolactona (TOPCAT - *Treatment of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist trial*) en pacientes con IC y FE > 45%. Otro estudio analiza los efectos de la modulación de la homeostasis del Ca utilizando el MCC-135, un fármaco que aumenta la recaptación de Ca en el retículo sarcoplásmico e inhibe el NCX en la célula cardíaca; como consecuencia, disminuye la $[Ca]_i$ intracelular y mejora la relajación cardíaca (48).

¿POR QUÉ LOS FÁRMACOS NO SON EFECTIVOS O INCLUSO AUMENTAN LA MORTALIDAD?

«Fracasar es la oportunidad de comenzar de nuevo con más inteligencia « (Anónimo)

En los últimos años hemos observado, con preocupación, cómo muchos fármacos con mecanismos de acción específicos para una diana, que previamente se había demostrado que participaba en la génesis y/o progresión de la IC y que habían demostrado su seguridad y eficacia en modelos experimentales y en ensayos clínicos piloto de corta duración (1-3 meses), no han podido confirmar estas propiedades en ensayos clínicos controlados de larga duración. Y, lo que es peor, en ocasiones, han aumentado la mortalidad de los pacientes. ¿Cuáles son las razones de estos fracasos reiterados? Esta es una pregunta compleja que, en mi opinión, tiene varias posibles explicaciones.

1. *La existencia de múltiples hipótesis fisiopatológicas.* Como consecuencia lógica de los grandes avances realizados en biología, genética y medicina molecular, en los últimos años hemos asistido a la aparición de múltiples hipótesis fisiopatológicas que intentan explicar la génesis y progresión de la IC. Ello se ha traducido en la identificación de múltiples posibles dianas terapéuticas. Como sucede en otras muchas patologías, estas hipótesis se basan en cambios observados en parámetros moleculares y estructurales, que parecen en un determinado modelo experimental de IC. Sin embargo, en la mayoría de los casos, desconocemos si estos cambios representan un eslabón importante en la fisiopatología del síndrome o si son simples epifenómenos no relacionados con la fisiopatología primaria del mismo. Es evidente que las terapéuticas destinadas a modificar un epifenómeno están condenadas, de antemano, a producir datos espúreos, confusos y conducen a la realización de ensayos clínicos muy costosos, que podrían haberse evitado.

Por otro lado, no debemos olvidar que la IC es un síndrome complejo, que puede ser precipitado por patologías multigénicas y multifactoriales muy diversas, tales como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, miocardiopatías (genéticas, víricas, infecciosas, inducidas por fármacos y tóxicos), cardiopatías congénitas o valvulopatías. Por tanto, es muy posible que pudieran existir importantes diferencias en los mecanismos implicados en la fisiopatología dependiendo de la patología de base que desencadena la IC. A título de ejemplo, sabemos que las alteraciones en la vía de señalización de los receptores beta-adrenérgicos (reducción del número de receptores beta1 o de la actividad de la adenilil ciclasa, desacoplamiento de los receptores beta-1 y beta-2) son muy distintas dependiendo de si la IC se asociaba a una cardiopatía isquémica o dilatada o

era secundaria a una hipertensión pulmonar (366). En otras palabras, no podemos hablar de una única vía de señalización o de un mecanismo fisiopatológico común, que nos explique la aparición y evolución de la IC. Con estos antecedentes, no debe de sorprendernos que hipótesis y fármacos muy prometedores no hayan podido pasar el filtro de los ensayos clínicos controlados, ya sea por falta de efectividad (no reducen la morbimortalidad) o de seguridad. Estos resultados negativos nos están recordando que no hay fármacos, sino pacientes, que responden, o no, a los mismos, lo que nos lleva a proponer que es muy posible que los fármacos puedan tener aplicaciones específicas atendiendo a la patología que precipita la IC y, desde este punto de vista, quizás hayamos abandonado fármacos efectivos por haber sido utilizados para comprobar una hipótesis (correcta o no) en una población inadecuada.

El desconocimiento de la fisiopatología de la IC es la limitación más importante a la que nos enfrentamos a la hora de identificar posibles dianas y desarrollar, de forma racional, nuevas estrategias terapéuticas efectivas y seguras y la primera causa del fracaso de fármacos en los que se habían depositado grandes esperanzas.

2. *La ausencia de modelos preclínicos predictivos*, que nos permitan conocer la seguridad y eficacia de los nuevos fármacos en desarrollo. Ello explica porqué, con frecuencia, constatamos que los efectos observados en modelos animales no pueden ser reproducidos en los ensayos clínicos, lo que se traduce en la necesidad de realizar grandes inversiones antes de que podamos decidir si se suspende el desarrollo o se pasa a una fase III llena de incertidumbres. La peor situación se produce cuando los efectos observados en los ensayos clínicos son opuestos a los observados en los modelos experimentales. Un ejemplo ha sido la demostración de que los antagonistas de los receptores V_{1A} producen una mejoría hemodinámica en modelos animales, pero no en pacientes con IC, ya que en ellos se comportan como agonistas parciales de estos receptores (47).

Los modelos de IC disponibles reproducen, en el mejor de los casos, algunas de las características del fenotipo del paciente con IC. Los modelos transgénicos nos dan una respuesta parcial y compleja, ya que no sólo reproducen los efectos que la supresión/sobreexpresión de una vía de señalización conlleva, sino también las compensaciones que ello produce y que, en ocasiones, pueden acelerar la evolución de la IC. Esto es lo que sucede en los ratones en los que se sobreexpresan los receptores beta-adrenérgicos y que fallecen por cardiomiopatía dilatada (262, 377-379). Los cardiomiocitos aislados son muy útiles para diseccionar las dianas terapéuticas y realizar estudios de cribado de alto rendimiento de un número importante de fármacos, pero no reproducen la IC y no permiten conocer los efectos de los fármacos sobre el aparato cardiovascular

o sobre los procesos de hipertrofia, fibrosis y remodelado cardíacos. Son necesarios modelos *in vivo* para poder analizar los efectos hemodinámicos (fracción de eyección), neurohumorales y estructurales (arquitectura cardíaca), así como para identificar las propiedades farmacocinéticas, los posibles metabolitos, las vías de biotransformación y excreción y las posibles reacciones adversas y las interacciones medicamentosas de los fármacos en desarrollo. Toda esta información es máxima importancia, ya que la IC modifica la estructura y la función cardíacas, así como diversos parámetros farmacocinéticos (produce edema de la pared intestinal que disminuye la absorción oral y la disminución de la FE reduce los flujos sanguíneos y las funciones hepática y renal). Además, debemos conocer si los nuevos fármacos pueden ser coadministrados con otros que el paciente recibe para tratar otras patologías. Esto es particularmente importante en el anciano, en el que la IC coexiste con otras patologías que precisan tratamientos bien diversos.

En la actualidad, la seguridad representa el mayor escollo que debe vencer un nuevo fármaco para alcanzar el mercado y tampoco disponemos de sistemas predictivos de la posible toxicidad de los fármacos. Baste con pensar que el omapatrilato, el fármaco antihipertensivo más potente jamás desarrollado, no fue comercializado por producir angioedema, una reacción adversa que no puede reproducirse en modelos animales.

3. *La IC modifica las posibles dianas sobre las que actúan los fármacos* en desarrollo y, con frecuencia, los modelos animales no nos permiten conocer dichos cambios ni evaluar si los fármacos son capaces de revertirlos. Hemos visto que la IC disminuye la expresión de los receptores beta1-adrenérgicos y de los receptores tipos A y B para los péptidos natriuréticos auriculares y aumenta la degradación de éstos por la endopeptidasa neutra, lo que podría explicar la falta de eficacia de la nesiritida en pacientes con IC grave (386). En pacientes con IC asociada a diabetes tipo 1, nefropatías o caquexia disminuye la expresión de receptores para la GH, lo que explicaría la resistencia al tratamiento en estas poblaciones (310, 312).

Las alteraciones en la activación neurohumoral producidas por la IC podrían explicar también los pobres resultados observados con los antagonistas de la ET-1. En ratas con infarto de miocardio, los niveles cardíacos de ET-1 aumentan en el periodo de transición hacia la IC, pero, sorprendentemente, este aumento ejerce un efecto protector frente a la apoptosis inducida por la estimulación simpática durante la fase aguda del infarto, a la vez que facilita la liberación de prostaciclina (que presenta propiedades vasodilatadoras, antiagregantes y antiproliferativas) (178, 181). En estas condiciones, la administración de antagonistas de los

receptores ET_A o de antagonistas no selectivos en la fase aguda del infarto podría aumentar el área de necrosis, ya que no sólo antagonizarían las acciones de la ET-1, sino que activarían diversas MMPs que disminuyen los niveles de colágeno en la escara necrótica. Otras veces, el bloqueo de una vía de señalización podría activar otros mecanismos compensadores que acelerarían la progresión de la IC. Así, en un modelo canino de disfunción ventricular progresiva, los antagonistas de los receptores ET_A activan el SRAA, lo que explicaría la retención hidrosalina y el empeoramiento de los síntomas congestivos observados en algunos ensayos clínicos (178,387).

Todos estos hallazgos, unidos a los problemas que los modelos animales plantean, ponen de relieve la importancia de realizar cada vez más estudios en tejidos cardíacos humanos procedentes de biopsias o de los programas de trasplante cardíaco.

4. *La hipótesis propuesta es incorrecta.* Ya he mencionado que en los últimos años hemos asistido a una proliferación de hipótesis fisiopatológicas que implican distintas vías de señalización. Ello se ha traducido en el desarrollo de múltiples fármacos capaces de modular selectivamente una o varias de ellas. Pero esta estrategia tiene varios problemas. En primer lugar, es que en un síndrome tan complejo como la IC, la importancia de cada vía de señalización y, por tanto, las posibles dianas terapéuticas, dependerán de la patología que ha conducido a su aparición. Parece lógico pensar que las dianas podrían ser distintas dependiendo de si la causa de la IC es una cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial o una cardiomiopatía de base genética. Por tanto, la IC difícilmente podrá ser controlada modulando una única vía de señalización y los fármacos diseñados utilizando esta estrategia podrán ser utilizados, en el mejor de los casos, como tratamiento coadyudante del actual. Ello me lleva a proponer que lo que deberíamos desarrollar son fármacos de acción múltiple y no fármacos selectivos frente a una diana específica. De hecho, los fármacos que más han reducido la morbimortalidad del paciente con IC (inhibidores del SRAA y beta-bloqueantes) ejercen múltiples acciones sobre el miocardio, lo que confirmaría mi propuesta. Por otro lado, depositar nuestra confianza en una vía de señalización o en una diana terapéutica de forma exclusiva conducirá al más estrepitoso de los fracasos si se demuestra que dicha vía o diana no juega un papel central en la evolución de la IC. Esta sería la posible explicación del fracaso de los tratamientos específicos anti-TNF α , como etanercept o infliximab. Se partía de la premisa de que el TNF α juega un papel central en la fisiopatología de la IC, olvidando que lo importante no es una citosina en particular, sino el desbalance entre citocinas pro/antiinflamatorias. Lógicamente, los fármacos que modulan este desbalance serán mucho más

efectivos que los que antagonizan las acciones de una determinada citocina.

A pesar de que la hipótesis neurohumoral permite explicar los efectos beneficiosos de los fármacos que bloquean el SRAA y los beta-bloqueantes, los actuales modelos neurohumorales no permiten explicar adecuadamente la progresión de la IC. De hecho, según progresa, la IC se hace refractaria a los bloqueantes neurohumorales y, en ocasiones, es necesario suspender el tratamiento (202). Ello podría explicarse porque: a) IECA y beta-bloqueantes no son capaces de antagonizar los efectos deletéreos de la activación neurohumoral debido a la aparición de reacciones adversas dosis-dependientes. Sin embargo, esta explicación no sería válida con los ARAII. b) Existen vías de señalización que no son bloqueadas por los IECA (p. ej., la síntesis de AII a través de la cimasa cardíaca), los IECA y ARAII (la síntesis de aldosterona) o los beta-bloqueantes (los efectos vasoconstrictores y mitogénicos mediados a través de la estimulación alfa-adrenérgica). El hallazgo de que la asociación de ARAII y eplerenona a IECA y beta-bloqueantes produce una mejoría adicional avalaría esta posibilidad (122, 125, 133, 134). c) Es posible que la IC progrese hasta alcanzar su fase terminal a través de mecanismos independientes de la activación neurohumoral.

5. *La utilización de dosis incorrectas.* Antes de realizar un estudio de morbimortalidad deberíamos disponer de los resultados de estudios de 3-6 meses de duración en los que se hayan evaluado los efectos de dosis crecientes del fármaco objeto de estudio sobre parámetros hemodinámicos y de activación neurohumoral. La ausencia de esta información puede haber sido la causa de algunos fracasos en el desarrollo de nuevos fármacos. En los estudios ELITE II (119), OPTIMAAL (123) y Val-HeFT (122), resultó que losartán y valsartán no eran superiores a captoprilo y enalaprilo. Ello podría deberse a que se comparaban dosis de captoprilo y enalaprilo que habían demostrado en ensayos previos que disminuían la morbimortalidad del paciente con IC con dosis de ARAII que es difícil saber sobre qué base habían sido elegidas. Baste con pensar que las dosis utilizadas de losartán eran de 50 mg/día, mientras que, en la actualidad, se utilizan hasta 150 mg/día. En pacientes con IC descompensada, la nesiritida produce un empeoramiento de la función renal, que podría atribuirse a la reducción de la presión arterial y del flujo renal que produce (386). Sin embargo, la administración conjunta de dosis bajas de furosemida y de nesiritida mejora la función renal.

En la IC aguda o crónica descompensada se producen importantes cambios hemodinámicos en cortos espacios de tiempo, que obligan a modificar múltiples veces la pauta de tratamiento en los pacientes hospitalizados en la unidad de Cuidados Intensivos. Si en estas circunstan-

cias administramos una dosis fijada de antemano en el protocolo del ensayo clínico, es evidente que algunos pacientes responderán bien, pero en otros la dosis será inadecuada, ya sea por falta o por exceso de efecto. En este último caso, la administración del fármaco se asociará a un incremento en la incidencia de reacciones adversas e incluso podría reducir la supervivencia del paciente. Esta sería, en mi opinión, la causa de los resultados observados con el levosimendán en los estudios REVIVE II (97) y SURVIVE (98).

Muy recientemente, se han reanalizado los resultados del estudio DIG, que había demostrado que la digoxina disminuía las hospitalizaciones por IC, pero no modificaba la mortalidad. Se pudo constatar que en los pacientes que presentaban digoxinemias comprendidas entre 0.5-0.9 ng/ml, la digoxina reducía la mortalidad y las hospitalizaciones totales o por IC, mientras que en los que presentaban digoxinemias superiores, aunque disminuían las hospitalizaciones por IC, no se modificaban las hospitalizaciones totales o la mortalidad (388). Estos resultados son importantes porque indican que el efecto inotrópico máximo, la inhibición del tono simpático y del SRAA y la reducción de la morbimortalidad aparecen con digoxinemias ≤ 1 ng/ml. Por tanto, las dosis de digoxina deberían adecuarse para obtener valores inferiores a 1.5 ng/ml si queremos obtener el máximo beneficio con este inotrópico.

6. *La elección del fármaco inadecuado.* Cada vez es más evidente que fármacos de una misma familia presentan propiedades farmacológicas, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas, bien distintas, por lo que no es de esperar que todos ellos produzcan los mismos beneficios clínicos. Dentro de los beta-bloqueantes, los que presentan actividad simpaticomimética intrínseca (bucindolol) no disminuyen, o incluso aumentan, la mortalidad en los pacientes con IC. Ello no debe ser ninguna sorpresa si pensamos que estos fármacos estimulan los receptores beta-adrenérgicos cuando el tono simpático es bajo, lo que aceleraría la progresión de la enfermedad (389). Además, el bucindolol aumentaba la mortalidad en pacientes de raza negra con IC más grave, algo que no sucedía con carvedilol o metoprolol.

7. *La población incluida en el ensayo clínico.* Otro aspecto importante a la hora de estudiar un fármaco en desarrollo es decidir en qué población debe ser ensayado. La elección de una población inadecuada puede llevar al fracaso del estudio y al posible abandono del desarrollo de fármacos que sí podrían ser eficaces en otras subpoblaciones. Este podría ser el caso del estudio EARTH (188), cuyo objetivo era analizar el efecto del darusentán sobre el remodelado ventricular, pero eligieron pacientes con IC avanzada y unos ventrículos tan dilatados que era muy difícil que el remodelado pudiera ser revertido por éste o cualquier otro

fármaco. También es necesario conocer los efectos de los fármacos en todos los estadios de la IC. Sin embargo, los estudios de fase III con fármacos activos por vía oral incluyen un alto porcentaje de pacientes en clase funcional II-III y pocos en clase IV, a pesar de que una vez comercializado, se utilizará en pacientes graves (clases III-IV), en los que podrían no confirmarse los resultados de los ensayos clínicos.

8. *El triunfalismo.* En ocasiones, los datos experimentales crean tales expectativas que se llega a predecir el éxito de una alternativa terapéutica incluso antes de conocer los resultados de los ensayos clínicos controlados. Este podría ser el caso del losartán o de los antagonistas del TNF α . En ambos casos, se vaticinó una reducción de la morbimortalidad. En el caso del losartán, los estudios ELITE II (119) y OPTIMAAL (123) no pudieron demostrar que superara al captoprilo para reducir la morbimortalidad y los resultados observados con etanercept e infliximab sirvieron para contraindicar su uso en pacientes con IC.

Esto me lleva a hacer una reflexión sobre el reduccionismo científico que nos invade. En los últimos 20 años, coincidiendo con los mayores avances científicos y tecnológicos, la medicina molecular ha revolucionado nuestros conocimientos de la fisiopatología humana. Al mismo tiempo, la medicina a la cabecera del paciente y el estudio de la fisiopatología de sistemas en modelos animales complejos y en pacientes ha sido reemplazada por estudios a nivel celular y subcelular en un intento de desentrañar las bases moleculares y los misterios del enfermar (390). Pero, como señalaba Duyk (391), «no debemos olvidar que determinar la secuencia de un gen o comprender cómo dos proteínas se unen en un tubo de ensayo o cómo un tipo determinado de células crecen en una placa de Petri no implica que podamos desarrollar nuevos tratamientos para las enfermedades complejas». Nunca debemos olvidar que los resultados de la investigación básica se obtienen, muchas veces, en condiciones experimentales muy distintas a las que tienen lugar en el organismo humano sano y todavía más distantes de las del paciente con IC y que, desgraciadamente, existe no una brecha, sino un abismo («not just a gap, but a chasm!»), entre la ciencia básica y la investigación/práctica clínica. Por tanto, nuestro reto para los próximos años es integrar nuestros conocimientos moleculares en el organismo sano/enfermo para mejorar la salud humana, algo que sólo será posible trabajando conjuntamente investigadores básicos y clínicos.

9. *El olvido de la fisiología.* En ocasiones, los fracasos eran más que predecibles. Un fármaco que aumente la $[Ca]_i$ debe incrementar la contractilidad, pero también la frecuencia sinusal, la incidencia de arritmias asociadas a pospotenciales tempranos y tardíos y los procesos de necrosis y apoptosis cardíaca. Por tanto, no debería sorprendernos que

los inotrópicos que activan la vía AMPc-PKA aumenten la mortalidad en pacientes con IC. Lo que nos deberíamos preguntar es ¿cómo sabiendo todo esto se desarrollaron estas moléculas? El caso contrario es el de los beta-bloqueantes, que durante muchos años se consideró que estaban contraindicados en el tratamiento del paciente con IC. Pero baste con pensar que las dos principales causas de IC son la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica para comprender que unos excelentes fármacos antihipertensivos, antianginosos y antiarrítmicos no podían estar contraindicados.

¿QUÉ FÁRMACOS DEBEMOS DISEÑAR Y DESARROLLAR?

El saber no se obtiene por azar. Hay que buscarlo con afán y alimentarlo con diligencia. Abigail Adams (1744–1818)

A priori, la respuesta es muy sencilla, deben ser fármacos más seguros y eficaces que los actualmente utilizados, que puedan ser administrados con los otros fármacos que el paciente recibe para el tratamiento de otras patologías asociadas y que puedan ser financiados por el sistema sanitario. Pero ¿cuáles son estos fármacos? Aunque la respuesta no es sencilla, a continuación realizaré algunos comentarios.

Como ya he indicado, el diseño y desarrollo racional de un fármaco debe ser el resultado lógico de un sólido conocimiento de la fisiopatología del proceso a tratar. El desconocimiento de ésta limita el diseño racional de nuevas estrategias terapéuticas y explica el fracaso de muchos fármacos en los que habíamos depositado nuestras esperanzas. Pero estos fracasos deberían servir como guía de orientación para no cometer los mismos errores en el futuro inmediato, aunque no tengo tan claro que esto vaya a ser así. Hago esta reflexión tan negativa a mi pesar, quizás porque veo que los investigadores básicos estamos muy interesados en conocer las vías de señalización, los mecanismos de acción y en cómo modificar la supervivencia en roedores y muy poco en cómo mejorar la calidad de vida y cómo reducir la morbimortalidad de los pacientes.

En base a los resultados de los ensayos clínicos, parece lógico que deberíamos disponer de nuevos diuréticos que presenten menos reacciones adversas hidroelectrolíticas y metabólicas que las tiazidas y los del asa, algo que parecen ofrecer los inhibidores de los receptores V2 de la vasopresina y de los receptores A1 de la adenosina. Los primeros podrían representar una excelente alternativa en situaciones de hiponatremia por dilución, si bien la seguridad y eficacia de ambos grupos de fármacos en el tratamiento de la IC aún es desconocido.

Muy difícil es ofrecer alternativas a la digoxina, fármaco que aumenta poco la contractilidad cardíaca, presenta una farmacocinética compleja

(que impide ajustar la dosis de forma rápida), múltiples interacciones farmacológicas y un estrecho margen terapéutico, que facilita la aparición de cuadros de intoxicación y no prolonga la supervivencia del paciente (35). Sin embargo, los fármacos que han intentado reemplazar a la digoxina (agonistas beta-adrenérgicos y dopaminérgicos de los inhibidores de la PDE III) producen importantes efectos indeseables y, lo más importante, disminuyen la supervivencia del paciente. Por otro lado, los ensayos clínicos más recientes han sembrado la duda sobre la seguridad y eficacia del levosimendán. Sólo si se confirma la seguridad del levosimendán se podría proponer que los fármacos que aumentan la sensibilidad al Ca de las proteínas contráctiles serían los nuevos inotrópicos a desarrollar.

Un área muy prometedora es la de los inhibidores neurohumorales, ya que su introducción en el mercado ha producido la mayor reducción de la morbimortalidad en los pacientes con IC. Sin embargo, dos hallazgos recientes han enfriado nuestras expectativas: a) la demostración de que algunos inhibidores neurohumorales no solo no reducen, sino que incrementan la mortalidad. Este ha sido el caso de algunos simpaticolíticos (doxazosina, moxonidina, bucindolol), del xamoterol o de los antagonistas de la ET-1 y de las vasopeptidasas. b) La combinación de fármacos inhibidores neurohumorales de distintas familias no se ha traducido en una reducción de la morbimortalidad. Así, la combinación de IECA y ARAII ha producido una modesta reducción de las hospitalizaciones (122, 126, 127) y una reducción de la mortalidad total en un estudio (126), pero no en otro (122). Por otro lado, los estudios ELITE-II (119) y Val-HeFT (122) han planteado dudas acerca de si la asociación de IECA, ARAII y beta-bloqueantes no sólo no reduce, sino que podría incrementar la mortalidad en algunos pacientes.

A pesar de estos hallazgos, diversas evidencias nos indican que es necesario desarrollar nuevas alternativas a los inhibidores del SRAA y a los beta-bloqueantes. Los IECA aumentan la liberación de renina, habiéndose observado en el estudio SAVE que los pacientes con niveles plasmáticos más elevados de renina presentan una mayor incidencia de nuevos eventos coronarios (392). Igualmente, en el estudio Val-HeFT (393), aquéllos pacientes tratados con IECA y beta-bloqueantes, con niveles más elevados de renina y noradrenalina eran los que presentaban mayor mortalidad. Por otro lado, ya he mencionado que al cabo de varias semanas de tratamiento con IECA y ARAII, los niveles plasmáticos de aldosterona son similares a los existentes antes del tratamiento. Estos resultados nos están indicando que en un porcentaje, no desdeñable, de pacientes persiste la activación neurohumoral incluso a pesar del tratamiento con IECA, ARAII y beta-bloqueantes, que podría contribuir a que

continuara la progresión de la IC (394). En estos pacientes debemos plantearnos nuevas asociaciones que aún no están ensayadas. Conceptualmente, mejor que asociar un IECA y un ARAII, sería producir un bloqueo secuencial del SRAA combinando IECA y/o ARAII (que no controlan los niveles de aldosterona) con antagonistas de la aldosterona (espironolactona y eplerenona). Otra posibilidad sería combinar IECA y beta-bloqueantes con antagonistas de la aldosterona (espironolactona y eplerenona) o inhibidores de la renina. Sin embargo, estas asociaciones están limitadas por el riesgo de hiperpotasemia.

He mencionado ya varias veces que la IC es un síndrome que puede ser producido por patologías muy diversas, por lo que sería de esperar que los fármacos capaces de revertir o prevenir dichas patologías sean más efectivos que aquéllos que atacan una única diana. Es decir, que deberíamos dirigir nuestros esfuerzos a diseñar fármacos que presenten acciones múltiples y no fármacos selectivos frente a una determinada diana terapéutica. A este respecto se están diseñando: a) fármacos beta-bloqueantes con propiedades vasodilatadoras (secundarias a la liberación de NO, que activan canales de potasio o con acciones IECA), b) fármacos que combinan la inhibición de las enzimas de conversión de la AII (ACE) o de la ET-1 (ECE) con el bloqueo de la NEP (NEP+ACE/ECE, ACE+NEP) y c) fármacos que combinan estatinas, IECA o ARAII con NO.

Por último, debo señalar que los nuevos fármacos deben presentar una seguridad y eficacia superiores a las de los ya existentes. Ello implica que deben demostrar, en ensayos clínicos controlados de larga duración, que son capaces de reducir la morbilidad y mortalidad del paciente más que el tratamiento estándar con IECA, beta-bloqueantes y diuréticos. Quiero resaltar que la IC es una de las pocas patologías en las que los ensayos clínicos deben demostrar no sólo que el nuevo fármaco mejora los síntomas y disminuye las hospitalizaciones, sino que aumenta la supervivencia del paciente, algo que no exigimos a otros fármacos como los antitumorales, antivirales, antibióticos o psicofármacos. Dado que ya disponemos de fármacos seguros y eficaces, no basta con que los nuevos fármacos sean igual de efectivos, sino que deben añadir un plus de eficacia y seguridad. Los fármacos que no añadan este plus corren el riesgo de no ser financiados por el sistema sanitario, ya que sus competidores (diuréticos, IECA, beta-bloqueantes, espironolactona y losartán) son, en la actualidad, fármacos genéricos y presentan un precio con el que los nuevos fármacos tendrán que competir. En estas condiciones, a los nuevos fármacos se les exigirá, ni más ni menos, que sean eficaces, seguros y baratos (¡casi nada!)

LUCES Y SOMBRAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS (donde se cuenta lo que en ellos se verá)

Los ensayos clínicos controlados constituyen la principal herramienta para evaluar la eficacia y seguridad de los fármacos, pero también tienen sus críticas. En el caso de la IC, la principal crítica es que en muchos casos la población analizada no refleja aquella en la que los fármacos van a ser utilizados. De hecho, los ensayos clínicos incluyen varones, de alrededor de 60 años, la mayoría con cardiopatía isquémica, y con escasa comorbilidad. Estas no son las características de los pacientes que encontramos en los registros hospitalarios, que incluyen mayores de 70 años, mujeres, un porcentaje importante de IC de origen hipertensivo y con una gran comorbilidad asociada (diabetes, insuficiencia renal, fibrilación auricular, accidentes cerebrovasculares). En el registro ADHERE, que incluía más de 100.000 pacientes consecutivos hospitalizados por empeoramiento de la IC, la edad media era de 75 años, el 50% eran mujeres, el 75% había tenido episodios previos de IC, el 72% era hipertenso y el 57% presentaba cardiopatía isquémica. Además, el 40% tenía una disfunción diastólica con FE normal, fibrilación auricular y/o diabetes (395). Por otro lado, el análisis de todos los pacientes hospitalizados en Escocia entre 1986-1995 demostró que la mortalidad por IC era mucho mayor en la población general que en los ensayos clínicos, posiblemente como consecuencia de la exclusión de pacientes ancianos, que presentan diversas patologías crónicas y, por tanto, están polimedicados (31), lo que conllevaría una alta incidencia de reacciones adversas y de interacciones medicamentosas que no son evaluadas en los ensayos clínicos. A la vista de estos resultados no debe sorprender que en un reciente estudio realizado en 24 países se concluyera que ni un 20% de los pacientes que asisten habitualmente a la consulta podrían haber entrado en algunos de los ensayos clínicos más representativos (SOLVD, DIG, MERIT-HF, RALES, ELITE-II). Estos resultados confirman que los pacientes de los ensayos clínicos representan sólo a un pequeño grupo de los que *«uno encuentra en la práctica clínica»*. Por ello, los futuros ensayos deben incluir pacientes más ancianos, con FE deprimida y conservada y mayor comorbilidad (396). Además, creo que en los mayores de 70 años deberíamos cambiar los objetivos de los ensayos clínicos, poniendo menos énfasis en la mortalidad y más en la morbilidad y calidad de vida de estos pacientes.

El seguimiento del tratamiento a las dosis adecuadas se traduce en una mayor calidad de vida y una prolongación de la supervivencia del paciente con IC (2-4,11). Por ello, es muy importante trasladar los resultados de los ensayos clínicos a la práctica diaria. Sin embargo, existe una gran separación entre las recomendaciones de las Guías de IC y lo que

hace el médico en su práctica diaria (2-4,395,397). Las razones para ello son múltiples, desde la ignorancia del médico hasta las dificultades para romper la inercia (en ocasiones debidas a la propia administración que estimula determinadas prescripciones). También debo resaltar que, a pesar de las evidencias de que los IECA y los beta-bloqueantes reducen la morbimortalidad y deben ser prescritos en todos los pacientes con IC, un porcentaje importante de ellos no los reciben o el tratamiento se realiza a dosis inadecuadas o de forma no continuada, por lo que es imposible conocer el beneficio que el tratamiento está produciendo en ellos. Todos estos problemas se acentúan en los ancianos, en los que la IC coexiste con otras patologías crónicas y están recibiendo múltiples fármacos, algunos de los cuales (antiinflamatorios no esteroides, glucocorticoides) pueden agravarla.

UNA NUEVA ALTERNATIVA: LA FARMACOGENÓMICA (que trata de los consejos para cada uno y en su persona)

Al enfrentarnos a la IC podemos utilizar dos estrategias. La clásica, ya comentada, incluye el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas útiles en la prevención y/o tratamiento de la IC. La segunda consiste en estratificar a los pacientes tratados en respondedores y no respondedores. La identificación de cada uno de estos subgrupos debería conducirnos, primero, a conocer las bases moleculares y genéticas de su respuesta característica y, posteriormente, a desarrollar un tratamiento individualizado, que nos permitiera elegir el fármaco más idóneo en cada paciente.

Empezamos a conocer que existen marcadas diferencias interindividuales y raciales en la respuesta a los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la IC. En ratones, el polimorfismo Arg389Gly del receptor beta1-adrenérgico se asociaba a una disminución de la contractilidad, hipertrofia y fibrosis cardíacas, una menor activación de la vía de señalización proteína Gs-AMPC-PKA y una mayor respuesta hemodinámica a los beta-bloqueantes (398). Este hallazgo sugiere que los pacientes con dicho polimorfismo tendrían un peor pronóstico, pero responderían muy bien a estos fármacos. En pacientes con cardiomiopatía, dilatada o isquémica, los polimorfismos en posiciones 49 (Ser o Gly) y 389 (Gly o Arg) del receptor beta1-adrenérgico se asociaban a cambios en la tolerancia al ejercicio (399), observándose que los portadores de Arg389Gly presentaban una mejor respuesta hemodinámica a carvedilol (398) o metoprolol que los portadores de Gly389 (400). Es importante señalar que los pacientes con la variante Gly49 o el polimorfismo Arg389Gly presentaban una regresión del remodelado ventricular y un mayor au-

mento de la FE durante el tratamiento con beta-bloqueantes (401). Por otro lado, los pacientes con las variantes Gly389 o Ser49 tratados con beta-bloqueantes requerían un reajuste más estricto de las dosis de las medicaciones que recibían para el tratamiento de la IC (400). Y ello, a pesar de que estos pacientes no presentaban cambios en la actividad del CYP2D6 o en las propiedades farmacocinéticas del metoprolol. Por el contrario, los pacientes que presentan el polimorfismo Gln27Glu en el receptor beta2-adrenérgico presentaban una peor respuesta al carvedilol (402), mientras que los polimorfismos beta1Gly389Arg, beta1Ser49Gly, beta2Gly16Arg, beta2Gln27Glu y beta2Thr164Ile no se asociaban a variaciones interindividuales en la respuesta hemodinámica a los beta-bloqueantes (403). Por último, los pobres resultados obtenidos con bucindolol en el estudio BEST podrían estar relacionados con polimorfismos en posición 319 del receptor beta1-adrenérgico (404). El bucindolol actuaba como un agonista inverso en pacientes con el polimorfismo beta1-Arg389 (no en el Gly319), algo que no sucedía con el carvedilol. Los homocigotos para Arg389 tratados con bucindolol presentaban una reducción de las hospitalizaciones y de la mortalidad, algo que no sucedía en los que presentaban el polimorfismo Gly389.

Los pacientes con IC homocigotos para el polimorfismo de delección (DD) del gen ACE, que codifica la enzima de conversión de la AII, presentan mayores concentraciones plasmáticas y tisulares de la enzima, menor supervivencia y mayor necesidad de trasplante cardíaco que aquéllos con genotipos II o ID. El tratamiento de los pacientes DD con un beta-bloqueante mejoraba la supervivencia, pero este efecto no se observaba en el grupo ID o II (405). En los pacientes con el alelo ACE-D era necesario aumentar la dosis de IECA, lo que combinado con un beta-bloqueante normalizaba la supervivencia libre de trasplante cardíaco (406). Estos resultados sugieren la existencia de una interacción entre los polimorfismos de inserción/delección (I/D) de la ACE y la respuesta terapéutica a IECA y beta-bloqueantes.

El hallazgo de que los pacientes afroamericanos responden mal a IECA y ARAII nos plantea un nuevo problema. Hasta la fecha, la mayoría de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos eran de raza caucásica, por lo que desconocemos hasta que punto las dosis y fármacos empleados presentarían la misma utilidad en otras razas. En pacientes afroamericanos, es frecuente la asociación del polimorfismo beta1Arg389Gly y la delección 322-325 del receptor alfa2C-adrenérgico (407). Esta combinación aumentaba la liberación presináptica de norepinefrina y la sensibilidad de los receptores beta-adrenérgicos a las catecolaminas y quintuplicaba el riesgo de IC (heterocigotos-homocigotos) en pacientes de raza negra.

Todos estos resultados preliminares sugieren que en un futuro cada vez más cercano seremos capaces de seleccionar los fármacos y las dosis más idóneas que deberíamos de utilizar en un paciente con IC, atendiendo a sus características genéticas y a la patología que desencadenó el síndrome. Esta perspectiva terapéutica basada en los datos farmacogenómicos del paciente deberá ser incorporada, de inmediato, al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y a los nuevos ensayos clínicos.

CONCLUSIONES

«La enfermedad no es un acontecimiento necesario en la vida del hombre ya que puede evitarse» (Galeno de Pérgamo, 130-200)

En los últimos años han tenido lugar importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología y en el tratamiento de la IC sistólica, que han quedado recogidos en las nuevas guías de la American College of Cardiology/American Heart Association (4) y European Society of Cardiology (2,3). A lo largo de los últimos 50 años se han sucedido diversas hipótesis que nos han ayudado a comprender los mecanismos implicados en la génesis y progresión de la IC y han determinado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Así, hemos pasado de fármacos dirigidos a controlar los síntomas, como los diuréticos, los inotrópicos positivos o los vasodilatadores a otros que controlan los cambios deletéreos producidos en la función y remodelado ventricular por la activación neurohumoral y que contribuyen a la génesis y progresión de la IC. Fue precisamente la introducción de los inhibidores del SRAA (IECA, ARAII y antagonistas de la aldosterona) y los beta-bloqueantes lo que permitió disminuir la morbimortalidad de los pacientes con IC. Pero a pesar de los éxitos conseguidos, la morbimortalidad sigue siendo inaceptablemente alta, lo que indica que es necesario obtener nuevas alternativas terapéuticas. Sorprendentemente, algunas de estas nuevas alternativas, desarrolladas para aumentar la contractilidad (simpaticomiméticos, inhibidores de PDE III), inhibir la activación neurohumoral (antagonistas de los receptores de ET-1 y de vasopeptidasas, moxonidina) o reducir la respuesta inflamatoria (inhibidores de TNF α) no han reducido, sino incrementado, la morbimortalidad. Ello pone de manifiesto las dificultades de tratar un síndrome de origen multigénico y multifactorial, en el que muchas de las dianas identificadas no son más que epifenómenos que distraen nuestra atención de la búsqueda de aquéllas que realmente determinan el origen y evolución de la IC.

En el futuro inmediato seguiremos utilizando medicamentos convencionales de probada eficacia y seguridad. Sin embargo, es de esperar que los nuevos avances en biología, genética y medicina molecular nos permitan alcanzar un conocimiento más preciso de los mecanismos implicados en los procesos de disfunción mecánica/remodelado cardíaco, identificar nuevas dianas de interés terapéutico y diseñar y desarrollar nuevos fármacos capaces de afectar favorablemente la génesis/progresión natural de la IC. A más largo plazo, el avance en los conocimientos farmacogenómicos debería permitirnos poder individualizar el tratamiento y seleccionando el más idóneo según el fenotipo del paciente. En cualquier caso, los fármacos deberán combinarse cada vez con mayor frecuencia, con otras estrategias terapéuticas no farmacológicas, tales como la resincronización cardíaca, la cirugía y el trasplante cardíaco o la regeneración del miocardio infartado, utilizando diversas estrategias de trasplante celular. Todos estos desarrollos y expectativas pueden alcanzarse como fruto final de una labor investigadora conjunta en la que los investigadores básicos, clínicos y epidemiológicos trabajen en una simbiosis productiva y beneficiosa para todos ellos, para los pacientes y para el sistema sanitario.

He dicho.

Tabla 1. FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA*

A. DIURÉTICOS

1. Del asa: furosemida, bumetanida, torasemida, piretanida
2. Tiazidas: ciclopentizida, clopamida, hidroclorotiazida, clortalidona, politiazida, indapamida, metolazona, quinetazona, xipamida
3. Ahorradores de K: amilorida, espironolactona, triamterene
4. Antagonistas de los receptores de la vasopresina:
 - Antagonistas de los receptores V1A: OPC-21268, relcovaptán
 - Antagonistas de los receptores V2: SR 121463 A, SR 121463B, mozavaptán (OPC-31260), tolvaptán, lixivaptán, VPA-343
 - Antagonistas de los receptores V1A/V2: conivaptán (YM-087), JTV-605, CL-385004
5. Agonistas de los receptores A1 de la adenosina: BF971, KW-3902, adendriarptida

B. INOTRÓPICOS POSITIVOS

1. Fármacos que bloquean la ATPasa-Na-K-dependiente: digoxina.
2. Fármacos que aumentan los niveles celulares de AMPc
 - Simpaticomiméticos mixtos: dopamina
 - Agonistas beta1-adrenérgicos: butopamina, dobutamine, doxaminol, prenalterol, tazolol, xamoterol
 - Agonistas beta2-adrenérgicos: fenoterol, pirbuterol, rimiterol, salbutamol, terbutalina
 - Inhibidores de fosfodiesterasa III: amrinona, buquinerán, ciclostamina, EMD-57033, enoximona, fenoximona, imazodán, milrinona, pimobendán, piroximina, teofilina, vesnarinona
3. Fármacos que aumentan la sensibilidad al Ca de las proteínas contráctiles: levosimendán, Org-30029, MCI-154
4. Glucagón
5. Activadores de la ATPasa de la miosina cardíaca: CK-121396, CK-182752
6. Activadores de la adenilil ciclasa: NKH477

C. MODULADORES NEUROHUMORALES

1. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona
 - Inhibidores de la enzima de conversión: benazeprilo, captopri-

* No se indican fármacos de algunas familias con los que no se han realizado ensayos clínicos

lo, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, ramipril, quinapril, trandolapril

- Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II: candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán
 - Antagonistas de la aldosterona: eplerenona, espironolactona
 - Inhibidores de la renina: aliskiren, enalkiren, remikiren
2. Fármacos simpaticolíticos
 - Bloqueantes beta-adrenérgicos: bisoprolol, bucindolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol
 - Bloqueantes alfa-adrenérgicos: doxazosina, prazosina
 - Otros fármacos: moxonidina, nepicastat, nolomirol
 3. Péptidos natriuréticos auriculares: anaritida, carperitida, mini ANP, nesiritida, ularitida, vasonatrida
 4. Antagonistas de los receptores de la endotelina-1
 - ET_A: BQ-123, darusentán, LU13525, sixtasentán
 - ET_B: BQ7883.
 - ET_A/ET_B: bosentán, enrasentán, tezosentán
 5. Agonistas dopaminérgicos: ibopamina
 6. Inhibidores de vasopectidasas: fasidotril, mixanprilo, omapatrilato, sampatrilato, CGS30440, MDL100,240, Z13752A

D. MODULACIÓN DEL REMODELADO VENTRICULAR

- Inhibidores de metaloproteinasas: doxiciclina, antraciclinas, fosforamidatos hidroxamatos (batimastat, ilomastat, marimastat, prinomastat, tanomastat), trocade, β-bloqueantes, amlodipino, glucocorticoides o heparina

E. INHIBICIÓN DE LA APOPTOSIS CARDÍACA

1. Estimular la sobreexpresión de Bcl2 o Bcl-xL
2. Inhibir los factores propapoptóticos
3. Inhibir la actividad de las caspasas: FLIP-caspasa 8, Z-VAD-fmk, Z-DEVD-fmk, Ac-DEVD-CHO, ácido aurintricarboxílico, Hsp70, ARC
5. Tratamientos inespecíficos: IGF-1, G-CSF, HGF, eritropoyetina, insulina, pexelizumab, estatinas, IECA, candesartán, carvedilol y metoprolol

F. TERAPIA INMUNOMODULADORA

- Inhibición farmacológica del TNFα: etanercept, FR167653, infliximab, pentoxifilina
- Celecade

G. OTROS FÁRMACOS

1. Vasodilatadores de acción directa
 - Venosos: Nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, 5-mononitrato de isosorbida
 - Vasodilatadores arteriales: hidralazina, minoxidilo, asociación hidralazina-dinitrato de isosorbida
 - Antagonistas del calcio: amlodipino, felodipino, mibefradilo, nifedipino, nitrendipino
 - Nitroprusiato sódico
2. Control de la anemia
 - Eritropoyetinas humanas recombinantes (epopoetina- α , epopoetina- β), darbopoetina- α
 - Suplementos de hierro
3. Modulación del metabolismo cardíaco
 - Inhibidores de la beta-oxidación de los ácidos grasos libres: ácido hidrazonopropiónico, aminocarnitina, dicloroacetato, etomoxir, hipoglicina, MET-88, metil palmoxirato, oxfenicina, perhexilina, ranolazina, S-15176, trimetazidina
 - Hormona del crecimiento, grelina
 - Etoxomir
4. Fármacos antioxidantes: alopurinol, oxipurinol
5. Modulación del óxido nítrico: acetato de tilarginina
6. Inhibidores de la HMG coenzima A reductasa: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina
7. Ácidos grasos poliinsaturados omega-3
8. Bradicardizantes selectivos: ivabradina
9. Fármacos antiarrítmicos
10. Inhibidores de la PDE5: sildenafilo

H. TERAPIA GÉNICA

1. Modificar la cinética celular del Ca: inactivación (Ser16Glu) o inhibición (S6EPLN) del fosfolambano, sobreexpresión de la SERCA2 (beta-bloqueantes carvedilol, candesartán, GH y etomoxir)
2. Recuperar la vía de señalización de los receptores β -adrenérgicos: sobreexpresión de receptores beta1 y/o beta2-adrenérgicos, adeníl cilasa y/o proteína G α , Inhibición de β ARK, metoprolol, carvedilol

BIBLIOGRAFÍA

1. Omran AR. *Milbank Mem Fund Q* 1971;49:509-538.
2. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. *Eur Heart J*. 2005;26:384-416.
3. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-1140.
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. *Circulation* 2005;112:e154-235.
5. Cleland JG, Khand A, Clark A. *Eur Heart J* 2001; 22: 623–626.
6. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(4 Suppl A): 6A-13A.
7. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. *Eur Heart J* 1999; 20: 447-455.
8. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. *Eur Heart J* 2003; 24: 442–463.
9. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 60-69.
10. Boix R, Almazán J, Medrano MJ. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 219-226.
11. Muñiz García J, Crespo Leiro MG, Castro Beiras A. *Rev Esp Cardio* 2006; 6 (Suppl F): 2F-8F.
12. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. *Eur Heart J* 1993; 14: 1158–1162.
13. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229–241.
14. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 315-322.
15. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397-1402.
16. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, et al. *Eur Heart J* 2001; 22: 228-236.
17. Masia R, Sala J, Marrugat J, Roure J, Cosin-Aguilar J. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 341-344.
18. Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 283-291.
19. Cosín J, Cruz JM, De Teresa E, Ferreira IJ, López-Sendón J, Soler J., et al. *Rev. Esp. Cardiol.* 1996; 49: 239-252, 317-327 y 405-422.
20. López-Sendón J, Bolger AF, Tamargo J, Ferreira I, Cruz JM. En: *Insuficiencia cardíaca congestiva*. Ed. Ribé IG, Barcelona. 1997: 1-103.
21. López-Sendón J, Tamargo J. *Med Clin* 2001;2:59-65.
22. Tamargo J, Delpón E. En: *Fisiología Humana*. Ed. Tresguerres J, Ariznavarreta C, Cachofeiro V, Cardinali D, Escrich E, Gil-Loyzaga P, Lahera V, Mora F, Romano M, Tamargo J. Ed. McGraw Hill-Interamericana. 3ª Edición. Madrid. 2005: 485-506.
23. Dorn GW 2nd, Force T. *J Clin Invest* 2005; 115: 527-537.
24. Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Drexler H. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 131-137.
25. Liang Q, Molkentin JD. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 1385-1394.
26. Ribner HS, Zucker MJ, Stasior C, Talentowski D, Stadnicki R, Lesch M. *Am Heart J* 1987; 114: 91-96.

27. Cohn JN. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (suppl A): 135A-138A.
28. Cowie MR, Wood DA, Coats A, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. *Eur Heart J* 1999; 20: 421-428.
29. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562.
30. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. *J Intern Med* 2001; 249: 253-261.
31. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. *Circulation* 2000; 102: 1126-1131.
32. MacIntyre K, Pell JP, Morrison CE. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 404.
33. Cody RJ. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (suppl A): 165A-171A.
34. Taylor SH. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl 3): 40-50.
35. Tamargo J, Delpón E. En: *Farmacología Humana*. 4ª Ed. Eds. J. Flórez, J. Armijo, A. Mediavilla. Ed. Masson, S.A. Barcelona. 2003: 653-663.
36. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. *Br Heart J* 1987; 57: 17-22.
37. Anand I, Florea VG. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl G): G18-G24.
38. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. *Circulation* 1999; 100: 1311-1315.
39. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. *Lancet* 2000; 356: 366-372.
40. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. *Int J Cardiol* 2002; 82: 149-158.
41. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. *JAMA* 2003; 290: 2581-1587.
42. Krumholz HM, Chen YT, Bradford WD, Cerese J. *Am J Manag Care* 1999; 5: 715-723.
43. Kubo SH, Clark M, Laragh JH, Borer JS, Cody RJ. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1322-1328.
44. Philbin EF, Cotto M, Rocco TA Jr, Jenkins PL. *Am J Cardiol* 1997; 80: 519-523.
45. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, Koepsell TD, Wicklund KG, Lin X, et al. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852-1857.
46. Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, Gattis W, O'Connor CM, Gheorghiane M, et al. *Am Heart J* 2003; 146: 9-18.
47. De Luca L, Orlandi C, Udelson JE, Fedele F, Gheorghiane M. *Am J Cardiol* 2005; 96: 24L-33L.
48. López-Sendón J, Tamargo J. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 447-464.
49. Greenberg A, Verbalis JG. *Kidney Int* 2006; 69: 2124-2130.
50. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. *Circulation* 1990;82:1724-1729.
51. Rouleau J-L, Packer M, Moye L, De Champlain J, Bichet D, Klein M, et al. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 583-591.
52. Stone CK, Imai N, Thomas A, Sladek CD, Liang CS, Hood WB. *Clin Res* 1986; 34: 632-640.
53. Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, Hirano T, Onogawa T, Yamashita T, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 860-867.
54. Hirano T, Yamamura Y, Nakamura S, Onogawa T, Mori T. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 288-294.

55. Gheorghiane M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF Jr, Elkayam U, Barbagelata A, et al. *JAMA* 2004; 291: 1963-1971.
56. Abraham WT, Shamshirsaz AA, McFann K, Oren RM, Schrier RW. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1615-1621.
57. Schrier RW, Gross P, Gheorghiane M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. *N Engl J Med* 2006;355:2099-2112.
58. Teerlink JR. *Am J Cardiol* 2005; 96(6A): 59G-67G.
59. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, Painchaud CA, Ghazzi M, Thomas I, et al. *Circulation* 2001; 104: 2417-2423.
60. Schwarz ER, Sanghi P. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2006; 4: 17-23.
61. Russell SD, Adams KF, Shaw JP, Gattis WA, O'Connor CM. *J Card Fail* 2003; 9: S60.
62. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, Havranek E, Bourge R, Goldman S, et al. *Circulation* 2002; 105: 1348-1353.299
63. Tamargo J, Delpón E. En: *Farmacología Humana*. 4ª Ed. Eds. J. Flórez, J. Armijo, A. Mediavilla. Ed. Masson, S.A. Barcelona. 2003: 637-652.
64. Eichhorn EJ, Gheorghiane M. *N Engl J Med* 2002; 347: 1394-1395.
65. Tamargo J, Delpon E, Caballero R. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 453-467.
66. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
67. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. *Circulation* 2006; 114: e257-354.
68. Capomolla S, Febo O, Opasich C, Guazzotti G, Caporotondi A, La Rovere MT, et al. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 601-610.
69. Krell MJ, Kline EM, Bates ER, Hodgson JM, Dilworth LR, Laufer N, et al. *Am Heart J* 1986; 112: 787-791.
70. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, et al. *Am Heart J* 1999; 138: 78-86.
71. Sullivan MJ, Binkley PF, Unverferth DV, Ren JH, Boudoulas H, Bashore TM, et al. *J Clin Invest* 1985; 76: 1632-1642.
72. Silver MA, Horton DP, Ghali JK, Elkayam U. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 798-803.
73. Simonton CA, Chatterjee K, Cody RJ, Kubo SH, Leonard D, Daly P, et al. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 453-459.
74. Lejemtel TH, Gumbardo D, Chadwick B, Ruthman HI, Sonnenblick EH. *Circulation* 1986; 73(Suppl III): III-213-III-218.
75. Baim DS, Colucci WS, Monrad ES, Smith HS, Wright LF, Lanoue A, et al. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 661-670.
76. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, et al. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997-1003.
77. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al., for the PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475.
78. Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA, Dec GW, Leier CV, Benotti J, et al. for the Enoximone Multicenter Trial Group. *Circulation* 1990; 82: 774-780.
79. Narahara KA and the Western Enoximone Study Group. *Am Heart J* 1991; 121: 1471-1479.
80. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet*. 1990; 336: 1-6.

81. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 515-529.
82. Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, Boissel JP, Nony P. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD002230.
83. Cleland JG, Coletta AP, Lammiman M, Witte KK, Loh H, Nasir M, et al. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1070-1075.
84. Lowes BD, Shakar SF, Metra M, Feldman AM, Eichhorn E, Freytag JW, et al. *J Card Fail.* 2005; 11: 659-669.
85. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Muneretto C, Robertson AD, Bristow MR, et al. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1248-1258.
86. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, Carson PE, Pepine CJ, Gilbert EM, et al. *N Engl J Med* 1993; 329: 149-155.
87. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE, et al. *N Engl J Med* 1998; 339: 1810-1816.
88. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Linden IB. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1859-1866.
89. Kass DA, Solaro RJ. *Circulation* 2006; 113: 305-315.
90. Figgitt D, Gillies P, Goa K. *Drugs* 2001; 61: 613-627.
91. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti J, Karanko M, Iida H, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 522-531.
92. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
93. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. *Eur J Pharmacol* 2001; 428: 311-314.
94. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. *Eur J Pharmacol* 1997; 333: 249-259.
95. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-1432.
96. Zairis M. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 206A.
97. The SURVIVE-W trial. Presentado en la 2005 American Heart Association Scientific Sessions, Dallas, Texas.
98. The REVIVE II Trial. Presentado en la 2005 American Heart Association Scientific Sessions, Dallas, Texas.
99. Tamargo J. *Medicina Clínica* 2000; 114 (supl 1): 6-12.
100. Tamargo J, Delpón E, Caballero R, Moreno I. *Rev Esp Cardiol* 2003; 3 (supl B): 3B-14B.
101. López-Sendón J, Swedberg K, MacMurray J, Tamargo J, Maggioni A, Dargy H, et al. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454-1470.
102. Delpón E, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Tamargo J. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 155-161.
103. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6 (Supl C): 10C-24C.
104. The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987; 316: 1429-1435.
105. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
106. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
107. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
108. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Mas-sie BM, et al. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-1318.

109. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-1581.
110. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.
111. AIRE Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821-828.
112. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. *Lancet* 2003; 361: 1843-1848.
113. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691.
114. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
115. Fox KM, European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. *Lancet* 2003;362:782-8.
116. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9
117. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Eohde RD. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
118. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D and the RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056-1064.
119. Pitt S, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
120. Cohn J, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-1675.
121. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al.; LIFE Study Group. *Lancet* 2002;359:995-1003.
122. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1414-1421.
123. Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. *Lancet* 2002; 360: 752-760.
124. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906.
125. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al.; the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-766.
126. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et al; CHARM Investigators and Committees. The CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767
127. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al; CHARM Investigators and Committees. The CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776.
128. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al.; CHARM Investigators and Committees. The CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-781.
129. Rocha R, Stier CT Jr. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 308-314.
130. Weber KT. *Curr Heart Fail Rep* 2004; 1: 51-56.
131. Struthers AD, MacDonald TM. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 663-670.
132. Núñez L, Caballero R, Gómez R, Vaquero M, Delpón E, Tamargo J. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6 (Supl B): 31B-47B.

133. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
134. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
135. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier. *N Engl J Med* 2004;351:543-551.
136. Tamargo J, Delpón E. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 16 (Suppl 5): S10-S18.
137. López-Sendón J, Swedberg K, MacMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-1362.
138. Tamargo J, Delpón E. En: *Farmacología Humana*. 4ª Ed. Eds. J. Flórez, J. Armijo, A. Mediavilla. Ed. Masson, S.A. Barcelona. 2003: 653-663.
139. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. *Circulation* 1986;73:503-510.
140. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler M, Gilbert EM, et al, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*1996; 334: 1349-355.
141. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349: 375-380.
142. MERIT-FH Study Group. *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
143. Koliass TJ, Colucci WS, Sugg J, Armstrong WF, on behalf of the REVERT Study Group. *JACC* 2006; 47 (Suppl A): 49A.
144. CIBIS-II Investigators and Committees. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
145. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. *JAMA* 2000; 283: 1295-1302.
146. The RESOLVD Investigators. *Circulation* 2000; 101: 378-384.
147. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
148. The Capricorn Investigators. *Lancet* 2001; 357: 385-1390.
149. Gheorghiadu M, Colucci WS, Swedberg K. *Circulation* 2003; 107: 1570-1575.
150. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, et al. *Eur Heart J* 2005; 26: 215-225.
151. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, Ciampi A, Klein M, Sussex B, et al. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:229-236.
152. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552.
153. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. *Hypertension* 2003; 42: 239-246.
154. Bertomeu V, Coca A, Egido J, Egocheaga MI, Gomis R, Leiva O, et al. *Ed Médicas SL*. Barcelona 2004: 1-66
155. Tamargo JL. *Hipertensión* 2000; 17: 93-107;
156. Bousquet P, Feldman J. *Drugs* 1999; 58: 799-812.
157. Swedberg K, Bristow MR, Cohn JN, Dargie H, Straub M, Wiltse C, et al. *Circulation* 2002; 105: 1797-1803.
158. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, et al; MOXCON Investigators. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 659-667.
159. Floras JS. *Circulation* 2002; 105: 1753-1755.
160. Sabbah HN, Stanley WC, Sharov VG, Mishima T, Tanimura M, Benedict CR, et al. *Circulation* 2000; 102: 1990-1995.
161. Masson S, Chimenti S, Salio M, Torri M, Limana F, Bernasconi R, et al. *Cardiovasc Drug Ther* 2001; 15: 131-138.
162. Chen HH, Burnett JC. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2: 198-205.

163. Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6 (Suppl F): 15F-26F.
164. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-831.
165. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130.
166. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, et al. *Circulation* 2005; 112: 1573-1579.
167. Cleland JG, Swedberg K. *Lancet* 1998; 351: 1657-1658.
168. Kentsch M, Otter W, Drummer C, Notges A, Gerzer R, Muller-Esch G. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 269-272.
169. McDowell G, Coutie W, Shaw C, Buchanan KD, Struthers AD, Nicholls DP. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 329-332.
170. Mills R, Le Jemtel T, Horton D, Liang C, Lang R, Silver MA, et al. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 155-162.
171. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al. *N Engl J Med* 2000; 343: 246-253.
172. Burger AJ, Elkayam U, Neibaur MT, Haught H, Ghali J, Horton DP, et al. *Am J Cardiol* 2001; 88: 35-39.
173. Publication Committee for the VMAC investigators. *JAMA* 2002; 287: 1531-1540.
174. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. *JAMA* 2005; 293: 1900-1905.
175. Yancy CW. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 209-216.
176. Kedzierski RM, Yanagisawa M. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 851-876.
177. Hurlimann D, Enseleit F, Noll G, Luscher TF, Ruschitzka F. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 85-92
178. Ertl G, Bauersachs J. *Drugs* 2004; 64: 1029-1040.
179. Stewart DJ, Cernacek P, Costello KB, Rouleau JL. *Circulation* 1992; 85: 510-517.
180. McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, Dargie HJ, Morton JJ. *Circulation* 1992; 85: 1374-1379.
181. Rich S. *Circulation* 2003; 108: 2184-2190.
182. Kiowski W, Sütsch G, Hunziker P, Muller P, Kim J, Oechslin E, et al. *Lancet* 1995; 346: 732-736.
183. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V. *N Engl J Med* 1998; 338: 784-790.
184. Sütsch G, Kiowski W, Yan XW, Hünziker P, Christen S, Strobel W, et al. *Circulation* 1998; 98: 2262-2268.
185. Cowburn PJ, Cleland JG. *Eur Heart J* 2001; 22: 1772-1784.
186. Teerlink JR. *Am J Cardiol* 2005; 96(6A): 59G-67G.
187. Lüscher TF, Enseleit F, Pacher R, Mitrovic V, Schulze MR, Willenbrock R, et al. *Circulation* 2002; 106: 2666-2672.
188. Anand I, McMurray J, Cohn JN, Konstam MA, Netter T, Quitzau K, et al. *Lancet* 2004; 364: 347-354.
189. Coletta AP, Cleland JG. *Eur J Heart Failure* 2001;3:747-750.
190. O'Connor CM, Gattis WA, Adams KF Jr, Hasselblad V, Chandler B, Frey A, et al. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1452-1457.

191. López-Sendón J. *Am J Med* 1991; 90 (Suppl B): 43-49
192. Condorelli M, Bonaduce A, Montemurro A, Mattioli G, Cappello C, Caponnetto S, et al. *T J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 (Suppl 8): S83-S92.
193. Rajfer SI, Rossen JD, Douglas FL, Goldberg LI, Karrison T. *Circulation* 1986; 73: 740-748.
194. Rolandi E, Marchetti G, Franceschini R, Cicchetti V, Gianrossi R, Cantoni V, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 29: 629-630.
195. Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, Cowley AJ, Ardia A, Block P, et al. *Lancet* 1997; 349: 971-977.
196. Corti R, Burnett J, Rouleau J, Ruschitzka F, Luscher TF. *Circulation*. 2001; 104:1856-1862.
197. d'Uscio L, Luscher T. *Curr Hypertens Rep*. 2001;3 (supl 2): S6-14.
198. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK, et al. *Lancet* 2000; 356: 615-620.
199. Packer M, Califf R, Konstam M, Krum H, McMurray J, Rouleau J, Swedberg K. *Circulation* 2002; 106: 920-926.
200. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-582.
201. Fedak PW, Verma S, Weisel RD, Li RK. *Cardiovasc Pathol* 2005; 14: 1-11.
202. Mann DL, Bristow MR. *Circulation*. 2005;111:2837-2849.
203. Jugdutt BI. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2003; 3: 1-30.
204. Creemers E, Cleutjens J, Smits J, Daemen MJ. *Circ Res* 2001; 89: 201-210.
205. Lindsay M, Lee R. *Drugs News Perspect* 2000; 13: 350-354.
206. Li YY, AM Feldman AM. *Drugs* 2001; 61: 1239-1252.
207. Rutschow S, Li J, Schultheiss HP, Pauschinger M. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 646-656.
208. Woessner JF. *J Clin Invest* 2001; 108: 799-800.
209. Kim HE, Dalal SS, Young E, Legato MJ, Weisfeldt ML, D'Armiento J. *J Clin Invest* 2000; 106: 857-866.
210. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, Rabkin E, Lindsey M, Rohde LE, et al. *J Clin Invest* 2000; 106: 55-62.
211. Rohde LE, Ducharme A, Arroyo LH, Aikawa M, Sukhova GH, López-Anaya A, et al. *Circulation* 1999; 99: 3063-3070.
212. King MK, Coker ML, Goldberg A, McElmurray JH, Gunasinghe HR, Mukherjee R, et al. *Circ Res* 2003; 92: 177-185.
213. Roten L, Nemoto S, Simsic J, Coker ML, Rao V, Baicu S, et al. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 109-120.
214. Greenberg B, Quinones M, Koipillai C, Limacher M, Schindler D, Benedict C, et al. *Circulation* 1995; 91: 2573-2581.
215. Sutton M, Pfeffer M, Plappert T, Rouleau J-L, Moyle L, Dagenais D, et al. *Circulation* 1994; 89: 68-75.
216. Hall S, Cigarroa C, Marcoux L, Risser C, Grayburn P, Aichhorn E. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1154-1161.
217. Doughty R, Whalley G, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. *J Am Coll Cardiol* 1998; 29: 1060-1066.
218. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, Minobe WA, Roden RL, Bristow MR. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Suppl A): A216.
219. Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RJ, et al. *N Engl J Med* 1996; 335: 1182-1189.
220. Baldi A, Abbate A, Bussani R, Patti G, Melfi R, Angelini A, et al. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 165-174.

221. Abbate A, Bussani R, Amin MS, Vetrovec GW, Baldi A. *Intern J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 1834-1840.
222. Garg S, Narula J, Chandrashekhar Y. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;38:73-79.
223. Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, Li P, Cheng W, Meggs LG, et al. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 859-870.
224. Van Empel VPM, Bertrand ATA, Hofstra L, Crijjins HJ, Doevendans PA, De Windt LJ. *Cardiovasc Res.* 2005;67:21-29.
225. Camors E, Monceau V, Charlemagne D. *Cardiovasc Res.* 2005;65:793-802.
226. Jiménez M, Díez J, Delgado J, Crespo M. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59 (Supl 1): 55-65.
227. Huss JM, Kelly DP. *J Clin Invest.* 2005; 115: 547-555.
228. Foo RS, Mani K, Kitsis RN. *J Clin Invest* 2005; 115: 565-571.
229. Latif N, Khan MA, Birks E, O'Farrell A, Westbrook J, Dunn MJ, et al. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1769-1777.
230. Takemura G, Fujiwara H. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 56-75.
231. Gill C, Mestril R, Samali A. *FASEB J* 2002; 16: 135-146.
232. Reeve JL, Duffy AM, O'Brien T, Samali A. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 609-622.
233. Nishigaki K, Minatoguchi S, Seishima M, Asano K, Noda T, Yasuda N, et al. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1214-1420.
234. Wencker D, Chandra M, Nguyen K, Miao W, Garantziotis S, Factor SM, et al. *J Clin Invest* 2003; 111: 1497-1504.
235. Jong P, Demers C, McKelvie RS, Liu PP. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 463-470.
236. Frigerio M, Roubina E. *Am J Cardiol* 2005; 96 (12A): 10L-18L.
237. Sabbah H, Sharov VG, Gupta G, Todor A, Singh V, Goldstein S. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1698-1705.
238. Goussev A, Sharov VG, Shimoyama H, Tanimura M, Lesch M, Goldstein S, et al. *Am J Physiol* 1998; 275: H626-631.
239. Rossig L, Haendeler J, Mallat Z, Hugel B, Freyssinet JM, Tedgui A, et al. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2081-2089; 214
240. Chandrashekhar Y, Sen S, Anway R, Shuros A, Anand I. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 295-301.
241. Nam YJ, Mani K, Ashton AW, Peng CF, Krishnamurthy B, Hayakawa Y, et al. *Mol Cell* 2004; 15: 901-912.
242. Gustafsson AB, Sayen MR, Williams SD, Crow MT, Gottlieb RA. *Circulation* 2002; 106: 735-739.
243. Donath S, Li P, Willenbockel C, Al-Saadi N, Gross V, Willnow T, et al. *Circulation* 2006; 113: 1203-1212.
244. Lee P, Sata M, Lefer D, Walsh K, Kitsis. *Am J Physiol* 2003; 284: H456-H463.
245. Morissette MR, Rosenzweig A. *Current Opinion Pharmacol* 2005; 5: 165-170.
246. Matsui T, Rosenzweig A. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38: 63-71.
247. Li Q, Li B, Wang X, Leri A, Jana KP, Liu Y, et al. *J Clin Invest* 1997; 100: 1991-1999.
248. Ince H, Petzsch M, Kleine HD, Schmidt H, Rehders T, Korber T, et al. *Circulation* 2005; 112: 3097-3106.
249. Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, Therous P, Hochman JS, Fillion TG, et al. *Circulation* 2003; 108: 1184-1190.
250. Ruetten H, Badorff C, Ihling C, Zeiher AM, Dimmeler S. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2063-2070.

251. Feldman, A, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, et al. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 537-544.
252. Torre-Amione G. *Am J Cardiol* 2005; 95 (Suppl): 3C-8C.
253. Sasayama S, Okada M, Matsumori A. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 267-269.
254. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, et al. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 964-971.
255. Damas J, Gullestad L, Aukrust P. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 271-277.
256. Mann DL. *Am J Cardiol* 2005; 95 (Suppl): 9C-16C.
257. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Koretsky AP, et al. *Circ Res* 1997; 81: 627-635.
258. Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R, et al. *Circulation* 1998; 97: 1375-1381.
259. Schrier R, Abraham W. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-585.
260. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-241.
261. Herrera EH, Herrera JL, Rodríguez H, Treviño A, Ibarra M, Torre G. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 61-66.
262. Murray DR, Prabhu SD, Chandrasekar B. *Circulation* 2000; 101: 2338-2341.
263. Von Haehling S, Jankowska EA, Anker SD. *Basic Res Cardiol* 2004; 99: 18-28.
264. Rauchhaus M, Koloczek V, Volk H, Kemp M, Niebauer J, Francis DP, et al. *Int J Cardiol* 2000; 76: 125-133.
265. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Parilti-Eiswirth S, Hays FA, Blosch C, et al. *Circulation* 1999; 99: 3224-3226.
266. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soran OZ, Feldman AM, et al. *Circulation* 2001; 103: 1044-1047.
267. Mann DL, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. *Circulation* 2004; 109: 1594-1602.
268. Chung ES, Packer M, Hung Lo K, Fasanade AA, Willerson JT. *Circulation* 2003; 107: 3133-3140.
269. Kadokami T, McTiernan CF, Kubota T, Frye CS, Bounoutas GS, Robbins PD, et al. *Am J Physiol* 2001; 280: H2281-H2291.
270. Luger A, Schmidt M, Luger N, Pauels HG, Domscke W. *Gastroenterology* 2001; 121: 1145-1157.
271. Klein B, Brailly H. *Immunol Today* 1995; 16: 216-220.
272. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Wisenbaugh T, Sareli P. *Lancet* 1998; 351: 1091-1093.
273. Skudicky D, Bergemann A, Sliwa K, Candy G, Sareli P. *Circulation* 2001; 103: 1083-1088.
274. Nolan Y, Monogue A, Vereker E, Bolton AE, Campbell VA, Lynch MA. *Neuroimmunomodulation* 2002; 10: 40-46.
275. Bolton AE. *Am J Cardiol* 2005; 95(Suppl): 24C-29C.
276. Clappers N, Verheught FW. *Eur Heart J* 2006; 27: 2896-2899.
277. Gullestad L, Aukrust P, Ueland T, Espevik T, Yee G, Vagelos R, et al. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2061-2067.
278. Gurlek A, Kilickap M, Dincer I, Dandachi R, Tutkak H, Oral D. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 279-282.
279. Tsutamoto T, Wada A, Matsumoto T, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, et al. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2086-2092.

280. Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, Freeman GL. *Circulation* 2000; 101: 2103-2109.
281. Pauschinger M, Rutschow S, Chandrasekharan K, Westermann D, Weitz A, Schwimmbeck PL, et al. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 444-452.
282. Tschope C, Westermann D, Steendijk P, Noutsias M, Rutschow S, Weitz A, et al. *Eur J Pharmacol* 2004; 491: 173-179.
283. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
284. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K; African-American Heart Failure Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2049-2057.
285. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. *Rev Esp Cardiol* 2002; 2 (Supl A): 3A-18A.
286. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, et al. *Circulation* 1997; 96: 856-863.
287. Packer M, O'Connor C, Ghali J, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114.
288. Levine TB. *Clin Cardiol* 1997; 20: 320-326.
289. Hörl WH, Ertl G. *Eur J Clin Invest* 2005; 35 (Suppl 3): 20-25.
290. Sandgren PE, Murray AM, Herzog CA, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ, et al. *J Card Fail* 2005; 11: 99-105.
291. Tang Y-D, Katz SD. *Circulation* 2006;113: 2454-2461.
292. Berry C, Norrie J, Hogg K, Brett M, Stevenson K, McMurray JJ. *Am Heart J* 2006; 151: 1313-1321.
293. Jelkman W. *Intern Med* 2004; 43: 649-659.
294. Cai Z, Semenza GL. *Circulation* 2004; 109: 2050-2053.
295. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. *Circulation* 2004; 110: 149-154.
296. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Kerem G, Sheps D, Leibovitch E, et al. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737-1744.
297. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 681-686.
298. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. *Circulation* 2003; 107: 294-299.
299. Coletta AP, Tin L, Loh PH, Clark AL, Cleland JG. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8: 547-549.
300. Cleland JG, Coletta AP, Clark AL, Velavan P, Ingle L. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 937-939.
301. Cleland JG, Sullivan J, Ball S, Horowitz J, Agoram B Rosser D, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 155-161.
302. Besarab A, Bolton W, Browne J, Egrie J, Nissenson A, Okamoto DM, et al. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-590.
303. Mann JF. *Nephrol Dial transplant* 1995; 10 (Suppl 2): 80-84.
304. Vaziri ND. *Am Kidney Dis* 1999; 33: 821-828.
305. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1775-1780.
306. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, et al. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1225-1227.
307. Day SM, Duquaine D, Mundada LV, Menon RG, Khan BV, Rajagopalan S, et al. *Circulation* 2003; 107: 2601-2606.
308. Sacca L, Cittadini A, Fazio S. *Endocr Rev* 1994; 15: 555-573.

309. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. *Circulation* 1997; 96: 526-534.
310. Marleau S, Mulumba M, Lamontagne D, Ong H. *Cardiovasc Res* 2006; 69: 26-35.
311. Adamopoulos S, Parissis JT, Paraskevaidis I, Karatzas D, Livanis E, Georgiadis M, et al. *Eur Heart J* 2003; 24: 2186-2196.
312. Lecorvosier P, Hittinger L, Chanson P, Montagne O, Macquin-Mavier I, Maisson P. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 180-185.
313. Cicoira M, Kalra PR, Anker SD. *J Card Fail* 2003; 9: 219-226.
314. Nagaya N, Kangawa K. *Drugs* 2006; 66: 439-448.
315. Bristow M. *Lancet* 2000; 356: 1621-1622.
316. Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. *Clin Sci (Colch)* 2000; 99: 27-35.
317. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. *Circulation* 2002; 106: 3073-3078.
318. Hare JM, Stamler JS. *J Clin Invest* 2005; 115: 509-517.
319. Maack C, Kartes T, Kilter H, Schafers HJ, Nickenig G, Bohm M, Laufs U. *Circulation* 2003; 108: 1567-1574.
320. Hajjar R, Leopold J. *Circulation Research* 2006; 98: 169-171.
321. Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, Suematsu N, Hayashidani S, Ichikawa K, et al. *Circ Res* 2000; 86: 152-157.
322. Berry CE, Hare JM. *J Physiol* 2004; 555: 589-606.
323. Cappola T, Kass DA, Nelson G, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi Z, et al. *Circulation* 2001; 104: 2407-2411.
324. Stull LB, Leppo MK, Szweda L, Gao WD, Marban E. *Circ Res* 2004; 95: 1005-1011.
325. Gavin AD, Struthers AD. *Heart* 2005; 91: 749-753.
326. Freudenberger RS, Schwarz RP Jr, Brown J, Moore A, Mann D, Givertz MM, et al. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 1509-1516.
327. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, et al. *Circulation* 2002; 105: 2619-2624.
328. Liao JK, Laufs U. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 89-118.
329. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. *Pharmacol Ther* (en prensa)
330. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Delpón E. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6 (Supl A): 3A-20A.
331. Bauersachs J, Bouloumie A, Fraccarollo D, Hu K, Busse R, Ertl G. *Circulation* 1999; 100: 292-298.
332. Scherrer-Crosbie M, Ullrich R, Bloch KD, Nakajima H, Nasseri B, Aretz HT, et al. *Circulation* 2001; 104: 1286-1291.
333. Jones SP, Hoffmeyer MR, Sharp BR, Ho YS, Lefer DJ. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H277-H282.
334. Li J, Gall NP, Grieve DJ, Chen M, Shah AM. *Hypertension* 2002; 40: 477-484.
335. Mallat Z, Philip I, Lebreton M, Chatel D, Maclouf J, Tedgui A. *Circulation* 1998; 97: 1536-1539
336. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. *Circulation* 2005; 111: 310-314.
337. Saraiva RM, Minhas KM, Raju SV, Barouch LA, Pitz E, Schuleri KH, et al. *Circulation* 2005; 112: 3415-3422.
338. Cotter G, Kaluski E, Milo O, Blatt A, Salah A, Hendler A, et al. *Eur Heart J* 2003; 24: 1287-1295.

339. Dzavik V, Sleeper LA, Picard MH, Sanborn TA, Lowe AM, Gin K, et al. *Am Heart J* 2005;149:1128-1134.
340. Bonetti PO, Wilson SH, Rodríguez-Porcel M, Holmes DR Jr; Lerman LO, Lerman A. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 546-554.
341. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. *J Card Fail* 1997; 3: 249–254.
342. Folkeringa RJ, Van Kraaij DJ, Tieleman RG, Nieman FH, Pinto YM, Crijns HJ. *J Card Fail* 2006; 12: 134-138.
343. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. *Am J Cardiol.* 2004;93:1124–1129.
344. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. *J Card Fail* 2002;8:216-224.
345. Horwich TB, McLellan WR, Fonarow GC. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 642-648.
346. Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. *Circulation* 2006; 113: 1086-1092.
347. Sola S, Mir MQ, Rajagopalan S, Helmy T, Tandon N, Khan BV. *J Card Fail* 2005; 11: 607-612.
348. Ray JG, Gong Y, Sykora K, Tu JV. *Arch Intern Med* 2005; 165: 62-67.
349. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. *Circulation* 2005; 112: 357-363.
350. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, Ray KK, Sabatine MS, Jarolim P, et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2326-2331.
351. Gómez R, Núñez L, Vaquero M, Caballero R, Delpón E, Tamargo J. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6 (Supl D): 3D-19D.
352. Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Marfisi R, et al; GISSI-Prevenzione Investigators. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 904-909.
353. Kjekshus J, Gullestad L. *Eur Heart J* 1999; 1 (Suppl H): H64-H69.
354. Borer J. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med* 2004; 1: 103-109.
355. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1989;321:406–412.
356. Steinbeck G, Andresen D, Bach P, Haberl R, Oeff M, Hoffmann E, et al. *N Engl J Med* 1992; 327: 987-992.
357. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424.
358. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, et al. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
359. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K, et al. *N Engl J Med* 1999;341:857–865.
360. Semigran MJ. *Circulation* 2005; 112: 2589-2591.
361. Borlaug B, Melenovsky V, Marhin T, Fitzgerald P, Kass A. *Circulation* 2005; 112: 2642-2649.
362. Patel MD, Katz SD. *Am J Cardiol.* 2005; 96(12B): 47M-51M.
363. Houser SR, Piacentino III V, Weisser J. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 1595-1607.
364. Del Monte F, Hajjar RJ. *J Physiol* 2003; 546: 49-61.
365. Hoshijima M, Knoll R, Pashmforoush M, Chien KR. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(9 Suppl): A15-A23.
366. Feldman DS, Carnes CA, Abraham WT, Bristow MR. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 475-483.
367. Delpón E, Tamargo J. En referencia 22. Pag 477-484.
368. Brittsan AG, Kranias EG. *J Mol Cell Cardiol.*2000; 32: 2131-2139.
369. Del Monte F, Harding S, Dec W, et al. *Circulation* 2002; 105: 904-907.
370. Hajjar RJ, Del Monte F, Matsui T, Rosenzweig A. *Circ Res* 2000; 86: 616-621.

371. Davia K, Bernobich E, Ranu HK, del Monte F, Terracciano CM, MacLeod KT, et al. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1005-1015.
372. Baartscheer A. *Cardiovasc Res* 2001; 49: 249-252.
373. Hoshijima M, Ikeda Y, Iwanaga Y, Minamisawa S, Date MO, Gu Y, et al. *Nat Med* 2002; 8: 864-871.
374. Hashida H, Hamada M, Hiwada K. *Clin Sci* 1999; 96: 387-395G.
375. Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, Lohse MJ. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7059-7064.
376. Rockman HA, Chien KR, Choi DJ, Iaccarino G, Hunter JJ, Ross J Jr, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7000-7005.
377. Engelhardt S, Hein L, Wiesmann F, Lohse MJ. *P Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7059-7064.
378. Gao MH, Lai NC, Roth DM, Zhou J, Zhu J, Anzai T, et al. *Circulation* 1999; 99: 1618-1622
379. Liggett SB, Tepe NM, Lorenz JN, Canning AM, Jantz TD, Mitarai S, et al. *Circulation* 2000; 101: 1707-1714.
380. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-1574.
381. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 317-327.
382. McMurray J, Swedberg K, Hogg K. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 317-327.
383. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. *Circulation* 2006; 114: 397-403.
384. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1576-1583.
385. Cleland JG, Temdera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J on behalf of PEP-CHF investigators. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-2345.
386. Riter HG, Redfield MM, Burnett JC, Chen HH. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2334-2335.
387. Schirger JA, Chen H, Jougasaki M, Lisy O, Boerrigter G, Cataliotti A, et al. *Circulation* 2004; 109: 249-254.
388. Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS, et al. *Eur Heart J* 2006; 27: 178-186
389. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659-1616
390. Bell JI. *Nat Med* 1999; 5: 477-478.
391. Duyk G. *Science* 2003; 302:603-605
392. Vantrimpont P, Rouleau JL, Ciampi A, Harel F, de Champlain J, Bichet D, et al. *Eur Heart J* 1998; 19: 1552-1563.
393. Latini Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, et al; For the Val-HeFT Investigators. *Eur Heart J* 2004; 25: 292-299
394. Roig E, Pérez-Villa F, Morales M, Jiménez W, Orus J, Heras M, et al. *Eur Heart J* 2000; 21: 53-57.
395. Fonarow GC, Yancy CW, Heywood JT; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1469-1477.
396. Lenzen MJ, Boersma E, Reimer WJ, Balk AH, Komajda M, Swedberg K, et al. *Eur Heart J* 2005; 26: 2706-2713.
397. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E, et al. *Eur Heart J* 2005; 26: 1653-1659.
398. Mialet Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, Hahn HS, Wagoner LE, Schwartz A, et al. *Nat Med* 2003; 9: 1300-1305.

399. Wagoner LE, Craft LL, Zengel P, McGuire N, Rathz DA, Dorn GW 2nd, et al. *Am Heart J* 2002; 144: 840-846.
400. Terra SG, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, Schofield RS, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 127-137.
401. Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, et al. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 227-234.
402. Kaye DM, Smirk B, Williams C, Jennings G, Esler M, Holst D. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 379-382.
403. De Groote P, Helbecque N, Lamblin N, Hermant X, Mc Fadden E, Foucher-Hossein C, et al. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 137-142.
404. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, Weber SA, Greene SM, Hodne D, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 11288-11293.
405. McNamara DM, Holubkov R, Janosko K, Palmer A, Wang JJ, MacGowan GA, et al. *Circulation* 2001; 103: 1644-1648.
406. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, et al. *Circulation* 2001; 103: 2254-2259.
407. McNamara DM, Holubkov R, Postava L, Janosko K, MacGowan GA, Mathier M, et al. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2019-2026.
408. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, Kardia SL, Liggett SB. *N Engl J Med* 2002; 347: 1135-1142.