

Nuevos fármacos en insuficiencia cardíaca

Gustavo Lopera, Agustín Castellanos y Eduardo de Marchena

Division of Cardiology. University of Miami School of Medicine. EE.UU.

La insuficiencia cardíaca es un problema de salud pública importante que ha tenido un incremento significativo en incidencia y prevalencia en las dos últimas décadas.

A pesar de la mejora de la terapia médica actual, la insuficiencia cardíaca está asociada a una morbilidad y mortalidad significativas. Esto ha motivado la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, basadas en un mejor entendimiento de los procesos fisiopatológicos que conducen a insuficiencia cardíaca.

En esta revisión se resume el papel potencial de los nuevos agentes farmacológicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Estos nuevos agentes pueden clasificarse de acuerdo con su papel en la modulación de las más importantes anomalías fisiopatológicas que caracterizan la insuficiencia cardíaca, que incluyen: anomalías celulares y de la matriz extracelular, disfunción endotelial y activación neurohormonal e inmunológica.

Palabras clave: *Insuficiencia cardíaca. Nuevas terapias. Fisiopatología.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 624-634)

New Pharmacological Agents in Heart Failure

Heart failure is a common and growing public health problem, with increasing incidence and prevalence over the last 2 decades.

Despite improvements in its current management, heart failure is still associated with significant morbidity and mortality. This has motivated the search for newer therapeutic modalities, which are based on a better understanding on the pathophysiologic events that lead to heart failure.

This review summarizes the potential role of new pharmacological agents in the treatment of heart failure. These potential new agents can be classified according to their role in the modulation of the main pathophysiologic abnormalities that characterize heart failure, that include: cellular-extracellular abnormalities, endothelial dysfunction, neurohormonal and immunologic activation.

Key words: *Heart failure. New pharmacological agents. Pathophysiology.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 624-634)

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es un importante y creciente problema de salud pública que afecta a 4,6 millones de individuos en los EE.UU. Anualmente se diagnostican entre 400 y 700.000 casos, y se estima que 20 millones más pueden tener anomalías asintomáticas de la función cardíaca. Desde 1979 a 1997 se ha observado un incremento en la incidencia y prevalencia de insuficiencia cardíaca, con un incremento del 127,8 y del 257% en las muertes y hospitalizaciones debidas a insuficiencia cardíaca, respectivamente¹⁻³.

La insuficiencia cardíaca es una compleja entidad que se origina como resultado de la combinación de factores genéticos, fisiopatológicos y/o ambientales que producen cambios significativos en los componen-

tes moleculares, celulares y extracelulares. La respuesta fisiológica a estos cambios conduce a una activación de mediadores neurohormonales e inmunológicos en un intento del organismo para restablecer su homeostasis. Sin embargo, la activación crónica de estos mediadores lleva a un deterioro del daño inicial y, en consecuencia, al remodelamiento cardíaco⁴⁻⁶.

Un modelo terapéutico basado en la inhibición neurohormonal con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y bloqueadores beta ha demostrado una disminución en la mortalidad relacionada con insuficiencia cardíaca (tabla 1)⁷⁻¹⁶. Sin embargo, a pesar de los avances en la terapia médica actual, la insuficiencia cardíaca está asociada con una morbilidad y mortalidad significativas^{2,3}, lo que ha motivado la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas. Estos nuevos agentes pueden clasificarse de acuerdo con su papel en la modulación de las más importantes anomalías fisiopatológicas que caracterizan la insuficiencia cardíaca, que incluyen: activación neurohormonal e inmunológica, anomalías celulares y de la matriz extracelular y disfunción endotelial.

Correspondencia: Dr. G. Lopera.
Division of Cardiology (D-62).
University of Miami School of Medicine.
P.O. Box 016960. Miami Florida 33101. EE.UU.
Correo electrónico: Loperag@aol.com.

ABREVIATURAS

ADM: adrenomedulina.
 AII: angiotensina II.
 BRA: bloqueadores del receptor de la angiotensina.
 bAR: receptor betaadrenérgico.
 bARK1: cinasa 1 del receptor adrenérgico.
 ECA: enzima conversiva de la angiotensina.
 ECE: enzima conversiva de la endotelina.
 ET: endotelina.
 EPN: endopeptidasas neutras.
 FE: fracción de eyección.
 FENA: fracción excretada de sodio.
 FNT: factor de necrosis tumoral.
 INOS: sintetasa inducible de ON.
 IM: infarto de miocardio.
 MPM: metaloproteinasas de la matriz.
 NYHA: New York Heart Association.
 ON: óxido nítrico.
 PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno 1.
 PN: péptidos natriuréticos.
 RA: receptor de angiotensina II.
 SERCA2a: aTPasa del retículo Ca²⁺ sarcoplásmico.
 t-PA: activador de plasminógeno.

ACTIVACIÓN NEUROHORMONAL

La activación crónica del sistema nervioso simpático del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la arginina-vasopresina es responsable de la mayoría de las anomalías fisiológicas y clínicas que caracterizan a la insuficiencia cardíaca como vasoconstricción

excesiva, retención de sal y fluidos, incremento en la poscarga, arritmias, remodelación del ventrículo y deterioro progresivo de la función miocárdica. Paralelamente, los pacientes con insuficiencia cardíaca demuestran una activación de las respuestas hormonales contrarregulatorias benéficas, como los péptidos natriuréticos y la adrenomedulina, que tienen propiedades inotrópicas, vasodilatadoras y natriuréticas^{4,6,17}.

Antagonistas de aldosterona

La aldosterona promueve la activación del sistema simpático, la inhibición del parasimpático, y la fibrosis miocárdica y vascular. Dadas estas propiedades fisiopatológicas, y el hecho de que los inhibidores de la ECA inhiben parcialmente la producción de aldosterona, existe hoy día un interés significativo en el uso de los antagonistas de la aldosterona en la insuficiencia cardíaca.

En el estudio RALES¹⁸, que incluía a 1.663 pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional de la NYHA III-IV, fracción de eyección (FE) < 35% y terapia estándar para insuficiencia cardíaca, la administración de espironolactona se asoció con una disminución significativa en la mortalidad debida a muerte súbita cardíaca e insuficiencia cardíaca progresiva (reducción del 35% del riesgo de muerte; $p < 0,001$), y con una disminución significativa en las hospitalizaciones (reducción del 35% del riesgo de hospitalización; $p < 0,001$). El estudio Ephesus evalúa los efectos de la eplerenona en pacientes con miocardiopatía isquémica. La eplerenona es un inhibidor selectivo del receptor de aldosterona y no ejerce efectos significativos en los receptores androgénicos o de progesterona y, por tanto, podría tener menos efectos secundarios que la espironolactona.

TABLA 1. Efectos de los inhibidores de la ECA y β -bloqueadores en la supervivencia del fallo cardíaco

Estudio	Población	Hallazgos
VHeFTII ¹⁰ (enalapril frente a hidralacina + isosorbida)	804 pacientes con insuficiencia cardíaca	Reducción del 28% en el riesgo de mortalidad con enalapril frente a hidralacina + isosorbida ($p = 0,016$)
Consensus ¹¹ (enalapril frente a placebo)	253 pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA IV)	La mortalidad general fue reducida en un 31% en el grupo enalapril ($p = 0,001$)
SOLD ¹² (enalapril frente a placebo)	2.569 pacientes con insuficiencia cardíaca y FE < 35%	Reducción del 16% en el riesgo de mortalidad con enalapril (IC del 95%, 0,74-0,95; $p < 0,0036$)
SAVE ¹³ (captopril frente a placebo)	2.231 pacientes IM con FE < 40%	Reducción del 19% en el riesgo de mortalidad con captopril (IC del 95%, 0,68-0,97; $p = 0,019$)
US Carvedilol ¹⁴ (carvedilol frente a placebo)	1.194 pacientes con insuficiencia cardíaca y FE < 35%	Reducción del 65% en el riesgo de mortalidad con carvedilol (IC del 95%, 0,39-0,8; $p < 0,001$)
MERIT-HF ¹⁵ (metoprolol XL frente a placebo)	3.391 pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA II-IV y FE < 40%	Reducción del 34% en el riesgo de mortalidad con metoprolol XL (IC del 95%, 0,53-0,81; $p < 0,0009$)
CIBIS-II ¹⁶ (bisoprolol frente a placebo)	2.647 pacientes con insuficiencia cardíaca NYHA III-IV y FE < 35%	Reducción del 34% en el riesgo de mortalidad con bisoprolol (IC del 95%, 0,54-0,81; $p < 0,0001$)

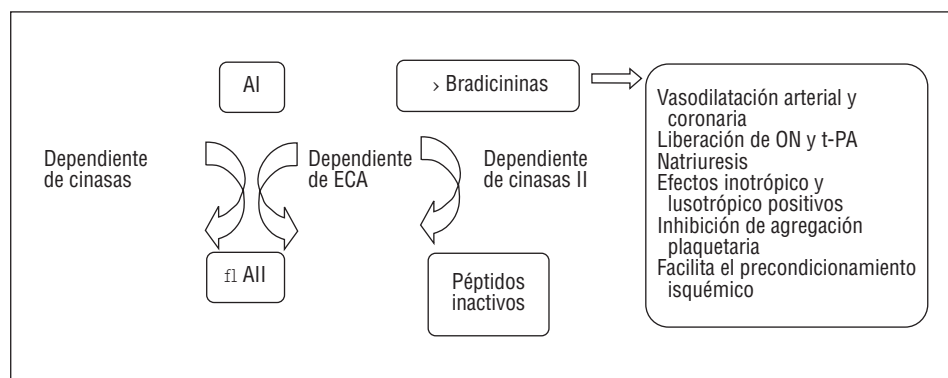


Fig. 1. Los inhibidores de la ECA hacen descender los valores de AII e incrementan los de bradicininas, al inhibir la ECA y la cinasa II. La terapia crónica con inhibidores de la ECA no produce una supresión sostenida de la inhibición de AII, debido a la existencia de rutas metabólicas alternativas, como el sistema de cinasas. AI-AII: angiotensinas I y II, respectivamente.

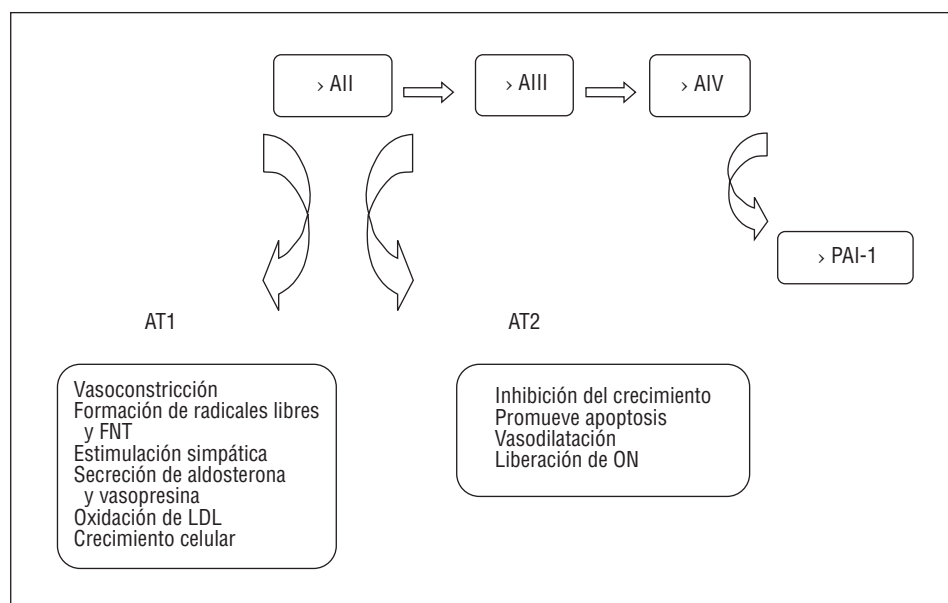


Fig. 2. Los BRA bloquean los efectos de AII sobre los receptores RA 1, lo que produce un incremento en los valores de AII, incrementando los efectos de AII sobre los otros receptores de AII y los valores de los metabolitos de AII. AII, AIII, AIV: angiotensinas II, III y IV, respectivamente; RA 1 y RA 2: receptor de AII tipos 1 y 2, respectivamente; PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno 1.

Inhibidores de la ECA y bloqueadores del receptor de angiotensina

Los bloqueadores del receptor de la angiotensina (BRA) comparten cierta similitud con los inhibidores de la ECA, y parecen tener efectos beneficiosos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, y debido a sus diferentes mecanismos de acción, existen importantes diferencias entre estos dos grupos de fármacos (figs. 1 y 2):

1. Los BRA bloquean el receptor de la angiotensina II (RA) tipo 1, inhibiendo los efectos de la angiotensina II (AII) sobre los RA-1 que incluyen: vasoconstricción, estimulación simpática, estimulación de la secreción de aldosterona, vasopresina, factor de necrosis tumoral (FNT) y radicales libres, así como estimulación del crecimiento celular y de la matriz extracelular. Pero también promueven un incremento en las concentraciones de angiotensina II (AII), lo que produce una sobrestimulación de los RA tipos 2, 3 y 4. La

estimulación de RA-2 produce vasodilatación e inhibición del crecimiento celular y promueve la apoptosis. Los beneficios y efectos secundarios de la sobrestimulación de los RA tipos 2, 3 y 4 no están completamente dilucidados¹⁹⁻²⁵. Además, los BRA producen un incremento en las concentraciones de la angiotensina III y IV, con implicaciones fisiológicas que no están aclaradas en su totalidad.

2. Los BRA y los inhibidores de la ECA tienen diferentes efectos en el sistema fibrinolítico. Los BRA producen un incremento en los valores de angiotensina IV que conduce a un aumento en las concentraciones del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) y a una disminución del activador de plasminógeno (t-PA), lo que podría tener efectos antifibrinolíticos. Por su parte, los inhibidores de la ECA producen un descenso de PAI-1 y un incremento de t-PA, promoviendo un efecto profibrinolítico^{19,26}.

3. En estudios clínicos multicéntricos, los inhibidores de la ECA han reducido la recurrencia del infarto de miocardio (IM). En los estudios SAVE y SOLVD se

observó una disminución en la recurrencia de IM entre los pacientes asignados a recibir inhibidores de la ECA^{11,12}. Recientemente, en el estudio HOPE se observó una disminución significativa en las tasas de muerte cardiovascular, accidentes cardiovasculares e IM en el grupo asignado a ramipril frente a placebo (14 frente a 17,8%; $p < 0,001$)²⁷. Aunque no están completamente dilucidados, los mecanismos de los efectos antiisquémicos y antiateroscleróticos de los inhibidores de la ECA pueden ser mediados por el incremento en bradicininas, que producen una mayor liberación de t-PA de los tejidos vasculares, inhibición de la agregación plaquetaria mediada por trombina y un incremento en la producción de óxido nítrico (ON) y, por tanto, mejoran la disfunción endotelial. Sin embargo, algunos de estos efectos antiateroscleróticos se encuentran mediados por la inhibición de los efectos de AII en RA tipo 1, ya que la estimulación de estos receptores favorece la captación de LDL oxidado por el tejido vascular y estimula la liberación de radicales libres que facilitan la oxidación de LDL y la degradación de ON. Por esta razón los BRA podrían compartir algunas de las propiedades antiaterogénicas de los inhibidores de la ECA, ya que producen una inhibición más completa del RA tipo 1^{19,28-34}.

Varios estudios clínicos han comparado los efectos de los inhibidores de la ECA y los BRA, con los siguientes resultados: en el estudio ELITE³⁵ se asignaron 722 pacientes mayores de 65 años con insuficiencia cardíaca de clase funcional de la NYHA II-IV y FE < 40% a terapia con losartán o captopril. Se observó una reducción significativa en la mortalidad en los pacientes asignados a losartán (4,8% losartán frente a 8,7% captopril; $p < 0,035$). Sin embargo, este estudio carecía del poder estadístico necesario para predecir diferencias significativas en la mortalidad entre los dos grupos. En el estudio RESOLVD³⁶ se asignaron 768 pacientes con insuficiencia cardíaca de clase funcional de la NYHA II-IV y FE < 40% a candesartán, enalapril, o a la combinación de ambos. No se observaron cambios en la calidad de vida, la FE, la clase funcional o en los valores neurohormonales entre los tres grupos. Sin embargo, los volúmenes diastólicos y sistólicos finales fueron más bajos en el grupo asignado a terapia combinada, sugiriendo un efecto sinérgico en la regulación de la remodelación ventricular. En el estudio ELITE II³⁷, 3.152 pacientes con clase funcional de la NYHA II-IV y FE < 40% fueron asignados a captopril o losartán. Al final del período de observación no hubo diferencias significativas en las tasas de mortalidad general entre los dos grupos.

Las diferencias farmacológicas entre inhibidores de la ECA y los BRA podrían tener efectos sinérgicos beneficiosos en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca. Por un lado, los BRA ejercen un bloqueo más completo del RA tipo 1 y, por ende, producen una supresión más completa de la actividad

simpática y de la secreción de aldosterona y vasopresina. Por otro lado, el uso crónico de inhibidores de la ECA no produce una inhibición sostenida de la producción de AII y aldosterona^{19,20,28,38}. El estudio Val-HeFT evaluó los efectos a largo plazo de la combinación de inhibidores de la ECA y BRA en 5.010 pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional II-III de la NYHA. En este estudio se demostró que la adición de valsartán a la terapia tradicional de la insuficiencia cardíaca no afectó a la mortalidad general, pero se asoció con una disminución del 13,3% en la reducción del riesgo combinado de mortalidad y morbilidad, especialmente en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, sólo un 35% de los pacientes fueron tratados con bloqueadores beta, que deben ser fármacos de primera elección en la insuficiencia cardíaca. Es probable que los estudios CHARM y VALIANT³⁹ ofrezcan respuestas más definitivas sobre el papel de los BRA en la insuficiencia cardíaca.

Basados en estudios y en la amplia experiencia existente con los inhibidores de la ECA, éstos continúan siendo los agentes de elección en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, aunque los BRA podrían considerarse como una terapia aceptable para aquellos pacientes que presenten intolerancia a los inhibidores de la ECA.

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos (PN) tienen propiedades natriuréticas, diuréticas y vasodilatadoras, que pueden ser beneficiosas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Varios estudios han evaluado los efectos hemodinámicos de los PN en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada. La infusión durante 1-2 h del PN auricular (Anateride) en 35 pacientes con insuficiencia cardíaca produjo una disminución significativa de las presiones de llenado ventriculares y un incremento significativo del índice cardíaco, fracción excretada de sodio (FENA) y volumen urinario. Igualmente, la infusión durante 24 h del b-PN (Nesiritide) en 103 pacientes con insuficiencia cardíaca y FE < 35% produjo una rápida y sostenida disminución en las presiones de llenado ventriculares, asociada con un incremento en el índice cardíaco. El efecto secundario más frecuente en ambos estudios fue la hipotensión dependiente de la dosis^{40,41}.

La adrenomedulina (ADM) es un PN con efectos inotrópicos positivos, con mecanismos independientes de AMPc. La ADM estimula la liberación de calcio desde los depósitos intracelulares de calcio y la activación de proteincinasa C, y activa el influjo de calcio a través de canales de calcio tipo L¹⁷. En un estudio clínico, la infusión intravenosa de ADM en pacientes con insuficiencia cardíaca produjo un incremento signifi-

cativo en la insuficiencia cardíaca, en el volumen urinario y en la FENA, y una disminución significativa de las presiones de llenado ventriculares y de las concentraciones plasmáticas de aldosterona⁴².

Los efectos hemodinámicos de estos agentes podrían tener un efecto favorable en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos multicéntricos para evaluar la eficacia y los beneficios a largo plazo.

Inhibidores de las vasopeptidasas

Los inhibidores de endopeptidasas neutras (EPN) bloquean el metabolismo de los PN, lo que produce un incremento en las concentraciones plasmáticas de los PN. Los inhibidores de las vasopeptidasas inhiben la ECA y la EPN. En un modelo animal de insuficiencia cardíaca, la administración del inhibidor de vasopeptidasa con omapatrilat fue más efectiva que la inhibición de la ECA con captopril para prevenir la remodelación ventricular y la reducción de la mortalidad⁴³.

En el estudio Impress⁴⁴, entre los pacientes con insuficiencia cardíaca asignados a omapatrilat hubo una reducción significativa en el riesgo combinado de hospitalización, muerte o discontinuación del medicamento por el empeoramiento en la insuficiencia cardíaca, comparado con lisinopril (RR: 0,52; $p < 0,04$). Igualmente, en el Programa de Insuficiencia Cardíaca Omapatrilat⁴⁵, entre 1.242 pacientes con insuficiencia cardíaca tratados durante 52 semanas, omapatrilat fue superior a lisinopril en la reducción de la mortalidad y de la progresión de la insuficiencia cardíaca (RR: 0,72; IC del 95%: 0,53-0,97). El estudio Overture comparara los efectos de omapatrilat frente a enalapril en la supervivencia de 4.420 pacientes con insuficiencia cardíaca.

ANORMALIDADES CELULARES Y EXTRACELULARES

Metaloproteinasas de la matriz

Existe una íntima relación entre la matriz de colágeno y los miocitos cardíacos. El colágeno miocárdico asegura la integridad de los miocitos aledaños. Los cambios adversos en la matriz contribuyen a la disfunción de la contractilidad y al remodelamiento ventricular en la insuficiencia cardíaca. Recientemente se ha demostrado un incremento en la activación de las metaloproteinasas de la matriz (MPM) y un descenso en los inhibidores tisulares de MPM en la insuficiencia cardíaca⁴⁶⁻⁴⁹.

En un modelo animal de insuficiencia cardíaca, el grado de dilatación y la tensión ventriculares quedaron significativamente atenuados con el uso del inhibidor de MPM, PD166793⁵⁰. En un estudio similar, la inhibición de MPM tuvo efectos sinérgicos cuando se co-

administró con inhibidores de la ECA⁵¹. Se requieren estudios clínicos prospectivos para determinar el papel de estos agentes en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Terapia inotrópica

Aunque la terapia inotrópica mejora la contractilidad ventricular, se ha asociado el uso durante largos períodos de tiempo de agonistas adrenérgicos e inhibidores de fosfodiesterasas con un incremento en la mortalidad^{52,53}. Por esta razón, la terapia inotrópica tiene un papel limitado en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, a pesar de una adecuada terapia para la insuficiencia cardíaca, cerca de 50.000-200.000 pacientes presentan una importante limitación funcional debido a la persistencia de los síntomas en reposo⁵². Una posible explicación para este incremento en la mortalidad con agentes inotrópicos está relacionada con los incrementos en las concentraciones de AMPc, lo que causa una fosforilación no selectiva de una variedad de proteínas y enzimas. La fosforilación de ciertas proteínas puede ser responsable de algunos de los efectos secundarios, como las arritmias ventriculares. Se ha postulado que la fosforilación selectiva de proteínas y enzimas involucradas en la contractilidad cardíaca con fármacos o terapia genética podría resultar en una adecuada terapia inotrópica sin los efectos secundarios observados con los agentes actualmente disponibles. Los agentes inotrópicos selectivos podrían tener un impacto significativo en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, sin efectos negativos en la mortalidad^{53,54}.

Agentes sensibilizadores al calcio

El levosimendan es un nuevo sensibilizador al calcio que interactúa con la troponina C, facilitando la activación de proteínas contráctiles. La unión con la troponina C es mayor en altas concentraciones intracelulares de calcio (sístole) que en bajas concentraciones de calcio (diástole), produciendo un incremento en la contractilidad sin afectar de manera adversa a la relajación ventricular. El levosimendan carece de propiedades electrofisiológicas significativas, ya que no afecta a los valores de AMPc y calcio libre intracelular y, por tanto, tiene un riesgo arritmogénico bajo. El levosimendan también es un vasodilatador que actúa preferentemente en el sistema venoso, a través de una activación de canales de potasio dependientes de ATP. Sin embargo, las dosis altas de levosimendan también causan inhibición de fosfodiesterasas⁵⁵.

El estudio Lido⁵⁶ fue un estudio multicéntrico doble ciego que evaluó los efectos hemodinámicos de levosimendan frente a dobutamina en 203 pacientes con FE < 35% y síntomas de insuficiencia cardíaca a

pesar de una terapia médica adecuada. En este estudio se observó una mejoría hemodinámica en una proporción más alta de pacientes tratados con levosimendan frente a dobutamina ($p = 0,028$). El grupo de pacientes tratados con levosimendan tuvo una menor tasa de mortalidad y hospitalización durante los 30 días iniciales de seguimiento ($p = 0,039$). En un análisis de 4 estudios que compararon levosimendan, dobutamina y placebo en 1.004 pacientes con insuficiencia cardíaca⁵⁷ se observó que los pacientes asignados a levosimendan tuvieron una mortalidad menor frente a placebo (8,1 frente a 12,4%; $p < 0,05$) y dobutamina (8,1 frente a 13,3%; $p < 0,05$). El levosimendan oral también podría utilizarse de manera transitoria para evitar descompensaciones clínicas cuando se desea discontinuar la terapia inotrópica intravenosa⁵⁸.

Inhibición de la sintetasa inducible de ON

La expresión y actividad de la sintetasa inducible de ON (iNOS) está incrementada en la insuficiencia cardíaca. La producción excesiva de ON acelera la degradación de AMPc e inhibe la entrada de calcio a través de los canales lentos de calcio, lo que se resume en un efecto inotrópico negativo.

La administración concomitante de dobutamina y L-NMMA (inhibidor no selectivo de NOS) aumenta los efectos inotrópicos de dobutamina, sugiriendo que la baja respuesta a la estimulación adrenérgica se debe parcialmente al incremento en la actividad de iNOS⁵⁹. Sin embargo, la inhibición selectiva de la iNOS no es todavía posible.

Terapia genética

La insuficiencia cardíaca se caracteriza por múltiples anomalías celulares, extracelulares y metabólicas que son responsables de los síntomas clínicos y del pronóstico adverso de esta afección. En un futuro cercano, la modificación favorable de ciertas anomalías podría cambiar de manera favorable el pronóstico y la calidad de vida de pacientes con insuficiencia cardíaca, ya que la expresión o inhibición de ciertos genes podría mejorar o incluso curar la causa responsable de la enfermedad. El éxito de la terapia genética en la insuficiencia cardíaca requiere la combinación de los siguientes elementos: selección del gen responsable y obtención de un vector apropiado para la expresión y transporte del gen, así como de un sistema que facilite la llegada del gen al sitio que se desea modificar. En este momento, la terapia genética está en las fases iniciales de estudio en animales de experimentación *ex vivo*, y es necesario un exhaustivo trabajo para que esta terapia sea instituida en humanos^{60,61}. Sin embargo, algunas de estas investigaciones han demostrado resultados promisorios.

El retículo sarcoplásmico desempeña un papel importante en la manipulación de Ca^{2+} en sístole y diástole, la ATPasa del retículo Ca^{2+} sarcoplásmico (SERCA2a) es responsable de la reincorporación de Ca^{2+} durante la diástole y su función está regulada por la fosfolamban, que inhibe SERCA2a cuando no está fosforilada. En estudios recientes, la inducción transgénica *ex vivo* de la expresión SERCA2a en el miocardio obtenido de corazones con insuficiencia cardíaca produjo una mejoría en la velocidad de contracción y relajación. En estos estudios se observó un descenso en el Ca^{2+} intracelular durante la diástole y un incremento en el Ca^{2+} intracelular en la sístole⁶²⁻⁶⁶.

Los agentes inotrópicos disponibles producen una estimulación continua del receptor betaadrenérgico (βAR), que puede explicar parcialmente sus efectos adversos. La inducción transgénica de la expresión de adenilciclase (AC) podría producir una estimulación del receptor adrenérgico sólo cuando éste sea estimulado, como se demostró en un modelo animal de insuficiencia cardíaca⁶⁷.

La expresión y actividad de esta cinasa está elevada en la insuficiencia cardíaca. La desensibilización de los βAR está en parte mediada por las acciones de la cinasa 1 del receptor adrenérgico (βARK1) que causa una fosforilación del receptor y de las proteínas de acoplamiento G. En estudios animales, la inducción transgénica de la expresión del inhibidor de βARK1 produjo un incremento en la contractilidad miocárdica. Teóricamente, el antagonismo de la toxicidad mediada por catecolaminas con β -bloqueadores podría complementarse con inhibición de la βARK1 , que preserva la integración de las proteínas G y el βAR ^{55,68,69}.

La apoptosis de miocitos cardíacos ha sido documentada en la insuficiencia cardíaca. La pérdida de miocitos por este mecanismo conduce al remodelamiento ventricular y, por ende, a la progresión de la disfunción ventricular. Por esta razón la inhibición de la apoptosis podría prevenir o desacelerar la progresión de la insuficiencia cardíaca. La apoptosis podría ser inhibida con la modificación favorable del estímulo responsable de iniciar la respuesta apoptótica, la regulación de los mecanismos de apoptosis o mediante la inhibición de las vías efectoras de apoptosis^{65,70-72}.

La terapia tradicional con inhibidores de la ECA y β -bloqueadores disminuye o inhibe los estímulos que inician la respuesta apoptótica⁷³, mientras que la terapia genética podría modificar los mecanismos reguladores y efectoras de la respuesta apoptótica. En estudios animales, la inducción transgénica de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y el factor de crecimiento semejante a insulina produjo una supresión parcial de la apoptosis y del remodelamiento ventricular frente a placebo^{74,75}. De manera similar, en modelos animales de insuficiencia cardíaca la inhibición transgénica de las caspasas, familia de proteasas que causan degradación del ADN cromosómico, demostró

tener efectos beneficiosos en la función y el remodelamiento ventricular^{76,77}.

Citocinas proinflamatorias en insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan un incremento en las concentraciones de FNT α , así como otras citocinas y quimocinas. Esta activación inmunológica parece desempeñar un papel importante en el remodelamiento ventricular y en la progresión de la insuficiencia cardíaca. Aunque las citocinas antiinflamatorias también están incrementadas en la insuficiencia cardíaca, el incremento de las proinflamatorias es dominante^{73,78-81}. La excesiva activación de FNT α ejerce efectos deletéreos por los siguientes mecanismos: *a)* acción inotrópica negativa mediante la inhibición de la SERCA2a y la estimulación de iNOS, y *b)* favorece el remodelamiento ventricular mediante la inducción de metaloproteinasas y de respuestas apoptóticas^{78,82,83}.

Inhibición de FNT

Los agentes terapéuticos que inhiben la producción o bloquean los efectos de las citocinas proinflamatorias podrían ser beneficiosos en la insuficiencia cardíaca.

En un estudio clínico, la administración intravenosa del receptor p75 del FNT (Etanercept) produjo una mejora significativa de la FE y de la clase funcional en 18 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada⁸⁴. De forma similar, la administración subcutánea de Etanercept durante 3 meses en 44 pacientes con insuficiencia cardíaca se asoció con una tendencia favorable en la regresión del remodelamiento ventricular⁸⁵.

La pentoxifilina parece inhibir la producción de FNT. En un estudio clínico con un número reducido de pacientes, la administración de pentoxifilina tuvo efectos beneficiosos en la función y el remodelamiento ventriculares⁸⁶.

Inhibición selectiva de la sintetasa inducible de ON

Las sintetasa neuronal y endotelial de ON producen cantidades pequeñas de ON que están involucradas en la regulación en señales de neurotransmisión y en el tono vascular. La iNOS produce concentraciones más elevadas de ON durante diversos estadios de inflamación⁸⁷.

Los valores fisiológicos de ON parecen tener efectos inotrópicos positivos e inhiben ciertos mecanismos apoptóticos, mientras que las concentraciones patológicas ejercen efectos apoptóticos y citotóxicos y están asociadas a efectos inotrópicos y lusotrópicos negativos. Por esto, la inhibición selectiva de la iNOS po-

dría, teóricamente, ser beneficiosa en pacientes con insuficiencia cardíaca.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio normal funciona de un modo inhibitorio, manteniendo la relajación del tono vascular e inhibiendo el crecimiento del músculo liso, y la adhesión y agregación de leucocitos y plaquetas. La disfunción endotelial se entiende como un deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio, que se ha demostrado en una variedad de alteraciones cardiovasculares, como hipercolesterolemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis y diabetes^{88,89}.

La disfunción endotelial en la insuficiencia cardíaca puede ser atribuida a un descenso en la síntesis endotelial de ON y/o a un incremento en su degradación por radicales libres. La sobrecarga de presión y volumen, el incremento en citocinas inflamatorias y la activación neurohormonal también desempeñan un papel determinante en la disfunción endotelial en la insuficiencia cardíaca⁸⁹⁻⁹³.

El ejercicio, la L-arginina, la vitamina C y la aspirina han demostrado tener un efecto beneficioso modesto en la disfunción endotelial en la insuficiencia cardíaca^{90,94-97}.

Los inhibidores de la ECA ejercen efectos beneficiosos significativos en la disfunción endotelial, que pueden explicar parcialmente sus efectos beneficiosos en la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Éstos pueden explicarse del siguiente modo: primero, producen un incremento en la síntesis de ON mediada por bradicininas y, segundo, al reducir la activación de la NADPH oxidada mediada por AII, disminuye la producción de radicales libres⁹⁸.

Más recientemente, los efectos de antagonistas del receptor endotelina (ET) y la inhibición de la enzima conversiva de ET (ECE) en la disfunción endotelial de pacientes con insuficiencia cardíaca han permitido obtener resultados prometedores.

En la insuficiencia cardíaca se han documentado incrementos significativos en las concentraciones de endotelina (ET) 1, que se correlacionan con la severidad del deterioro hemodinámico y con el pronóstico de la insuficiencia cardíaca. La síntesis de ET 1 se estimula por la activación neurohormonal, la producción de citocinas y el estrés mecánico. La estimulación de receptores tipo A de ET produce vasoconstricción y crecimiento celular, y promueve la hipertrofia ventricular patológica y la fibrosis. Por su parte, la estimulación de receptores tipo B de ET ejerce efectos duales de vasodilatación y vasoconstricción, promueve el metabolismo de ET y previene la apoptosis⁹⁹⁻¹⁰¹.

La administración del antagonista del receptor de ET tipo A (BMS 193884) produjo una elevación significativa de la fracción de acortamiento y se asoció con una reducción significativa de la resistencia vascular

periférica en las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, en un modelo animal de insuficiencia cardíaca¹⁰². De manera similar, la infusión del antagonista del receptor de ET tipo A (BQ-123) produjo un incremento significativo en el índice cardíaco y un descenso significativo en las presiones de llenado ventriculares¹⁰³.

En estudios llevados a cabo en modelos animales de insuficiencia cardíaca y pacientes con insuficiencia cardíaca, la administración del inhibidor no selectivo de receptores de ET, bosentán, se asoció con un incremento significativo en el índice cardíaco, un descenso en las presiones de llenado ventriculares y un efecto beneficioso sobre el remodelamiento ventricular. En el estudio REACH 1, la administración crónica de bosentán no se asoció con una mejoría del estado clínico de la insuficiencia cardíaca y produjo un incremento significativo de las enzimas hepáticas, causando la discontinuación del estudio. Estos incrementos en las enzimas hepáticas se atribuyeron a aumentos rápidos de las dosis de bosentán. El estudio ENABLE evaluará los efectos en mortalidad y morbilidad de la administración crónica de bosentán en 1.500 pacientes con insuficiencia cardíaca, utilizando dosis más bajas y cambios más graduales en la dosificación de bosentán para tratar de eliminar los incrementos en las enzimas hepáticas que se observaron en el REACH 1¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Los antagonistas del receptor de ET tienen un perfil hemodinámico que podría ser beneficioso en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. La administración intravenosa de tezostentán, inhibidor no selectivo de receptores de ET, produce descensos significativos de la resistencia vascular sistémica y pulmonar, y aumento del índice cardíaco, características que pueden ser beneficiosas en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada¹⁰⁷.

Los inhibidores no selectivos de receptores de ET producen elevaciones en las concentraciones plasmáticas de ET 1, que podrían causar la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los inhibidores de la ECE inhiben la síntesis de ET y parecen tener efectos hemodinámicos semejantes a los de los antagonistas de receptores de ET, obviando los incrementos en las concentraciones de ET. Sin embargo, existen sistemas independientes de ECE que pueden sintetizar la ET^{99,108}.

En resumen, a pesar de nuestros esfuerzos, la insuficiencia cardíaca continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Durante la primera mitad de este siglo se proyecta un incremento del 128,5% en la mortalidad por causa cardiovascular, incluyendo la insuficiencia cardíaca¹⁰⁹. Afortunadamente, nuestro conocimiento de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca ha mejorado en los últimos años y, por tanto, con la introducción de nuevos agentes farmacológicos podríamos presenciar una mejoría en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia

cardíaca. Los enfoques terapéuticos basados en la modulación favorable de la activación neurohormonal e inmunológica, la disfunción endotelial y la remodelación ventricular constituyen las bases para un tratamiento efectivo de la insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cleland JG, Clark A. Has the survival of the heart failure population changed? Lessons from trials. *Am J Cardiol* 1999; 83: 112D-119D.
2. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nationwide in heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1A-38A.
3. 2000 Heart and Stroke Statistical Update. American Heart Association.
4. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe NJ, on Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling -concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-582.
5. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 1276-1283.
6. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-585.
7. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184-1191.
8. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450-1456.
9. Carson PE. α -Blocker therapy in heart failure: pathophysiology and clinical results. *Curr Probl Cardiol* 1999; 24: 426-460.
10. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
11. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
12. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
13. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
14. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
15. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
16. CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
17. Szokodi I, Kinnunen P, Tavi P, Weckstrom M, Toth M, Ruskoaho H. Evidence for cAMP-independent mechanisms mediating

- the effects of adrenomedullin, a new inotropic peptide. *Circulation* 1998 97: 1062-1070.
18. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
 19. Brunner-La Rocca HP, Vaddadi G, Esler MD. Recent insight into therapy of congestive heart failure: focus on ACE inhibition and angiotensin-II antagonism. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1163-1173.
 20. Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease. *Am Heart J* 2000; 139: 2-8.
 21. Pitt B, Konstam MA. Overview of angiotensin II-receptor antagonists. *Am J Cardiol* 1998; 82: 47S-49S.
 22. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 714-721.
 23. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653-1659.
 24. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999; 33: 613-621.
 25. Allen AM, Zhuo J, Mendelsohn FA. Localization and function of angiotensin AT1 receptors. *Am J Hypertens* 2000; 13: 31S-38S.
 26. Brown NJ, Agirbasli M, Vaughan DE. Comparative effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on plasma fibrinolytic balance in humans. *Hypertension* 1999; 34: 285-290.
 27. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
 28. Dell'Italia LJ, Oparil S. Bradykinin in the heart. Friend or Foe? *Circulation* 1999; 100: 2305-2307.
 29. Cheng CP, Onishi K, Ohte N, Suzuki M, Little WC. Functional effects of endogenous bradykinin in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1679-1686.
 30. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-2069.
 31. Sawamura T, Kume N, Aoyama T, Moriwaki H, Hoshikawa H, Aiba Y et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 1997; 386: 73-77.
 32. Berry C, Hamilton CA, Brosnan MJ, Magill FG, Berg GA, McMurray JJ et al. Investigation into the sources of superoxide in human blood vessels: angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries. *Circulation* 2000; 101: 2206-2212.
 33. Vaughan DE. AT(1) receptor blockade and atherosclerosis: hopeful insights into vascular protection. *Circulation* 2000; 101: 1496-1497.
 34. Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation* 2000; 101: 1586-1593.
 35. Pitt B, Segal R, Martínez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997; 349: 747-752.
 36. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study: the RESOLVD pilot study investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056-1064.
 37. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martínez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
 38. Califf RM, Cohn JN. Cardiac protection: evolving role of angiotensin receptor blockers. *Am Heart J* 2000; S15-S22.
 39. Cohn J. Plenary Session XII: late-breaking trial. Val-HeFT (Valsartan in Heart Failure Trial). Presented at the American Heart Association Scientific Sessions 2000. Nueva Orleans, 12-15 de noviembre.
 40. Fifer MA, Molina CR, Quiroz AC, Giles TD, Herrmann HC, De Scheerder IR et al. Hemodynamic and renal effects of atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 211-216.
 41. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, Liang C, Lang R, Silver MA et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Natriocor Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 155-162.
 42. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, Uematsu M, Furuichi S, Sakamaki F et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000; 101: 498-503.
 43. Trippodo NC, Fox M, Monticello TM, Panchal BC, Asaad MM. Vasoepitidase inhibition with omapatrilat improves cardiac geometry and survival in cardiomyopathic hamsters more than does ACE inhibition with captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 782-790.
 44. Roleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Kent EK, Porter CB, Parker JO et al. Vasoepitidase inhibitor or angiotensin converting enzyme inhibitor in Heart failure? Results of the Impress Trial [resumen]. *Circulation* 1999; 100 (Supl 1): 782.
 45. Krostis JB, Rouleau JL, Pfeffer MA, Ikram H, Komajda M, Qian C et al. Beneficial effects of vasoepitidase inhibition on mortality and morbidity in heart failure: evidence from the omapatrilat Heart failure program. *J Am Coll Cardiol* 1999; 35: 240A.
 46. Mann DL, Spinale FG. Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart: breaking the tie that binds. *Circulation* 1998; 98: 1699-1702.
 47. Li YY, Feldman AM, Sun Y, McTiernan CF. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart. *Circulation* 1998 98: 1728-1734.
 48. Li YY, McTiernan CF, Feldman AM. Proinflammatory cytokines regulate tissue inhibitors of metalloproteinases and disintegrin metalloproteinase in cardiac cells. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 162-172.
 49. Rao VU, Spinale FG. Controlling myocardial matrix remodeling: implications for heart failure. *Cardiol Rev* 1999; 7: 136-143.
 50. Spinale FG, Coker ML, Krombach SR, Mukherjee R, Hallak H, Houck WV et al. Matrix metalloproteinase inhibition during the development of congestive heart failure: effects on left ventricular dimensions and function. *Circ Res* 1999; 85: 364-376.
 51. McElmurray JH III, Mukherjee R, New RB, Sampson AC, King MK, Hendrick JW et al. Angiotensin-converting enzyme and matrix metalloproteinase inhibition with developing heart failure: comparative effects on left ventricular function and geometry. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 799-811.
 52. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 1848-1850.
 53. Movsesian MA. Beta-adrenergic receptor agonists and cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitors: shifting the focus from inotropy to cyclic adenosine monophosphate. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 318-324.
 54. Lefkowitz RJ, Rockman HA, Koch WJ. Catecholamines, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation* 2000; 101: 1634-1637.

55. Papp JG. Introduction: positive inotropy by calcium sensitization-an evolving approach for the treatment of end-stage heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83 (Supl. 1): 1-3.
56. Follath F, Cleland J, Just H, Scholtz H, Papp JG, Szent-gyorgi A et al. Efficacy and safety with intravenous levosimendan in severe low-output heart failure. LIDO trial. *Circulation* 1999; 100: 1-646.
57. Packer M, Nieminen MS, Hasenfuss G, Follath F, Cleland J, Moiseyev VS et al. Effect of intravenous levosimendan, a calcium sensitizer, on the survival of hospitalized patients with heart failure.
58. Hosenpud JD, Young JB, Katz SD, Gottlieb SS, Lethonen L, Packer M. Oral levosimendan, a novel myofilament calcium sensitizer, is an effective substitute for intravenous inotropic therapy in class IV inotropic dependent heart failure patients [resumen]. *J Cardiac Fail* 1999; 5: 44.
59. Hare JM, Givertz MM, Creager MA, Colucci WS. Increased sensitivity to nitric oxide synthase inhibition in patients with heart failure: potentiation of β -adrenergic inotropic responsiveness. *Circulation* 1998; 97: 161-166.
60. Leiden JM. Human gene therapy: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2000; 86: 923-925.
61. Hajjar RJ, Del Monte F, Matsui T, Rosenzweig A. Prospects for gene therapy for heart failure. *Circ Res* 2000; 86: 616-621.
62. Del Monte F, Harding SE, Schmidt U, Matsui T, Kang ZB, Dec GW et al. Restoration of contractile function in isolated cardiomyocytes from failing human hearts by gene transfer of SERCA2a. *Circulation* 1999; 100: 2308-2311.
63. Barry WH. Molecular inotropy: a future approach to the treatment of heart failure? *Circulation* 1999; 100: 2303-2304.
64. Meyer M, Bluhm WF, He H, Post SR, Giordano FJ, Lew WY et al. Phospholamban-to-SERCA2 ratio controls the force-frequency relationship. *Am J Physiol* 1999; 276: 779-785.
65. Schmidt U, Del Monte F, Miyamoto MI, Matsui T, Gwathmey JK, Rosenzweig A et al. Restoration of diastolic function in senescent rat hearts through adenoviral gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase. *Circulation* 2000; 101: 790-796.
66. He H, Meyer M, Martin JL, McDonough PM, Ho P, Lou X et al. Effects of mutant and antisense RNA of phospholamban on SR Ca^{2+} -ATPase activity and cardiac myocyte contractility. *Circulation* 1999; 100: 974-980.
67. Roth DM, Gao MH, Lai NC, Drumm J, Dalton N, Zhou JY et al. Cardiac-directed adenylyl cyclase expression improves heart function in murine cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 3099-3102.
68. Cross HR, Steenbergen C, Lefkowitz RJ, Koch WJ, Murphy E. Overexpression of the cardiac $\beta(2)$ -adrenergic receptor and expression of a β -adrenergic receptor kinase-1 (β ARK1) inhibitor both increase myocardial contractility but have differential effects on susceptibility to ischemic injury. *Circ Res* 1999; 85: 1077-1084.
69. Akhter SA, Eckhart AD, Rockman HA, Shotwell K, Lefkowitz RJ, Koch WJ. In vivo inhibition of elevated myocardial β -adrenergic receptor kinase activity in hybrid transgenic mice restores normal β -adrenergic signaling and function. *Circulation* 1999; 100: 648-653.
70. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997; 336: 1131-1141.
71. Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD, Hajjar RJ et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1182-1189.
72. Haunstetter A, Izumo S. Toward antiapoptosis as a new treatment modality. *Circ Res* 2000; 86: 371-376.
73. Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000; 102: 14-23.
74. Kirshenbaum LA, de Moissac D. The bcl-2 gene product prevents programmed cell death of ventricular myocytes. *Circulation* 1997; 96: 1580-1585.
75. Lee WL, Chen JW, Ting CT, Ishiwata T, Lin SJ, Korc M et al. Insulin-like growth factor I improves cardiovascular function and suppresses apoptosis of cardiomyocytes in dilated cardiomyopathy. *Endocrinology* 1999; 140: 4831-4840.
76. Wencker D, Chandra M, Armstrong RC, Garantziotis S, Factor SM, Shirani J et al. Rescue of dilated cardiomyopathy by caspase inhibition in FKBP-CASPASE-8 transgenic mice [resumen]. *Circulation* 2000; 102: 28.
77. Laugwitz KL, Weig HJ, Herzzentrum D, Moretti A, Gillitzer A, Pinkernell K et al. Blocking caspase-3-activated apoptosis mechanism prevents progression of heart failure [resumen]. *Circulation* 2000; 102: 39.
78. Herrera-Garza EH, Stetson SJ, Cubillos-Garzon A, Vooletich MT, Farmer JA, Torre-Amione G. Tumor necrosis factor- α : a mediator of disease progression in the failing human heart. *Chest* 1999; 115: 1170-1174.
79. Aukrust P, Ueland T, Muller F, Andreassen AK, Nordoy I, Aas H et al. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998; 97: 1136-1143.
80. Ancis GS. TNF- α and heart failure: the difference between proof of principle and hypothesis testing. *Circulation* 1999; 99: 3213-3214.
81. Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Muller F, Andreassen AK et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 376-382.
82. Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- α . *Circulation* 1998; 97: 1375-1381.
83. Bristow MR. Tumor necrosis factor- α and cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 1340-1341.
84. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Parilti-Eiswirth S, Hayes FA, Blosch C et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999; 99: 3224-3226.
85. Bozkurt B, Torre-Amione G, Deswal A, Soran OZ, Whitmore J, Mann Douglas. Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failure after treatment with enbrel (Etanercept, p75 TNF receptor Fc fusion protein) [resumen]. *Circulation* 1999; 100: 645.
86. Skudicky D, Sliwa K, Bergemann A, Candy A, Sareli P. Pentoxifylline in idiopathic dilated cardiomyopathy [resumen]. *Circulation* 2000; 102: 39.
87. Drexler H. Nitric oxide synthases in the failing human heart: a doubled-edged sword? *Circulation* 1999; 99: 2972-2975.
88. Drexler H, Kastner S, Strobel A, Studer R, Brodde OE, Hasenfuss G. Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide synthase in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 955-963.
89. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631-638.
90. Drexler H. Hypertension, heart failure, and endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82: 20S-22S.
91. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, Kurian R, Robinson A, Omran AS et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1352-1356.
92. Münzel T, Harrison DG. Increased superoxide in heart failure: a biochemical baroreflex gone awry. *Circulation* 1999; 100: 216-218.
93. Bauersachs J, Bouloumié A, Fraccarollo D, Hu K, Busse R, Ertl G. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production. *Circulation* 1999; 100: 292-298.
94. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 706-713.

95. Husain S, Andrews NP, Mulcahy D, Panza JA, Quyyumi AA. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97: 716-720.
96. Quyyumi AA. Effects of aspirin on endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 31S-33S.
97. Hornig B, Arakawa N, Kohler C, Drexler H. Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 97: 363-368.
98. Cannon RO III. Potential mechanisms for the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial dysfunction: the role of nitric oxide. *Am J Cardiol* 1998; 82: 8S-10S.
99. Krum H. New and emerging pharmacologic strategies in the management of chronic heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23: 724-730.
100. Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 391-415.
101. Luscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation* 2000; 102: 2434-2440.
102. Sutsch G, Kiowski W, Yan XW, Hunziker P, Christen S, Strobel W et al. Short-term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2262-2268.
103. Cowburn PJ, Cleland JG, McArthur JD, MacLean MR, McMurray JJ, Dargie HJ. Short-term haemodynamic effects of BQ-123, a selective endothelin ET(A)-receptor antagonist, in chronic heart failure. *Lancet* 1998; 352: 201-202.
104. Packer M, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, Kostuk W, Krum H et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of long-term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure: results of the REACH-1 trial [resumen]. *Circulation* 1998; 98: 3.
105. Saad D, Mukherjee R, Thomas PB, Iannini JP, Basler CG, Hebbard L et al. The effects of endothelin-A receptor blockade during the progression of pacing-induced congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1779-1786.
106. Mishima T, Tanimura M, Suzuki G, Todor A, Sharov VG, Goldstein S et al. Effects of long-term therapy with bosentan on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in dogs with heart failure. *Am Coll Cardiol* 2000; 35: 222-229.
107. Schalcher C, Mandinov L, Schindler R, Bertel O, Erne P, Rickenbacher P et al. Dose dependency of hemodynamic changes to the endothelin-receptor antagonist tezosentan in patients with heart failure [resumen]. *Circulation* 2000; 102: 2608.
108. Wada A, Tsutamoto T, Ohnishi M, Sawaki M, Fukai D, Maeda Y et al. Effects of a specific endothelin-converting enzyme inhibitor on cardiac, renal, and neurohumoral functions in congestive heart failure: comparison of effects with those of endothelin a receptor antagonism. *Circulation* 1999 99: 570-577.
109. Foot DK, Lewis RP, Pearson TA, Beller G. Demographics and cardiology, 1950-2050. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1067-1081.