

Paradoja actual de la insuficiencia cardíaca: prevalencia creciente a pesar de notables avances en el tratamiento

Dr. Simón Muñoz Armas*

Individuo de Número

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca es la única manifestación clínica cardiológica que actualmente muestra una prevalencia e incidencia crecientes. Paradójicamente, esta observación epidemiológica se produce en una era de importantes avances en el tratamiento de los casos individuales de insuficiencia cardíaca.

Durante muchos años, la base del tratamiento de la insuficiencia cardíaca era la combinación de digoxina con diuréticos de asa, cuyo prototipo es la furosemida. Posteriormente, se demostró el importante papel que en el cuadro clínico de la insuficiencia cardíaca juega la activación de dos sistemas neurohormonales: el sistema adrenérgico y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Basándose en estos hallazgos, el tratamiento medicamentoso de la insuficiencia cardíaca recomendado en las guías aprobadas por el American College of Cardiology y la American Heart Association, en 1995, comprende, como indicación clase I: digoxina, diuréticos de asa, bloqueadores beta-adrenérgicos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II.

El alarmante incremento de la prevalencia de la insuficiencia cardíaca y de la mortalidad por su causa ha generado grandes esfuerzos de investigación sobre el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

En el presente trabajo se discuten los nuevos medicamentos, que, por sus satisfactorios resultados, están en vía de rápida incorporación como recursos adicionales a los aprobados en las guías vigentes, sustituyendo a los medicamentos recomendados en caso de intolerancia; o como recursos adicionales a los mismos en casos que no responden satisfactoriamente.

En este trabajo discutimos 7 nuevos recursos terapéuticos en vías de introducción:

- 1. Péptidos segregados a nivel cardíaco, con potente efecto natriurético y vasodilatador.*
- 2. Inhibidores de las vasopectidasas.*
- 3. Antagonistas o bloqueadores de productos endoteliales deletéreamente activados en la insuficiencia cardíaca.*
- 4. Sensibilizadores del miocardio a la acción inotrópica del calcio.*
- 5. Inmunomoduladores.*
- 6. Nuevos antagonistas de sistemas neurohormonales deletéreamente activados en la insuficiencia cardíaca.*
- 7. Procedimientos electromecánicos correctores de la asincronía ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.*

SUMMARY

Heart failure is the only clinical heart condition that presently has an increasing prevalence and incidence. Paradoxically, this epidemiological observation occurs in a moment of important progress in the treatment of individual patients with heart failure.

For many years, the treatment of heart failure was based on the use of digoxin and loop diuretics, as furosemide. Years ago it was demonstrated that activation of two neurohormonal systems (adrenergic and renin-angiotensin-aldosterone system) play a central role in heart failure. On the basis of these findings, the guides for the treatment of heart failure, approved by the American College of Cardiology and the American Heart Association, published in 1995, include, as Class I indication: digoxin, loop diuretics, beta-adrenergic blockers and inhibitors of the enzyme that converts angiotensin I into angiotensin II. The alarming increase of the prevalence of heart failure and of death caused by heart failure has generated great efforts to promote research on treatment of this serious heart condition.

This paper discusses an important group of new drugs and procedures which, because of their good results, are in advanced way of incorporation, as additional resources, to the drugs included in the American College of Cardiology and the American Heart Association

*Profesor titular, Cátedra de Clínica Cardiológica, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Escuela de Medicina Luis Razetti.
Presentado en la sesión del día 31 de octubre de 2002.

Guidelines.

Seven new therapeutic drugs or procedures are discussed.

1. Heart secreted peptides with potent natriuretic and vasodilator effect. 2. Vasopeptidase inhibitors. 3. Antagonists of endothelial products deleteriously activated in HF. 4. Myocardial sensitizers to the inotropic action of calcium. 5. Immunomodulators. 6. New antagonists to neurohormonal systems deleteriously activated in heart failure. 6. Implantation of electromechanical devices to correct ventricular asynchrony in patients with heart failure.

La insuficiencia cardíaca congestiva es la única manifestación clínica cardiológica que actualmente muestra una prevalencia e incidencia crecientes en Estados Unidos de América, Europa y otros países; y ha sido calificada como una epidemia a nivel mundial (1-5). Paradójicamente, esta observación epidemiológica se produce en una era de importantes avances en el tratamiento de los casos individuales de insuficiencia cardíaca, como mostraremos de inmediato. El aumento de la prevalencia de la insuficiencia cardíaca con la edad y el incremento de la longevidad son factores contribuyentes a esa paradoja (1), pero no la explican cabalmente en su actual magnitud.

En el estudio REACH (1), que comprendió 29 686 pacientes (52,6 % del sexo masculino y 47,4 % del sexo femenino) realizado en Kansas, Nueva York y Detroit, entre 1989 y 1999, se encontró un aumento marcado, significativo y progresivo, de la prevalencia anual de insuficiencia cardíaca. En el curso de esa década, tanto para el sexo masculino como para el sexo femenino, la prevalencia de la insuficiencia cardíaca se triplicó en el grupo de población estudiado, de 4 por mil en 1989 a 14,4 por mil en 1999. Esta última cifra de prevalencia es el doble de la encontrada, una década antes, en el estudio de Framingham, Massachussets (7,7 por mil para el sexo masculino y 7,4 por mil en el sexo femenino) (4).

En Venezuela no se han realizado estudios de seguimiento a largo plazo de grupos de población controlados para establecer la evolución de la prevalencia de la insuficiencia cardíaca. No existe el sustrato organizativo de Salud Pública que sirva de base para estudios que requieren una gran capacidad organizativa y disposición de los recursos necesarios para investigaciones de este tipo. La mortalidad en todo el país por causa de la

insuficiencia cardíaca en el período 1995 - 2000 se mantuvo estable, con oscilaciones discretas (Figura 1, Figura 2), según estadísticas del Departamento de Enfermedades Cardiovasculares del Ministerio de Salud y Desarrollo Social (Beatriz Larocca de Rodríguez, Directora, Comunicación Personal).

Evolución del tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El tratamiento medicamentoso tradicional de la insuficiencia cardíaca hasta la séptima década del siglo XX, cuando se introdujeron los vasodilatadores (6), consistía en el uso de la digoxina y los diuréticos de asa, cuyo prototipo es la furosemida (7-9).

Los glicósidos digitálicos fueron introducidos por William Withering en 1785 (7) y continúan hoy siendo parte del tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

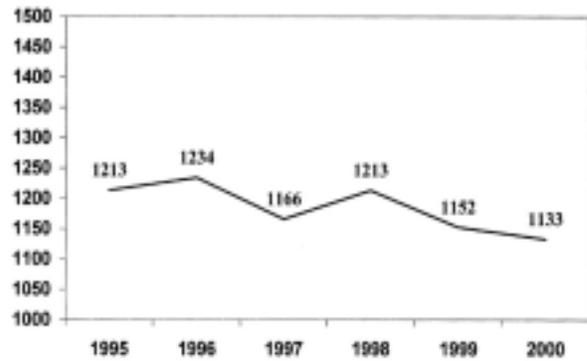


Figura 1. Venezuela 1995-2000. Evolución de la mortalidad por IC. Sexo: masculino.

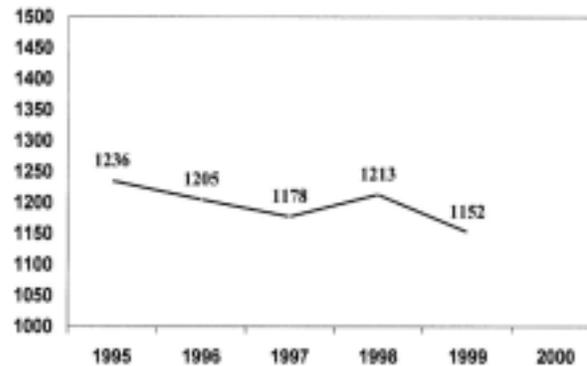


Figura 2. Venezuela 1995-2000. Evolución de la mortalidad por IC. Sexo: femenino.

Posteriormente se demostró el importante papel que en el cuadro clínico de la insuficiencia cardíaca juega la activación de dos sistemas neurohormonales: el sistema adrenérgico y el sistema renina-angiotensina aldosterona (10,11). Basándose en estos hallazgos, el tratamiento medicamentoso de la insuficiencia cardíaca recomendado en las guías aprobadas por el *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACC-AHA) (12) comprende el uso de los siguientes agentes terapéuticos:

Clase I: Digoxina, diuréticos de asa, bloqueadores beta-adrenérgicos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I en angiotensina II (IECA).

Clase IIa: espironolactona, bloqueador de los receptores AT1 de la angiotensina II (particularmente indicada en pacientes con intolerancia a los IECA, con síntomas como tos y angioedema). La asociación de hidralazina con nitratos es incluida como indicación clase IIa, cuando el uso de los IECA y/o de los bloqueadores de los receptores AT1 de la AII, producen efectos secundarios mayores, como hipotensión arterial o insuficiencia renal (12).

Con el uso de las guías del ACC-AHA se ha obtenido, en pacientes con insuficiencia cardíaca, una reducción de la mortalidad de 16 % a los 12 meses (1). Sin embargo, la mortalidad permanece alta, alcanzando cifras de hasta 50 % en un año para la insuficiencia cardíaca severa (13).

El alarmante incremento de la prevalencia de la insuficiencia cardíaca y de la elevada mortalidad por esta causa, que aún persiste, a pesar del tratamiento actualmente recomendado en las guías del ACC-AHA, ha generado la dedicación de grandes esfuerzos de investigación y de recursos financieros al desarrollo de nuevos medicamentos y procedimientos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, cuya incorporación a la práctica clínica ofrece los siguientes beneficios potenciales: 1. Nuevas drogas aditivas a las drogas y procedimientos terapéuticos actualmente aprobados y recomendados. 2. Recursos sustitutivos de los medicamentos actualmente en uso, cuando estos producen efectos secundarios indeseables, tales como: trastornos electrolíticos, arritmias cardíacas y alteraciones hemodinámicas.

A continuación, se enumeran los nuevos tipos de drogas y procedimientos más importantes, con grado variable de incorporación a la práctica clínica, que

se han desarrollado recientemente:

1. Péptidos segregados a nivel cardíaco, con efecto natriurético y vasodilatador, sintetizados por métodos recombinantes.
2. Inhibidores de las vasopectidasas.
3. Antagonistas o bloqueadores de productos endoteliales deletéreamente activados en la insuficiencia cardíaca.
4. Sensibilizadores del miocardio contráctil a la acción inotrópica del calcio.
5. Inmunomoduladores y antagonistas de citokinas deletéreamente activadas en la insuficiencia cardíaca.
6. Nuevos antagonistas o neutralizadores de sistemas neurohormonales deletéreamente activados en la insuficiencia cardíaca.
7. Procedimientos electromecánicos correctores de la asincronía interventricular e intraventricular izquierda en pacientes con insuficiencia cardíaca asociada a trastornos de la conducción eléctrica intraventricular izquierda.

1. Péptidos natriuréticos cardíacos

Péptido natriurético ventricular

Es un péptido segregado en el miocardio ventricular bajo el estímulo de las sobrecargas de presión o de volumen de un ventrículo. Se conoció inicialmente con el nombre de péptido natriurético cerebral, porque se aisló inicialmente en el tejido cerebral (14). Luego se estableció que la casi totalidad de ese péptido natriurético se genera en el miocardio ventricular (15). Su nivel sérico está aumentado en la insuficiencia cardíaca izquierda, derecha o biventricular (14,15). Tiene una potente acción natriurética y vasodilatadora (16,17).

El péptido natriurético ventricular sintetizado por técnicas de recombinación genética se conoce con el nombre genérico de niseritide y el nombre comercial de natrecor. Se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda, es decir, en el edema agudo pulmonar, en infusión continua durante 24 horas, a la dosis de 0,03 a 0,06 microgramos por kilogramo de peso y por minuto, con una marcada mejoría sintomática y reducción importante de la presión venocapilar pulmonar y de la resistencia vascular sistémica, así como aumento significativo del índice cardíaco (14). Sus efectos

secundarios son escasos, derivados de su potente acción vasodilatadora: cefalea e hipotensión arterial, que se controlan con reducción de la dosis de infusión (17). Actualmente se encuentra en la etapa IV de investigación clínica y se está usando bajo observación en hospitales autorizados en Estados Unidos de Norteamérica (1).

Inhibidores de la atriopeptidasa

El candoxatril, inhibidor de la atriopeptidasa, enzima que metaboliza al péptido natriurético auricular, aumenta la concentración sérica de este último, a la dosis de 400 mg diarios (200 mg BID). Tiene un efecto natriurético tan potente como la furosemida (a la dosis de 20 mg BID), con disminución significativa de la presión venocapilar pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca (18,19).

El ecadotril, otro inhibidor de la atriopeptidasa, que aumenta el nivel sérico del péptido natriurético auricular, a dosis de 200 a 800 mg/día, por vía oral, en estudios iniciales con pequeño número de pacientes, presenta efectos beneficiosos adicionales en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada, cuando se agrega al tratamiento convencional (20).

2. Inhibidores de las vasopeptidasas

Con el nombre de vasopeptidasas se engloba a la enzima convertidora de la angiotensina I (ECA), que transforma a la angiotensina I en angiotensina II, la cual tiene una acción vasoconstrictora y vasoproliferativa, con incremento de la presión arterial; y a la endopeptidasa neutral, que metaboliza al péptido natriurético ventricular (21,22): Al inhibir a las vasopeptidasas se obtiene un doble efecto beneficioso: 1. Efecto similar a los IECA, cuyo uso es indicación clase I en la insuficiencia cardíaca: 2. Se libera la acción natriurética y vasodilatadora del péptido natriurético ventricular. Gran esfuerzo de investigación se ha dedicado a identificar y sintetizar agentes inhibidores de las vasopeptidasas que, lógicamente, tienen un importante efecto vasodilatador, antiproliferativo vascular y antihipertensivo, que los convierte en medicamentos de gran utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, por su acción diurética y por su efecto de potentes reductores de la poscarga del corazón, tanto a nivel del ventrículo izquierdo como del ventrículo derecho. Gracias a este efecto, son también agentes potencialmente muy útiles en el tratamiento de la

hipertensión arterial sistémica y de la hipertensión arterial pulmonar.

El primer inhibidor de las vasopeptidasas, que está en etapa avanzada de investigación clínica, es el omapatrilat, que será comercializado con el nombre de Vanlev (23-26). En el estudio IMPRESS (23) se encontró que el omapatrilat produce una mejoría de la clase funcional, de acuerdo a la clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York (27), mayor que la obtenida con el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina I, lisinopril, en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (clase III y IV), pero no en pacientes con insuficiencia cardíaca menos severa (clase II), en los cuales la mejoría del cuadro es igual con ambos medicamentos.

Los efectos secundarios más frecuentes observados con el uso de omapatrilat han sido mareos e hipotensión, que se controlan con reducción de la dosis; y angioedema, con una incidencia ligeramente mayor que la observada con los IECA. Igual que en este último grupo de medicamentos, el mecanismo está ligado a la elevación de la acumulación de bradikinina, ya que, igual que los IECA, el omapatrilat tiene un efecto inhibidor de la metabolización de la bradikinina. La magnitud y trascendencia de estos efectos secundarios está siendo evaluada con miras a la decisión sobre la aprobación del omapatrilat para su uso en la insuficiencia cardíaca, por la Administración de Alimentos y Drogas en Estados Unidos de América (28).

3. Antagonistas o bloqueadores de productos endoteliales deletéreamente activados en la insuficiencia cardíaca.

Antagonistas de los receptores de la endotelina.

La endotelina es un péptido derivado del endotelio que tiene una potente acción vasoconstrictora y vasoproliferativa. Su actividad se encuentra importantemente aumentada en la hipertensión arterial sistémica, la hipertensión arterial pulmonar, la insuficiencia cardíaca y la aterosclerosis (29-32). Su acción es modulada por receptores ubicados en las paredes arteriales y arteriolares, que son de 2 clases: 1. Receptores Tipo A (RETA): están localizados en el músculo liso vascular. Producen potente vasoconstricción y proliferación de fibras musculares lisas. 2. Receptores tipo B (RETB). Predominan en el endotelio y producen vasodilatación. Su acción combinada controla el tono

arterial y el efecto resultante es vasoconstricción adaptada a las necesidades fisiológicas (29-32).

El bosentán es un antagonista de los receptores de la endotelina tipo A y tipo B. Su acción es, por tanto, una importante vasodilatación arterial, con reducción de la presión arterial (de allí su posible uso, también, como antihipertensivo) y reducción del trabajo ventricular izquierdo, por lo cual se está estudiando, intensivamente, su utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En el estudio REACH-1 se demostró una importante mejoría clínica de la insuficiencia cardíaca con bosentán. Pero al comienzo del tratamiento hubo un incremento de la frecuencia cardíaca, que podría indicar una acción desfavorable inicial, posiblemente ligada a una elevada dosis de comienzo. Los esquemas de dosificación deben, pues, ser bien establecidos (33). En el estudio ENABLE (*Endothelin Antagonism with Bosentan for Lowering Events*) (34), realizada simultáneamente en 150 centros de Europa, Israel y Australia (ENABLE-1) y Estados Unidos-Canadá (ENABLE-2), se comparó bosentán con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (Etapas III y IV), a dosis escalonadas de 62,5 mg BID a 125 mg BID. Se observó de nuevo excesiva retención de líquidos y no se observó diferencia estadística significativa, comparada con placebo, en relación a mortalidad y número de hospitalizaciones. Se programan nuevos estudios a dosis más bajas y con asociación de diuréticos a mayores dosis que las usadas en el estudio ENABLE (34).

Otro antagonista de ambos tipos de receptores de la endotelina, el Tezosentán, administrado por vía intravenosa, produjo mejoría sintomática de la insuficiencia cardíaca, con reducción de la frecuencia cardíaca, incremento significativo del índice cardíaco y disminución de la resistencia vascular sistémica y pulmonar (35).

4. Sensibilizadores del miocardio contráctil a la acción inotrópica del calcio

La acción inotrópica de la digoxina se cumple mediante el incremento de la concentración de calcio citosólico en el retículo sarcoplásmico del miocito contráctil. Este aumento del calcio citosólico favorece la producción de arritmias ventriculares, especialmente en el período de impregnación digitalica en la insuficiencia cardíaca aguda (36-38). Las drogas adrenérgicas usadas por vía intravenosa en la insuficiencia cardíaca aguda, como

por ejemplo, la dobutamina, también aumentan el calcio citosólico en el retículo sarcoplásmico, con el riesgo de arritmias ventriculares, aunque taquicardias ventriculares son poco frecuentes con el uso de dobutamina (39).

Un nuevo grupo de drogas ha sido recientemente introducido, cuya acción inotrópica se genera, no como resultado del incremento de la concentración de calcio citosólico en el retículo sarcoplásmico, sino del incremento de la sensibilidad del miocardio contráctil a la acción inotrópica del calcio; al mismo tiempo que favorece la función diastólica lusotrópica, por lo cual actúa como un inorelajador con doble acción favorable en el proceso de contracción-relajación. El prototipo de este tipo de fármacos es el levosimendan (40,41). Ha sido utilizado exitosamente en la insuficiencia cardíaca aguda, con eliminación de la congestión pulmonar, aumento de la fracción de eyección ventricular e incremento del gasto cardíaco, sin acción arritmogénica. Tiene, además, efecto vasodilatador arterial, con disminución de la poscarga del ventrículo izquierdo.

El levosimendan se usa en infusión intravenosa. Se aplica un bolus inicial de 6-12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 10 minutos, seguido de una infusión de 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, durante 24 horas. Como efecto secundario, igual que todos los vasodilatadores, puede producir cefalea. Debe vigilarse la presión arterial, ya que puede producir hipotensión, en cuyo caso se debe disminuir la velocidad de la infusión hasta obtener una presión arterial sistólica mayor de 100 mmHg (40,41).

5. Inmunomoduladores y antagonistas de citocinas deletéreamente activadas en la insuficiencia cardíaca.

En la insuficiencia cardíaca existe una activación inmunológica cuyo marcador es la elevación de la concentración sérica de citocinas pro-inflamatorias; entre ellas, por su importancia, destacaremos dos: el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y la interleukina-6 (IL-6). La elevación de la velocidad de eritrosedimentación globular, que es un marcador de pronóstico negativo en los pacientes con insuficiencia cardíaca, es una expresión de esta activación citokínica pro-inflamatoria. Se está utilizando en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca algunos agentes inmunomodulares anti-inflamatorios, con acción favorable sobre el cuadro

clínico: el etanercept, la inmunoglobulina y la pentoxifilina (42-44). El etanercept (comercializado con el nombre de embrel) es un antagonista del FNT- α , producido por síntesis recombinante. Se ha usado por vía intravenosa en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. Y en la insuficiencia cardíaca crónica que no se controla con el tratamiento convencional, se ha usado por vía subcutánea a la dosis de 5 a 10 mg/m² de superficie corporal, dos veces por semana, con resultados satisfactorios (42,43).

La inmunoglobulina, usada en infusión en pacientes con insuficiencia cardíaca clase II o III y fracción de eyección < 40 %, no bien controlados con el tratamiento indicado en las guías ACC-AHA, a la dosis de 0,4 g x kg por 5 días y luego una vez al mes por 5 meses, fue significativamente superior al placebo, en cuanto a mejoría sintomática definida ($P < 0,05$ a $< 0,01$), incremento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en más de 5 unidades ($P < 0,05$) y disminución del nivel sérico del FNT- α ($P < 0,05$) (44).

6. Nuevos antagonistas o neutralizadores de sistemas neurohormonales deletéreamente activados en la insuficiencia cardíaca

En la insuficiencia cardíaca hay una hiperactivación del sistema arginina-vasopresina (hormona antidiurética hipofisaria). Un grupo de antagonistas de los receptores de la arginina-vasopresina, genéricamente conocidos como vaptanes, han demostrado eficacia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El que más se ha estudiado es el conivaptán. A la dosis de 20 a 40 mg por vía intravenosa produce mejoría sintomática; y, comparada con placebo, disminuye en forma significativa la presión pulmonar y la presión en la aurícula derecha, con incremento de la diuresis, sin afectar la presión arterial, en la insuficiencia cardíaca aguda (45).

7. Procedimientos electromecánicos correctores de la asincronía interventricular e intraventricular izquierda en pacientes con insuficiencia cardíaca asociada a trastornos de la conducción eléctrica intraventricular izquierda.

En pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda que se acompaña de bloqueo avanzado de la rama izquierda del haz de His, dicho trastorno de la conducción intraventricular izquierda genera una

asincronía en la contracción de ambos ventrículos y en la contracción de las distintas paredes del ventrículo izquierdo que, agregada a la disfunción contráctil ventricular, acentúa la incapacidad de esa cavidad para cumplir efectivamente su función expulsiva, lo cual incrementa y acelera las manifestaciones congestivas a nivel pulmonar (46).

Para corregir esa asincronía contráctil interventricular e intraventricular izquierda se ha introducido la terapia de resincronización ventricular, por medio de marcapasos con acción sincrónica biventricular o sólo ventricular izquierda, que establecen una secuencia temporal en la contracción de las paredes anterior y lateral del ventrículo izquierdo, que se traducen en una optimización del efecto expulsivo de la contracción de los ventrículos (46,47). Los marcapasos utilizados permiten, además, establecer un intervalo PR que optimice la sincronía atrioventricular para cada paciente, con mejoría adicional en la función expulsiva de cada cavidad ventricular (48). Este tipo de terapéutica de resincronización ventricular y atrioventricular se ha aplicado generalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III o IV de la Asociación del Corazón de Nueva York, con ritmo sinusal, un intervalo PR ≥ 150 ms y anchura del intervalo QRS > 120 ms en por lo menos dos derivaciones electrocardiográficas (48). Esta modalidad terapéutica no farmacológica de la insuficiencia cardíaca influye de manera favorable el proceso de remodelación del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca. En estos pacientes el proceso de remodelación genera dilatación ventricular progresiva y pérdida de la forma geométrica normal de la cavidad ventricular izquierda, que es la de un elipse prolado, la cual es óptima para el rendimiento expulsivo del ventrículo (49). El ventrículo tiende a adquirir una forma esférica, la cual incrementa el *stress* parietal de la cavidad ventricular y disminuye su eficiencia expulsiva (50,51).

Los efectos beneficiosos proporcionados por la estimulación biventricular sincronizada utilizando un marcapaso se mantiene en el tiempo, como lo demuestra el estudio MUSTIC, realizado conjuntamente en centros de Suecia, Francia e Inglaterra, con seguimiento de un año (52).

REFERENCIAS

1. Mc Cullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: Findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:60-69.
2. Graves EJ. U.S. Department of Health and Human Services. Detailed Diagnosis and Procedures, National Hospital Discharge Survey, 1990. (Series 13, No. 113, DHHS Publication No. (PHS) 92-1774). Washington, DC: National Center for Health Statistics, Vital and Health Statistics 1991.
3. Ranofsky AL. Inpatient utilization of short-stay hospitals by diagnosis (series 13, No. 16, DHEW Publication No. (HRA) 75-1767). Washington DC: V.S Department Health, Education and Welfare, National Center for Health Statistics, Vital and Health Statistics, 1974.
4. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J. Am Coll Cardiol* 1993;22 Suppl A:6A-13A.
5. Schocken DD, Sharma K, Schwartz S, Leaverton PE. Population-based prevalence and mortality of heart failure in the United States: Data from NHANES II with 12 to 16 year follow up. *Circulation* 1999;100:2080-2086.
6. Cohn JN, Franciosa JA. Vasodilator therapy of cardiac failure. *N Engl J Med* 1977;297:27-34.
7. Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy, and other diseases. En: Willius FA, Keys TE, editores. *Classics of Cardiology*. New York: Dover; 1941.p.1231-1238.
8. Haas M. The Na-K-Cl cotransporters. *Am J Physiol* 1994;267:C-869-876.
9. Raftery EB. Hemodynamic effects of diuretics in heart failure. *Br Heart J* 1994;72:44-51.
10. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Int Med* 1984;101:370-376.
11. Viquerat CE, Daly P, Swedberg K. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure. Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *Am J Med* 1985;78:455-461.
12. ACC/AHA Guidelines for Treatment of Heart Failure, 1995, Actualización de 2001.
13. Systolic Heart Failure. Practical Implementation of Standard Guidelines: Clinical Cornerstone. Excerpta Medica Inc, 2000.
14. Mills RM, Lejemtel TH, Horton DP, Liang CH, Lang R, Silver MA, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (Human b-type natriuretic peptide) in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:155-162.
15. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: Producton in the ventricle. *Hypertension* 1991;17:1152-1155.
16. Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28:988-994.
17. Le Jem TH, Bourge RC, Johnson AD, Horton DP, Collucci WS. Recombinant human b-type natriuretic peptide improves symptoms and hemodynamics in patients with acutely decompensated CHF. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(Suppl A):83A.
18. Ando S, Rahman MA, Butler GC, Senin BL, Floras JS.. Comparison of candoxatril and atrial natriuretic factor in healthy men. Effects on hemodynamics, sympathetic activity, heart rate variability, and endothelin. *Hypertension* 1995;26:1160-1166.
19. Westheim AS, Bostrom P, Christensen CC, Parikke HH, Rikke EO, Toivonen L. Hemodynamic and neuroendocrine effects of candoxatril and frusemide in mild stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;15:1794-1801.
20. O'Connor CM, Gattis WA, Gheorghide M, Granger C, Gilbert J, Kenney JM, Messineo FC. A randomized trial of ecdotril versus placebo in patients with mild to moderate heart failure: The U.S Ecdotril Pilot Safety Study. *Am Heart J* 1999;138:1140-1148.
21. Cataliotti A, Beorrigther G, Chen HH, Lougasaki M, Costello LC, Tsurude T, et al. Different actions of vasopeptidase inhibition versus angiotensin-converting enzyme inhibition on diuretic therapy in experimental congestive heart failure. *Circulation* 2002;105:639-644.
22. Weber M. Emerging treatments for hypertension: Potential role for vasopeptidase inhibition. *Am J Hypert* 1999;12:1395-1475.
23. Roulean JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerit EK, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor omapatrilat, and lisinopril in patients with heart failure: IMPRESS randomized trial. *Lancet* 2000;356:615-620.
24. Troughton RW, Rademaker MT, Powell JD, Yandie TG, Espiner EA, Frampton CM, et al. Beneficial renal and hemodynamic effects of omapatrilat in mild and

- severe heart failure. *Hypertension* 2000;36:523-530.
25. Klapholz M, Thomas I, Eng C, Iteld BJ, Ponce GA, Niederman AL, et al. Effects of omapatrilat on hemodynamics and safety in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001;88:657-661.
 26. Mc Clean DR, Ikram H, Garlick AH, Richard AM, Nicholls MG, Crozier IG. The clinical, cardiac, renal, arterial and neurohormonal effects of omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor, in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Card* 2000;36:479-486.
 27. The Criteria committee of the New York Heart Association: Nomenclature and criteria for diagnosis. QTH ed. Boston: Little, Brown; 1994.
 28. Nathisuwan S, Talbert RL. A review of vasopeptidase inhibitors: A new modality in the treatment of hypertension and chronic heart failure. *Pharmacotherapy* 2002;22:27-42.
 29. Mijuchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Ann Rev Physiol* 1999;61:345-391.
 30. Yamauchi-Kohno R, Mijuchi T, Hoshino T, Kobahasi T, Aihara H, Sakai S, et al. Role of endothelin in deterioration of heart failure due to cardiomyopathy in hamsters: Increase in endothelin-1 production in the heart and beneficial effect of endothelin-A receptor antagonist on survival and cardiac function. *Circulation* 1999;99:2171-2176.
 31. Nguyen BN, Johnson A. The role of endothelin in heart failure and hypertension. *Pharmacotherapy* 1998;18:706-719.
 32. Goddard J, Webb DJ. Endothelin receptor antagonists. Promising new agents in the management of cardiovascular disorders. *Drugs* 1999;2:1-12.
 33. Mylona P, Cleland JG. Update of REACH-1 (Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure) and MERITT (Metoprolol Controlled and Extended Release Randomized Intervention Trial in Congestive Heart failure). *Eur J Heart Fail* 1999;1:197-200.
 34. Sutch G, Bertel O, Kiowski W. Acute and short-term effects of the nonpeptide endothelin-1 receptor antagonist bosentan in humans. *Cardiovasc Ther* 1997;10:818-825.
 35. Schalcher C, Cotter G, Reisin L, Bertel O, Kobrin I, Guyenne TT, Kiowski W. The dual endothelin receptor antagonist tezosentan acutely improves hemodynamic parameters in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2001;142:340-349.
 36. Mc Garry SJ, Williams AJ. Digoxin activates sarcoplasmic reticulum Ca⁺⁺ release channels: A possible role in cardiac inotropy. *Br J Pharmacol* 1993;108:1043-1050.
 37. Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H. The evolving pattern of digoxin intoxication. Observations of a large urban hospital from 1980. *Am Heart J* 1999;120:1189-1198.
 38. Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. *Am J Cardiol* 1992;69:1086-1166.
 39. Tisdale JE, Patel R, Webb CR, Borzac S, Zarowitz BJ. Electrophysiologic and proarrhythmic effects of intravenous inotropic agents. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:167-180.
 40. Zimmerman N, Gams E, Herzrg JW, Newman J, Scholz H. Calcium sensitization as new principle for inotropic therapy in end-stage heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:70-75.
 41. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschman B, Maier LS, Just H. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998;98:2141-2147.
 42. Kubota T, Boumantas GS, Miyagishima M, Kadokami T, Brulton C, Robbins PD, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor abrogates myocardial inflammation but not hypertrophy in cytokine-induced cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:2518-2525.
 43. Bozkurt Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Sorab OZ, Feldman AM, Mann DL. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (embrel) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;103:1044-1047.
 44. Aukrust P, Gullestad L, Lappegard K. Complement activation in patients with congestive heart failure: Effect of high dose intravenous immunoglobulin treatment. *Circulation* 2001;104:1494-1500.
 45. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, Painchaud CA, Ghazzi M, Thomas I, Ghalli K. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V1A and V2 vasopressin receptor antagonists in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;104:247-253.
 46. Kass DA, Chem CH, Curry C. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Eur J Heart Failure* 1999;1:205-210.
 47. Aurichio A, Stellbrink C, Block M. The effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with heart failure. *Circulation* 1997;96:3273-3277.
 48. Stellbrink C, Breisthardt O, Frankie A, Sack S, Bakker P, Aurichio A et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J*

- Am Coll Cardiol 2001;38:1957-1965.
49. Muñoz S, Soltero I, Onorato E, Pietri C, Zambrano F. Parámetros morfológicos y funcionales del ventrículo izquierdo (masa, grosor parietal y stress parietal telesistólico) en escolares con diferentes niveles de presión arterial. *Acta Científica Venezolana* 1990;41:106-113.
 50. Laskey W, ST. John Sutton M, Zeevi G, Hirschfeld J, Reicher N. Left ventricular mechanisms in dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:620-625.
 51. Tischler MD, Niggel J, Borowski DT, Le Winter M. Relation between left ventricular shape and exercise capacity in patients with left ventricular dysfunction *J Am Coll Cardiol* 1993;22:751-757.
 52. Linde C, Le Clerc C, Rex S, Garrigue S, Lavergnet-Cazlen S, Mc Kenna W, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: Results from The Multisite Stimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-118.

Domingo Luciani E. (1886-1979)

Hijo de Juan N. Luciani y Casimira Edwards, nació en Maracaibo; recibe su título de Bachiller en Ciencias Filosóficas a los 17 años y de Doctor en Ciencias Médicas en 1911 con las más altas calificaciones a su tesis titulada “Contribución al estudio de la elefantiasis de los árabes en Venezuela”.

Durante sus estudios médicos fue preparador de Histología, Bacteriología y Fisiología. Prestó servicio en Caracas durante los brotes de peste bubónica. Marchó luego a Europa donde estuvo en el Hospital Cochín al lado de Faure, luego en el Hospital Necker y Doysen, en el Hospital Saint Louis con Morestin, así durante tres años adquirió destreza y maestría en el arte quirúrgico para ser después maestro de generaciones médicas. Fue de regreso a Caracas, profesor de las Cátedras de Histología (1917), Anatomía Humana (1924-26 y 1930), profesión interino de Patología Externa (1929), auxiliar de Clínica Quirúrgica (1930-31) y Medicina Operatoria (1932) y sucedió a Luis Razetti en la Cátedra de Clínica Quirúrgica (1932-1958). Ocupó altos cargos en la Universidad Central hasta ser Vicerrector (1938). Jefe de uno de los Servicios de Cirugía del Hospital Vargas (1928-1961). Fundador de la Clínica Luis Razetti (1936), médico de las Fuerzas Armadas. Ingresó a la Academia

nacional de Medicina en 1921 con el trabajo titulado “Acerca de la trombosis arterial traumática”. Fue administrador de la Gaceta Médica de Caracas y Presidente de la Academia (1950-52). Director de Asistencia Social del Ministerio de Sanidad (1936-38), Confundador de la Sociedad Médica de Caracas, Presidente de la Asociación Médica Venezolana y Fundador y Presidente de la Sociedad Venezolana de Cirugía. Autor de más de 100 trabajos científicos y de numerosos discursos, numerosas notas necrológicas y elogios a colegas desaparecidos, así como numerosos prólogos; fue miembro de numerosas Sociedades Científicas del extranjero, y recibió numerosas condecoraciones nacionales.

“Ductor de juventudes, como hombre de bien, caballero del honor y la modestia, señuelo de honradez, bastión de la humanidad y celoso cumplidor de sus deberes, no toleraba indisciplinas ni resabios”

Leopoldo Briceño-Iragorry. Académico (ANM). Referencias: Diccionario Multimedia de Historia de Venezuela, Fundación Polar 1998; Luciani D, Vigésimo aniversario de la Academia Nacional de Medicina, 1924; Biografía de Domingo Luciani por Henríquez R. y Trevison L.