

Avances en el tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca

Enrique López Mora*

Resumen

La insuficiencia cardiaca, es una de las entidades con mayor incidencia en los últimos años. Debido al avance en diversas áreas de la práctica cardiológica, cada vez se presenta con mayor frecuencia, lo que ha obligado a un mayor conocimiento de sus mecanismos de progresión y a la investigación de fármacos con la finalidad de aliviar la sintomatología y con ello mejorar la clase funcional de estos enfermos. Desde luego, el tratamiento con medidas dietéticas, tales como baja ingesta de sodio y restricción hídrica se han mantenido en uso durante muchos años, así como diuréticos y digitálicos. Sin embargo, han surgido nuevas alternativas de tratamiento médico, las cuales se analizan en el presente trabajo y que en los años por venir, sin duda serán perfeccionadas e incorporadas al armamentario terapéutico.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca. Tratamiento farmacológico. Tratamiento quirúrgico.

Key words: Heart failure. Pharmacological treatment. Surgical treatment.

Introducción

Durante los últimos años, y debido al avance y al éxito de las diversas técnicas de reperfusión la insuficiencia cardiaca, es una de las entidades que en todo el mundo producen una mayor morbilidad. En los EUA se estima que es directamente responsable del fallecimiento de alrededor de 40,000 pacientes cada año y una condición contribuyente en 250,000 más. La terapéutica médica actual es altamente efectiva en el alivio de la sintomatología e incluso según algunos autores en el aumento de la expectativa de vida en estos pacientes. De acuerdo a la clase funcional y diversos indicadores clínicos es posible predecir la sobrevida en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y brindar así enfoques de tratamiento más racionales y eficaces, que incluyen fármacos y tratamiento quirúrgico en algunos casos seleccionados. Como es ampliamente conocido, en todo el mundo se ha multiplicado el número de pacientes con disfunción sistólica que finalmente requerirán de un trasplante cardiaco. Sin embargo el número de donadores

Summary

ADVANCES IN THE MEDICAL TREATMENT OF HEART FAILURE

Heart failure is one of the most important diseases in the recent years. Because of the advances in the cardiological practice, it can be identified frequently showing much better pathophysiological mechanism and the investigation of different drugs for the improvement in symptomatology and the functional class of this patients. The first step is taking care about the diet, which it has to be sodium free, a restrictive about intake. The second step is the use of diuretics and digitalis that has been used for many years. About the new treatment in the medical therapy is the point that we analyze in the present work and we think that in the future this alternatives will be much better and incorporated to the basic therapeutics.

no se ha incrementado sustancialmente y en algunos centros incluso se ha registrado un decremento notable. Es por ello que se continúa en la investigación de diversos fármacos que permitan compensar de manera efectiva la disfunción contráctil de estos pacientes. En el presente trabajo, se revisarán los nuevos medicamentos disponibles para tal fin y asimismo se hará un breve recordatorio sobre las opciones de tratamiento médico ya disponibles desde hace algunos años.

Agonistas beta adrenérgicos

Los agonistas beta adrenérgicos producen una estimulación directa de receptores Beta 1 y Beta 2 dando como resultado el incremento de la contractilidad y en ocasiones una mínima disminución de las resistencias vasculares sistémicas. La dobutamina, a diferencia de la dopamina, no estimula receptores dopaminérgicos de los lechos mesentérico y renal y produce para una misma precarga un aumento significativo del volumen latido, del gasto cardiaco (GC) y del índice cardiaco (IC). Su utilidad en el manejo de pa-

* Departamento de Terapia Intensiva Posquirúrgica. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH. Juan Badiano No. 1, 14080 México, D.F.)

cientes con insuficiencia cardiaca aguda ha sido invaluable, disminuyendo además de manera indirecta y por aumento de la eficiencia ventricular la presión capilar pulmonar (PCP) y de esa forma mejora el intercambio gaseoso de pacientes con edema agudo pulmonar sin aumento significativo de los cortocircuitos intrapulmonares. La dosis habitual se encuentra entre 5-15 gamas y debe ser administrado bajo estricta vigilancia hemodinámica y electrocardiográfica. Es ampliamente conocido el desarrollo de tolerancia incluso en el término de 48-72 hrs.

Los agonistas beta pueden mostrar también efectos deletéreos entre los que cabe mencionar el aumento en la actividad ectópica ventricular, la estimulación del eje neurohumoral e inclusive la inducción de apoptosis en las células miocárdicas. También se ha mencionado que los agonistas beta adrenérgicos son capaces de aumentar el consumo de oxígeno. Sin embargo, en la práctica y sobre todo en el corazón con elevadas presiones transmurales, debido a insuficiencia cardiaca, la mejoría de la función ventricular contribuye también a la disminución del estrés parietal y con ello a la disminución del consumo miocárdico de oxígeno (MVO2).

La ibopamina es un análogo oral de la dopamina cuyas acciones son similares a la administración de ésta última a dosis dopaminérgicas. Además modula el eje neurohumoral debido a la disminución de los niveles séricos de norepinefrina y aldosterona así como un descenso en la actividad plasmática de renina. Se han reportado algunas pequeñas series que la recomiendan como substituto oral de la dopamina en pacientes que se encuentran aguardando un trasplante pero no se ha reportado la mortalidad a largo plazo.

Otros agonistas no se han usado en grandes series, debido a que como en el caso del xamoterol, un agonista betaadrenérgico parcial, su empleo ha resultado en un aumento en la mortalidad.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Los inhibidores de la fosfodiesterasa ejercen sus acciones inotrópicas debido a que previenen la ruptura del AMPc que actúa como segundo mensajero y promueve la entrada de calcio al sarcolema aumentando con ello la fuerza de contracción. Los miembros de esta categoría farmacológica son potentes inodilatadores con efectos lusitrópicos positivos. Esta combinación de efectos incrementa la contractilidad miocárdica y simultáneamente disminuye las resistencias vasculares sistémicas. Sus principales acciones pueden enumerarse como

sigue: aumento del IC y de la contractilidad, con disminución de la resistencia periférica total, de la PCP, de la presión en aurícula derecha y de la presión arterial pulmonar. Los principales efectos colaterales son la hipotensión observada sobre todo durante la impregnación y la trombocitopenia, la cual es de tan sólo 0.4% si se usa milrinona. No se ha observado tolerancia y no se produce un aumento en el MVO2. Aunque se dispone de milrinona para su administración oral, desafortunadamente su uso a largo plazo se ha relacionado con un aumento en la mortalidad como lo demostró el estudio PROMISE, del orden de hasta un 53% en pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional IV de la NYHA.

Recientemente se dispone de otros fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa tales como toborinona, con efectos vasodilatadores mixtos y mínimo efecto cronotrópico positivo. Sus efectos inotrópicos positivos pueden iniciar en el lapso de los primeros 10 minutos de haber iniciado su infusión I.V. y desaparecer entre 15-20 minutos después de haberla suspendido.

La vesnarinona es un agente inotrópico de administración oral, el cual, incrementa la contractilidad sin cambios significativos en la frecuencia cardiaca o en el MVO2. Su mecanismo de acción incluye, además de la inhibición de la fosfodiesterasa, la apertura prolongada de los canales de sodio y la disminución de la velocidad de salida de la corriente de potasio.²

Se ha sugerido que la vesnarinona posee propiedades capaces de modular la producción de citoquinas. En cuanto a su dosificación, algunos estudios han demostrado que la administración de más de 60 mg al día también puede asociarse con un incremento en la mortalidad a largo plazo, cuando se administra a pacientes en clase funcional III o IV de la NYHA.

Sensibilizadores del calcio

Este grupo de fármacos tiene propiedades inodilatadoras. Sus acciones principales se deben al incremento en la sensibilidad de los miofilamentos al calcio, más que a un aumento en las concentraciones intracelulares del mismo. Ello conduce a un incremento en la fuerza de contracción sin aumento significativo en el MVO2. En algunos estudios se ha demostrado la desensibilización de los miofilamentos al calcio sobre en pacientes con isquemia miocárdica, lo cual los convertiría en medicamentos muy útiles en la falla cardiaca asociada a dicha condición.

Teóricamente pueden originar disfunción diastólica, la cual se ve antagonizada por su discreta inhibición de la fosfodiesterasa y la inducción de fosfolambán.

El pimobendan ejerce su acción sensibilizadora al incrementar la afinidad de los sitios de unión de la troponina C al calcio. En estudios controlados, aleatorizados y prospectivos, dicho fármaco ha demostrado un incremento en la capacidad funcional y la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca.

El levosimendan es otro fármaco de este grupo, que posee propiedades sensibilizadoras del calcio, estabilizando los cambios conformacionales inducidos por el calcio en la troponina C y a dosis altas muestra actividad inhibitoria de la fosfodiesterasa. Su perfil hemodinámico es el de un inodilatador con efectos lusitrópicos.

Cuando se administra en forma intravenosa a pacientes con insuficiencia cardiaca el medicamento produce un aumento en el gasto cardíaco directamente proporcional a la dosis, así como un decremento en la PCP, la PAP y las RVS.

Estos efectos favorables en la función cardíaca se acompañan de un modesto incremento en la FC y en la perfusión miocárdica aún en pacientes con hemoductos coronarios.

Se ha sugerido que puede ser de utilidad en aquellos pacientes con estadios avanzados de insuficiencia cardiaca con dependencia de inotrópicos intravenosos. En un estudio reciente, se administró levosimendan oral a 24 pacientes con insuficiencia cardiaca grave, los cuales eran dependientes de soporte inotrópico intravenoso. De ellos, 20 pacientes pudieron ser separados de los medicamentos intravenosos y ser mantenidos sin necesidad de soporte por un mínimo de 10 días. Siete pacientes continuaron recibiendo levosimendan oral por más de 90 días.

Se ha comparado la eficacia de levosimendan con dobutamina. En el estudio LIDO se comparó la respuesta inotrópica, en pacientes con choque cardiógenico o síndrome de bajo gasto cardíaco, definida como un aumento de más del 30% en el IC, siendo de entre 73-100% para aquellos pacientes sometidos a infusión de levosimendan vs 60% en los que les fue administrada dobutamina en dosis de 8-16 gammas.

Inhibidores de la vasopeptidasa neutra

El omapatrilat es una sustancia con propiedades inhibitorias de la vasopeptidasa y de la enzima

convertidora de la angiotensina (ECA). En diversos estudios experimentales, los inhibidores de la vasopeptidasa han mostrado una disminución en la presión telediastólica final del ventrículo izquierdo y de la RVP acompañados de un incremento en el GC.

Recientemente se han estudiado los efectos de la administración a largo plazo, sobre los índices de funcionamiento ventricular, así como de otras variables endocrinas. En un estudio que comprendió a un total de 48 pacientes en clase funcional II-III de la NYHA con una FE de menos del 40% y en ritmo sinusal, se registró una mejoría en la clase funcional, reportada tanto por el paciente como por el médico, un incremento en la FE dosis dependiente, una disminución del estrés parietal y una reducción en la TA, todos con valores estadísticamente significativos. Asimismo se reportó evidencia de un efecto natriurético, una disminución del volumen sanguíneo, un aumento en los niveles de péptido natriurético auricular y una reducción en los niveles de epinefrina. Por ello se ha sugerido que la inhibición de la vasopeptidasa en pacientes con insuficiencia cardiaca, tiene la posibilidad, aunque se requieren de más estudios, de convertirse en una nueva alternativa terapéutica para estos enfermos.

Se han evaluado otros inhibidores de la endopeptidasa neutra tales como el candoxatril en combinación con diuréticos y digoxina. Se ha demostrado que se observan aumentos en la concentración de péptido natriurético auricular, disminución en los niveles de aldosterona y un decremento en la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

Análogos de hormonas tiroideas

Estudios experimentales han mostrado que la administración de T4, tres días después de un infarto al miocardio, en roedores con insuficiencia cardiaca, produce una respuesta inotrópica positiva incluyendo un aumento en la dP/dT y una reducción de la presión telediastólica final del ventrículo izquierdo. Se han buscado análogos de T4 con cardioespecificidad tales como el ácido 3, 5-diyodotiropropiónico, el cual en combinación con captopril, muestra un aumento en el IC basal y durante el esfuerzo, una disminución de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo sin taquicardia significativa. Sin embargo se requiere de la realización de estudios en humanos para confirmar y validar dichos hallazgos.

Hormona del crecimiento

En algunos estudios, se ha sugerido algún papel para la hormona del crecimiento en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Sus efectos se pueden resumir, como una mejoría en la función cardiaca y en la estructura del miocardio con un incremento en la masa miocárdica. Puede utilizarse en combinación con IECA sin embargo sus efectos, al parecer no se sostienen más allá de tres meses de haber iniciado el tratamiento. Nuevamente se requieren de más estudios al respecto.

Betabloqueadores

Los pacientes con insuficiencia cardiaca se caracterizan por evolucionar con una actividad simpática elevada, la cual se asocia a inestabilidad hemodinámica, intolerancia al ejercicio y por supuesto con los efectos a largo plazo de las catecolaminas, entre los que destaca una alta mortalidad principalmente por arritmias ventriculares. El aumento en el tono simpático potencia la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con el resultado final de vasoconstricción periférica y retención de volumen.

Por muchos años se consideró una contraindicación absoluta, el uso de betabloqueadores en aquellos pacientes con disfunción contráctil. Sin embargo, en los últimos años, se ha sugerido su uso en estos pacientes al producir una modulación de la actividad adrenérgica.

El mecanismo por medio del cual, los betabloqueadores producen una disminución en la velocidad de progresión de la insuficiencia cardiaca, no se conoce del todo, sin embargo, se han propuesto diversos mecanismos, de entre los cuales, destacan la regulación de los receptores betaadrenérgicos en el corazón, la modulación de las proteínas G postreceptoras un efecto en la remodelación ventricular y una mejoría en la función de los barorreceptores. Incluso se ha mencionado que el uso de betabloqueadores puede reducir la magnitud de la apoptosis observada en el miocardio disfuncionante e involucrada en la progresión de la falla contráctil.

Una de las sustancias que ha merecido mayor atención para estos fines, es sin duda el carvedilol. Este fármaco ha sido ampliamente estudiado en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico y en aquellos con miocardiopatía dilatada idiopática. Algunos estudios han demostrado una disminución en la tasa de hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardiaca, en la tasa de progresión de la misma, en la magnitud

y la dosificación de otros fármacos con el mismo fin y finalmente en la tasa de mortalidad.

Estos fármacos pueden mostrar, después del inicio de su administración, un decremento en la fracción de eyeccción del ventrículo izquierdo, con una mejoría subsecuente en los 6-12 meses siguientes.

Es por ello que, los betabloqueadores, no deben ser administrados a aquellos pacientes con clase IV de la NYHA, especialmente cuando se encuentran en el transcurso de un episodio de descompensación de su insuficiencia cardiaca, sino que deben iniciarse a dosis bajas y crecientes de acuerdo a tolerancia, después de haber logrado una estabilización con otros medicamentos tales como diuréticos, digoxina e IECA y que no existan signos de congestión pulmonar o venosa sistémica. Es importante señalar que la administración de carvedilol, puede elevar los niveles de digoxina en suero.

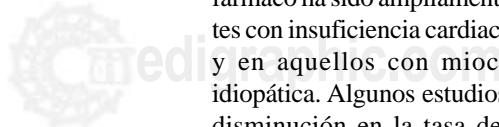
Por último, cabe mencionar, que el estudio COPERNICUS, diseñado para evaluar la mortalidad a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica a quienes se les administró carvedilol en dosis crecientes, demostró una disminución en la mortalidad estadísticamente significativa, siendo de 18.5% en el grupo placebo vs 11.4% anual en el grupo de estudio, por lo que fue discontinuado prematuramente.

Diuréticos

Los diuréticos especialmente, los de asa, han formado parte del arsenal terapéutico, en los pacientes con insuficiencia cardiaca, durante muchos años. Su beneficio en aquellos casos, en los cuales hay retención de volumen y congestión pulmonar es indudable. Por ello deben usarse en todos aquellos enfermos con estas características, teniendo especial cuidado con sus efectos sistémicos, siendo los principales, la activación del eje neurohormonal, la depleción de potasio, la inducción de arritmias por hipocalcemia o hipomagnesemia, neuro y ototoxicidad y la hipotensión inducida por sus efectos vasodilatadores venosos sobre todo cuando se administran por vía I.V.

Pueden asociarse a otros diuréticos con diferente mecanismo de acción, tales como tiazidas con los cuales, hay potenciación o aumento de la depuración de agua libre y con diuréticos ahorreadores de potasio, tales como la espironolactona.

En casos de edema agudo pulmonar o de insuficiencia renal aguda asociada a bajo gasto se han



empleado a los diuréticos de asa en forma de infusión continua, con buenos resultados.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

Los IECA son desde luego uno de los puntos fundamentales en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Han demostrado ampliamente sus efectos en la mortalidad y la disminución de la progresión de la falla ventricular, así como sus efectos benéficos en la remodelación de la geometría ventricular. Uno de los puntos en cuestión actualmente es la magnitud de la dosificación y la duración de la misma. Al parecer, y de acuerdo a los resultados de diversos trabajos tales como el estudio ATLAS, se prefiere la titulación paulatina de la dosis evitando hipotensión, cuyas consecuencias podrían ser deletéreas. En aquellos pacientes, en los cuales aparece intolerancia a los IECA, la alternativa continúa siendo, el uso de hidralazina en combinación con nitratos. Se debe tener precaución con el uso en pacientes con disminución de la función renal y estado de hipercalemia que pueden ser agravados por el uso de IECA. En forma crónica, pueden generar tos, de difícil manejo y que en ocasiones obliga a la suspensión del medicamento.

Los IECA deben ser utilizados en todos aquellos pacientes con FE menor del 40% independiente mente de la sintomatología, exceptuando a aquellos casos en los cuales existan contraindicaciones formales para su uso, tales como angioedema y estenosis arterial renal bilateral.

Antagonistas de los canales del calcio

Durante algunos años se ha discutido el papel de este grupo de fármacos en el tratamiento de los pacientes con falla cardiaca avanzada. Sin embargo hasta el momento no es posible recomendarlos en forma rutinaria, debido a sus efectos negativos o en el mejor de los casos neutros, sobre la mortalidad y la progresión de la disfunción miocárdica. Uno de los trabajos más ampliamente difundidos es el estudio PRAISE, que evaluó los efectos de la amlodipina y su impacto en la mortalidad en pacientes con FE de menos del 30%, evidenciándose únicamente una modesta disminución en aquellos pacientes con miocardiopatía dilatada. Para clarificar dichos hallazgos, se diseñó el estudio PRAISE II con resultados de difícil interpretación.

Sus consecuencias adversas están probablemente relacionadas con sus propiedades inotrópicas negativas y con la activación del eje neurohormonal.

Antagonistas de los receptores de angiotensina II
Además de sus efectos antihipertensivos, este grupo de fármacos ha merecido atención en el manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca.

En el estudio ELITE, se evaluó la administración de losartan vs captopril en pacientes con clase funcional II-IV de la NYHA y una FE menor del 40%. Las descompensaciones de la falla cardiaca que ameritaron hospitalización o fueron causa de mortalidad fueron de 9.4% en el grupo tratado con losartan en comparación con el grupo captopril en donde fueron de 13.2% correspondiendo a una reducción de riesgo de 32% para los pacientes que tomaron losartan. Además cabe mencionar que la suspensión del tratamiento por efectos colaterales, fue mucho menor en el grupo que ingirió losartan, siendo de alrededor de 12% en comparación con 29% en el grupo de captopril. Aunque hay evidencias prometedoras para su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca, las recomendaciones actuales, no permiten considerarlos aún como un grupo de fármacos que puedan sustituir a los IECA, excepto en aquellos pacientes que muestren una clara intolerancia a los mismos.

Digoxina

La utilidad de la digoxina, en el manejo de los pacientes con disfunción ventricular sistólica, ha resistido, sin duda, la prueba del tiempo. Se recomienda ampliamente su uso, en todos los pacientes, que padecan esta condición, sin olvidar de ninguna manera el ajuste que debe hacerse de su dosificación en pacientes con insuficiencia renal. Asimismo, es importante tener en mente las características clínicas de la intoxicación digitalítica y los trastornos eléctricos que su sobre-dosificación puede originar.

Es de mencionarse, que la digoxina, incluso cuando se utiliza en combinación con diuréticos e IECA, mejora la clase funcional y disminuye la incidencia de recaídas por descompensación de la insuficiencia cardiaca, aunque con un efecto neutro en la mortalidad por esta entidad nosológica, tal como lo demostró el estudio DIG. Este mismo estudio evidenció una tendencia al aumento en la mortalidad en aquellos pacientes en los cuales se

demostraron niveles séricos elevados del medicamento, aún si se encontraban dentro de los rangos habitualmente aceptados (0.5-2 ng/mL).

Conclusiones

En la práctica cardiológica actual, una de las condiciones que se tratan con frecuencia cada vez mayor, es la insuficiencia cardiaca, tanto en su seguimiento y evolución crónicas, como en las descompensaciones agudas que requieren de manejo intrahospitalario. Todos aquellos pacientes que se presenten con sintomatología sugestiva de disfunción sistólica, deberán ser cuidadosamente estudiados con la finalidad de establecer un diagnóstico etiológico preciso y con ello

diseñar la opción terapéutica más conveniente. Sin embargo, en su manejo crónico no se deberá prescindir del uso de IECA, diuréticos y digoxina, que como se ha mencionado en el texto han contribuido a lograr una mejoría en la clase funcional y una disminución importante de los signos y síntomas derivados de la falla miocárdica. En los casos de descompensaciones agudas, incluso con edema agudo pulmonar, se dispone de medicamentos I.V. con propiedades inodilatadoras que pueden ser correctamente empleados en las Unidades de Terapia Intensiva, conjuntamente con otras medidas que permitan compensar o tratar aquellas condiciones que hayan conducido a dicha descompensación.

Referencias

1. MINIATI D, HUNT S, ROBBINS R: *Treatment options for patients with severe myocardial failure: A review of the latest Technology.* ACC Curr J Rev 1999; 8: 44-48.
2. WAGONER LE, WALSH RA: *Inotropic therapy for systolic heart failure.* Compr Ther 1995; 21: 367-77.
3. KIESO H, SILVER M: *Newer inotropic agents for descompensated heart failure.* ACC Curr J Rev 1999; 8: 35-38.
4. PACKER M, CARVER JR, RODEHEFFER RJ, IVANHOE RJ, DiBANCO R, ZELDIS FM, ET AL: *Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure.* N Engl J Med 1991; 325: 1468-75.
5. STEVENSON LW: *Inotropic Therapy for heart failure.* N Engl J Med 1998; 339: 1848-50.
6. COHN J, GOLDSTEIN SO, GREENBERG BH: *A dose dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure.* N Engl J Med 1998; 339: 1810-16.
7. NIELSEN-KUDSK JE, ALDERSHVILE J: *Will calcium sensitizers play a role in the treatment of heart failure?* J Cardiovascular Pharmacol 1995; 26 (Suppl 1): S77-84.
8. LEE JA, ALLEN DG: *Calcium sensitizers: Mechanism of action and potential usefulness as inotropes.* Cardiovasc Res 1997; 36: 10-20.
9. KUBO SH: *Effects of pimobendan on exercise tolerance and quality of life in patients with heart failure.* Cardiology 1997; 88 (Suppl 2): 21-27.
10. VELI-PEKKA H, PEUHKURINEN K, NIEMINEN M, NIEMELA M, SUNBEGR S: *Oral Levosimendan improves cardiac function and hemodynamics in patients with severe congestive heart failure.* Am J Cardiol 1999; 83: 4 (I)-8 (I).
11. LILLEBERG J, NIEMINEN MS, AKKILA J, HEIKKILA L, KUITUNEN A, LEHTONEN L, ET AL: *Effects of a new calcium sensitizing, levosimendan on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting.* Eur Heart J 1998; 19: 660-68.
12. Hosenpud J for The Oral Levosimendan Group: *Levosimendan, a novel Myofilament calcium sensitizing allows weaning of parenteral inotropic therapy in patients with severe congestive heart failure.* Am J Cardiol 1999; 83: 9 (I)-11 (I).
13. FOLLÁTH F, HINKKA S, JAGER D, HANJOG J, MITROVIC D, PAPP JG, ET AL: *Dose Ranging and safety with intravenous levosimendan in low output heart failure: Experience in Three pilot studies and Outline of the levosimendan infusion versus dobutamine (LIDO) trial.* Am J Cardiol 1999; 83: 21 (I)-25 (I).
14. TRIPPODO NC, FOX M, MONTICELLO TM: *Simultaneous inhibition of neutral endopeptidase and angiotensin converting enzyme by omapatrilat increased survival in heart failure hamsters greater than ACE inhibition (Abst).* Circulation 1998; 98 Suppl I :I-781.
15. MC CLEAN D, IKRAM H, GARLICK A, RICHARDS M, NICHOLLS G, CROZIER I: *The clinical, cardiac, renal, arterial and neurohormonal effects of omapatrilat, a vasopeptidase inhib-*

- bitor, in patients with chronic heart failure.* JACC 2000; 36: 479-86.
16. ELSNER D, MUNTZE A, KROMER EP: *Effectiveness of endopeptidase inhibition (candoxatril) in congestive heart failure.* Am J Cardiol 1992; 70: 494-98
 17. MORKIN E, PENNOCK G, RAYA T, BAHL J, GODLMAN S: *Development of a thyroid hormone analogue for the treatment of congestive heart failure.* Thyroid 1996; 6: 521-6.
 18. ROSS J: *Growth hormone, cardiomyocyte contractile reserve, and heart failure.* Circulation 1999; 99: 15-17.
 19. OLIVETTI G, ABBI R, QUAINI F: *Apoptosis in the failing human heart.* N Engl J Med 1997; 336: 1131-1141
 20. HALL SA, CIGARROA CG, MARCOUX L, RISSER RC, GRAYBURN PA, EICHHORN EJ: *Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta adrenergic blockade.* J. Am Coll Cardiol 1997; 25: 1154-61.
 21. O CONNOR CH, GATTIS W, SWEDBERG ET ALT: *Current and novel pharmacologic approaches in advanced heart failure.* Am Heart J 1998; 135: S249-263
 22. PACKER M, O CONNOR CM, GHALI JK, PRESSLER ML, CARSON PE, BELKIN RN: *For the prospective randomized amlodipine survival evaluation study group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure.* N Engl J Med 1996; 335: 1107-14.
 23. PITT B, SEGAL R, MARTÍNEZ FA: *On behalf of the ELITE study investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of losartan in the elderly study ELITE).* Lancet 1997; 349: 747-52
 24. The digitalis Investigation Group. *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure.* N Engl J Med 1997; 336: 525-33