

INSUFICIENCIA CARDIACA

TRATAMIENTO CON DROGAS VASODILATADORAS

Segunda parte

**Gustavo Alonso Restrepo Molina*

LOS DIURETICOS

Su efecto predominante consiste en disminuir el exceso de la precarga. Inducen una reducción del volumen diastólico ventricular y de la presión de llenado ventricular, debido a su acción vasodilatadora del lecho venoso y a su efecto diurético. Administrados en forma crónica disminuye la resistencia vascular sistémica⁵⁶⁻⁵⁷.

DROGAS VASODILATADORAS DE PRIMERA LINEA

Las únicas dos drogas vasodilatadoras por vía oral que producen una mejoría clínica y hemodinámica a largo término y en estudios clínicos aleatorios y doble ciego, son el *isosórbido dinitrato* (20-40 mg. cada 6 horas)³⁹⁻⁴⁰⁻⁵⁸⁻⁵⁹ y el *captopril* (25 a 100 mg. cada 8 horas)⁶⁰⁻⁶¹. Diferentes nitratos activos oralmente y otros inhibidores de la enzima de conversión pueden también ser efectivos, pero en el momento actual hay datos insuficientes para confirmar sus equivalencias terapéuticas. Tanto el isosórbido dinitrato como el captopril mejoran el rendimiento cardíaco durante el manejo a corto o largo término y la aparición de la tolerancia hemodinámica es poco común con el uso de estas drogas⁵⁸⁻⁶².

TRATAMIENTO

Las drogas de primera línea son: Nitratos, captopril y relacionados.

Las drogas de segunda línea son: Prazosin, hidralazina, nifedipina, minoxidil.

Los **nitratos** tienen un efecto predominante sobre la precarga. En dosis altas disminuyen también la postcarga³⁹⁻⁵¹.

La magnitud de la vasodilatación sistémica después de la administración de nitratos varía directamente con el aumento de la resistencia vascular sistémica previo a la administración de la droga⁶³⁻⁶⁵. Esta correlación es el resultado de la activación de los mecanismos vasoconstrictores reflejos inducidos por el vasodilatador. En personas normales o en pacientes con grados modestos de falla cardíaca hay un aumento reflejo en los niveles de la norepinefrina durante la administración de vasodilatadores. Sin embargo, en enfermos con falla cardíaca severa, la activación de los reflejos simpáticos por el estímulo vasodilatador está muy disminuida. Por consiguiente, los pacientes con falla cardíaca avanzada demuestran una marcada respuesta vasodilatadora después

* Médico internista cardiólogo de la Clínica León XIII (I.S.S.) y de la Clínica Medellín. Medellín, Colombia. Separatas: Clínica Medellín. Calle 53 No. 46-38 Medellín, Colombia S.A.

de la administración de nitratos. En cambio, las personas con grados leves de disfunción ventricular presentan sólo una respuesta modesta con los nitratos, debido a la preservación de la activación refleja del sistema nervioso simpático⁶³⁻⁶⁵.

La disminución de la precarga y de la postcarga reducen el consumo de oxígeno miocárdico y aumentan el flujo sanguíneo subendocárdico, lo cual podría ser útil en disminuir la perpetuación del daño al corazón en enfermos con falla cardíaca³⁶.

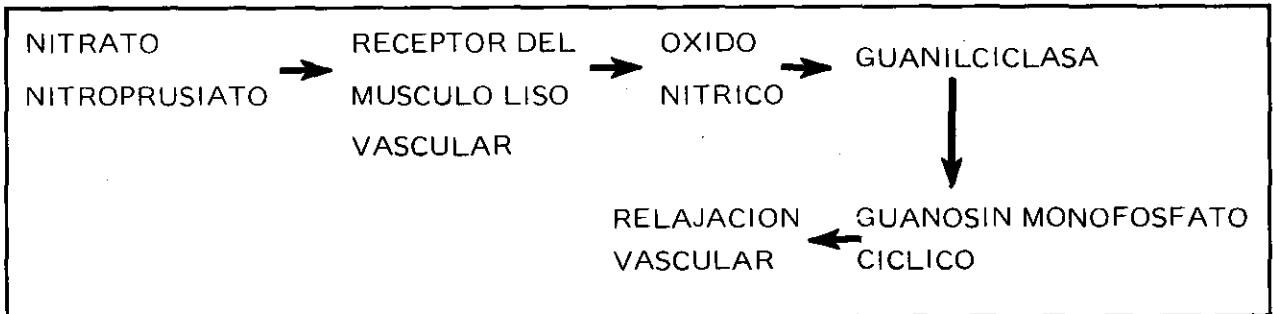
La forma de acción de los nitratos se aplica también para el nitroprusiato de sodio. Ambas drogas reaccionan con receptores específicos que contienen cisteína en la pared del músculo liso vascular e inducen la formación de intermediarios muy activos (S-nitrosotioles), los cuales activan la guanilciclase y por consiguiente aumentan los niveles del guanosín monofosfato cíclico intracelular (GMPc)⁶⁵⁻⁶⁷. Este último produce relajación vascular al

promover el secuestro de calcio por el retículo sarcoplásmico e impedir el influjo de calcio⁶⁸ (Fig. 10).

Los nitratos también pueden estimular la producción endógena de las prostaglandinas vasodilatadoras. Estas drogas aumentan la producción de la prostaciclina (Prostaglandina I₂)⁶⁹, la cual estimula la enzima adenilciclase y produce subsecuentemente adenosín monofosfato cíclico (AMPc). Este produce relajación vascular. También podrían poseer un efecto inhibitor sobre la síntesis del tromboxano A₂⁶⁸ (Fig. 11)

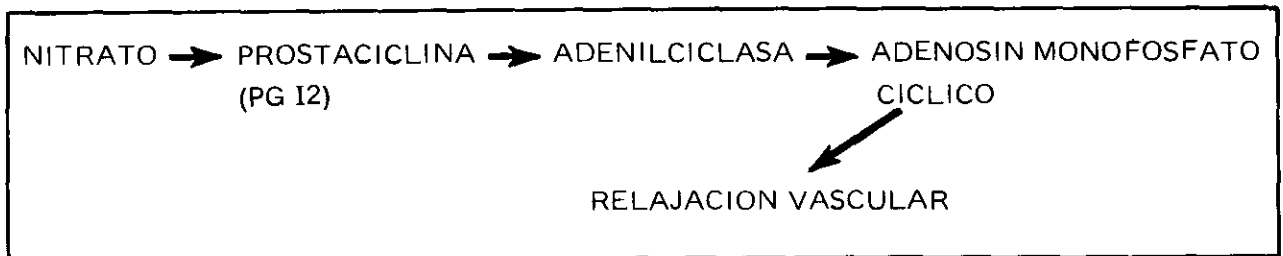
El *isosórbido dinitrato* se administra por vía oral, 20 a 40 mgs cada 6 horas; sublingual, 5 a 10 mgs cada 2 a 4 horas. La *nitroglicerina parenteral*, disponible en ampollas de 50 mgs, debe disolverse en 250 a 500 cc. de dextrosa o solución salina en *frasco de vidrio*. Iniciar con 10 microgramos por minuto y aumentar la infusión cada 5 minutos hasta obtener el efecto clínico o hemodinámico deseado. En dosis

Fig. 10



Mecanismo de acción de los nitratos y del nitroprusiato de sodio

Fig. 11



Papel de las prostaglandinas en el mecanismo de acción de los nitratos

mayores de 50 microgramos/minuto, además de disminuir la presión de llenado ventricular izquierdo (presión de cuña capilar pulmonar), reduce la resistencia vascular sistémica e incrementa el gasto cardíaco.

Los *efectos colaterales* más frecuentes son la hipotensión, la taquicardia y la cefalea. Recientemente se ha descrito intoxicación por etanol y propilenglicol en pacientes que reciben nitroglicerina parenteral. Esto se debe al diluyente, que es el alcohol etílico o el propilenglicol⁷⁰⁻⁷².

El **captopril** y el **enalapril** son drogas con acción vasodilatadora arterial y venosa, producen un efecto hemodinámico balanceado al disminuir el exceso de la postcarga y de la precarga. Actúan al inhibir la enzima convertidora (Kinasa II) de la angiotensina I en la angiotensina II¹⁹⁻²⁰, disminuyen la degradación de la bradiquinina⁷³ y aumentan la producción de las prostaglandinas vasodilatadoras⁷⁴. Poseen una acción antiadrenérgica debido a que la inhibición de la angiotensina II a nivel presináptico disminuye la liberación de la norepinefrina⁷⁵⁻⁷⁷ (Tabla 1).

Tabla 1

Mecanismo de acción del captopril y el enalapril

1. Inhiben conversión de angiotensina I en angiotensina II
2. Disminuyen la degradación de la bradiquinina
3. Aumentan las prostaglandinas vasodilatadoras
4. Disminuyen la liberación de norepinefrina.

Mecanismo de acción de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina I en angiotensina II.

El captopril administrado con la furosemida es útil en la en la *corrección de la hiponatremia en pacientes con insuficiencia cardíaca*⁷⁸⁻⁸⁰. En enfermos con falla cardíaca severa la concentración del sodio sérico está inversa-

mente relacionada con la actividad de la renina plasmática; así, la hiponatremia puede servir como un marcador de pacientes en falla cardíaca y con activación pronunciada del sistema renina angiotensina⁸¹. La bradicardia es frecuente después de la iniciación del tratamiento con captopril debido a la inhibición del efecto cronotrópico de la angiotensina II⁸².

La dosis del *captopril* es de 6,5 a 50 mgs vía oral cada 8 horas (iniciar siempre con dosis bajas y aumentar gradualmente la dosis). Del *enalapril* es de 5 a 10 mgs vía oral cada 12 horas.

El efecto colateral más común es la *hipotensión arterial*. Una erupción maculopapular ha sido informada en aproximadamente un 10% de los pacientes. Puede desaparecer al suspender la droga o al disminuir la dosis⁸³. Se presenta proteinuria en el 1,2% de los pacientes, usualmente en pacientes con enfermedad renal parenquimatosa primaria⁸⁴; insuficiencia renal funcional en pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral⁸⁵. Hipercalemia, rara vez se presenta, pero es recomendable *no administrar simultáneamente drogas retenedoras de potasio*⁸³. La neutropenia (0,3% de los pacientes) y la pérdida del gusto (ageusia) rara vez han sido informadas⁸³; ictericia colestásica (14 casos) posiblemente por reacción idiosincrásica a la droga⁸⁶. Recientemente, se ha informado *hipoglicemia* en pacientes diabéticos que reciben captopril en asociación con antidiabéticos orales⁸⁷. El captopril podría aumentar la sensibilidad a la insulina debido a la disminución de las catecolaminas circulantes inducida por la droga⁸⁸.

El **nitroprusiato de sodio** es una droga muy útil en el manejo de la falla cardíaca aguda. Produce relajación directa del músculo liso vascular arterial y venoso, por acción similar a la descrita anteriormente en relación con los nitratos. Induce disminución de la presión de llenado ventricular izquierdo, reducción de la resistencia vascular sistémica (efecto balanceado sobre la precarga y la postcarga) e incremento del gasto cardíaco⁴¹⁻⁴⁵.

Se disuelve una ampolla de 50 mgs en 250 cc. a 500 cc. de dextrosa al 5% en agua destilada.

da. Debe *protegerse la solución de la luz* (lo inactiva). Iniciar con una dosis de 10 microgramos/minuto y aumentar la infusión cada 5 minutos hasta obtener el efecto clínico o hemodinámico deseado. La dosis usual en falla cardíaca fluctúa entre 40 a 100 microgramos/minuto.

El efecto colateral más común es la *hipotensión arterial*, la cual puede ser secundaria a hipovolemia o a una regulación inadecuada de la rata de infusión. La *toxicidad por tiocianato* se presenta en aquellos pacientes que reciben altas dosis y con compromiso de la función renal. Los síntomas de esta toxicidad incluyen la fatiga, náuseas, anorexia, erupción cutánea, cefalea, desorientación y conducta sicótica. Es recomendable realizar determinaciones seriadas de tiocianato en pacientes con insuficiencia renal y suspender la infusión cuando se presenten niveles de tiocianato iguales o mayores de 100 mgs por litro. El nitroprusiato es descompuesto en cianuro en la sangre y éste se convierte rápidamente en tiocianato por la enzima rodanasa. El envenenamiento por cianuro ha ocurrido en muy pocos pacientes⁴¹⁻⁴⁵.

El **prazosín** y el **trimazosín** son bloqueadores de los receptores alfa 1 de la pared del músculo liso vascular. Inducen vasodilatación arterial y venosa (efecto balanceado sobre la postcarga y la precarga) produciendo un aumento del gasto cardíaco y una disminución de la presión de llenado ventricular izquierdo⁴¹⁻⁴⁶. La administración a corto término del prazosín produce efectos hemodinámicos en la mayoría de los casos; sin embargo, algunos pacientes han desarrollado *tolerancia subaguda* 48 a 72 horas después de la dosis inicial⁸⁹. La *tolerancia tardía* (después de 7 meses de tratamiento) puede estar presente hasta en una tercera parte de los enfermos⁹⁰⁻⁹¹. El mecanismo de la tolerancia subaguda podría ser debido a la inhibición competitiva del efecto bloqueador alfa 1 vascular por la noradrenalina liberada a nivel de la hendidura sináptica. El mecanismo de la tolerancia tardía puede ser secundario al aumento de la noradrenalina y de la renina o a la retención de líquido observada con su uso crónico⁸⁹⁻⁹¹. La atenuación o la pérdida del efecto hemodinámico puede ser

restaurada aumentando la dosis del diurético, utilizando un antagonista de la aldosterona (espironolactona) o doblando la dosis del prazosín⁴⁶. Otra opción práctica, es cambiarse a otro vasodilatador. Además, estudios clínicos recientes doble ciego, no han demostrado que el prazosín sea superior al placebo en el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca severa⁹¹.

La dosis del **prazosín** es de 2 a 5 mgs cada 6 horas, vía oral.

Sus *efectos colaterales* son: *Hipotensión postural* (deberá iniciarse siempre con dosis bajas y aumentarlo gradualmente), mareos, palpitations y cefalea; *retención de líquido* (aumento de peso, edema periférico) hasta en un 21% de los pacientes; *pérdida del efecto hemodinámico*²⁶⁻⁴⁶.

La experiencia actual con enalapril⁹²⁻⁹³ (ver atrás) y con trimazosín⁹⁴ es aún limitada. Sus ventajas sobre otros vasodilatadores y sus reacciones adversas están aún por determinar.

La **hidralazina** produce relajación directa del músculo liso arteriolar. Induce un aumento del gasto cardíaco al disminuir la resistencia vascular sistémica (efecto sobre la postcarga) y produce sólo una ligera disminución de la presión de llenado ventricular izquierdo. El incremento del gasto cardíaco está asociado con un aumento del flujo sanguíneo renal, depuración de creatinina y natriuresis. La resistencia vascular pulmonar disminuye en la mayoría de los pacientes, aunque su magnitud es menor en relación con el efecto de las drogas venodilatadoras⁴¹⁻⁴⁶⁻⁹⁵⁻⁹⁶.

La dosis inicial es de 25 a 50 mgs cada 8 horas, vía oral. La dosis usual varía entre 200 a 400 mgs al día dividida en 4 dosis iguales. Packer⁹⁷ y colaboradores demostraron que un 40% de los pacientes requieren dosis únicas mayores de 100 mgs para disminuir la resistencia vascular sistémica. Algunos pacientes necesitan dosis tan altas como de 800 mgs para obtener una adecuada respuesta hemodinámica.

La hidralazina es útil en pacientes con *insuficiencia mitral o aórtica*. La reducción de la postcarga, aumenta el volumen latido anterógrado y disminuye el volumen regurgitante⁹⁸⁻⁹⁹.

Entre sus *efectos colaterales* se cuentan: El *Síndrome lúpico* en un 15 a 20% de los pacientes que reciben una dosis igual o mayor de 400 mgs; se manifiesta por artralgias, artritis, mialgias, pleuresía, pericarditis, fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y anticuerpos antinucleares circulantes. El síndrome es reversible al retirar la droga¹⁰⁰. *Empeoramiento de la angina de pecho* por aumento de la frecuencia cardíaca en algunos pacientes. *Retención de líquido* y ganancia de peso con el uso crónico, el cual usualmente responde a un aumento en la dosis del diurético. Náuseas, anorexia y polineuropatía⁴¹⁻⁴⁶.

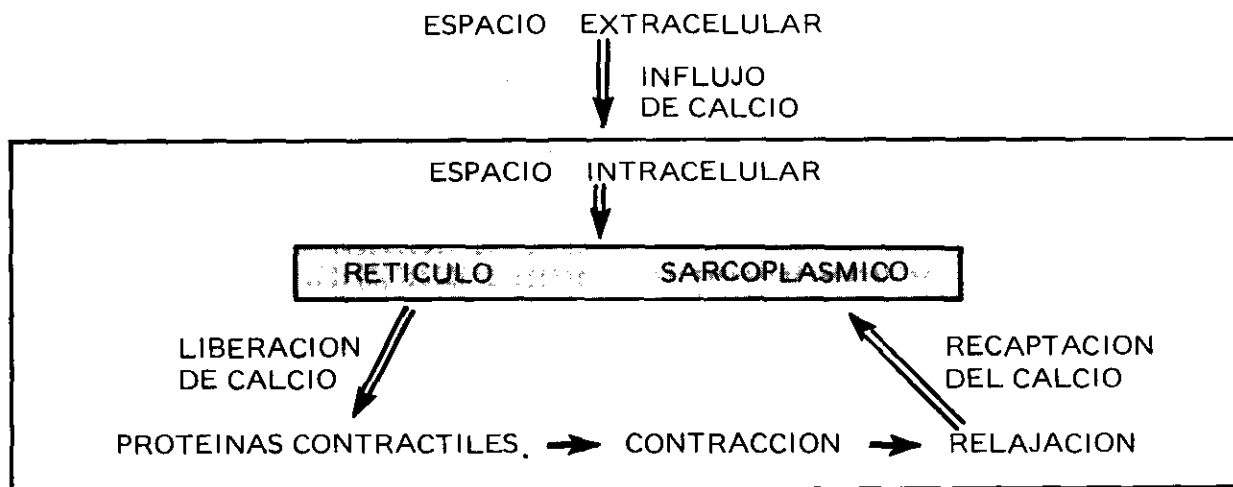
En resumen, *los efectos de la hidralazina son impredecibles* desde el punto de vista clínico y hemodinámico. Incluso si hay una respuesta a corto término favorable, no hay seguridad de una respuesta benéfica crónica debido al desarrollo de tolerancia a la droga o a la aparición de efectos colaterales (lupus, alteraciones gastrointestinales y eventos isquémicos)¹⁰⁰⁻¹⁰¹. En un estudio control doble ciego al utilizar dosis bajas de hidralazina, no se encontró diferencia pronóstica entre aquellos

pacientes que reciben hidralazina en relación con aquellos que se tratan con placebo¹⁰². No es práctico tampoco utilizar dosis iguales o mayores de 400 mgs por el peligro de desarrollar un síndrome lúpico.

El **prazosín** y la **hidralazina** son consideradas actualmente como *drogas de segunda línea* en el manejo de la falla cardíaca congestiva. Aunque se observa un efecto hemodinámico benéfico agudo por la administración de estos medicamentos, el seguimiento crónico frecuentemente no se acompaña de beneficios clínicos, ya sea debido al desarrollo de tolerancia o a la aparición de efectos colaterales. En algunos estudios clínicos aleatorios y doble ciego, estas drogas han fallado para producir mejoría clínica y hemodinámica sostenida, al comparar los resultados con placebo⁵⁴⁻⁵⁵. Deberán de utilizarse en pacientes que no responden a las drogas de primera línea (nitratos, captopril y similares), o pueden agregarse a los nitratos o al captopril en personas que demuestran alguna respuesta, pero en quienes persisten sus síntomas de falla cardíaca.

La **nifedipina** es una droga bloqueadora del influjo de calcio y del acoplamiento electro-mecánico dependiente del calcio en el músculo liso vascular y posee un efecto inotrópico negativo al inhibir el influjo de calcio a nivel miocárdico¹⁰³⁻¹⁰⁵. (Fig. 12).

Fig. 12



Papel del calcio en la regulación de la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular

El efecto predominante a nivel hemodinámico consiste en disminuir la resistencia vascular sistémica (efecto sobre la postcarga), aunque también disminuye en forma moderada la presión de llenado ventricular izquierdo.

En pacientes con función ventricular relativamente preservada, el efecto depresor intrínseco es revertido por su potente acción vasodilatadora. En aquellos sujetos con función ventricular severamente deprimida, agrava la falla cardíaca en la mayoría de los casos¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Sin embargo, cuando la insuficiencia cardíaca es debida a isquemia o a hipertensión arterial, la abolición de estas anomalías puede conducir más bien a la mejoría que al deterioro de la función miocárdica¹⁰⁶⁻¹⁰⁹⁻¹¹⁰. Los enfermos en falla cardíaca, con regurgitación valvular primaria y con una función ventricular relativamente preservada pueden beneficiarse de la administración de la nifedipina. Por ejemplo, en pacientes con insuficiencia mitral o aórtica y edema pulmonar, las dosis únicas de nifedipina sublingual producen mejoría clínica y hemodinámica¹¹¹.

En resumen, *los antagonistas del calcio deben utilizarse con precaución en personas con falla cardíaca debido a su efecto inotrópico negativo* y pueden emplearse en pacientes con falla cardíaca leve a moderada asociada con enfermedad coronaria, hipertensión arterial o insuficiencia valvular. Están *contraindicados* en sujetos con depresión severa de la contractilidad miocárdica.

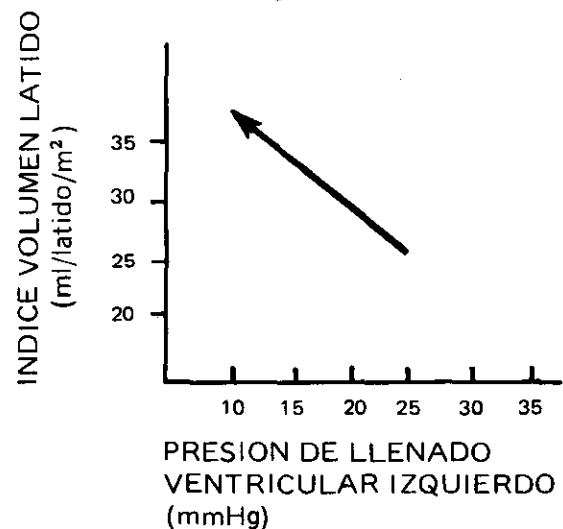
La dosis de la nifedipina es de 10 a 20 mgs cada 4 a 6 horas, vía oral o sublingual.

Sus *efectos colaterales* son: Hipotensión, taquicardia, ruboración y edema perimaleolar. Empeoramiento de la falla cardíaca cuando se administra a enfermos con depresión severa de la contractilidad miocárdica.

La **bromocriptina** es un alcaloide derivado del ergot. Al unirse al receptor II de la dopamina presináptico, inhibe la liberación de la norepinefrina a nivel sináptico (Fig. 13) y disminuye los niveles plasmáticos de la norepinefrina¹¹²⁻¹¹³. Incrementa el volumen latido al disminuir

la resistencia vascular sistémica y disminuye la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo en dosis única de 2,5 mgs (efecto sobre la postcarga y la precarga)²². El mecanismo de la vasodilatación periférica puede ser secundario a la reducción de los niveles de la norepinefrina circulante y a la activación parcial de los receptores I vasculares de la dopamina con vasodilatación renal, mesentérica, coronaria y vascular cerebral. En altas dosis, la bromocriptina puede producir algún grado de bloqueo alfa 1 adrenérgico¹⁴⁻¹¹²⁻¹¹³.

Fig. 13



Acción hemodinámica de la bromocriptina en la falla cardíaca.

El **minoxidil** es un medicamento con acción relajante directa del músculo liso vascular, la cual es más notoria sobre los vasos de resistencia arteriolar. Produce efectos hemodinámicos similares a los de la hidralazina. Al disminuir la resistencia vascular sistémica, incrementa el gasto cardíaco con poco efecto sobre la presión de llenado ventricular (efecto predominante sobre la postcarga)⁴⁶⁻¹¹⁴. Puede ser efectivo en pacientes que han desarrollado tolerancia al uso de la hidralazina.

Se proscribe por vía oral, 5 a 20 mgs cada 8 a 12 horas. La terapia crónica se asocia con *retención de líquido* y aumento del peso cor-

poral, por lo cual se requiere aumentar con frecuencia la dosis del diurético⁴⁶.

El *efecto colateral* más común es la *hipertricosis*. La retención de sodio y de agua es también frecuente.

La **prostaglandina E1** y la **prostaglandina I2** (prostaciclina) producen disminución de la resistencia vascular sistémica con aumento considerable del gasto cardíaco y una disminución moderada de la presión de llenado ventricular izquierdo (efecto sobre la postcarga y la precarga)¹¹⁵⁻¹¹⁶.

La prostaciclina estimula a la enzima adenilciclasa, e incrementa los niveles del adenosín monofosfato cíclico (AMPc), lo cual produce vasodilatación del músculo liso de la pared vascular⁶⁸.

La dosis de la prostaciclina es de 5 a 15 nanogramos/kilogramo/minuto, vía intravenosa.

El **adenosín trifosfato - cloruro de magnesio (ATP - MgCl2)**, posee un efecto inotrópico y vasodilatador. Puede ser de utilidad en falla cardíaca asociada con o sin enfermedad coronaria. La perpetuación del daño miocárdico en pacientes con falla cardíaca puede deberse a la disminución crónica del ATP subendocárdico³⁶ y *la administración del ATP-MgCl2 podría prevenir la progresión de la falla miocárdica*. Experimentalmente se ha demostrado que la administración del ATP-MgCl2 después de períodos de choque e isquemia mejora el flujo sanguíneo, la función celular y metabólica y restaura la función de la membrana celular¹¹⁷.

LOS BETABLOQUEADORES EN EL TRATAMIENTO DE LA FALLA CARDIACA

Desde 1975 varios grupos de investigadores han estudiado los efectos de los bloqueadores beta adrenérgicos sobre la función hemodinámica, el curso clínico y la supervivencia de pacientes con cardiomiopatía dilatada en falla cardíaca¹¹⁸. Waagstein y col. han estudiado 46

pacientes con falla cardíaca severa y cardiomiopatía dilatada. Se observó mejoría de los síntomas, de la capacidad de ejercicio, aumento en el tiempo de eyección ventricular izquierdo y del índice cardíaco y una disminución en la presión de final de diástole del ventrículo izquierdo²³⁻¹¹⁸. La tasa de supervivencia fue de un 75% a los 2 años y de un 50% a los 5 años, la cual es superior a la historia natural de la enfermedad. El beta bloqueador más utilizado en los estudios anteriores fue el metoprolol. Sin embargo, los pacientes con mejoría a la administración de los beta bloqueadores, han carecido de un grupo aleatorio, y no todos los enfermos han sido analizados, tratados y seguidos en una forma similar.

Por otra parte, Ikran y Fitzpatrick, al usar otro beta bloqueador, el acebutolol, no encontraron mejoría sintomática ni aumento en la tolerancia al ejercicio o disminución en la cardiomegalia. Currie y col. con metoprolol, no observaron mejoría en el estado sintomático, ni hubo variación significativa en los valores de la presión de llenado ventricular izquierdo¹²¹. La mejoría dramática observada por algunos investigadores sugiere que *puede existir una subpoblación de pacientes con cardiomiopatía dilatada y falla cardíaca, en los cuales la administración de los betabloqueadores producirá una mejor función miocárdica y supervivencia*¹²². Sin embargo, *aún no conocemos los parámetros que determinan una respuesta benéfica o perjudicial* en los pacientes con insuficiencia cardíaca que van a ser tratados con beta bloqueadores.

El uso de los beta bloqueadores en los pacientes que responden podría ser benéfico al disminuir la vasoconstricción simpática refleja de enfermos en falla cardíaca, ofrecer protección contra el daño miocárdico y la necrosis inducida por las catecolaminas, inducir un aumento en el número de receptores beta adrenérgicos y en restaurar la respuesta miocárdica a las catecolaminas circulantes. Podría también aumentar la cantidad de energía disponible para los procesos sintéticos y de reparación a nivel miocárdico y mejorar los parámetros alterados de la relajación diastólica y de la distensibilidad ventricular¹²³.

REFERENCIAS (continuación)

56. Francisco LI., Ferris TF. The use and abuse of diuretics. *Arch. Intern. Med.* 1982; 142: 28-32.
57. Lant A. Diuretics. Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1985; 29: 57-87, 162-188.
58. Leier CV., Huss P., Magorien RD., Unverferth DV. Improved exercise capacity and differing arterial and venous tolerance during chronic isosorbide dinitrate therapy for congestive heart failure. *Circulation* 1983; 67: 817-822.
59. Franciosa JA., Nordstrom LA., Cohn JN. Nitrate therapy for congestive heart failure. *Jama* 1978; 240: 443-446.
60. Kramer B., Massie B., Topic N. Controlled trial of captopril in chronic heart failure: a rest and exercise hemodynamic study. *Circulation* 1983; 67: 807-816.
61. Captopril Multicenter Research Group: A placebo-controlled trial of captopril in refractory chronic congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983; 2: 755-763.
62. Franciosa JA., Cohn JN. Sustained hemodynamic effects without tolerance during long-term isosorbide dinitrate treatment of chronic left ventricular failure. *Am. J. Cardiol.* 1980; 45: 648-654.
63. Goldberg S., Mann T., Grossman W. Nitrate therapy of heart failure in valvular heart disease. Importance of resting level of peripheral vascular resistance in determining cardiac output response. *Am. J. Med.* 1978; 65: 161-166.
64. Packer M., Meller J., Medina N., Yushak M., Gorlin R. Determinants of drug response in severe chronic heart failure. I. Activation of vasoconstrictor forces during vasodilator therapy. *Circulation* 1981; 64: 506-514.
65. Ignarro LJ., Lippton H., Edwards JC. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J. Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 181-186.
66. Gruetter CA., Gruetter DY., Lyon JE, Kadowitz PH., Ignarro LJ. Relationship between cyclic guanosine 3':5' - monophosphate formation and relaxation of coronary arterial smooth muscle by glyceryl trinitrate, nitroprusside, nitrite and nitric oxide: effect of methylene blue and methemoglobin. *J. Pharmacol Exp Ther* 1981; 219: 181-186.
67. Galvas PE., Disalvo J. Concentration and time-dependent relationships between isosorbide dinitrate-induced relaxation and formation of cyclic GMP in coronary arterial smooth muscle. *J. Pharmacol Exp Ther* 1983; 224: 373-378.
68. Zelis R. Mechanisms of vasodilatation. *Am. J. Med.* 1983; 74 (6B): 3-12.
69. Levin RI., Jaffe EA., Weksler BB., Tack-Goldman K. Nitroglycerin stimulates synthesis of prostacyclin by cultured human endothelial cells. *J. Clin Invest.* 1981; 67: 762-769.
70. Shook TL., Kirshenbaum JM., Hundley RF., Shorey JM., Lamas GA. Ethanol intoxication complicating intravenous nitroglycerin therapy. *Ann Intern Med.* 1984; 101: 498-499.
71. Shorey J., Bhardwaj N., Loscalzo J. Acute Wernicke's encephalopathy after intravenous infusion of high dose nitroglycerin. *Ann Intern Med.* 1984; 101:500.
72. Demey H., Daelemans R., Debroe ME., Bossaert L. Propyleneglycol intoxication due to intravenous nitroglycerin (Letter). *Lancet* 1984; 1:1360.
73. Murthy VS., Waldron TL., Goldberg ME. The mechanism of bradykinin potentiation after inhibition of angiotensin-converting enzyme by SQ 14225 in conscious rabbits. *Circ Res* 1978; 43 (suppl) 140-145.
74. Swartz SL., Williams GH. Angiotensin-converting enzyme inhibition and prostaglandins. *Am. J. Cardiol* 1982; 49: 1405-1409.
75. Clough DP., Colliis MG., Conway J., Hatton R., Keddie JR. Interaction of angiotensin converting enzyme inhibition with the function of the sympathetic nervous system. *Am. J. Cardiol.* 1982; 49: 1410-1414.
76. Hughes J., Roth RH. Evidence that angiotensin enhances transmitter release during sympathetic nerve stimulation. *BR. J. Pharmacol* 1971; 41: 239-243.
77. Zimmerman BG. Actions of angiotensin on adrenergic nerve endings. *Fed Proc* 1978; 37: 199-202.
78. Montgomery AJ., Shepherd AN., Enslie-Smith D. Severe hyponatremia and cardiac failure successfully treated with captopril. *Br. Med. J.* 1982; 284: 1085-1086.
79. Dzau VJ., Hollenberg NK. Renal response to captopril in severe heart failure: Role of furosemide in natriuresis and reversal of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 777-782.
80. Packer M., Medina N., Yushak M. Correction of dilutional hyponatremia in severe chronic heart failure by converting-enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 1984; 100: 782-789.
81. Levine TB., Franciosa JA., Vrobel T., Cohn JN. Hyponatremia as a marker for high renin heart failure. *Br Heart J.* 1982; 47: 161-166.
82. Ader R., Chatterjee K., Ports T., Brundage B., Hiramatsu B., Parmley WW. Immediate and sustained hemodynamics and clinical improvement in congestive heart failure by and oral angiotensin converting enzyme inhibitor. *Circulation* 1980; 61: 931-937.
83. Vidt DG., Bravo EL, Fouad FM. Drug therapy: captopril. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 214-219.
84. Case DB., Atlas SA., Mouradian JA., Fishman RA., Sherman RL., Laragh JH. Proteinuria during long-term captopril therapy. *Jama* 1980; 244: 346-349.
85. Hricik DE., Browning PH., Kopelman R., Goorno WE., Madias NE., Dzau VJ. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenosis or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N. Engl J. Med.* 1983; 308: 373-376.
86. Rahmat J., Gelfand RL., Gelfand MS., Winchester JF., Schreiner GE., Zimmerman HJ. Captopril-associated cholestatic jaundice. *Ann Intern Med* 1985; 102: 56-58.
87. Ferriere M., Lachkar H., Richard JL., Bringer J., Orsetti A., Mirouze J. Captopril and insulin sensitivity (Letter). *Ann Intern Med* 1985; 102: 134-135.

88. Cody RJ. The effect of captopril on postural hemodynamics and autonomic responses in chronic heart failure. *Am Heart J* 1982; 104: 1190-1197.
89. Colucci WS., Williams GH., Braunwald E. Clinical, hemodynamics, and neuroendocrine effects of chronic prazosin therapy for congestive heart failure. *Am Heart J* 1981; 102: 615-621.
90. Markham RV., Corbett JR., Gilmore A., Pettinger WA., Firth BG. Efficacy of prazosin in the management of chronic congestive heart failure: a 6 month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Am J. Cardiol* 1983; 51: 1346.
91. Higginbotham MB., Morris KG., Bramlet DA., Coleman RE., Cobb FR. Long-term ambulatory therapy with prazosin versus placebo for chronic heart failure; relation between clinical response and left ventricular function at rest and during exercise. *Am J. Cardiol* 1983; 52: 782-788.
92. Cody RJ. Clinical and hemodynamic experience with enalapril in congestive heart failure. *Am J. Cardiol* 1985; 55: 36A-40A.
93. Levine TB., Olivari MT., Garberg V., Sharkey SW., Cohn JN. Hemodynamic and clinical response to enalapril, a long acting converting enzyme inhibitor, in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1984; 69: 548-553.
94. Awan NA., Hemanovich J., Whitcomb C., Skinner P., Mason DT. Cardiocirculatory effects of afterload reduction with oral trimazosin in severe chronic heart failure. *Am J. Cardiol* 1979; 44: 126-131.
95. Chatterjee K., Parmley WW., Massie B., Greenberg B., Werner J., Klausner S., N Orman A. Oral hydralazine therapy for chronic refractory heart failure. *Circulation* 1976; 54: 879-883.
96. Franciosa JA., Pierpoit G., Cohn JN. Hemodynamic improvement after oral hydralazine in left ventricular failure. *Ann Intern Med* 1977; 86: 388.
97. Packer M., Meller J., Medina N., Gorlin R., Hermán MV. Dose requirements in patients with severe chronic congestive heart failure: evaluation of dose needed to obtain significant hemodynamic response. *Am J. Cardiol* 1980; 45: 655-660.
98. Greenberg BH., Massie BM., Brundage BH., Botvinick EH., Parmley WW., Chatterjee K. Beneficial effects of hydralazine in severe mitral regurgitation. *Circulation* 1978; 58: 273-279.
99. Greenberg BH., Demots H., Murphy E., Rahimtoola R. Beneficial effects of hydralazine on rest and exercise hemodynamics in patients with chronic severe aortic insufficiency. *Circulation* 1980; 62: 49-55.
100. Perry H. Late toxicity to hydralazine resembling systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Am J. Med.* 1973; 54: 56-72.
101. Packer M. Vasodilator and inotropic therapy for severe chronic heart failure: passion and skepticism. *J. Am Coll Cardiol* 1983; 2: 841-852.
102. Franciosa JA., Weber KT., Levine TB. Hydralazine in the long-term treatment of chronic heart failure: lack of difference from placebo. *Am Heart J* 1982; 104: 587.
103. Schwartz A (edit.) Symposium on cardiovascular disease and calcium antagonist. *Am J. Cardiol* 1982; 49 (3): 497-636.
104. Epstein ES. (edit.), Rosing DR., Conti CR. (Co-edit) Calcium-channel blockers: Presents status an future directions. *Am J. Cardiol* 1985; 55 (3): 1B-221B.
105. Willerson JT. (edit.) Proceedings of a symposium: New directions in the use of calcium channel blockers. *Am J. Med* 1985; 78 (suppl 2B): 1-59.
106. Josephson MA., Singh BN. Use of calcium antagonists in ventricular dysfunction. *Am J. Cardiol* 1985; 55 (3): 819-888.
107. Elkayam U., Weber L., Jorka N.B., Berman D., Rahimtoola S. Acute hemodynamic effects of oral nifedipine in severe chronic congestive heart failure. *Am J. Cardiol* 1983; 52: 1041-1045.
108. Low RL., Takeda P., Mason DT., Demaria AN. The effects of calcium channel blocking agents on cardiovascular function. *Am. J. Cardiol* 1982; 49: 547.
109. Zacca NM., Verani MS., Chahine RA., Miller RR. Effect of nifedipine on exercise-induced left ventricular dysfunction and myocardial hypoperfusion in stable angina. *Am J. Cardiol.* 1982; 50: 689-685.
110. Guazzi MD., Fiorentini C., Olivari MT., Bartorelli A., Necchi G., Polese A. Short and long-term efficacy of a calcium antagonistic agent (nifedipine) combined with methyl dopa in the treatment of severe hypertension. *Circulation* 1980; 61: 913-919.
111. Polese A., Fiorentini C., Olivari MT., Guazzi MD. Clinical use of calcium antagonistic agent (nifedipine) in acute pulmonary edema. *Am J. Med.* 1979; 66: 825-830.
112. Goldberg LI, Rajfer S. Dopamine receptors: applications in clinical cardiology. *Circulation* 1985; 72: 245-248.
113. Ziegler MG., Lake CR., Williams AC., Teychenne PF., Shoulson I., Steinsland O. Bromocriptine inhibits norepinephrine release. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 137-142.
114. Franciosa JA., Cohn JN. Effects of minoxidil on hemodynamics of patients with congestive heart failure. *Circulation* 1981; 63: 652-657.
115. Szeszeklik J., Szeszeklik A., Nizankowski R. Hemodynamic changes induced by prostacyclin in man. *Br. Heart J.* 1980; 44: 254.
116. Awan NA., Needham KE., Evenson MK., Hemanovich J., Gradman M., Mason DT. Beneficial effects of prostaglandin E1 on myocardial energetics and pump performance in severe CHF. *Acta Med Scand* 1981; 169-171.
117. Chaudry IH. Cellular mechanisms in shock and ischemia and their correction. *Am J. Physiol* 1983; 245: R117-R134.
118. Waagstein F., Hjalmarson A., Varnauskas E., Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br. Heart J.* 1975; 37: 1022.
119. Swedberg K., Waagstein F., Hjalmarson A., Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta receptor blockade. *Lancet* 1979; 1: 1374.
120. Ikram H., Fitzpatrick D. Double-blind trial of chronic oral beta blockade in congestive cardiomyopathy. *Lancet* 1981; 2: 490-493.
121. Currie PJ., Kelly MJ., Mckenzie A., Harper RW., Lim YL., Federman J., Anderson ST., Pitt A. Oral beta-adrenergic blockade with metoprolol in chronic severe dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll Cardiol* 1984; 3: 203.
122. Waagstein F., Hjalmarson A., Swedberg K., Wallentin I. Beta blockers in dilated cardiomyopathies: they work: *Eur Heart J* 1983; 4 (suppl A): 173.
123. Alderman J., Grossman W. Are B-adrenergic-blocking drugs useful in the treatment of dilated cardiomyopathy? *Circulation* 1985; 71: 854-857.