

INSUFICIENCIA CARDIACA

FISIOPATOLOGIA Y PRINCIPIOS BASICOS DE LA TERAPIA VASODILADORA

Primera parte

**Gustavo Alonso Restrepo Molina*

RESUMEN

Este artículo describe los mecanismos fisiopatológicos a nivel bioquímico, neurohumoral y hemodinámico de la insuficiencia cardíaca. La activación refleja del sistema simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la liberación de la arginina-vasopresina producen vasoconstricción y contribuyen a un mayor deterioro de la función miocárdica por el exceso de postcarga producido. Se revisan las alteraciones de la precarga, de la postcarga y de la contractilidad y se discute el papel del espasmo microvascular como un factor etiológico en la cardiomiopatía dilatada y la perpetuación del daño miocárdico por la isquemia subendocárdica. Por último, se enuncian los principios básicos de la terapia vasodilatadora.

Palabras claves: Insuficiencia cardíaca, fisiopatología, terapia vasodilatadora.

SUMMARY

This article describes the physiopathological mechanisms of heart failure at a biochemical, neurohumoral and hemodynamic level. The reflex activation of the sympathetic nervous system, renin-angiotensin-aldosterone system and the liberation of the arginine-vasopressin hormone causes vasoconstriction and add to further deterioration of the myocardial function due to the increased afterload. The contractility, preload and afterload alterations are reviewed. The role of microvascular spasm as an etiological factor in the dilated cardiomyopathy and the permanence of the myocardial secondary to subendocardial ischemia are discussed. Finally, the basic principles of the vasodilator therapy are stated.

Key words: Heart failure, Physiopathology, Vasodilator therapy.

* Médico internista cardiólogo de la Clínica León XIII (Instituto de Seguros Sociales) y de la Clínica Medellín. Medellín, Colombia.
Solicitud de separatas: Clínica Medellín. Calle 53 No. 46-38 Medellín, Colombia S.A.

INTRODUCCION

La función primordial de la bomba cardíaca es mantener una entrega adecuada de oxígeno a los tejidos, sitio en donde se realizan los diferentes procesos metabólicos necesarios para un funcionamiento celular óptimo¹.

La **insuficiencia cardíaca (I.C.)** se ha definido clásicamente como un estado en el cual el corazón es incapaz de bombear la cantidad de sangre necesaria para cumplir con los requerimientos metabólicos de los tejidos². En sus estadios iniciales, la entrega de oxígeno es adecuada en reposo pero está comprometida durante estados de estrés o durante el ejercicio, situaciones en donde las demandas de oxígeno sobrepasan la capacidad cardíaca para producir un mayor gasto. En el paciente con enfermedad cardíaca severa, la entrega de oxígeno a los tejidos se vuelve inadecuada incluso en reposo².

FISIOPATOLOGIA

La lesión básica en la I.C. es una depresión de la contractilidad miocárdica, ya sea ésta acompañada de sobrecarga de presión (estenosis aórtica, hipertensión arterial), o de sobrecarga de volumen (insuficiencia mitral o aórtica, comunicación interauricular o interventricular), de pérdida del tejido muscular (infarto del miocardio), o de restricción al llenado ventricular (pericarditis constrictiva, taponamiento cardíaco, fibrosis endomiocárdica). En la cardiomiopatía congestiva el defecto predominante es una disminución de la contractilidad intrínseca del músculo cardíaco³.

ALTERACIONES BIOQUIMICAS

Se ha encontrado una disminución en la actividad de la adenosín trifosfatasa de la miosina⁴, lo cual se ha correlacionado con una disminución de la velocidad del acortamiento de la fibra miocárdica⁵. Esto parece ser mediado por una alteración en las isoenzimas de la miosina, encontrándose un predominio de las isoenzimas con baja actividad de adenosín trifosfatasa⁶.

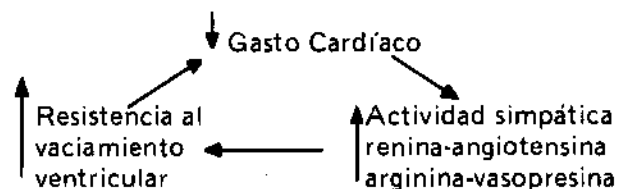
Hay un aumento de las concentraciones de la norepinefrina circulante y del contenido miocárdico de la dopamina^{7,8}. Hay disminución de los depósitos de la norepinefrina cardíaca⁹, de la densidad del receptor B-adrenérgico cardíaco y una disminución en la respuesta miocárdica a la estimulación beta-adrenérgica¹⁰. En algunos casos puede haber depleción de los depósitos de los fosfatos de alta energía³.

ALTERACIONES NEUROHUMORALES

La disminución del gasto cardíaco, induce en forma refleja un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático, de la actividad de la renina plasmática^{7,8} y de los niveles de la arginina-vasopresina del plasma¹¹. La activación de estos sistemas se traduce en un aumento de la resistencia vascular sistémica y en una reducción del flujo sanguíneo hacia la piel, los riñones y el lecho esplácnico. La vasoconstricción renal induce la formación de la renina-angiotensina-aldosterona y la reabsorción de sodio y de agua, lo cual aumenta el volumen del líquido extracelular^{2,3,12}.

A pesar de considerarse la activación de estos sistemas como una respuesta compensadora del organismo al bajo débito cardíaco, la evidencia actual sugiere que **dicha activación puede contribuir a un mayor deterioro de la función miocárdica**, debido al exceso de resistencia al vaciamiento ventricular (aumento de la postcarga) y al incremento del consumo de oxígeno miocárdico^{13,14}. (Fig. 1).

Fig. 1



La vasoconstricción refleja produce mayor resistencia al vaciamiento ventricular y mayor disminución del gasto cardíaco.

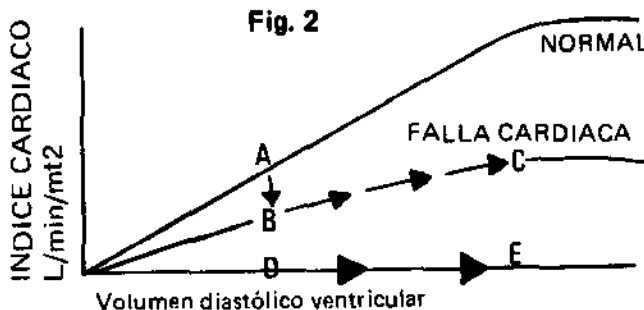
El sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la liberación de la arginina-vasopresina del plasma están ínti-

mamente relacionados. La angiotensina II, hormona vasoconstrictora, estimula la liberación de la aldosterona, facilita la transmisión noradrenérgica en el sistema nervioso autonómico¹⁵ y estimula la liberación de la hormona arginina-vasopresina¹⁶. Esta última potencia los efectos vasoconstrictores de la norepinefrina y de la angiotensina II¹⁷.

La sugerencia de que la activación de estos sistemas es perjudicial, se corrobora por la mejoría clínica y hemodinámica, cuando se administran drogas del tipo captopril (bloqueador de la enzima convertidora de angiotensina I en angiotensina II)¹⁸⁻²⁰, prazosín (bloqueador alfa 1 adrenérgico)²¹, bromocriptina (inhibe la liberación de la norepinefrina al unirse al receptor 2 de la dopamina presináptica)²². Además, algunos pacientes con cardiomiopatía dilatada mejoran con la administración de drogas bloqueadoras de los receptores beta adrenérgicos²³.

ALTERACIONES HEMODINAMICAS

La disminución de la contractilidad miocárdica observada en la I.C., se asocia a una reducción en la capacidad del acortamiento de la fibra miocárdica y en la fuerza desarrollada. La disfunción ventricular disminuye la duración de la eyección, el volumen latido y el índice cardíaco (Fig. 2, A-B)^{2,3}. Debido a la reabsorción de sodio y de agua y al incremento del tono venoso, hay un mayor volumen diastólico¹² (Fig. 2, D-E). Esto producirá un aumento en la longitud de la fibra cardíaca al final de la diástole y un incremento subsecuente en el índice cardíaco por la **ley de la precarga o ley de Frank-Starling** (Fig. 2, B-C). Sin embargo, se paga un precio y es el del aumento secundario de la presión de fin de diástole ventricular, con la aparición de los signos y síntomas de la congestión pulmonar²³⁻²⁶.

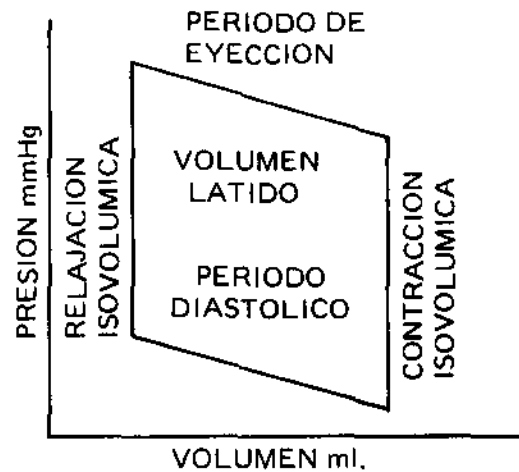


Ver texto.

Durante el ejercicio, en un corazón insuficiente, un mayor aumento del retorno venoso se asocia con un marcado incremento de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo y de la presencia de congestión pulmonar^{27,28}.

En la figura 3 se describe la **curva de presión-volumen**. El período de llenado diastólico se inicia cuando la presión ventricular es menor que la presión auricular izquierda y la válvula mitral se abre. Esta curva diastólica demuestra la **distensibilidad ventricular** (relación cambio de volumen/cambio de presión) y evidencia que la presión no es una función lineal del volumen. La pendiente de la curva aumenta a medida que el ventrículo se llena; ésta es proporcionalmente menor en un ventrículo dilatado y la pendiente es mayor en un ventrículo rígido o poco distensible. La contracción isovolumica es rápidamente seguida por la apertura de la válvula aórtica, iniciándose el período de la eyección ventricular (Volumen latido normal 85 cc.). La válvula aórtica se cierra y la presión ventricular cae durante el período de la relación isovolumica^{24,29,30}.

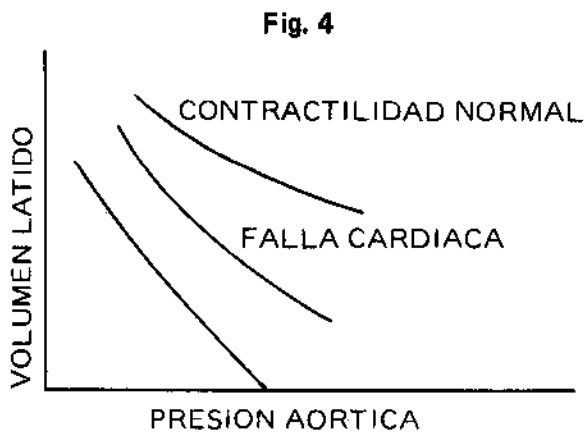
Fig. 3



Curva de presión-volumen. Ver explicación en el texto. Según Chatterjee K. y col. (3).

La **postcarga** describe la serie de fuerzas o tensiones que se oponen a la eyección ventricular. También se define como la tensión ejercida por la pared ventricular para eyectar el volumen latido. Depende de la impedancia aórtica

ca y del radio de la cámara ventricular^{24,26,31}. La impedancia aórtica es difícil de apreciar clínicamente, por lo cual se utiliza como una medición aproximada de la postcarga, la resistencia vascular sistémica. Al utilizar un catéter balón dirigido por flujo (Swan-Ganz) de termodilución, se puede obtener el gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica mediante la fórmula de la resistencia vascular sistémica = presión arterial media-presión media de la aurícula derecha/Gasto cardíaco²⁴. En la figura 4 se aprecia que el **volumen latido está inversamente relacionado con la resistencia al flujo** en el ventrículo normal; este efecto es aún mayor en el corazón con disminución de su contractilidad³¹.

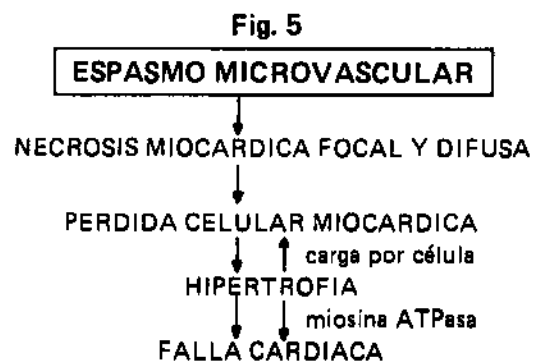


Relación del volumen latido con el aumento de la postcarga: Corazón normal y en falla cardíaca. Según Little CR (24).

El radio de la cámara ventricular depende del volumen ventricular por lo cual, **un aumento de la precarga se asocia también con un aumento de la tensión de la pared ventricular (postcarga)**. La tensión de la pared necesaria para producir una presión intracavitaria dada es expresada por la relación de Laplace: $T = \frac{P \cdot r}{2}$; P es la presión intracavitaria ventricular, T es la tensión de la pared y r es el radio de la cavidad ventricular. La tensión de la pared está entonces directamente relacionada con el producto de la presión ventricular y el radio de la cámara: la dilatación ventricular observada en la falla cardíaca generará mayor tensión²⁴.

La **contractilidad**, es la fuerza generada por el ventrículo independiente de los cambios de la precarga y de la postcarga²⁴. En la I.C. la depresión de la contractilidad miocárdica puede ser producida por procesos patológicos caracterizados por sobrecarga de presión o de volumen³. La pérdida del tejido muscular o la isquemia miocárdica pueden producir falla importante de la función contráctil. Durante el infarto agudo del miocardio, una pérdida del tejido muscular mayor del 40%, habitualmente resulta en choque cardiogénico³².

En relación a la depresión de la contractilidad en la **cardiomiopatía dilatada**, Sonnenblick y colaboradores³³ sugieren que el **espasmo microvascular es la alteración inicial**, lo que produce pequeñas áreas de necrosis miocitolítica con fibrosis subsecuente. Esta pérdida celular ocasiona un aumento de la carga o tensión ejercida sobre los miocitos no afectados, y lleva a su hipertrofia compensatoria. Es la combinación de este daño celular y la disminución de la contractilidad por la hipertrofia reactiva, lo que culmina en una cardiomiopatía (Fig. 5). La administración de verapamil o prazosín al Hamster Sirio cardiomiopático, previene el espasmo microvascular y el desarrollo de los cambios cardiomiopáticos en el miocardio³³⁻³⁵. Estos estudios pueden sugerir que la terapia lógica en el tratamiento de la fase inicial de la cardiomiopatía, podría estar dirigida al tratamiento de este espasmo microvascular con el objeto de prevenir la pérdida celular miocárdica subsecuente.

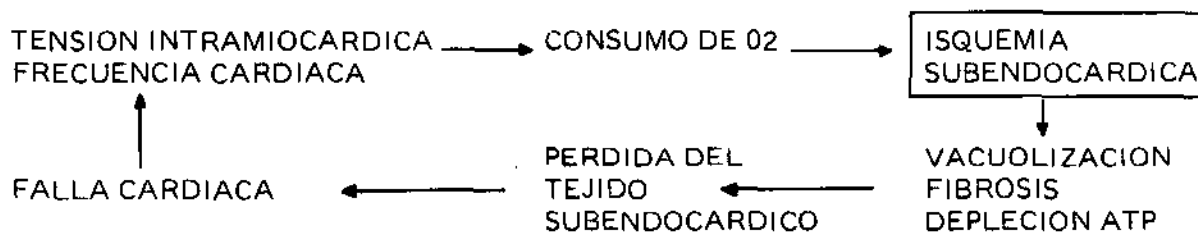


El espasmo microvascular es la alteración inicial que lleva al desarrollo de la falla cardíaca en la cardiomiopatía dilatada. Adaptación de Sonnenblick EH (33).

Por otro lado, la **perpetuación del daño miocárdico** en pacientes con I.C. o con cardiomiopatía congestiva no-isquémica puede deberse a la **isquemia subendocárdica**³⁶. La taquicardia y el aumento de la tensión sobre la pared miocárdica que se observan en la cardiomiopatía dilatada y en la I.C. aumentan el consumo de oxígeno miocárdico. El aumento de la presión intramiocárdica tiene un mayor efecto sobre el subendocardio, pues disminuye la perfusión a esta área. La taquicardia, al disminuir el tiempo de perfusión diastólico coronario, también merma el flujo sanguíneo al subendocardio, produciendo áreas de vacuolización y de fibrosis. A nivel bioquímico, hay un aumento

en la producción de lactato, disminución del contenido de la creatina fosfato y del adenosín trifosfato (ATP)³⁶. **El resultado de estos eventos es la pérdida gradual del tejido subendocárdico, disminuyendo la cantidad de tejido útil para el proceso de la contracción miocárdica. La perpetuación de este proceso conduce por último a la falla cardíaca terminal.** La dobutamina, al aumentar el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo coronario y al disminuir la presión de final de diástole del ventrículo izquierdo, mejora el cuadro histológico y los parámetros bioquímicos alterados en pacientes con cardiomiopatía dilatada³⁷. (Fig. 6).

Fig. 6



La perpetuación del daño miocárdico se debe a la isquemia subendocárdica. Adaptado de Unverferth DV (36).

El **tratamiento de la I.C.** debe orientarse a disminuir el exceso de la precarga y de la postcarga, y a mejorar la depresión de la contractilidad miocárdica. Deben buscarse y tratarse simultáneamente las posibles **causas precipitantes** de la falla cardíaca, como son la reducción de la terapia, la presencia de arritmias, la infección sistémica, el embolismo pulmonar, la infección cardíaca y la aparición de otras formas de enfermedad cardíaca orgánica.

PRINCIPIOS BASICOS DE LA TERAPIA VASODILATADORA

1. Utilizar vasodilatadores de acuerdo con la anormalidad clínica o hemodinámica predominante (Fig. 7).

Cuando hay predominio de los signos y síntomas de congestión (disnea, ortopnea, estertores, signos radiológicos de congestión pulmonar, ingurgitación yugular, congestión hepática, edema periférico, aumento de peso), o evidencia hemodinámica de un aumento de

la presión de llenado ventricular izquierdo (presión de cuña capilar pulmonar), se deben utilizar drogas con mayor acción venodilatadora, tipo nitratos o diuréticos (disminuyen el exceso de la precarga)³⁸⁻⁴⁶

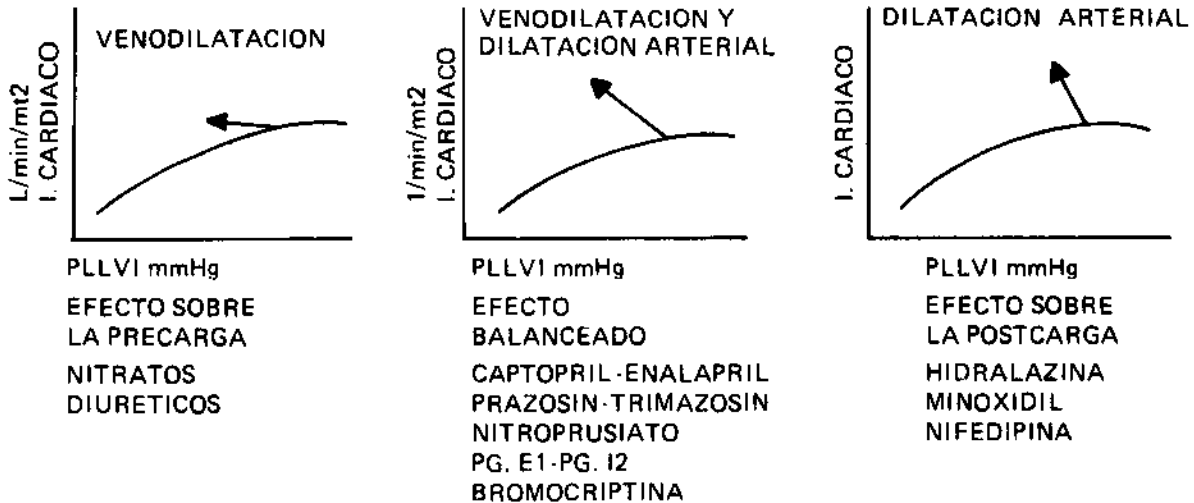
Si predominan los signos y síntomas de bajo gasto cardíaco (cansancio, debilidad, piel fría, oliguria, retención nitrogenada) o evidencia hemodinámica de una disminución del gasto cardíaco con un aumento de la resistencia sistémica, se deben utilizar preferentemente vasodilatadores con acción arterial, del tipo captopril, minoxidil o la nifedipina (disminuyen el exceso de la postcarga)³⁸⁻⁴⁶.

Cuando clínicamente hay simultáneamente signos y síntomas de congestión y de bajo gasto cardíaco o hemodinámicamente se observa aumento de la presión de cuña capilar pulmonar y disminución del gasto cardíaco, administrar drogas con acción vasodilatadora balanceada sobre el lecho venoso y arterial, co-

mo el captopril y el enalapril, el prazosin y el trimazosin, el nitroprusiato de sodio, la prostaglandina E1 y la prostaciclina, o la bro-

mocriptina. (Efecto balanceado sobre la precarga y la postcarga)³⁸⁻⁴⁶.

Fig. 7



Acción hemodinámica predominante de los vasodilatadores utilizados en el manejo de la falla cardíaca.

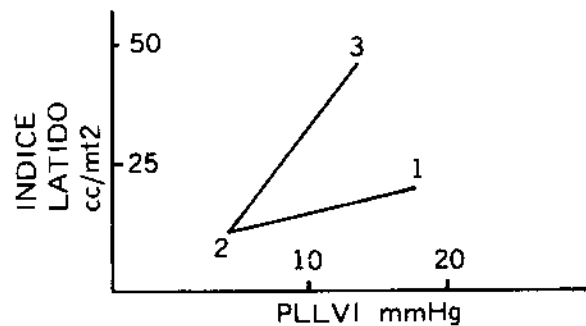
PLLVI: Presión llenado ventricular izquierdo. I.: Índice.

2. Las dosis iniciales de los vasodilatadores deberán ser bajas, y aumentarse gradualmente para obtener una respuesta clínica y hemodinámica óptimas.

3. En presencia de hipotensión (tensión arterial menor de 90 mmHg), los vasodilatadores se deberán evitar, a no ser que se aumente la presión arterial con el uso simultáneo de una droga inotrópica.

4. Si durante o previa a su administración hay disminución del volumen intravascular (deshidratación, hemorragia, uso excesivo de diuréticos), proceder a la administración de expansores de volumen (solución salina, dextrán, albúmina, plasma, glóbulos rojos), hasta cuando la presión de cuña capilar pulmonar esté entre 12 a 18 mmHg o en su defecto que la presión venosa central esté entre 10 a 15 mmHg³¹. Desde el punto de vista clínico, se puede observar la respuesta de las cifras de presión arterial, frecuencia y amplitud del pulso, llenado capilar ungueal y flujo urinario a la administración de bolos de volumen (por ejemplo: 200 cc. de suero salino). (Fig. 8).

Fig. 8



1. CONTROL
2. NTP
3. NTP + DEXTRAN

Efecto de la corrección de la hipovolemia sobre la curva de función ventricular. La infusión de volumen (dextrán), nuevamente aumenta el índice latido durante la infusión del nitroprusiato (NTP). Adaptado de MASON DT (31).

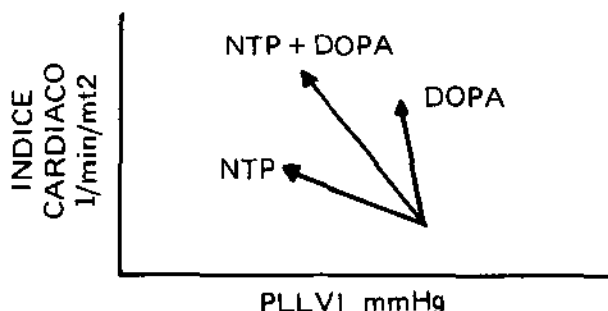
5. Los vasodilatadores disminuyen el consumo de oxígeno miocárdico al disminuir el exceso de la precarga y de la postcarga y son de gran utilidad en el manejo de la falla cardíaca durante el infarto agudo del miocardio⁴⁷⁻⁴⁹.

Sin embargo, su uso rutinario durante la fase aguda del infarto del miocardio **no complicado** es aún controvertido. Se han informado resultados variables con la administración de nitroglicerina o nitroprusiato durante la fase aguda del infarto del miocardio^{50,51}.

6. El uso simultáneo de un inotrópico (dopa-

mina, dobutamina, digital, etc.) con un vasodilatador (nitroprusiato, captopril, etc.) produce un mayor incremento del gasto cardíaco y una mayor disminución de la presión de llenado del ventrículo izquierdo cuando se comparan con los efectos obtenidos al administrar un solo tipo de fármaco⁵². (Fig. 9).

Fig. 9



Los efectos hemodinámicos óptimos se obtienen con la combinación de un inotrópico y un vasodilatador. NTP: Nitroprusiato, DOPA: Dopamina. PLLVI: Presión de llenado ventricular izquierdo. Según Miller RR. y Col. (52).

7. Con ciertas drogas vasodilatadoras administradas en forma crónica (prazosín, hidralazina, minoxidil), se pueden presentar retención de líquidos y aumento de peso. El aumento de la dosis del diurético y/o la administración de un diurético anti-aldosterona (espironolactona) puede ser de utilidad en estos casos^{26,46}.

8. Con la administración crónica de algunos vasodilatadores (especialmente prazosín e hidralazina), la atenuación o la pérdida del efecto benéfico clínico y hemodinámico, es un problema relativamente frecuente^{54,55}. La opción más práctica es cambiar a otro vasodilatador.

1. Weber KT., Janicki JS., Hunter WC., Shroff S., Pearlman ES., Fishman AP. The contractile behavior of the heart and its functional coupling to the circulation. *Progress Cardiovasc. Dis.* 1982; 24: 375-400.
2. Braunwald E. Heart failure: Pathophysiology and treatment. *Am. Heart J.* 1981; 102: 488-490.
3. Parmley WW. Pathophysiology of congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1988; 85: 9A-14A.
4. Chandler BM., Sonnenblick EH., Spann FJ., Pool PE. Association of depressed myofibrillar adenosine triphosphatase and reduced contractility in experimental heart failure. *Circ. Res.* 1967; 21: 717-725.
5. Barany M. ATPase activity of myosin correlated with speed of muscle shortening. *J. Gen. Physiol.* 1967; 50: suppl. 197-213.

6. Alpert NR., Muller LA., Litten RZ. Functional significance of altered myosine adenosine triphosphatase activity in enlarged hearts. *Am. J. Cardiol.* 1979; 44: 847-853.
7. Levine TB., Francis GS., Goldsmith SR., Simon AB., Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1982; 49: 1659-1666.
8. Pierpont GL., Francis GS., Demaster EG., Levine TB., Bolman RM., Cohn JN. Elevated left ventricular myocardial dopamine in preterminal idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1983; 52: 1033-35.

9. Spann JF., Chidsey CA., Pool PE., Braunwald E. Mechanism of nor epinephrine depletion in experimental heart failure produced by aortic constriction in guinea pig. *Circ Res* 1965; 17: 312-21.
10. Bristow MR., Ginsburg R., Monobe W. Decreased catecholamine sensitivity and beta adrenergic receptor density in failing human hearts. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 205-11.
11. Goldsmith SR., Francis GS., Cowley AW. Jr., Levine TB., Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1983; 1: 1385-90.
12. Skorek KL., Brenner BM. Body fluid homeostasis in congestive heart failure and cirrhosis with ascites. *Am. J. Med.* 1982; 72: 323-335.
13. Francis GR. Neurohumoral mechanisms involved in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1985; 55: 15A-21A.
14. Francis GS., Goldsmith SR., Levine B., Olivari MT., Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1984; 370 - 377.
15. Zimmerman BG. Actions of angiotensin on adrenergic nerve endings. *Fed. Proc.* 1976; 37: 199-202.
16. Share L. Interrelations between vasopressin and the renin angiotensin system. *Fed. Proc.* 1979; 38: 2267-2271.
17. Karmazyn M., Manko MS., Horrobin DF. Changes in vascular reactivity induced by low vasopressin concentration. *Endocrinology* 1978; 102: 1230-1235.
18. Davis S., Ribner HS., Keung E., Sonnenblick EH., Lejemtel TH. Treatment of chronic congestive heart failure with captopril, an oral inhibitor of angiotensin-converting enzymes. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 117-121.
19. Zanchetti A., Tarazi RC. (Edit.). Symposium on angiotensin converting enzyme inhibition: A developing concept. *Am. J. Cardiol.* 1982; 49 (6).
20. Awan NA., Massie MB. (Edit.). New strategies in the management of severe chronic heart failure: Captopril. *Am. Heart. J.* 1982; 104 (5) part 2.
21. Awan NA., Mason DT. Oral vasodilator therapy with prazosin in severe congestive heart failure. *Am. Heart. J.* 1981; 101: 695-700.
22. Francis GS., Parks R., JN. The effects of bromocriptine in patients with congestive heart failure. *Am. Heart. J.* 1983; 106 (part 1): 100-106.
23. Swedberg K., Waagstein F., Hjalmarson A., Wallentin I. Beneficial effects of long term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br. Heart. J.* 1980; 44: 117-133.
24. Little CR. Physiology of the heart and circulation. 3 edition. Chicago. Year book medical publishers Inc. 1985.
25. Ribner HS., Breshnan D., Hsieh Am., Silverman R., Tommaso C., Coathas, Askenazi J. Acute hemodynamic responses to vasodilator therapy in congestive heart failure. *Prog. Cardiovas. Dis.* 1982; 25: 1-42.
26. Restrepo MG. Insuficiencia cardiaca. En: Molina L.J., Ceballos I (Editores). Tercer curso de actualización en Medicina Interna, Medellín. Servigráficas. 1983: 90-101.
27. Iseri LT., Benvenuti DJ. Pathogenesis and management of congestive heart failure-revisited. *Am. Heart. J.* 1983; 105: 346-350.
28. Zeile R., Flaim SF. Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog. Cardiovas. Dis.* 1982; 24: 437-459.
29. Miller RR., Palomo AR., Brandon TA., Hartley CJ., Quiñones MA. Combined vasodilator and inotropic therapy of heart failure: Experimental and clinical concepts. *Am. Heart. J.* 1981; 102: 500-508.
30. Chatterjee K., Parmley WW. The role of vasodilator therapy in heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1977; 19: 301-325.
31. Mason DT. Afterload reduction and cardiac performance. Physiologic basis of systemic vasodilators as a new approach in treatment of congestive heart failure. *Am. J. Med.* 1978; 65: 108-125.
32. Page DL., Caulfield JB., Kastor JA. Myocardial changes associated with cardiogenic shock. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 133.
33. Sonnenblick EH., Fein F., Capasso JM., Factor SM. Microvascular spasm as a cause of cardiomyopathies and the calcium-blocking agent verapamil as potential primary therapy. *Am. J. Cardiol.* 1985; 55: 179B-184B.
34. Factor SM., Minase T., Cho S., Dominitz R., Sonnenblick EH. Microvascular spasm in the cardiomyopathic Syrian hamster. A preventable cause of focal myocardial necrosis. *Circulation* 1982; 66: 342-354.
35. Factor SM., Minase T., Cho S., Fein F., Capasso JM., Sonnenblick EH. Coronary microvascular abnormalities in the hypertensive-diabetic rat: a primary cause of cardiomyopathy? *Am. J. Pathol.* 1984; 116: 9-20.
36. Unverferth DV., Magorien RD., Lewis RP., Leier CV. The role of subendocardial ischemia in perpetuating myocardial failure in patients with nonschemic congestive cardiomyopathy. *Am. Heart. J.* 1983; 105: 176-179.
37. Unverferth DV., Leier CV., Magorien RD. Improvement of human myocardial mitochondria after dobutamine: a quantitative ultrastructural study. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1980; 215: 527.
38. Mason DT., Braunwald E., Cohn JN. Proceedings of a symposium on new modalities in the management of heart failure (Editors). *Am. Heart. J.* 1981; 102 (3) part 2: 555.
39. Abrams J., Roberts R. (Editors). Proceedings of a symposium: First North American conference of nitroglycerin therapy. Perspectives and mechanisms. *Am. J. Med.* 1983; 74(6B): 1-83.
40. Roberts R. (Editor). Proceeding of a symposium: Second North American conference on nitroglycerin therapy. Perspectives and mechanisms. *Am. J. Med.* 1984; 76(6A): 1-83.
41. Cohn JN., Franciosa JA. Vasodilator therapy of cardiac failure. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297: 27-31, 254-258.
42. Lorell BH., Benotti JR., Grossman W. Vasodilators and newer inotropic agents in the treatment of heart failure. *Harrison's principles of internal medicine.* Ninth edition (Update II). McGraw-Hill book company. 1981.
43. Mason DT (Edit.). Symposium on vasodilator and inotropic therapy of heart failure. *Am. J. Med.* 1978; 65:101.
44. Franciosa JA. Effectiveness of long-term vasodilator administration in the treatment of chronic left ventricular failure. *Progress Cardiovasc. Dis.* 1982; 24: 319-330.
45. Cohn JN., Franciosa JA. Selection of vasodilator, inotropic or combined therapy for the management of heart failure. *Am. J. Med.* 1978; 65: 181-198.
46. Schwartz AB., Chatterjee K. Vasodilator therapy in chronic congestive heart failure. *Drugs.* 1983; 26: 148-173.
47. Parmley WW., Rouleau JL., Chatterjee K. Vasodilators in heart failure secondary to coronary artery disease. *Am. Heart. J.* 1982; 103: 625-632.
48. Swan HJC., Shah PK., Rubin S. Role of vasodilators in the changing phases of acute myocardial infarction. *Am. Heart. J.* 1982; 103: 707-714.
49. Cohn JN. Vasodilator therapy: implications in acute myocardial infarction and congestive heart failure. *Am. Heart. J.* 1982; 103: 773-777.
50. Roberts R. Intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Am. J. Med.* 1983; 74(6B): 45-52.
51. Flaherty HT. Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside in acute myocardial infarction. *Am. J. Med.* 1983; 74(6B): 63-60.
52. Miller RR., Awan NA., Joye JA., Mason DT. Combined dopamine and nitroprusside therapy in congestive heart failure: greater augmentation of cardiac performance by addition of inotropic stimulation to afterload reduction. *Circulation* 1977; 55: 881.
53. Packer M., Meller J., Gorlin R., Herman MV. Hemodynamic and clinical tachyphylaxis to prazosin-mediated afterload reduction in severe chronic congestive heart failure. *Circulation* 1979; 59: 531-539.
54. Packer M., Meller J., Medina N., Yushak M., Gorlin R. Serial hemodynamic studies indicate that early tolerance to prazosin in heart failure is not reversible (abstr.). *Circulation* 1982; 66 (suppl. II): II-210.
55. Packer M., Meller J., Medina N., Yushak M., Gorlin R. Hemodynamic characterization of tolerance to long-term hydralazine therapy in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 57-62.