

En búsqueda del Santo Grial

Capítulo tres

Sergio V. Perrone¹

Resumen

La presente revisión es una recopilación de la Historia de la Medicina en la Insuficiencia Cardíaca en cuatro capítulos que serán presentados durante el año en curso. Se describirán los esfuerzos de la medicina y ciencias afines para combatir este grave problema que es el punto final de casi todas las patologías cardiovasculares. Nuestro objetivo es tratar de correlacionar en este documento la historia de los diferentes modelos fisiopatológicos y terapéuticos de la insuficiencia cardíaca y su evolución hasta la actualidad, de una manera inseparable de la Historia de la Medicina y, sobre todo de la Historia de la Cardiología.

Insuf Card 2014;(Vol. 9) 3: 143-151

Palabras clave: Historia de la Medicina - Insuficiencia cardíaca - Revisión - Historia de la Cardiología

Summary

In search of the Holy Grail

This review is a compilation of the History of Medicine in Heart Failure that we will present in four chapters during the current year. They will describe the efforts of medicine and related sciences to combat this serious problem which is the end point of almost all cardiovascular pathologies. Our objective is to try to correlate in this document the history of different pathophysiological and therapeutic models of heart failure and its evolution to the present in an inseparable way to the History of Medicine and, particularly, to the History of Cardiology.

Keywords: History of Medicine - Heart failure - Review - History of Cardiology

Resumo

Em busca do Santo Graal

Esta revisão é uma compilação da História da Medicina na Insuficiência Cardíaca em quatro capítulos que serão apresentados durante o ano em curso. São descritos os esforços das ciências médicas e afins para combater este grave problema que é o ponto final de quase todas as doenças cardiovasculares. Nosso objetivo é tentar correlacionar neste documento a história dos modelos fisiopatológicos e terapêuticos da insuficiência cardíaca e sua evolução até o presente, de forma inseparável da História da Medicina, especialmente a História da Cardiologia.

Palavras-chave: História da Medicina - Insuficiência cardíaca - Revisão - História da Cardiologia

¹ Médico Cardiólogo. Insuficiencia cardíaca. Hipertensión pulmonar. Trasplante cardíaco. Instituto FLENI. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. Hospital Alta Complejidad en Red El Cruce "Dr. Néstor Carlos Kirchner". Florencio Varela. Buenos Aires. República Argentina. Instituto Cardiovascular Lezica. San Isidro. Buenos Aires. República Argentina. Hospital Italiano de Mendoza. Mendoza. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Sergio V. Perrone.
Montañeses 2325. CP: C1428AQK. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.
E-mail: svperrone@netizen.com.ar
Tel: (54-11) 5777-3200 - Fax: (54- 11) 5777-3209

Recibido: 25/01/2014
Aceptado: 03/04/2014

Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

Sistema arginina-vasopresina

Es conocido que la síntesis de angiotensina II es un potente estímulo para la liberación de vasopresina, también llamada hormona antidiurética (ADH) o argipresina. La reducción del volumen sanguíneo y el aumento de la osmolaridad plasmática constituyen un importante estímulo de la actividad del sistema arginina-vasopresina^{1,2}.

La ADH es una hormona oligopéptida, producida en el hipotálamo (en el núcleo supraóptico y paraventricular) y almacenada y secretada por la neurohipófisis, constituida por 9 aminoácidos (NH₂-Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-COOH) que controla la reabsorción de agua al modificar la concentración de la orina, reduciendo el volumen en los túbulos renales al afectar su permeabilidad (Figura 1).

La ADH es liberada principalmente en respuesta a cambios en la osmolaridad plasmática o en el volumen sanguíneo, desempeñando un papel clave en la regulación homeostática de fluidos, sales y glucosa.

Las acciones de la vasopresina están mediados por la estimulación de receptores acoplados a la proteína G específicos de tejido (GPCR: *G protein-coupled receptor*), que se clasifican actualmente en V1 vascular (V1R), V2 renal (V2R), V3 pituitaria (V3R), subtipos de oxitocina (OTR)³ y purinérgicos⁴.

Los V1Rs se encuentran en alta densidad en el músculo liso vascular y su estimulación causa vasoconstricción por un aumento en el calcio intracelular a través de la cascada de fosfatidil-inositol-bisfosfonato. Los miocitos cardíacos también poseen la V1Rs. Además, V1Rs se encuentran en el cerebro, testículos, ganglio cervical superior, hígado, vasos sanguíneos, y en la médula renal⁵. Las plaquetas también expresan el V1R, que tras su estimulación induce un aumento en el calcio intracelular, facilitando la trombosis⁶.

Los V1Rs están presentes en el riñón y la vasopresina actúa sobre la vasculatura medular a través de la V1R para reducir el flujo de sangre a la médula interior sin que afecte el flujo sanguíneo a la médula exterior⁷.

El efecto antidiurético de la vasopresina se produce a través activación de la V2R. La vasopresina regula la excreción de agua por el riñón mediante el aumento de la permeabilidad al agua del túbulo colector, un efecto que se explica por el acoplamiento de la V2R con la vía de señalización Gs, que activa el AMPc⁸. El aumento del AMPc intracelular en el riñón a su vez desencadena mecanismos que provocan la reabsorción de agua⁹⁻¹¹.

Los V3Rs ejercen su actividad a través de vías de transducción que incluyen más de una proteína G dependiendo del nivel de la expresión del receptor y de la concentración de vasopresina¹², provocando por su intermedio, por ejemplo, la secreción de ACTH.

Los OTR se pueden considerar receptores 'no selectivos' de vasopresina. Existen en alta densidad en el endotelio vascular, mediando la vasodilatación dependiente

del óxido nítrico¹³. Recientemente receptores OTR han sido descubiertos a nivel miocárdico. La activación de los receptores OTR cardíacos estimula la liberación de péptido natriurético auricular, que está implicado en la natriuresis, la regulación de la presión sanguínea, y el desarrollo celular¹⁴.

Más recientemente, se demostró que la vasopresina actúa sobre la clase P2 de receptores purinérgicos (P2Rs)⁴. Esta acción estimula la unión de la fosfolipasa A2 y la de óxido nítrico sintasa, lo que resulta en aumento la síntesis y la liberación de prostaciclina y óxido nítrico, causando vasodilatación del músculo liso vascular¹⁵.

Fue demostrado que la vasopresina ejerce efectos cardíacos a través de la activación de P2Rs expresada en el endotelio cardíaco. El ATP liberado por las plaquetas, células endoteliales, y miocardio dañado activa el P2R, causando un gran aumento en el calcio y la contractilidad de los miocitos¹⁶. Como es conocido, el ATP es también un cotransmisor con la norepinefrina de las terminaciones nerviosas simpáticas y actúa de manera sinérgica con agentes beta-adrenérgicos, aumentando la contractilidad miocárdica¹⁷. En contraste con los agentes beta-adrenérgicos, el inotropismo producido no va acompañado de un efecto cronotrópico positivo, por lo cual se especula que en el estímulo agonista de los P2R, el aumento de la contractilidad podría ocurrir sin un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno¹⁶.

En la insuficiencia cardíaca, el aumento de los niveles de ADH condiciona una disminución de la eliminación de agua a nivel renal junto a una respuesta vasoconstrictora potente, contribuyendo a la reducción del gasto cardíaco^{1,2}. Los valores plasmáticos de ADH aumentan a medida que se agrava la insuficiencia cardíaca, y a su activación contribuyen la angiotensina II y el tratamiento diurético^{18,19}.

Prostaglandinas (PG)

Los prostanoides realizan su función a través de una cascada de señalización paracrina que implica los receptores acoplados a proteínas G en las plaquetas y células endoteliales. Los receptores plaquetarios acoplados a la proteína Gs (receptor de la prostaciclina) se activan cuando se une al prostanoides. Esta activación envía señales de la adenilatociclasa para producir AMPc. El AMPc, con el fin de promover la circulación, contribuye a inhibir cualquier activación indebida de las plaquetas y contrarresta cualquier aumento en los niveles de calcio citosólico que resultarían del incremento de tromboxano A2 (TXA2), unión que conduciría a la activación de plaquetas y desencadenaría un posterior proceso de coagulación.

Los prostanoides también se unen a los receptores de prostaciclina endotelial incrementando los niveles de AMPc celular que pasa a activar la proteinquinasa A (PKA), la cual continúa activando la cascada de la desfosforilación de la cadena ligera de la miosina y la inhibición de la quinasa de miosina de cadena ligera, que conduce a la relajación del músculo liso y vasodilatación.

Podemos decir que los prostanoides antagonizan los

efectos del TXA2.

La hipoperfusión renal, y los niveles elevados de ADH y angiotensina son un potente estímulo para la síntesis de prostaglandinas PGE-2 y PGI-2 alfa.

Aparte del importante efecto vasodilatador en su intención de mantener un flujo renal adecuado, las prostaglandinas tienen otros efectos teóricamente favorables al aumentar la natriuresis por mecanismo tubular directo y disminuir la reabsorción de agua inducida por ADH, y la síntesis de renina²⁰. Por estos motivos la administración de inhibidores de la síntesis de PG, como los antiinflamatorios no esteroideos, empeoran los síntomas en los pacientes portadores de insuficiencia cardíaca^{21,22}.

Sistema calicreína-bradicinina

El sistema calicreína-bradicinina es un sistema de proteínas importante en el fenómeno inflamatorio, el dolor, la presión sanguínea y la coagulación.

Sus principales mediadores son la bradicinina y la calidina. También, como respuesta a la vasoconstricción renal, se produce una activación del sistema calicreína-bradicinina renal que dan lugar a la síntesis de quininas^{23,24}. Las quininas o cininas son péptidos vasoactivos que tienen efectos vasodilatadores directos e indirectos a través de la síntesis de prostaglandinas²⁵⁻²⁷. La liberación de quininas es inhibida por la enzima convertidora de angiotensina²⁸⁻³⁰. Por estos mecanismos es posible que la administración de inhibidores de la enzima de conversión produzcan parte de sus efectos vasodilatadores beneficiosos aumentando los niveles de bradicinina al inhibir su catabolismo y, asimismo son causa de alguno de sus efectos secundarios (tos, angioedema)³¹⁻³⁸.

Péptidos natriuréticos

El péptido natriurético auricular se sintetiza fundamentalmente en las aurículas y en menor proporción en los ventrículos.

El incremento de la presión auricular como consecuencia del incremento del volumen y presión de fin de diástole ventricular es el mecanismo fisiológico de estímulo para la liberación de péptido natriurético atrial (PNA).

Los péptidos natriuréticos ejercen su acción a nivel renal sobre el glomérulo y el túbulo colector. En el glomérulo generan vasoconstricción de la arteria eferente y vasodilatación de la aferente, aumentando la tasa de filtración y a nivel del túbulo colector aumentan la excreción de sodio³⁹. Por otro lado, disminuyen la liberación de renina y de aldosterona, obteniendo como resultado natriuresis, vasodilatación y reducción de la frecuencia cardíaca.

Al igual que otros marcadores, los niveles de péptido natriurético se correlacionan con el diagnóstico y pronóstico de la insuficiencia cardíaca⁴⁰.

En la insuficiencia cardíaca, los niveles de los péptidos natriuréticos se encuentran aumentados, pero no expresan sus efectos beneficiosos. Durante la insuficiencia cardíaca habría disminución de los receptores a nivel renal y un

aumento de la degradación por las neuropeptidasas endógenas. Además a nivel del túbulo colector habría una llegada reducida de sodio, debido a la reabsorción proximal exagerada que presentan estos pacientes, haciendo que sus efectos fisiológicos no presenten gran relevancia^{41,42}. Por estas razones, el dosaje de estos péptidos y la síntesis de péptidos natriuréticos recombinantes, así como el desarrollo de fármacos inhibidores de endopeptidasa (enzima que impide la degradación del péptido) suscitan gran interés en el campo de la investigación para la evaluación, monitoreo y tratamiento del síndrome de insuficiencia cardíaca.

Endotelina 1

La endotelina 1 (ET1), sintetizada por las células endoteliales vasculares, es uno de los agentes vasoconstrictores más potentes conocidos y los niveles plasmáticos se encuentran aumentados en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los niveles de ET1 presentan una relación directa con la clase funcional y se correlacionan con el pronóstico en pacientes en clase funcional III y IV según *New York Heart Association* (NYHA). La ET1 tiene efectos mitogénicos sobre las células del músculo liso vascular y estimula además la secreción de aldosterona⁴³⁻⁴⁵.

Citoquinas inflamatorias

Las citoquinas inflamatorias desempeñan también un papel en el síndrome de insuficiencia cardíaca.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) producido por los macrófagos, fue encontrado en el músculo liso vascular y en el corazón en situaciones de daño miocárdico. El TNF-alfa posee una función depresora miocárdica y es inductora de apoptosis, que es uno de los mecanismos asociados con la pérdida de miocitos en el proceso de remodelamiento ventricular. El TNF-alfa también produce un aumento de la actividad catabólica y es inductor del proceso de caquexia, lo cual contribuye a la progresión del síndrome de insuficiencia cardíaca⁴⁶⁻⁴⁸.

Círculo vicioso de la insuficiencia cardíaca

La disminución del volumen minuto cardíaco, gatilla la puesta en marcha de los mecanismos de compensación, entre los que se destaca la activación del sistema nervioso simpático.

La liberación de catecolaminas estimula fundamentalmente el aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica en el intento de compensar el defecto miocárdico.

La disminución del gasto cardíaco se acompaña de una disminución de la perfusión de diversos órganos. La disminución de la perfusión renal consecuencia del bajo gasto cardíaco y la vasoconstricción concomitante de las arteriolas eferentes mediada por la estimulación adrenérgica desencadenada y los niveles elevados de angiotensina II determina una disminución del filtrado glomerular

con reducción de la presión hidrostática en los capilares peritubulares.

Como consecuencia se produce un aumento de la reabsorción de sodio y agua en los túbulos proximales con la intención de aumentar el volumen circulante. Esta hipoperfusión renal conduce a una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona que favorece, mediado por la acción de la aldosterona, la retención de sodio a nivel de los túbulos colectores. Los niveles de hormona antiurética también están aumentados en estos pacientes y contribuyen a una mayor reabsorción de agua a nivel renal. Todas estas acciones inicialmente compensadoras para aumentar la precarga conducen a una situación de retención hidrosalina que van a empeorar la situación de congestión circulatoria.

También se produce otra serie de ajustes neurohumorales como:

- 1- Secreción de prostaglandinas y bradicininas vasodilatadoras.
- 2- Aumento del ácido 2,3-bisfosfoglicérico (2,3BPG) que desplaza a la derecha la curva de disociación de la hemoglobina, lo cual, unido a la lentitud de la circulación de la sangre en la insuficiencia cardíaca, favorece el transporte y aporte de O₂ a los tejidos.
- 3- Cambios en los factores endoteliales:
 - a- Disminución del factor endotelial vasodilatador (EDRF), que se identifica con el óxido nítrico.
 - b- Aumento de la ET1.
- 4- Citoquinas inflamatorias.

Hipertrofia miocárdica

La hipertrofia miocárdica es una forma de compensación frente a una sobrecarga sostenida en el tiempo^{49,50}. Se desarrolla como consecuencia de esta sobrecarga hemodinámica impuesta al ventrículo, constituyendo uno de los mecanismos compensadores que permiten sobrellevar dicha carga. Sin embargo, un ventrículo sometido durante un período de tiempo prolongado a una sobrecarga anormalmente alta terminará fallando, a pesar de la hipertrofia, y llevando al paciente a la insuficiencia cardíaca⁵⁰.

El espesor parietal mantiene una relación armónica con el radio de la cavidad en situaciones fisiológicas, pero se altera en la presencia de daño miocárdico. En estas circunstancias, cuando se inicia el desarrollo de hipertrofia, derivado de una situación de sobrecarga mantenida, el aumento del número de sarcómeros, se acompaña de un incremento desproporcionado de fibroblastos y de la matriz de colágeno intersticial, lo que determina un aumento del grosor de la pared, dato distintivo de la hipertrofia patológica.

Se pueden diferenciar dos tipos de hipertrofia según el tipo de sobrecarga: concéntrica y excéntrica.

En el caso de una sobrecarga de presión por incremento de la postcarga (estenosis aórtica o hipertensión arterial), ésta induce replicación de los sarcómeros en paralelo, perpendiculares al eje mayor de la cavidad, produciendo

una hipertrofia concéntrica que provoca un aumento desproporcionado del grosor de la pared ventricular⁵¹.

Por el contrario, cuando se produce una sobrecarga de volumen (insuficiencias valvulares), el aumento de la tensión diastólica (precarga) induce una replicación de los sarcómeros en paralelo al eje mayor de la cavidad dando lugar a un alargamiento de las células miocárdicas con aumento del diámetro de la cámara ventricular, produciéndose una hipertrofia excéntrica.

La hipertrofia ventricular en una primera fase es efectiva como mecanismo de compensación de la sobrecarga; sin embargo en fases avanzadas se vuelve ineficaz por distorsión de las estructuras celulares e isquemia relativa del músculo hipertrofico, con la aparición de focos de necrosis y la consecuente fibrosis.

Las alteraciones funcionales secundarias a la hipertrofia miocárdica son más precoces en la hipertrofia concéntrica. Ésta, deprime el desarrollo de tensión debido al aumento desproporcionado del grosor y también afecta la función diastólica como consecuencia de la rigidez causada por la fibrosis secundaria al desbalance crónico que ocurre entre el aporte y el consumo de oxígeno miocárdico, la situación se ve agravada si hay incremento desmesurado de la frecuencia cardíaca, debido al acortamiento del período diastólico de llenado ventricular, ante la pérdida de la patada auricular o ante lesiones coronarias que alteran aun más la relación aporte/consumo de oxígeno miocárdico. En cualquiera de los casos, el aumento de la masa total del músculo produce una serie de efectos adversos, que acaban conduciendo a una disminución de la contractilidad y a perpetuar la insuficiencia cardíaca. En las etapas finales, donde la eficacia de la hipertrofia como mecanismo compensador es nula, es llamativo el aumento de colágeno y la fibrosis intersticial. Esta sustitución progresiva de los miocitos por fibrosis colágena (remodelado ventricular) llevará a un mayor grado de disfunción sistólica.

Son factores que contribuyen al desarrollo de hipertrofia cardíaca: la hiperactividad simpática y del SRAA, los niveles elevados de endotelina, hormona de crecimiento, cortisol, y la liberación de factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento de transformación beta (TGF-beta), factores de crecimiento *insulin-like* (IGF-I, IGF-II) y factores de crecimiento fibroblástico⁵²⁻⁵⁹.

Aumento de la contractilidad

El concepto de contractilidad se refiere a la capacidad contráctil (capacidad de acortarse y de generar fuerza) del músculo cardíaco, independiente de variables tales como la elongación inicial, la postcarga, la frecuencia cardíaca, etc. En la práctica se utiliza el concepto de contractilidad como la propiedad del músculo cardíaco de generar más o menos fuerza a un volumen de llenado ventricular determinado⁶⁰⁻⁶².

Esta propiedad permite al corazón adaptarse a variaciones del retorno venoso o de la resistencia periférica sin que necesariamente se produzcan cambios de su volumen diastólico. En condiciones normales la contractilidad está prin-

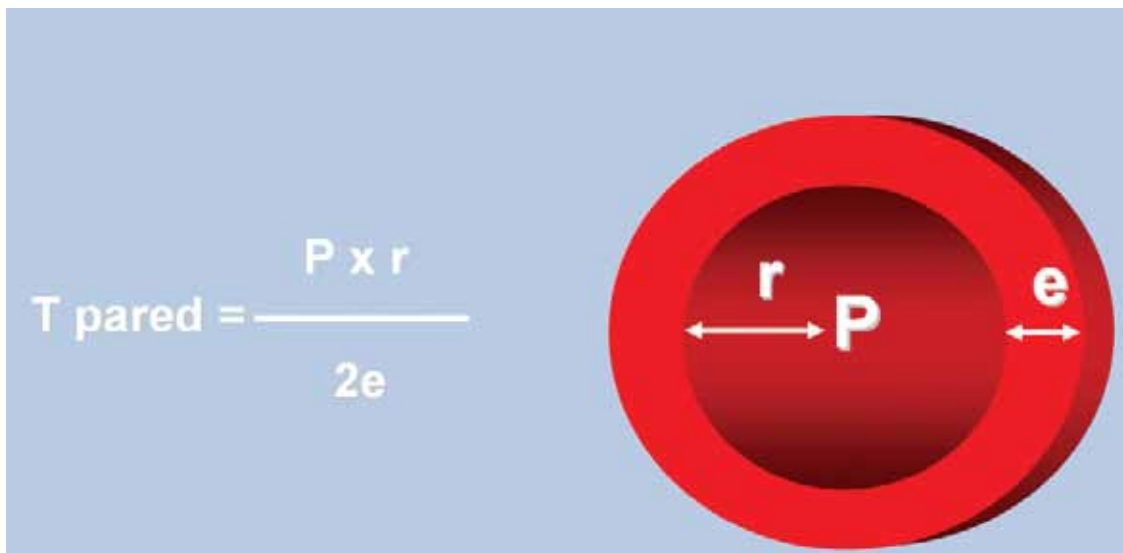


Figura 3. Ley de Laplace.

Precarga

La precarga expresa la tensión pasiva en la pared ventricular al momento de iniciarse la contracción y está fundamentalmente determinada por el volumen diastólico final. Equivale a la “longitud inicial” en los estudios en fibra aislada. En situaciones fisiológicas se relaciona principalmente con el retorno venoso, observándose que a mayor precarga o retorno venoso se observa un aumento del volumen de eyección^{50,64}.

Utilizando el mismo esquema de relación “Presión-Volumen” podemos observar los efectos de un mayor retorno venoso (de A a B) que produce un aumento del volumen diastólico final, generando un volumen de eyección también mayor (Figura 2). Por el contrario, si el llenado

ventricular es menor, el volumen eyectivo también será menor⁶⁵.

Los mecanismos neurohumorales desencadenados en la falla cardíaca tienden a un incremento de la precarga con la intención de mejorar el volumen sistólico^{65,66}. Cuando estos mecanismos fallan en su intento compensador sobrevienen los signos y síntomas de la congestión debidos al incremento excesivo de la precarga.

Postcarga

Expresa la máxima tensión parietal del ventrículo durante la sístole. Equivale al grado de fuerza contráctil que debe desarrollar el ventrículo para abrir las válvulas sigmoideas y enviar sangre a la arteria aorta o pulmonar. Es

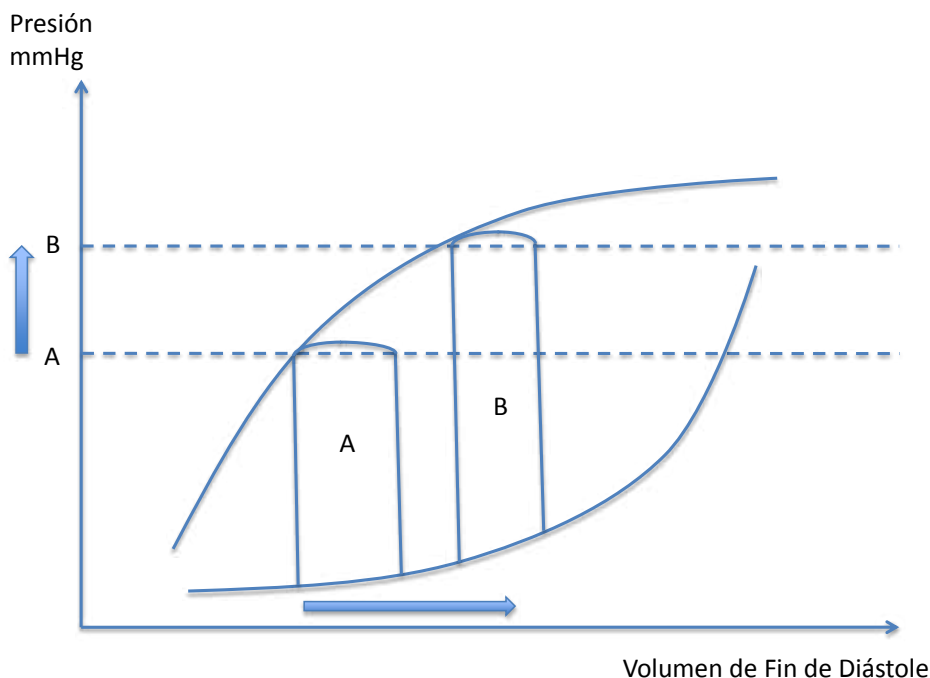


Figura 4. El aumento de la postcarga ofrece una mayor resistencia al vaciamiento ventricular, aumentando el volumen residual. Si el retorno venoso no varía, ocurre un desplazamiento de la gráfica hacia la derecha (de A a B).

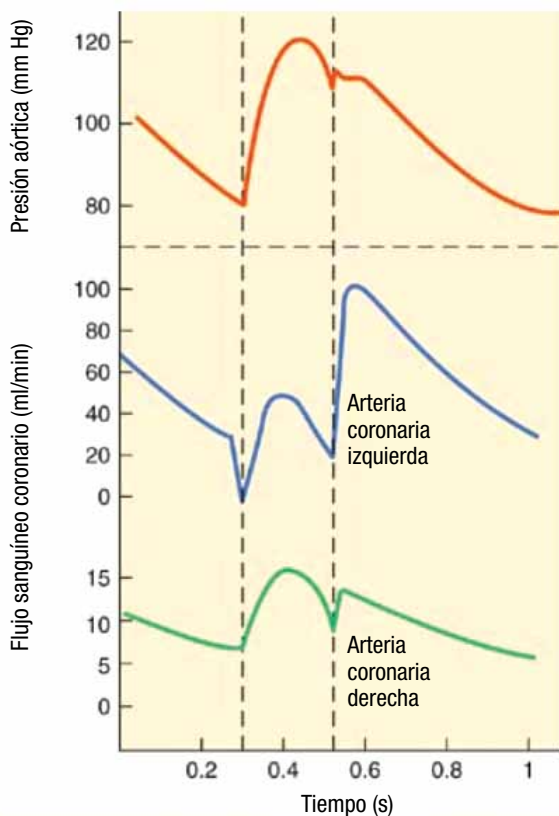


Figura 5. Las diferencias en los flujos sanguíneos aórtico y coronarios (izquierdos y derechos) durante la sístole y la diástole se producen debido a las diferencias en la presión tras mural y la masa muscular ventricular.

directamente proporcional a la presión intraventricular y al tamaño del ventrículo durante la sístole, e inversamente proporcional al espesor de la pared (aplicación de la ley de Laplace) (Figura 3)⁵⁰.

Al producirse aumentos de la presión arterial, se determina una mayor dificultad al vaciamiento, con disminución transitoria del volumen eyectivo y aumento del volumen residual (o volumen de fin de sístole). Si el retorno venoso se mantiene sin cambios, se produce un progresivo aumento del volumen diastólico ventricular, lo que permite un mayor vaciamiento y recuperación de los volúmenes de eyección⁶⁷ (Figura 4).

Es importante recalcar que el estrés parietal sistólico (postcarga) es uno de los principales determinantes del consumo de oxígeno miocárdico (MVO_2) en conjunto con la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Todo aumento del *estrés sistólico medio* (estrés parietal durante toda la sístole) incrementará el MVO_2 ^{64,67}.

Frecuencia cardíaca

El gasto cardíaco es directamente proporcional al aumento de la frecuencia cardíaca (FC). Relación que no es estrictamente lineal, ya que al aumentar la FC se acortan la diástole y la sístole con la consiguiente disminución del gasto sistólico, hecho que además interfiere en el aporte de

oxígeno al miocardio, ya que las coronarias se perfunden en diástole (Figura 5)⁶⁸⁻⁷⁰.

Conclusiones

En resumen, podríamos decir que la evolución histórica de las explicaciones fisiopatológicas de la insuficiencia cardíaca, han ido atravesando distintas etapas. Desde la hidropesía de los años 50, el modelo patogénico cardiorenal de los años 60, al cardiocirculatorio de los '70 y al neurohumoral a partir de los años 80, a los modernos modelos inflamatorios y moleculares descriptos han motivado un cambio, no solo en la comprensión fisiopatológica, sino también, en las medidas terapéuticas de la insuficiencia cardíaca.

Podría afirmarse que la alteración de la función cardíaca sería la señal de error y la activación de los sistemas compensadores, el epifenómeno. La activación neurohumoral a su vez actuaría sobre los programas de expresión génica, llevando por fin todo el proceso a la apoptosis, muerte celular y progresión de la insuficiencia cardíaca a través de una serie de efectos adversos como: pérdida de miocitos, disminución del AMP cíclico, isquemia y modificaciones ultraestructurales y moleculares del aparato cardiovascular.

Quise terminar este capítulo, con uno de los mecanismos compensadores más sencillos de la insuficiencia cardíaca, y uno de los primeros en ser descriptos, el incremento de la frecuencia cardíaca; no sólo por ser un mecanismo sencillo, sino por ser uno de los últimos avances en el tratamiento de la misma⁷¹⁻⁷³.

Referencias bibliográficas

1. Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *The American journal of medicine* 2006;119:S47-53.
2. Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Role of vasopressin and vasopressin receptor antagonists in type I cardiorenal syndrome. *Blood purification* 2009;27:28-32.
3. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, Wilkins PL, Bertin-Mattera LN, Mattera R. Molecular pharmacology of human vasopressin receptors. *Advances in experimental medicine and biology* 1998;449:251-76.
4. Zenteno-Savin T, Sada-Ovalle I, Ceballos G, Rubio R. Effects of arginine vasopressin in the heart are mediated by specific intravascular endothelial receptors. *European journal of pharmacology* 2000;410:15-23.
5. Phillips PA, Abrahams JM, Kelly JM, Mooser V, Trinder D, Johnston CI. Localization of vasopressin binding sites in rat tissues using specific V1 and V2 selective ligands. *Endocrinology* 1990;126:1478-84.
6. Filep J, Rosenkranz B. Mechanism of vasopressin-induced platelet aggregation. *Thrombosis research* 1987;45:7-15.
7. Bankir L. Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V1a and V2 receptor-mediated effects. *Cardiovascular research* 2001;51:372-90.
8. Birnbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends in endocrinology and metabolism*. TEM 2000;11:406-10.
9. Harris HW Jr, Zeidel ML, Jo I, Hammond TG. Characterization of purified endosomes containing the antidiuretic hormone-

- sensitive water channel from rat renal papilla. *The Journal of biological chemistry* 1994;269:11993-2000.
10. Dousa TP, Walter R, Schwartz IL, Sands H, Hechter O. Role of cyclic AMP in the action of neurohypophyseal hormones on kidney. *Advances in cyclic nucleotide research* 1972;1:121-35.
 11. Orloff J, Handler J. The role of adenosine 3',5'-phosphate in the action of antidiuretic hormone. *The American journal of medicine* 1967;42:757-68.
 12. Thibonnier M, Berti-Mattera LN, Dulin N, Conarty DM, Mattera R. Signal transduction pathways of the human V1-vascular, V2-renal, V3-pituitary vasopressin and oxytocin receptors. *Progress in brain research* 1998;119:147-61.
 13. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, Plesnicher CL, Dweik RA, Erzurum SC. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology* 1999;140:1301-9.
 14. Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C, Mukaddam-Daheer S, Zingg HH, McCann SM. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997;94:11704-9.
 15. Boarder MR, Weisman GA, Turner JT, Wilkinson GF. G protein-coupled P2 purinoceptors: from molecular biology to functional responses. *Trends in pharmacological sciences* 1995;16:133-9.
 16. Mei Q, Liang BT. P2 purinergic receptor activation enhances cardiac contractility in isolated rat and mouse hearts. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2001;281:H334-41.
 17. Zheng JS, Christie A, De Young MB, Levy MN, Scarpa A. Synergism between cAMP and ATP in signal transduction in cardiac myocytes. *The American journal of physiology* 1992;262:C128-35.
 18. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *CONSENSUS Trial Study Group. Circulation* 1990;82:1730-6.
 19. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the *Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*. *Circulation* 1990;82:1724-9.
 20. Sadowski J, Badzyska B. Intrarenal vasodilator systems: NO, prostaglandins and bradykinin. An integrative approach. *J Physiol Pharmacol* 2008;59 (Suppl 9):105-19.
 21. Akinbamowo AO, Salzberg DJ, Weir MR. Renal consequences of prostaglandin inhibition in heart failure. *Heart failure clinics* 2008;4:505-10.
 22. Townend JN, Doran J, Lote CJ, Davies MK. Peripheral haemodynamic effects of inhibition of prostaglandin synthesis in congestive heart failure and interactions with captopril. *British heart journal* 1995;73:434-41.
 23. Sharma JN, Sharma J. Cardiovascular properties of the kallikrein-kinin system. *Current medical research and opinion* 2002;18:10-7.
 24. Maher JF. Pathophysiology of renal hemodynamics. *Nephron* 1981;27:215-21.
 25. Yui Y, Kawai C. Effects of prostaglandins and kinin-kallikrein system in heart failure. *Nippon Rinsho* 1983;41:2735-9.
 26. Yui Y, Nakajima H, Kawai C, Murakami T. Prostacyclin therapy in patients with congestive heart failure. *The American journal of cardiology* 1982;50:320-4.
 27. Campbell DJ. The kallikrein-kinin system in humans. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 2001;28:1060-5.
 28. Kubo S, Nishioka A, Nishimura H, Kawamura K, Takatsu T. Effects of converting-enzyme inhibition on cardiorenal hemodynamics in patients with chronic congestive heart failure. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1985;7:753-9.
 29. Kubo S, Nishioka A, Nishimura H, Kawamura K, Takatsu T. Effects of captopril on arterial and venous pressure, renal function, and humoral factors in severe chronic congestive heart failure. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1984;36:456-63.
 30. Antonaccio MJ. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Annual review of pharmacology and toxicology* 1982;22:57-87.
 31. DiBianco R. Adverse reactions with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Medical toxicology* 1986;1:122-41.
 32. Thind GS. Angiotensin converting enzyme inhibitors: comparative structure, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cardiovascular drugs and therapy/sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 1990;4:199-206.
 33. Wong W, Howes L. Angiotensin receptor antagonists. *Australian family physician* 2000;29:653-5, 8.
 34. Ma TK, Kam KK, Yan BP, Lam YY. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *British journal of pharmacology* 2010;160:1273-92.
 35. Cosin Aguilar J, Cruz Fernandez JM, de Teresa Galvan E, et al. Neurohormonal factors in heart failure. I. *Revista española de cardiología* 1996;49:239-52.
 36. Cosin Aguilar J, Cruz Fernandez JM, de Teresa Galvan E, et al. Neurohormonal factors in heart failure. II. *Revista española de cardiología* 1996;49:317-27.
 37. Cosin Aguilar J, Cruz Fernandez JM, de Teresa Galvan E, et al. Neurohormonal factors in heart failure (and III). *Revista española de cardiología* 1996;49:405-22.
 38. Werner C, Baumhakel M, Teo KK, et al. RAS blockade with ARB and ACE inhibitors: current perspective on rationale and patient selection. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 2008;97:418-31.
 39. Voors AA, van Veldhuisen DJ. Cardiorenal effects of recombinant human natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:1852-3.
 40. Rocchiccioli JP, McMurray JJ, Dominiczak AF. Biomarkers in heart failure: a clinical review. *Heart failure reviews* 2010;15:251-73.
 41. Han B, Hasin Y. Cardiovascular effects of natriuretic peptides and their interrelation with endothelin-1. *Cardiovascular drugs and therapy/sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 2003;17:41-52.
 42. Moro C, Berlan M. Cardiovascular and metabolic effects of natriuretic peptides. *Fundamental & clinical pharmacology* 2006;20:41-9.
 43. Dhaun N, Macintyre IM, Melville V, et al. Effects of endothelin receptor antagonism relate to the degree of renin-angiotensin system blockade in chronic proteinuric kidney disease. *Hypertension* 2009;54:e19-20.
 44. Wong S, Brennan FE, Young MJ, Fuller PJ, Cole TJ. A direct effect of aldosterone on endothelin-1 gene expression in vivo. *Endocrinology* 2007;148:1511-7.
 45. Mollmann H, Schmidt-Schweda S, Nef H, et al. Contractile effects of angiotensin and endothelin in failing and non-failing human hearts. *International journal of cardiology* 2007;114:34-40.
 46. Doehner W, Anker SD. TNF-alpha system in CHF. *European heart journal* 2000;21:782-3.
 47. Francis GS. TNF-alpha and heart failure. The difference between proof of principle and hypothesis testing. *Circulation* 1999;99:3213-4.
 48. Kaur K, Dhingra S, Slezak J, Sharma AK, Bajaj A, Singal PK. Biology of TNFalpha and IL-10, and their imbalance in heart failure. *Heart failure reviews* 2009;14:113-23.
 49. Zanchetti A. Hypertension: Cardiac hypertrophy as a target of antihypertensive therapy. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:66-7.
 50. Toischer K, Rokita AG, Unsold B, et al. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload. *Circulation* 2010;122:993-1003.
 51. Turcani M, Rupp H. Development of pressure overload induced cardiac hypertrophy is unaffected by long-term treatment with losartan. *Molecular and cellular biochemistry* 1998;188:225-33.
 52. Yu W, Chen C, Fu Y, Wang X, Wang W. Insulin signaling: a possible pathogenesis of cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Ther* 2010;28:101-5.
 53. Iwanaga Y, Kihara Y, Yoneda T, Aoyama T, Sasayama S.

- Modulation of in vivo cardiac hypertrophy with insulin-like growth factor-1 and angiotensin-converting enzyme inhibitor: relationship between change in myosin isoform and progression of left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:635-42.
54. Jaffre F, Bonnin P, Callebort J, et al. Serotonin and angiotensin receptors in cardiac fibroblasts coregulate adrenergic-dependent cardiac hypertrophy. *Circulation research* 2009;104:113-23.
 55. Kardami E, Jiang ZS, Jimenez SK, et al. Fibroblast growth factor 2 isoforms and cardiac hypertrophy. *Cardiovascular research* 2004;63:458-66.
 56. Hasegawa H, Komuro I. Role of endothelin in the development of cardiac hypertrophy. *Nippon Rinsho* 2004;62 (Suppl 9):617-21.
 57. Baker KM, Chernin MI, Schreiber T, et al. Evidence of a novel intracrine mechanism in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Regul Pept* 2004;120:5-13.
 58. Molkenkin JD, Dorn GW, 2nd. Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. *Annual review of physiology* 2001;63:391-426.
 59. Watkins SJ, Jonker L, Arthur HM. A direct interaction between TGFbeta activated kinase 1 and the TGFbeta type II receptor: implications for TGFbeta signalling and cardiac hypertrophy. *Cardiovascular research* 2006;69:432-9.
 60. Mason DT, Spann JF Jr, Zelis R, Amsterdam EA. Alterations of hemodynamics and myocardial mechanics in patients with congestive heart failure: pathophysiologic mechanisms and assessment of cardiac function and ventricular contractility. *Progress in cardiovascular diseases* 1970;12:507-57.
 61. Hamer J. Cardiac work and contractility. *British heart journal* 1968;30:443-5.
 62. Ross J Jr. Cardiac function and myocardial contractility: a perspective. *Journal of the American College of Cardiology* 1983;1:52-62.
 63. Spann JF Jr. Heart failure and ventricular hypertrophy. Altered cardiac contractility and compensatory mechanisms. *The American journal of cardiology* 1969;23:504-10.
 64. Little RC, Little WC. Cardiac preload, afterload, and heart failure. *Archives of internal medicine* 1982;142:819-22.
 65. Konstam MA, Kronenberg MW, Udelson JE, et al. Effectiveness of preload reserve as a determinant of clinical status in patients with left ventricular systolic dysfunction. The SOLVD Investigators. *The American journal of cardiology* 1992;69:1591-5.
 66. Johnston CI, Hodsman GP, Harrison RW, Mendelsohn FA, Tsunoda K. Regulation of cardiac preload by atrial natriuretic peptide in congestive cardiac failure. *The American journal of medicine* 1988;84:105-11.
 67. Tarazi RC, Levy MN. Cardiac responses to increased afterload. State-of-the-art review. *Hypertension* 1982;4:8-18.
 68. Heusch G. Heart Rate and Heart Failure. *Circ J* 2011;75(2):229-236.
 69. Kapoor JR, Heidenreich PA. Heart rate predicts mortality in patients with heart failure and preserved systolic function. *Journal of cardiac failure* 2010;16:806-11.
 70. Bertomeu-Gonzalez V, Nunez J, Nunez E, et al. Heart rate in acute heart failure, lower is not always better. *Int J Cardiol* 2010;145:592-593.
 71. Bohm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886-94.
 72. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). *European journal of heart failure* 2010;12:75-81.
 73. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.