

## Insuficiencia cardíaca, manejo del calcio y estrategias farmacológicas

Drs. María Elizabeth Méndez Zambrano\*, Rosa Naileht García León\*\*, Candelaria Alfonso Pérez\*\*\*

La insuficiencia cardíaca (IC) es considerada un síndrome complejo asociado a varias alteraciones generalmente progresiva, irreversible y mortal, que puede complicar cualquier enfermedad del corazón. En los estudios de Framingham en 1971 se estimó que el 60 % de los pacientes con la enfermedad avanzada fallecen en el período de un año (1). La prevalencia de la enfermedad es de aproximadamente de 1 % en la población entre 40-49 años y su frecuencia se duplica en cada década, constituyendo un problema que se expande en el mundo civilizado con el aumento de la longevidad. Se ha observado que tratamientos adecuados de la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia, disminuyen la incidencia de la IC.

La disminución de la volemia, aumento del lecho vascular, así como el aumento de la volemia por insuficiencia renal o una sobrecarga hídrica no se pueden definir como IC, sino que ésta es la resultante final de cualquier enfermedad que afecte el funcionamiento miocárdico, produciendo que el corazón esté incapacitado de expulsar la cantidad de sangre necesaria para lograr una presión suficiente y oxigenar adecuadamente los tejidos. Existen varios puntos de vista para definir la IC, la más frecuente es con un enfoque fisiopatológico, definida anteriormente. Desde el punto de vista de las consecuencias clínicas, se piensa que la mejor definición está relacionada con el conjunto de síntomas y signos debidos a la congestión pulmonar sistémica de origen cardíaco, con o sin la presencia de gasto cardíaco disminuido. Otra definición es la

relacionada con la capacidad funcional, que se refiere a la intolerancia al ejercicio, disnea, fatiga o ambas, relacionadas con anomalía cardíaca que limita la calidad de vida del paciente (2).

La valoración de la capacidad funcional en los pacientes con IC es necesaria, ya que la mejoría de la capacidad funcional es importante para seguir el curso del tratamiento y un factor fundamental para predecir la mortalidad. La asociación norteamericana del corazón (*Nueva York Heart Association, Inc*) (3) considerando la capacidad del paciente para realizar actividad física la clasifica en varias clases:

CLASE I: no hay limitación física.

CLASE II: limitación leve de la actividad física. La actividad específica ordinaria produce fatiga, palpitaciones, disnea o angina de pecho.

CLASE III: limitación moderada de la actividad física. Los pacientes no presentan síntomas en reposo, pero cualquier actividad menor a la ordinaria produce síntomas.

CLASE IV: limitación severa de la actividad física. Los síntomas de insuficiencia se presentan aún en reposo y aumentan con cualquier actividad física ligera.

Las causas que desencadenan la IC pueden ser: infecciones pulmonares, anemia, tirotoxicosis, embarazo, diabetes, miocarditis reumática vírica, hipertensión, infarto al miocardio, embolia pulmonar, excesos físicos, etc., por lo que se pueden presentar diferentes formas clínicas que describimos a continuación:

### Insuficiencia cardíaca anterógrada y retrógrada

En la IC retrógrada el ventrículo es incapaz de expulsar una cantidad de sangre suficiente, por lo cual, aumenta la presión y el volumen en la parte posterior de uno o de ambos ventrículos, mientras

\* Hospital Materno Infantil del Este. Estado Miranda.

\*\* Hospital Victorino Santaella. Estado Miranda.

\*\*\* Sección de Investigaciones Cardio-Renales. Instituto de Medicina Experimental. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Alfonso@camelot.rect.ucv.ve

que, en la anterógrada existe una incapacidad del ventrículo de bombear una cantidad adecuada de sangre al sistema arterial, con disminución de la perfusión renal. Ambos mecanismos pueden actuar en la IC pero en grado variable.

Cuando en el músculo cardíaco se modifica la relación entre presión y volumen telesistólico del ventrículo, de manera que el volumen residual aumenta, según Braunwald (4), se produce una serie de mecanismos de adaptación que al principio tienden a conservar normal el gasto cardíaco tales como: 1. Aumento de la presión y el volumen telediastólico en el ventrículo. 2. Aumento de la presión y el volumen en la aurícula asociada al ventrículo insuficiente. 3. La aurícula se contrae con mayor fuerza. 4. La presión aumenta en el sistema venoso conectado al ventrículo insuficiente. 5. Aumenta la filtración de líquidos a través de los capilares hacia el espacio intersticial. No obstante, quienes proponen la hipótesis de la IC anterógrada mantienen que las manifestaciones clínicas de la IC son consecuencia directa del bombeo inadecuado de sangre al sistema arterial. De ahí que las manifestaciones clínicas fundamentales de IC se deben a disminución del gasto cardíaco, seguida de una disminución de la perfusión de los órganos vitales, con retención de sodio y agua a través de una serie de mecanismos complejos (5).

#### **Insuficiencia cardíaca derecha e izquierda**

En la IC retrógrada hay una acumulación de líquido en el ventrículo que empieza a fallar, por consiguiente, en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda después de un infarto al miocardio, hipertensión arterial, enfermedad de las válvulas aórtica o mitral; los primeros síntomas que se presentan son los de congestión pulmonar, es decir, se produce insuficiencia cardíaca izquierda. Con el tiempo también ocurre acumulación generalizada de líquidos, con edemas periféricos, hepatomegalia congestiva, ascitis y derrame pleural, es decir, que se presenta una IC derecha (6). Además se encuentran aumentados, los niveles plasmáticos de péptidos natriuréticos (7-9).

#### **Insuficiencia cardíaca aguda y crónica**

La clínica de la IC depende en gran medida de la rapidez con que se manifiesten los síntomas y del tiempo en que comiencen a funcionar los mecanismos compensadores. Cuando en una persona se presenta

súbitamente un infarto al miocardio masivo, u oclusión de un tramo importante del árbol vascular pulmonar a causa de embolia pulmonar, hay reducción grave y súbita del gasto cardíaco, con síntomas atribuibles a perfusión deficiente de órganos, o se produce una congestión aguda del lecho vascular detrás del ventrículo insuficiente. El término de IC aguda se ha venido cambiando por edema agudo del pulmón cardiogénico. Si el mismo padecimiento se presenta de manera gradual, se transforma en crónico, se activan una serie de mecanismos compensadores, en especial hipertrofia cardíaca, que permite tener una adaptación funcional no sólo al padecimiento, sino también a la disminución del gasto cardíaco. A menudo, las manifestaciones clínicas importantes de la IC crónica secundaria a congestión de los tejidos pueden corregirse mediante restricción dietética de sodio y administración de diuréticos (10).

#### **Insuficiencia cardíaca con variación del gasto**

En la mayoría de los pacientes con una IC secundaria a cardiomiopatías congénitas, valvulares, reumáticas, hipertensivas e isquémicas, y de miocardiopatías primarias se manifiestan con un gasto cardíaco bajo y no se eleva con el ejercicio. La IC puede provocar un gasto cardíaco elevado o alto; tal es el caso en tirotoxicosis, anemia grave, embarazo, fístula arteriovenosa, etc. La IC con gasto bajo, se caracteriza por datos clínicos de trastornos de la circulación periférica, con vasoconstricción periférica y extremidades frías y pálidas, que en ocasiones presentan cianosis (11).

#### **Insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica**

En la IC sistólica existe una disminución del estado inotrópico, y se debe a una anomalía en la contracción sistólica e incapacidad de expulsar un volumen suficiente de sangre, mientras que, en la IC diastólica, los ventrículos no pueden relajarse y recibir toda la sangre que regresa a ellos (12). Las principales manifestaciones clínicas de la IC sistólica se deben a un gasto cardíaco anterógrado inapropiado, mientras que las consecuencias fundamentales de la IC diastólica se relacionan con aumento de la presión de llenado ventricular y con presión venosa alta detrás del ventrículo lo que causa congestión pulmonar (13).

### Manejo del calcio en la insuficiencia cardíaca

El calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) constituye el principal determinante de la contractilidad cardíaca y los mecanismos que regulan su concentración intracelular controlan la fuerza de contracción y la relajación (14). Bajo condiciones normales, (Figura 1) cuando la membrana se despolariza el  $\text{Ca}^{2+}$  entra desde el espacio extracelular al cardiomiocito (gradiente electroquímico) por los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje. Este  $\text{Ca}^{2+}$  estimula la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  por los canales con receptores de rianodina (RyR2) y en los canales con receptores de inositol trifosfato (IP3) del retículo sarcoplásmico (RS) y es utilizado en el fenómeno de excitación-contracción (EC). El  $\text{Ca}^{2+}$  nuevamente es recaptado por el RS, y ocurre la relajación. El exceso de  $\text{Ca}^{2+}$  es eliminado de la célula por el intercambiador sodio-calcio (NCX); este manejo del  $\text{Ca}^{2+}$  en las células se denomina ciclo del  $\text{Ca}^{2+}$ .

El estudio del ciclo del  $\text{Ca}^{2+}$  en las células cardíacas es importante, para comprender, el deterioro progresivo de la contractilidad cardíaca, característica principal en la IC congestiva en humanos. Durante la insuficiencia ventricular se pueden presentar dos problemas:

1. Durante la diástole, la relajación es retardada e incompleta,
2. Durante la sístole se desarrolla menos fuerza.

La relación fuerza-frecuencia se altera, de modo que cuando se aumenta la frecuencia ocurre poco cambio en la fuerza de contracción. Ambos problemas, han sido unidos a una reducción de la expresión o función de una enzima específica de la bomba de  $\text{Ca}^{2+}$ , que transporta el  $\text{Ca}^{2+}$  hacia el interior del sistema retículo sarcoplásmico en el músculo cardíaco (SERCA2a). Existen controversias con respecto a si la disminución se debe a la expresión de la enzima SERCA2a o a alteraciones en la fosforilación de la proteína denominada fosfolambano (FLB) que regula la actividad de la SERCA2a, y por tanto, podría ser la responsable de la reducción de su función en la IC. Aunque se ha reportado que el manejo intracelular del  $\text{Ca}^{2+}$  está aumentado, en las células de los miocitos, donde hay un aumento de la expresión de la SERCA2a (15,16). La SERCA2a está regulada por varias vías: los estados de fosforilación de fosfolambano a través de la proteína cinasa A (PKA) dependiente del adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) o por la enzima Calmodulina cinasa II (CaMKII). En los estados no fosforilados, el FLB inhibe a la SERCA2a. Cuando ocurre la fosforilación por acción de la PKA, la

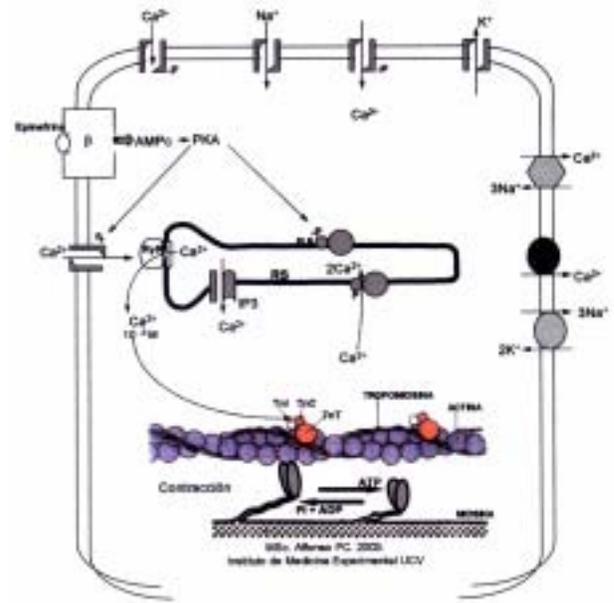


Figura 1. Ciclo del calcio en el músculo cardíaco. En el retículo sarcoplásmico (RS) se muestran los canales liberadores de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), receptores de rianodina (RyR) y de inositol trifosfato (IP3), así como la localización del fosfolambano (FLB) que regula la actividad de la adenosina trifosfatasa cálcica (ATPasa  $\text{Ca}^{2+}$ ) en el RS.

inhibición se revierte y se activa la captación del  $\text{Ca}^{2+}$  por el RS (17).

Los defectos en las señales de los receptores  $\beta$  adrenérgicos ( $\beta$ -AR) en el acoplamiento EC y en la regulación de la PKA parece también jugar un papel importante en la IC, debido a que en esta patología hay un sostenido aumento del tono adrenérgico, tanto en humanos como en animales de experimentación, con incremento sostenido de los niveles de AMPc, que pueden ser cardiotóxicos y arritmogénicos (18).

La función de los receptores específicos RyR2 en el músculo cardíaco es regulada por señales altamente conservadas que modulan el acoplamiento EC. La PKA dependiente de AMPc y la fosforilación del RyR2, juega un papel importante en la regulación de la función del canal de  $\text{Ca}^{2+}$  en el RS en respuesta al sistema nervioso simpático. La fosforilación de la RyR2 induce una disociación de la proteína reguladora, (receptora de drogas inmunosupresoras

FKBP12.6) proteína importante para que se forme el canal liberador de  $\text{Ca}^{2+}$  en el RS (19).

En la IC, la hiperfosforilación del RYR2, resulta en una disminución de la FKBP12.6 y un incremento patológico de la sensibilidad de la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  por el RYR2 que puede causar una disminución importante del  $\text{Ca}^{2+}$  almacenado en el RS y una liberación diastólica de  $\text{Ca}^{2+}$  del RS, el cual puede producir arritmias (20). Existen importantes interrogantes con relación a las alteraciones de las corrientes lentas de  $\text{Ca}^{2+}$  (ICaL) dependientes de voltaje en la IC congestiva, tales como las relacionadas con la densidad de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , su regulación, las diferentes isoformas de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y si este ión que entra a los miocitos enfermos posee la misma habilidad de inducir la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  del RS.

Si existe suficiente concentración de sodio intracelular ( $[\text{Na}^+]_i$ ), en el miocito la energía de gradiente electroquímico, elimina el  $\text{Ca}^{2+}$  del interior de la célula, vía el intercambiador NCX, este indirectamente, utiliza el transporte activo de la bomba de sodio (Adenosina trifosfatasa ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) como fuente de energía y es el principal mecanismo para eliminar el  $\text{Ca}^{2+}$  de los miocitos cardíacos. Se ha sugerido que el aumento de la actividad del NCX en la IC es compensado por una reducción en la función de SERCA2, pero no está claro en mamíferos superiores como los humanos, porque la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  y la recaptación ocurre durante la despolarización en el miocardio humano. La despolarización reduce fuertemente la actividad del modo rápido del NCX, por tanto, no es probable que el modo NCX y SERCA2 trabajen de manera concertada para disminuir el calcio citoplásmico en miocitos humanos (21).

Recientemente se ha examinado la idea del incremento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular a través del modo inverso del NCX, actividad que contribuye a un manejo anormal del calcio en miocitos ventriculares en humanos. La entrada de calcio vía el NCX durante la fase de meseta del potencial de acción (PA) disminuye la velocidad de caída  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  y también, es el origen preferencial del calcio (en lugar de ICaL) para cargar el RS. Se cree que la homeostasis del calcio es anormal en la IC, porque cambia el balance de actividad de SERCA2 / NCX. Esta hipótesis predice que cambios en la cantidad y actividad de alguno de estos transportadores de calcio pueden producir un desequilibrio en la homeostasis del calcio. Disminuciones en la SERCA2 y el

aumento de la actividad del NCX están asociadas con una reducción en el contenido de  $\text{Ca}^{2+}$  en el RS. El desequilibrio entre SERCA2 y NCX, impide que el RS almacene suficiente calcio. Estos cambios no solamente retardan la caída del *transient* de  $\text{Ca}^{2+}$  (contenido de calcio citosólico), sino que produce un elevado calcio intracelular en la fase terminal del PA y causa una disfunción diastólica (22,23). En miocitos ventriculares de corazón humano con IC, la prolongación de la duración del PA causa una inmediata prolongación de la contracción (24). Investigaciones futuras podrán revelar si defectos relacionados en el ciclo del calcio podrían ser la causa de la IC, las investigaciones más recientes se centran en el estudio del FLB.

### **Estrategias farmacológicas en la insuficiencia cardíaca**

La principal estrategia es el establecimiento de dietas y ejercicios adecuados a cada paciente dependiendo del estado funcional y clínico del síndrome de IC. La restricción de la ingesta de sal de 2 a 3 g/día es una recomendación básica para el tratamiento con diuréticos en estos pacientes. El estudio de la cardiografía-Doppler en los pacientes con IC, se debe realizar lo antes posible, ya que es una prueba de gran valor en el diagnóstico fisiopatológico y etiológico. Cuando los pacientes con IC son sometidos al tratamiento con fármacos, no sólo se debe pensar en su mejoría, sino además, que sea duradera y debemos asumir que existen situaciones patológicas que precisan acciones individuales, inmediatas y precisas una vez evaluado el paciente.

Los tratamientos adecuados de enfermedades tales como la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia, entre otras, constituyen una manera de prevenir la incidencia de la IC, ya que una vez instalado el síndrome no se detiene el daño progresivo que éste causa.

El desarrollo de la genética y la biotecnología está creando un nuevo campo en la investigación del tratamiento de la IC, como la farmacogenética, donde se estudia la interacción droga gen y el desarrollo de la biotecnología transgénica, que se está utilizando para investigar la seguridad de ciertos fármacos, pero mientras se afinan estas técnicas que mejorarán la supervivencia de estos pacientes, se continuarán utilizando los tratamientos más efectivos conocidos hasta ahora para mejorar la calidad de vida de los pacientes con IC, tales como: beta-bloqueantes,

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), espironolactona, péptidos natriuréticos y los fármacos que aumentan la sensibilidad al calcio. No obstante, en esta revisión contemplaremos el uso de otros tratamientos farmacológicos, además de lo anteriormente señalados.

### Beta bloqueantes

En los últimos años se han utilizado los beta-bloqueantes para el tratamiento de pacientes con disfunción ventricular tanto sintomática como asintomática con efectos antiarrítmicos y anti-isquémicos. El tratamiento con antiarrítmicos en la IC es controvertido debido a que los pacientes con IC presentan una elevación de las catecolaminas en el plasma, que ocasiona efectos negativos sobre las células del músculo cardíaco, tales como: pérdida progresiva elongación de las células contráctiles, disminución de los receptores  $\beta_1$ , hipertrofia ventricular, fibrosis de vasos y músculo, arritmias cardíacas y taquicardia sinusal (Figura 2). Diversos estudios han mostrado que el metoprolol y bisoprolol, son favorables para el tratamiento de algunos casos de IC. El carvedilol un antagonista de los receptores alfa y beta se ha encontrado que disminuye el deterioro de la función ventricular (25). El mecanismo de estos fármacos está relacionado por su acción antagonista de las catecolaminas. El carvedilol es utilizado principalmente en el tratamiento de las IC funcionales II o III, donde los

tratamientos de IECA, digoxina y diuréticos no mejoran la calidad de vida de estos pacientes. El carvedilol no debe ser utilizado con pacientes con daño hepático, además como efecto secundario este fármaco produce retención de líquidos, efecto que se puede controlar con la administración de diuréticos (26). Se deben tener presentes las contraindicaciones clásicas que no permiten el uso de los beta-bloqueantes, tales como en pacientes con hipotensión, bradicardia, enfermedad del seno coronario, bloqueo aurículo-ventricular (AV) avanzado, asma y en los pacientes diabéticos, pues enmascara la hipoglucemia.

El tratamiento con beta bloqueantes y la amiodarona pueden considerarse seguros y se admite que deben emplearse en arritmias ventriculares, se sabe que los efectos arrítmicos aumentan la probabilidad de mortalidad en los pacientes con IC (27,28).

### Vasodilatadores

El fundamento racional para el uso de vasodilatadores surgió de la experiencia con simpaticolíticos parenterales y nitropusiato en pacientes con IC crónica (29). Los resultados de los estudios con vasodilatadores demuestran que son bien tolerados por el ser humano y alivian los síntomas (30). La combinación de dinitrato de isosorbide e hidralazina con IECA reduce la

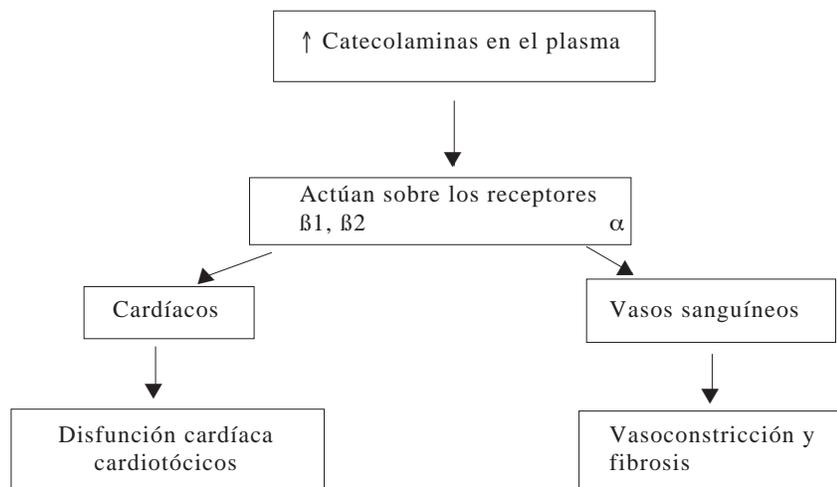


Figura 2. Efectos del aumento de las catecolaminas en el plasma de pacientes con insuficiencia cardíaca.

mortalidad por insuficiencia cardíaca (31). Los vasodilatadores revierten algunas de las adaptaciones fisiológicas que caracterizan a la IC. Estas respuestas neurohumorales y fisiológicas simulan a la hipotensión por hipovolemia: taquicardia, vasoconstricción venosa y arterial, con desviación de la sangre hacia el tórax y el encéfalo, alejándose del lecho vascular esplácnico, renal y otras regiones periféricas. Si bien estas respuestas ofrecen una ventaja evolutiva evidente para la supervivencia con deshidratación o después de hemorragia, resultan nocivas en la IC crónica.

### **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina**

Los IECA prolongan la supervivencia en individuos con IC manifiesta por disfunción ventricular sistólica, sin importar el origen o la intensidad de los síntomas. El estudio CONSENSUS 1, (*Coperative Northern Scandinavian Enalapril Survival Study*) (30), demostró una disminución en un 40 % en la mortalidad de personas con IC que habían sido tratadas con digoxina, diuréticos y otros vasodilatadores cuando se les asignó al azar el enalapril, en vez del placebo. El enalapril prolongó la supervivencia de estos pacientes (síntomas en reposo). Estudios ulteriores han explorado el dilema de si mejora la supervivencia de una población mucho mayor de pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo que tienen IC leve, moderada o asintomáticos. La distribución de enfermos con insuficiencia asintomática leve o moderada (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor de 35 %) al azar en grupos que recibieron enalapril o placebo, demostró un descenso estadísticamente significativo de 16 % en la mortalidad global del grupo que recibió enalapril. La utilidad en sujetos asintomáticos con un grado similar de disfunción del ventrículo izquierdo, no demostró una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad en los sujetos con enalapril, pero sí una disminución importante (29 %) en los puntos de corte combinados, de aparición de IC sintomática y muerte por cualquier causa (*Studies on left ventricular dysfunction*) (32,33).

### **Nitrovasodilatadores**

El nitroprusiato sódico intravenoso es particularmente útil en sujetos con IC avanzada que se

caracteriza por disminución del gasto cardíaco y presión alta del llenado del ventrículo izquierdo e incremento de la resistencia vascular sistémica, la presión arterial media puede disminuir y produce un incremento del volumen sistólico (34-36). El nitroprusiato libera óxido nítrico ( $N=O\cdot$ ) el cual a su vez actúa en la relajación del músculo liso vascular (37). En distintos tipos de músculo liso vasculares aislados se ha encontrado un aumento dosis dependiente de los niveles de guanidilmonofosfato cíclico (GMPc) (38). El nitroprusiato produce hiperpolarización del músculo liso vascular no estimulado y posiblemente se deba a un incremento en la conductancia al  $K^+$  (39). Como es el caso de la mayor parte de los vasodilatadores, el efecto adverso más frecuente del nitroprusiato es la hipotensión.

### **Hidralacina**

La hidralacina es útil en aquellos pacientes que no toleran los tratamientos de IECA, posiblemente active la ATPasa  $Na^+/K^+$  de la membrana del músculo liso vascular produciendo hiperpolarización de la célula y vasodilatación (40,41). El mayor efecto se presenta sobre las arterias y arteriolas (42). La hidralacina *in vitro* produce una liberación de  $N=O\cdot$  similar al nitroprusiato (43), sin embargo, se ha determinado que la hidralacina no eleva los niveles de GMPc en el músculo liso (44). Además, *in vitro* se ha encontrado que interfiere con el manejo del  $Ca^{2+}$  (45).

La hidralacina puede producir efectos adversos tales como molestias gastrointestinales, cefaleas, taquicardia, hipotensión entre otras. La hidralacina disminuye la resistencia vascular renal y aumenta el flujo sanguíneo renal. La combinación de 300 mg / día de hidralacina con el dinitrato de isosorbida, aumenta la calidad de vida disminuyendo el índice de mortalidad al compararla con los IECA (46).

### **Diuréticos**

Los diuréticos son utilizados para controlar los síntomas periféricos, pulmonares y de congestión, con la finalidad de limitar la retención de sodio y agua. Los diuréticos no se pueden utilizar como fármacos de primera línea en el tratamiento de la IC leve. Se pueden utilizar en forma periódica si los signos o síntomas de insuficiencia persisten o empeoran (47-49). En la IC congestiva la selección de un diurético resulta más difícil y hay que controlar

los electrolitos. El mal manejo de los diuréticos puede producir una hipovolemia y una reducción del gasto cardíaco (50,51). En pacientes hospitalizados se administran dosis parenterales diarias de un diurético con acción en el asa de Henle, por goteo intravenoso continuo. En los ancianos se presentan problemas especiales con el uso de los diuréticos, debido a que, la absorción de los agentes ingeridos se retrasa y la tasa de eliminación renal es menor; además se retarda la llegada del fármaco activo al túbulo renal, que es su sitio de acción. En los ancianos también disminuye la actividad de los barorreceptores; ocurre disminución de la irrigación cerebral, renal, coronaria y visceral; además, en ellos existe una tendencia a la depleción de electrolitos (52).

## Agentes inotrópicos

### Digitálicos

Los esteroides cardiotónicos o glucósidos digitálicos son agentes inotrópicos positivos que se han empleado en clínica (digoxina y digitoxina), mientras que la ouabaína es un miembro de esta clase utilizado frecuentemente en investigación por ser soluble en medio acuoso. La ouabaína endógena juega un papel en la regulación del sodio y del agua en el organismo, está liberada por la corteza adrenal y por ciertas neuronas el sistema nervioso central.

La secreción de ouabaína por las células de la corteza adrenal producen despolarización de las células y ocasionan la apertura de los canales de calcio, dependiente del voltaje, aumentando el nivel de calcio intracelular en estas células e inhiben la liberación de renina, lo que produce aumento del tono vascular. Los efectos de la ouabaína a nivel experimental en los miocitos aislados indican un efecto indirecto sobre el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  modulando el almacenamiento el calcio en el retículo sarcoplásmico. En el plasma de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva se encuentra aumentada la ouabaína endógena (53).

Los glucósidos cardíacos tienen utilidad en casi todos los individuos con síntomas y signos de IC sistólica. La mejoría en la contractilidad reducida del miocardio, por acción de los glucósidos, incrementa el gasto cardíaco, estimula la diuresis y disminuye la presión de llenado de los ventrículos insuficientes, con disminución de la congestión vascular pulmonar y de la presión venosa central. Los glucósidos cardíacos son inhibidores selectivos de

la ATPasa de  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  al fijarse a receptores específicos en la membrana plasmática produciendo un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y por tanto, un aumento de la contractilidad (54,55). Las perturbaciones de la homeostasis de potasio influyen netamente en la acción de los digitálicos (56). En el corazón insuficiente es típico que los glucósidos cardíacos produzcan menor consumo de oxígeno, lo cual se explica por una disminución de la presión telediastólica y del volumen del ventrículo izquierdo, además, por una disminución de la tensión intramiocárdica, que es importante tener presente en la arteriopatía coronaria. La combinación de un beta- bloqueador y digoxina parece ser beneficiosa en individuos con angina de pecho y función ventricular anormal (57).

### Dobutamina

La dobutamina es un análogo sintético de la dopamina, es un estimulante beta adrenérgico y en la IC se utiliza para aumentar el gasto cardíaco; son agentes que poseen la propiedad de estimular los receptores adrenérgicos. Los pacientes con IC refractaria a las medicaciones orales comunes, soportan bien la dobutamina administrada por vía venosa, incluso durante varios días. En forma típica el uso del fármaco se usa a razón de 2 a 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , sin dosis de saturación, y puede ajustarse a los síntomas, con la reactividad a diuréticos o con un objetivo hemodinámico (58). La presión arterial sistémica puede aumentar, permanecer constante o disminuir, con arreglo a la magnitud de la vasodilatación y a los cambios del gasto cardíaco. La frecuencia cardíaca puede disminuir después de varias horas si aumenta en grado considerable el gasto cardíaco y se reduce el tono simpático central, aunque también se observan a veces taquicardia sinusal y arritmia supraventricular (59). El tratamiento con dobutamina en consulta externa, administrada de manera continua con una bomba portátil para goteo a través de un catéter venoso central, se ha utilizado con buenos resultados en pacientes con IC avanzada y síntomas que no mejoran con otros fármacos (60). La dopamina ha dejado de ser agente de primera línea en individuos con IC (61,62). La administración por vía intravenosa por una semana de dobutamina, produce degradación de los receptores beta y como consecuencia pérdida de su efecto. La dopamina se prefiere cuando existe una deficiencia de la perfusión renal (63).

## Inhibidores de la fosfodiesterasa

### Amrinona y milrinona

Estas drogas son inhibidores de la fosfodiesterasa (FDE) tipo III e indirectamente aumentan el AMPc y éste a su vez sabemos que controla la concentración de calcio intracelular en el músculo cardíaco y por tanto, aumenta la contractilidad miocárdica. Los inhibidores de FDE también aumentan la sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio y aumentan la entrada del calcio a través del intercambiador NCX. La amrinona es un derivado biperidínico e inhibe selectivamente la FDE; es un inotrópico no adrenérgico, con un efecto vasodilatador potente que reduce la resistencia vascular periférica y la pulmonar. La milrinona es un inhibidor inotrópico positivo y vasodilatador 15 veces más potente que la amrinona (64). En el tratamiento de breve plazo los pacientes con IC por disfunción ventricular sistólica derecha o izquierda, estos fármacos se utilizan solos o combinados con otros medicamentos orales o intravenosos. Muchas veces se utilizan como tratamiento adjunto con alguna amina simpaticomimética, por lo general dobutamina, como soporte circulatorio, después de un cortocircuito cardiopulmonar o como terapéutica alternativa en el enfermo hospitalizado que ha desarrollado tolerancia a la dobutamina (65-67).

### Vesnarinona

Este inotrópico positivo con actividad vaso-

dilatadora es activo por vía oral y al parecer actúa con diversos mecanismos. Además de inhibir de manera más o menos selectiva a la FDE tipo III localizada en el tejido miocárdico y renal de seres humanos, la vesnarinona también altera los canales de sodio y potasio de la membrana sarcolémica activados por voltaje. Este fenómeno contribuye a la acción inotrópica positiva del fármaco y a sus efectos electrofisiológicos (68). El efecto neto es una reducción de la frecuencia cardíaca, con prolongación del potencial de acción.

### Antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides

El papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona es desde el punto de vista fisiopatológico conocido desde hace muchos años (Figura 3), además, la terapia con los IECA en los pacientes con IC, reduce transitoriamente los niveles de aldosterona del plasma (69). Con los estudios RALES (*Randomized aldosterone evaluation study*) (70), se evaluó el efecto del bloqueo de los receptores de aldosterona con espironolactona en pacientes con IC severa y se demostró que se reduce el riesgo de mortalidad en estos pacientes. En este estudio además se comprobó, que las dosis bajas disminuyen el riesgo de hipercalemia; no obstante, es necesario que en los pacientes tratados con espironolactona se determinen periódicamente los niveles de potasio y de creatinina en el suero.

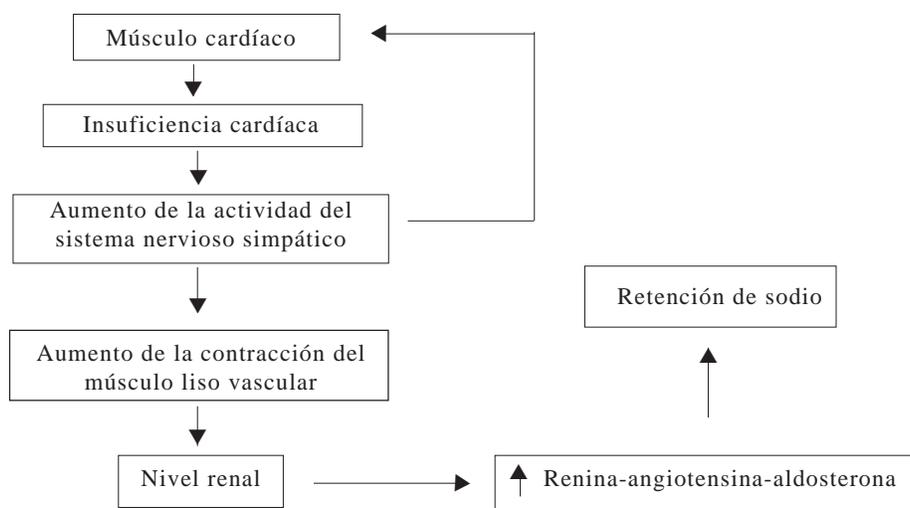


Figura 3. La insuficiencia cardíaca se acompaña de la activación del sistema nervioso simpático y de respuestas hormonales. Los tratamientos están relacionados con el control de los mecanismos alterados.

### Los péptidos natriuréticos auriculares

Son péptidos que regulan la presión arterial. Se han descrito tres tipos (A, B y C) que se sintetizan y liberan en respuesta a la distensión auricular, aumento de la presión y volumen ventricular, y daño endotelial. Estos péptidos actúan sobre receptores específicos, estimulan a la Guanilato ciclase aumentando los niveles celulares de GMPc. En la IC sintomática se disminuye la expresión de los receptores A y B.

La nesiritida es un péptido natriurético humano tipo B, obtenido mediante tecnología recombinante para uso intravenoso, que ha demostrado ser un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de la IC descompensada; el efecto adverso más resaltante es la aparición de hipotensión sintomática (71).

### Aumento de la sensibilidad a las proteínas contráctiles

El levosimendán es el más representativo de este grupo de fármacos que se absorbe bien por vía oral; es utilizado por vía intravenosa para el tratamiento de la IC crónica severa. El aumento de la contractilidad cardíaca que produce es debida a su capacidad de aumentar la sensibilidad de las proteínas contráctiles hacia el calcio. El levosimendán se une al dominio N-terminal de la troponina C (TnC) lugar donde se fija el  $Ca^{2+}$  para producir la respuesta contráctil. Prolonga los cambios conformacionales causados en la TnC y acelera la formación de enlaces cruzados entre actina y miosina, a la vez que retrasa su disociación (aumentando la contractilidad), pero no cambia la contracción máxima cardíaca ni el consumo de oxígeno (72).

Además, a nivel de las células musculares lisas vasculares este fármaco activa los canales de  $K^+$  sensibles a ATP. Como consecuencia ocurre una hiperpolarización y disminuye la probabilidad de apertura de los canales de calcio produciendo una vasodilatación sistémica, pulmonar y coronaria que disminuye la precarga y poscarga (73).

### REFERENCIAS

- Mckee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure. The Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285:1441-1446.
- Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. Part I. Evaluation of heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;83:1A-8A.
- Criteria Committee, New York Heart Association. INC: Diseases of the Heart and Blood Vessels. Nomenclature and criteria for Diagnosis. 6ª edición. Boston: Little, Brown and Co.; 1964.
- Williams JF, Sonnenblick JR, Braunwald E. Determinants of atrial contractile force in intact heart. *Am J Physiol.* 1965;209:1061-1068.
- Moe GW, Legault L, Skorecki, KL. Control of extracellular fluid volume and pathophysiology of edema formation. En: Brenner BM, Rector FC Jr, editores. *The Kidney.* 4ª edición. Filadelfia: W.B Saunders Co.; 1991.p.623-676.
- Braunwald E, Colucci WS, Grossman W. Aspectos clínicos de la insuficiencia cardíaca de gasto alto; edema pulmonar. En: Braunwald E, editor. *Tratado de cardiología.* 5ª edición. Mexico DF: McGraw-Hill Interamericana; 2000.p.480-481.
- Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev.* 2003;24:341-356.
- Stoupkis G, Klapholz M. Natriuretic peptides: Biochemistry, physiology, and therapy role in heart failure. *Heart Dis.* 2003;5:215-223.
- McCullough PA. B-type natriuretic peptides A diagnostic breakthrough in heart failure. *Minerva Cardioangiol* 2003;51:121-129.
- Katzung BG, Parmley WW. Glucósidos cardíacos y otros fármacos utilizados en la insuficiencia cardíaca congestiva. En: Katzung BG, editor. *Farmacología Básica y Clínica.* 7ª edición. University of California, EUA: Editorial Manual Moderno; 1999.p.235-256.
- Stevenson LW, Perloff J K. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA.* 1989;26:884-888.
- Iriarte M, Murga N, Sagastagoitia D, Molinero E, Morillas M, Salcedo A, et al. Congestive heart failure from left ventricular diastolic dysfunction in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1993;71:308-312.
- Gaasch W H. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA.* 1994;271:1278-1280.
- Opie LH. Función circulatoria normal y anormal. Mecanismos de contracción y relajación cardíaca. En: Braunwald E, editor. *Tratado de cardiología.* 5ª edición. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 2000.p.387-423.
- Loukianov E, Ji Y, Grupp IL, Kirkpatrick DL, Baker DL, Loukianova T, et al. Enhanced myocardial contractility and increased  $Ca^{2+}$  transport function in transgenic hearts expressing the fast-twitch skeletal

- muscle sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase. *Circ Res.* 1998;83:889-897.
16. He H, Giordano FJ, Hilal-Dandan R, Choi DJ, Rockman H A, McDonough P M, et al. Overexpression of the rat sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ ATPase gene in the heart of transgenic mice accelerates calcium transients and cardiac relation. *J Clin Invest.* 1997;100:380-389.
  17. Marks A R. Cardiac intracellular calcium release channels. *Circ Res.* 2000;86:616-621.
  18. Hajja R J, Muller F U, Schmitz W, Schnabel P, Bohm M. Molecular aspects of adrenergic signal transduction in cardiac failure. *J Mol Med.* 1998;76:747-755.
  19. Fabiato A. Time and calcium dependence of activation and inactivation of calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of the skinned canine cardiac Purkinje cell. *J Gen Physiol.* 1985;85:247-289.
  20. Marks AR. Ryanodine receptor, FKBP12, and heart failure. *Front Biosc.* 2002;7:970-997.
  21. Bers DM, Bridge JH. Relaxation of rabbit ventricular muscle by  $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  exchange and sarcoplasmic reticulum calcium pump. Ryanodine and voltage sensitivity. *Circ Res.* 1989;65:334-342.
  22. Hasenfuss G S, Lehnart S, Preuss M, Pieske B, Maier L S, Prestle J, et al. Relationship between  $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  exchanger protein levels and diastolic function of failing human myocardium. *Circulation.* 1999;99:641-648.
  23. Houser S, Piacentino V, Weisser J. Abnormalities of calcium cycling in the hypertrophied and failure heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2003;32:1595-1607.
  24. Weisser-Thomas J, Piacentino V, Gaughan JP, Margulies K, Houser SR. Calcium entry via  $\text{Na}/\text{Ca}$  exchange during the action potential directly contribute to contraction of failing human ventricular myocytes. *Cardiovas Res.* 2003;57:974-985.
  25. Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: Principles, progress and practice. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;41(Suppl 1):39-52.
  26. Tavazzi L. Recomendación práctica para el tratamiento beta bloqueante en la insuficiencia cardíaca, una propuesta de la asociación italiana de cardiólogos de hospital. *Rev Col Argent Cardiol.* 1999;3:19-20.
  27. Sweberg K. Bloqueo adrenérgico en la insuficiencia cardíaca: de las primeras esperanzas al estudio. The COPERNICUS Trial Study Group. *Revista del XXVII Congreso Argentino de Cardiología* 2000;29:12-15.
  28. García PM, Robles M. Estrategias farmacológicas actuales en la insuficiencia cardíaca. *Emergencias* 2000;13:258-270.
  29. Cohn JN, Franciosa JA. Vasodilator therapy of cardiac failure. Second part. *N Engl J Med.* 1977;297:254-258.
  30. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med.* 1987;316:1429-1435.
  31. Wang SY, Manyari DE, Scott-Douglas N, Smiseth OA, Smith ER, Tyberg JV. Splanchnic venous pressure-volume relation during experimental acute ischemic heart failure: Differential effects of hydralazine, enalapril, and nitroglycerin. *Circulation.* 1995;91:1205-1212.
  32. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.
  33. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327:685-691.
  34. Risöe C, Simonsen S, Rootwelt K, Sire S, Smiseth A. Nitroprusside and regional vascular capacitance in patients with severe congestive heart failure. *Circulation.* 1992;85:997-1002.
  35. Haas GJ, Leier CV. Vasodilators. En: Hosenpud JD, Greenberg GH, editores. *Congestive Heart Failure.* Nueva York: Springer-Verlag; 1994.p.400-453.
  36. Heesch CM, Hatfield BA, Marcoux L, Eichhorn EJ. Predictors of pressure and stroke volume response to afterload reduction with nitroprusside in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1994;74:951-954.
  37. Diamond J. Lack of correlation between cyclic GMP elevation and relaxation of nonvascular smooth muscle by nitroglycerin, nitroprusside hydroxylamine and sodium azide. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980;225:422-426.
  38. Kukovetz W, Holzman S, Wurm A, Poch G. Evidence for cyclic GMP mediated relaxant effects of nitrocompounds in coronary smooth muscle. *Arch Pharmacol.* 1979;310:129-138.
  39. Ito Y, Suzuki H, Kuriyama H. Effects of sodium nitroprusside on smooth muscle cells of rabbit pulmonary artery and portal vein. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;207:1022-1031.
  40. Khayyal M, Gross F, Kreye V. Differential effects of hydralazine on the biphasic responses of helical strips from rat tail arteries. *Gen Pharmacol.* 1983;14:121-123.
  41. Gurney A, Allan M. Inhibition of calcium release from the sarcoplasmic reticulum of rabbit aorta by

- hydralazine. *Br J Pharmacol.* 1995;114:238-244.
42. Packer M, Greenberg B, Massie B, Dash H. Deleterious effects of hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1982;306:1326-1331.
  43. Kreye V. Direct vasodilators with unknown modes of action: The nitrocompound and hydralazine. *J Cardio Pharmacol.* 1984;6(Suppl 4):646-655.
  44. Yen M, Wu C, Chiou W, Liao C. Effect of hydralazine on guanosine cyclic 3',5'-monophosphate levels in rat aorta. *Proc Natl Sci Coun B Rep China.* 1989;13:83-86.
  45. Diamond J, Manis R. Effects of hydralazine and verapamil on phosphorylase activity and guanosine cyclic 3',5'-monophosphate levels in guinea-pig taenia coli. *Br J Pharmacol.* 1980;68:275-282.
  46. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314:1547-1552.
  47. Jackson EK. Diuretics. En: Harman JG, Limberd LE, editores. *The pharmacological basis of therapeutics.* 11ª edición. Nueva York: McGraw-Hill Interamericana; 2001.p.755-787.
  48. Cody R J. Clinical trials of diuretic therapy in heart failure: Research directions and clinical considerations. *J Am Coll Cardio.* 1993;22:165A-171A.
  49. Bigger JT. Diuretic therapy, hypertension, and cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1994;330:1899-1900.
  50. Cody R J. Diuretic in the management of congestive heart failure. *Cardiol* 1998;43:25-34.
  51. Leier CV, Dei-Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: Hyponatremia, hipokalemia, and hypomagnesemia. *Am Heart J.* 1994;128:564-574.
  52. Windham BG, Bennett RG, Gottlieb S. Care management interventions for older patients with congestive heart failure. *Am J Manag Care.* 2003;9:447-449.
  53. Blaustein MP. Physiological effects of endogenous ouabain: Control of intracellular Ca<sup>2+</sup> stores and cell responsiveness. *Am J Physiol.* 1993;264:C1367-C1387.
  54. Felman AM. Classification of positive inotropic agents. *J Am Coll Cardiol.* 1993;48:277-287.
  55. Eisner DA, Smith TW. The Na-K pump and its effectors in cardiac muscle. En: Fozzard, HA, Haber E, Katz AM, et al, editores. *The heart and cardiovascular system.* 2ª edición. Nueva York: Raven Press; 1992.p.862-902.
  56. Kelly RA. Cardiac glycosides and congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1990;65:10E-16E.
  57. Crawford MH, LeWinter MM, O'Rourke R A, Karliner JS, Ross J. Combined propranolol and digoxin therapy in angina pectoris. *Ann Intern Med.* 1975;83:449-455.
  58. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. En: Hardman JG, Limbird LE, editores. *The pharmacological basis of therapeutics.* 9ª edición. Nueva York: McGraw-Hill Interamericana; 1996.p.685-714.
  59. Teboul, JL, Graini L, Boujdaria F. Cardiac index vs oxygen derived parameters for rational use of dobutamine in patients with congestive heart failure. *Chest.* 1993;103:81-84.
  60. Sacher HL, Landau SW. Outpatient dobutamine therapy: The rhyme and riddle. *J Clin Pharmacol.* 1992;32:141-143.
  61. Duke G J, Briedis J H, Weaver R A. Renal support in critically ill patients: Or low-dose dopamine? *Crit Care Med.* 1994;22:1919-1925.
  62. Baldwin L, Henderson A, Hickman P. Effect of postoperative low-dose dopamine on renal function after elective major vascular surgery. *Ann Intern Med.* 1994;120:744-747.
  63. Gers BJ, Opie LH. ¿Cuál fármaco para qué trastorno? En: Opie LH, editor. *Fármacos en cardiología.* 4ª edición. Filadelfia: McGraw-Hill Interamericana; 1995.p.333-369.
  64. Da Fonseca JC. Drogas vasodilatadores- Uso racional. *Rev SOCERJ* 2001;14:49-53.
  65. Installe E, DeCoster P, Gonzalez M. Comparison between the positive inotropic effects of enoximone, a cardiac phosphodiesterase III inhibitor, and dobutamine in patients with moderate to severe congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1991;12:985-993.
  66. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure: Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA). *Lancet.* 1994;344:493-498.
  67. Nagata K, Iwase M, Sobue T. Differential effects of dobutamine and a phosphodiesterase inhibitor on early diastolic filling in patients with congestive heart failure *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:295-304.
  68. Cheng JH, Kamiya K, Kodama I. Carvedilol and vesnarinone: New antiarrhythmic approach in heart failure therapy. *Acta Pharmacol Sin.* 2001;22:193-200.
  69. Bauersachs J, Fracarrolo D. Aldosterona antagonists in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure. *Minerva Cardioangiol.* 2003;51:155-164.
  70. The RALES investigators. Effectiveness of spirolactone

- added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1996;78:902-907.
71. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:246-253.
72. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation.* 2000;102:2222-2227.
73. Figgitt D, Gillies P, Goa K. Levosimendan. *Drugs.* 2001;61:613-627.

## Francisco Sánchez (1843-1928)

Dr. Leopoldo Briceño-Iragorry

Individuo de Número

Personalidad señera, de propósitos claros y definidos, de voluntad de hierro, de convicciones firmes, nació en Escuque Trujillo en 1843. Su madre se llamaba Luisa Sánchez. De hogar muy pobre, desde muy temprana edad puso de manifiesto su inteligencia e interés por aprender. Profesó especial devoción a la Virgen Santísima luego de un incidente de joven, consecutivo a la muerte de un amigo de su casa. En 1865 terminó sus estudios de bachillerato y se inscribió en la Universidad de Los Andes en 1866, los cuales se vieron interrumpidos en el 68 por cierre de la facultad. Se alistó en el ejército constitucional de la federación e hizo campañas en varios estados, desempeñándose como médico cirujano, llegando al grado de coronel de la república. Al terminar la guerra (1870-1871), se inscribió en la Universidad Central para cursar el último bienio. Como carecía de recursos para obtener los grados de bachiller, licenciado y doctor en ciencias, el presidente Guzmán Blanco decretó dispensarlo de los pagos de aranceles y en 1872 obtiene su grado de bachiller en medicina y cirugía y a final de ese mismo año después de consignar 23 venezolanos con 40 centésimas (moneda de circulación para ese entonces), le fue conferido el grado de doctor. Hizo pasantía en el Hospital Militar y recibió por sus actuaciones reconocimientos y recomendaciones honoríficas. Recibió de igual forma certificación de haber actuado en las campañas de los estados de la cordillera, Zamora y Portuguesa.

Ejerció en Ciudad Bolívar donde lo hizo con gran éxito y fortuna. Más tarde vivió en Escuque, donde había discurrido su infortunada infancia, su actuación allí fue larga, combativa y fructífera. En 1912 se

trasladó al Estado Lara ejerciendo en Barquisimeto, Yaritagua y Quibor, regresando a Valera en 1918.

Político militante de convicciones liberales, en más de una ocasión sostuvo lances personales con sus adversarios, hechos estos comunes, por causa del estéril fanatismo de las banderas rojas y amarillas. En agosto de 1879 fue electo senador por el Estado Trujillo y al año siguiente concurrió a la instalación del Congreso Nacional. Orador de robusto verbo, fue un hombre de gran temple moral con un profundo sentido de responsabilidad profesional. Su cultura básicamente fue autodidacta; fue músico, poeta, filósofo, conocía el francés y era consumado latinista; cooperaba en cuanto acto cultural se efectuaba en la región, formando parte de comités organizadores de festejos patrios, actos literarios, como orador en los mismos, en los escritos en periódicos locales así como miembro de jurados de certámenes literarios, en juntas de beneficencia y sanidad. Maestro de música de su hija Panchita.

Entabló con Razetti polémicas por prensa y revistas, en cuanto a la propuesta de aquel de adoptar la doctrina de la descendencia como estrictamente científica, postulado fundamental de la biología. Funda y dirige en Escuque el Colegio Crespo de secundaria, y en Valera el Colegio Vargas. Murió en Valera en 1928 y un inconcebible manto de olvido se ha echado sobre la memoria de este ilustre trujillano.

### REFERENCIAS

1. Carrillo PE. Médicos Trujillanos, Valera 1974.