

## Depresión miocárdica en el paciente quemado

Raúl Carrillo-Esper,\* Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga\*\*

### Resumen

La depresión miocárdica y la insuficiencia cardiaca secundaria son complicaciones frecuentes en el paciente quemado grave. Su fisiopatología es compleja e involucra la activación de vías inflamatorias, isquemia-reperfusión, estrés oxidativo y lesión endotelial. Su diagnóstico debe ser temprano y oportuno mediante monitoreo hemodinámico. El tratamiento tiene como base el uso de inotrópicos que actúan en diferentes vías de la función contráctil y que modulan la respuesta inmune, asociados a antioxidantes y alopurinol.

**Palabras clave:** quemaduras, depresión miocárdica, levosimendan, milrinona, alopurinol, antioxidante.

### Summary

Myocardial depression and heart failure are frequent complications in critically ill burn patients. The physiopathology is complex and involves the activation of inflammatory pathways, ischemia-reperfusion, oxidative stress and endothelial lesion. Diagnosis should be made early by means of hemodynamic monitoring. Treatment is accomplished by inotropics that act on different pathways of the contractile function and immune response associated with antioxidants and allopurinol.

**Key words:** Burns, myocardial depression, levosimendan, milrinone, allopurinol, antioxidants.

## Introducción

El estado de choque es una de las principales complicaciones en el enfermo quemado grave. Su etiología es multifactorial e involucra depleción de volumen, vasodilatación, deficiencia de vasopresina y depresión miocárdica, la cual es un factor de riesgo independiente de mortalidad y está estrechamente relacionada a la extensión y profundidad de la quemadura.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso de depresión miocárdica en un enfermo con quemaduras graves y revisar los conceptos actuales de la fisiopatología y tratamiento.

## Caso clínico

Hombre de 37 años previamente sano, con quemaduras de segundo y tercer grado en 75 % de la superficie corporal e involucramiento de áreas críticas: cara, cuello, manos y vía aérea. Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva con hipoten-

mia, taquicardia sinusal, hipotensión arterial (90/60 mm Hg), pulsos periféricos disminuidos en amplitud y llenado capilar lento; acidosis metabólica, PaO<sub>2</sub> en 65 mm Hg, 90 % de saturación arterial de oxígeno, saturación venosa de oxígeno en 60 %, hipoalbuminemia de 1 g/dl.

En la radiografía de tórax se observó colapso pulmonar, sin congestión ni cardiomegalia. Electrocardiograma con taquicardia sinusal. APACHE II en 15 puntos y SOFA en 7 puntos.

Se intubó la vía aérea y se colocaron catéter venoso femoral y subclavio derecho, así como línea arterial, iniciando reanimación dirigida por metas y apoyo mecánico ventilatorio, en control de presión con reclutamiento alveolar, curación de superficie quemada, fasciotomías en extremidades y antibiocioterapia con toma previa de cultivos.

A pesar de la reanimación, la evolución del enfermo fue tórpida, caracterizada por edema generalizado, hipotensión arterial, oliguria, taquicardia con ritmo de galope, ingurgitación yugular y acidosis metabólica. En la radiografía de tórax se observó congestión pulmonar, derrame pleural y cardiomegalia.

Ante el deterioro hemodinámico se colocó catéter de flotación en arteria pulmonar. El patrón inicial mostró hipodinamia caracterizada por índice cardíaco y trabajos ventriculares derecho e izquierdo disminuidos, resistencias vasculares sistémicas elevadas. La presión venosa central y de enclavamiento pulmonar fueron normales, con saturación venosa mixta de oxígeno por arriba de 60 %.

Con este patrón hemodinámico se llegó al diagnóstico de depresión contráctil sin hipovolemia, por lo que se inició tratamiento con milrinona a dosis de carga de 50 µg/kg/10 minutos y posteriormente infusión continua de 0.375 µg/kg/hora,

\* Jefe la Unidad de Cuidados Intensivos. Miembro de la Academia Mexicana de Cirugía.

\*\* Médico especialista en Medicina Interna.  
Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.

### Solicitud de sobretiros:

Raúl Carrillo-Esper, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, Periférico Sur 4121, Col. Fuentes del Pedregal, Deleg. Tlalpan. Tel. y fax: 5645 1684.

E-mail: seconcapcmamail@medinet.net.mx; sahinr4@msn.com.mx; mjsz@mail.medinet.net.mx

Recibido para publicación: 23-05-2005

Aceptado para publicación: 22-08-2005

hasta una dosis total de 0.75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ . Se agregó al manejo 300 mg/día de alopurinol, 5 g/día de vitamina C y 800 UI/día de vitamina E.

Con el tratamiento presentó mejoría clínica y hemodinámica en las primeras horas, para reiniciar con deterioro hemodinámico caracterizado por disminución en el trabajo ventricular izquierdo, gasto e índice cardíaco y elevación de resistencias vasculares sistémicas. Ante esta recaída se agregó levosimendan a dosis de carga de 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/10$  minutos y posteriormente en infusión a 0.05  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ , con lo que se logró mejoría en el estado hemodinámico reflejado por aumento en el gasto cardíaco, trabajo ventricular izquierdo y normalización de las resistencias vasculares sistémicas (figura 1).

Con el tratamiento combinado de milrinona y levosimendan, el enfermo evolucionó de manera satisfactoria, por lo que se inició el retiro progresivo de la milrinona a las 48 horas y 72 horas después del levosimendan, sin repercusión en el patrón hemodinámico y con regresión de los datos clínicos y radiográficos de falla cardíaca (cuadro I).

## Discusión

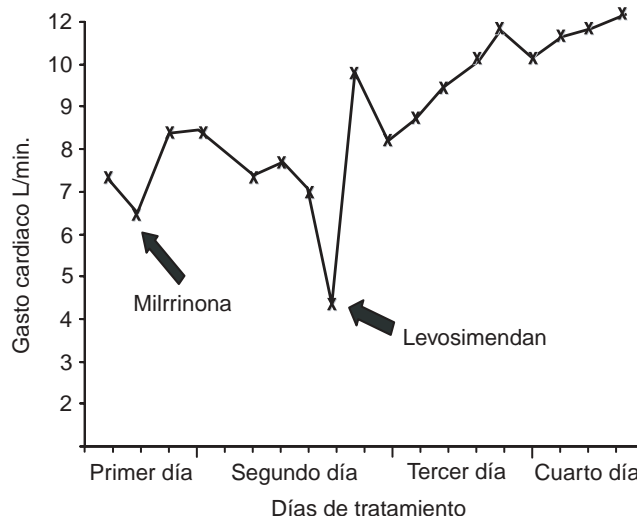
En 1931, Blalock propuso que el principal sistema orgánico que fallaba en los pacientes quemados era el cardiovascular, como consecuencia inmediata de la grave depleción de volumen intravascular, disminución del retorno venoso y caída de la precarga.<sup>1</sup> En 1966, Baxter consideraba que existía un factor independiente, de tipo humoral, que inducía la depresión miocárdica en los pacientes con quemaduras, y que era independiente del porcentaje de superficie corporal quemada, al que llamo "factor depresor del miocardio".<sup>2</sup>

Adams, en 1984, en su modelo experimental de depresión miocárdica en animales quemados con más de 47 % de super-

**Cuadro I.** Patrón hemodinámico durante los cuatro días de monitoreo

| Parámetro                 | 1er. día*     | 2do. día*    | 3er. día*     | 4to. día*      |
|---------------------------|---------------|--------------|---------------|----------------|
| PAM mm Hg                 | 70 $\pm$ 10   | 60 $\pm$ 10  | 80 $\pm$ 10   | 83 $\pm$ 8     |
| PAMP mm Hg                | 23 $\pm$ 4    | 24 $\pm$ 3   | 24 $\pm$ 3    | 24 $\pm$ 5     |
| PCP mm Hg                 | 18 $\pm$ 2    | 16 $\pm$ 1   | 16 $\pm$ 3    | 18 $\pm$ 2     |
| PVC mm Hg                 | 15 $\pm$ 3    | 12 $\pm$ 4   | 15 $\pm$ 2    | 15 $\pm$ 2     |
| TVD g/min./m <sup>2</sup> | 5.2 $\pm$ 1.2 | 5.8 $\pm$ 3  | 7.8 $\pm$ 1   | 7.5 $\pm$ 2    |
| TVI g/min./m <sup>2</sup> | 40.5 $\pm$ 7  | 20.5 $\pm$ 8 | 50.1 $\pm$ 3  | 56.8 $\pm$ 3   |
| IC L/min./SC              | 3.2 $\pm$ 0.8 | 3.1 $\pm$ 2  | 4.8 $\pm$ 0.6 | 5.3 $\pm$ 0.6  |
| GC L/min.                 | 6.8 $\pm$ 1.2 | 6.4 $\pm$ 3  | 9.4 $\pm$ 1.2 | 10.6 $\pm$ 0.8 |
| SvO <sub>2</sub>          | 60 %          | 65 %         | 70 %          | 75 %           |

\* Promedios; PAM: Presión arterial media; PAMP: Presión arterial media pulmonar; PCP: Presión capilar pulmonar; PVC: Presión venosa central; TVD: Trabajo ventricular derecho; TVI: Trabajo ventricular izquierdo; IC: Índice cardíaco; GC: Gasto cardíaco; SvO<sub>2</sub>: Saturación venosa central de oxígeno.



**Figura 1.** Evolución del patrón hemodinámico.

ficie corporal, demostró disminución del tiempo de relajación isovolumétrica, de la fracción de eyección y de la distensibilidad miocárdica.<sup>3-5</sup>

Se reconoce que más de 60 % de los pacientes con quemaduras graves desarrolla en las primeras 48 horas, síndrome de insuficiencia cardíaca por depresión contráctil.<sup>6</sup>

Posterior a la quemadura se activa la respuesta inflamatoria sistémica, que desencadena una serie de repuestas inmunometabólicas que hacen que el paciente evolucione por tres etapas fisiopatológicas bien reconocidas:<sup>7,8</sup>

1. Reanimación (choque).
2. Flujo (hipercatabólica).
3. Recuperación.

La hipovolemia posquemadura es una de las condicionantes de la reducción del gasto cardíaco en la fase de choque, secundaria a pérdida de volumen circulante por fuga capilar, evaporación y hemorragia. En esta etapa es fundamental establecer objetivos de tratamiento siempre guiados por metas, apoyados con monitoreo hemodinámico invasivo, además de valoración clínica continua, ya que esta fase no tiene intervalos de tiempo establecidos y es dinámica. Durante ésta, debido a la activación inflamatoria, la disfunción orgánica se hace evidente principalmente con inestabilidad hemodinámica por disfunción cardíaca y endotelial.<sup>9</sup>

En quemaduras graves, la reposición agresiva de volumen no siempre es suficiente para normalizar el gasto cardíaco y revertir el deterioro hemodinámico.<sup>8,9</sup>

Los pacientes con más de 70 % de superficie corporal quemada presentan insuficiencia ventricular izquierda y edema pulmonar. Se puede presentar insuficiencia cardíaca congestiva en el curso de la reanimación en las primeras 24 horas y hasta varios días después durante la etapa de redistribución de líquidos.<sup>10</sup>

En la fase hipercatabólica se presenta gran actividad del sistema adrenérgico, con hipertensión y taquicardia, que junto con el incremento en la síntesis de fibrinógeno puede condicionar isquemia cardíaca. En esta etapa los inmunomoduladores, como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas (IL-6, IL-1, IL-2), activan vías moleculares que amplifican la lesión endotelial.<sup>11,12</sup>

El retículo sarcoplásmico es fundamental en la fisiopatología de la depresión miocárdica en el quemado, ya que al sufrir disfunción en las dos fases del ciclo cardíaco se modifica tanto la liberación como la recaptura de calcio, lo que afecta directamente la contractilidad. Se ha demostrado que la actividad del canal liberador de calcio disminuye, hay menos liberación de calcio y bloqueo de la activación de troponina C; también se ha descrito deficiencia de los ARNm para los receptores de rianodina, la bomba ATPasa de calcio y el receptor de fosfato. Todo esto potenciado por el bloqueo metabólico y la falta de fosfato de energía libre para su activación.<sup>13,14</sup>

La pérdida de fosfatos de alta energía, necesarios para la liberación de calcio sarcoplásmico del cardiomiocito, y que representa hasta 40 % del total de los requerimientos, facilita la acumulación de calcio citoplásmico y sodio intracelular y la disminución de éstos en sus sitios de acción, fenómeno que ha recibido el nombre de dishomeostasis iónica posquemadura, mecanismo en el cual los inotrópicos del tipo de los sensibilizadores de calcio participan en la regulación del sistema de liberación y recaptura de calcio sarcoplásmico.<sup>14,15</sup>

Las citocinas proinflamatorias involucradas en la lesión de isquemia-reperfusión y de hipoxia miocárdica (IL-6 e IL-8) son generadas ante el estímulo del factor de necrosis tumoral y son potentes inhibidores de la fosforilación del fosfolambano

y de la troponina C, con inhibición final del canal liberador de calcio en el retículo sarcoplásmico.<sup>15-17</sup>

Garner demostró que la síntesis del factor inhibidor de macrófagos (FIM) en el cardiomiocito de enfermos con quemaduras disminuye significativamente, lo que está estrechamente relacionado con disfunción miocárdica.<sup>18,19</sup> En estudios subsecuentes en modelos animales de quemadura térmica, se corroboró este hallazgo, ya que las complicaciones y el deterioro hemodinámico fueron mayores en los animales tratados con anticuerpos anti-FIM.<sup>20</sup>

La reanimación posquemadura induce lesión por isquemia-reperfusión, síntesis de radicales libres de oxígeno, inhibición de los sistemas barredores de radicales libres no enzimáticos (alfa-tocoferol, ácido ascórbico, vitamina E) y enzimáticos (superóxido dismutasa, catalasa y glutatión). Los radicales libres activos inducen a la xantina oxidasa, con mayor daño tisular por la síntesis de peróxido de hidrogeno y anión superóxido, fenómeno que puede ser bloqueado con la administración de alopuriol, un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa, que mejora y puede prevenir la depresión miocárdica, si se inicia tempranamente.<sup>21-25</sup>

La administración de antioxidantes como vitaminas A, C, E y zinc en altas dosis previene la activación y translocación del factor nuclear kB (NFkB) en el cardiomiocito, lo que resulta en inhibición de la síntesis del factor de necrosis tumoral, IL-1b e IL-6, lo que modula la respuesta inflamatoria sistémica y atenúa la lesión pulmonar, renal y endotelial (figura 2).<sup>23</sup>

Diferentes vías de señalización intracelular están relacionadas directamente a la lesión posquemadura, la más estudiada en los últimos años involucra al sistema p38 PQMA (proteína quinasa mitógeno activada), que induce activación y secre-

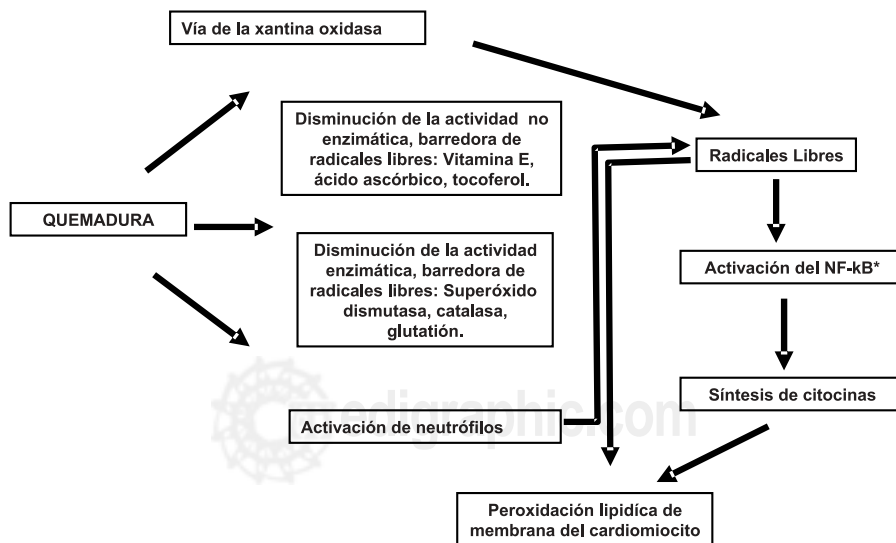


Figura 2. Daño miocárdico inducido por oxidorreducción.

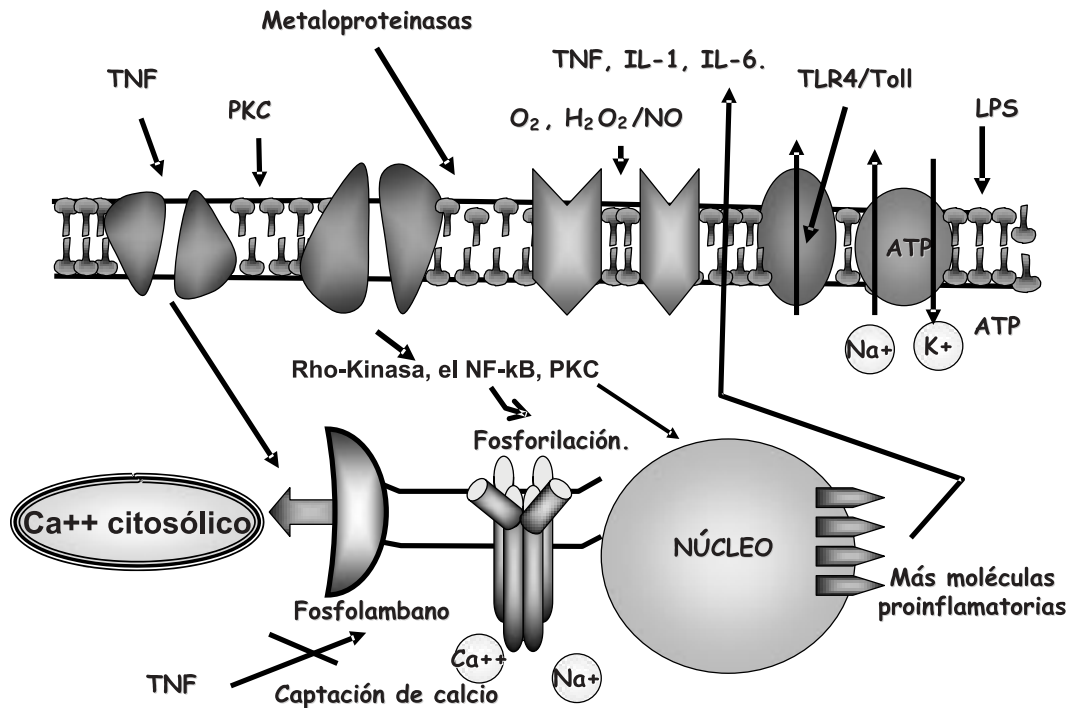


Figura 3. Vías proinflamatorias inductoras de depresión miocárdica.

ción de citocinas proinflamatorias, dilatación miocárdica, apoptosis de miocitos y lesión por reperfusión. Horton y Ballard confirmaron que los niveles de esta proteína se elevan desde etapas tempranas después de la quemadura, sobre todo cuando ésta afecta más de 40 % de la superficie corporal. Otras vías moleculares que se activan en etapas tempranas y que inducen depresión miocárdica son la rho-quinasa, la PQC (proteína quinasa C) y CD14/Toll/IL-1 (figura 3).<sup>26-30</sup>

De la piel quemada se liberan glicoproteínas tóxicas con efecto inotrópico negativo. En la fase de hipermetabolismo, el níquel endógeno se eleva hasta cuatro veces su valor normal, lo que induce falla contráctil, vasoconstricción coronaria e isquemia miocárdica, mecanismos que acentúan el inotropismo negativo.

El tratamiento de la depresión miocárdica en el paciente quemado está dirigido al bloqueo de las vías proinflamatorias y al uso temprano de fármacos con acción inotrópica e inmunomoduladora.

En el caso descrito, la elección de milrinona como inotrópico de primera línea obedeció a que su mecanismo de acción sobre diferentes vías mejora significativamente la función cardíaca sin efectos secundarios graves.

A diferencia de otros inotrópicos que tienen acción simpático-mimética intrínseca como la dobutamina, la milrinona no actúa sobre receptores adrenérgicos, mecanismo indirecto de protección miocárdica.

A comparación de la milrinona, la dobutamina incrementa el consumo de oxígeno, induce vasodilatación sistémica y pulmonar y más frecuentemente trastornos del ritmo cardíaco; efectos que sumados al estado hiperadrenérgico del paciente quemado son deletéreos.<sup>31,32</sup> Por estas razones no se administró como inotrópico de primera línea.

La milrinona inhibe selectiva y competitivamente la isoenzima intracelular fosfodiesterasa tipo III, lo que incrementa los niveles intracelulares del segundo mensajero, AMPc (monofosfato de adenosina cíclico), con aumento del inotropismo que se refleja en la mejoría del índice cardíaco y disminución de las resistencias vasculares sistémica y pulmonares, sin modificar el consumo miocárdico de oxígeno. Otros efectos mediados por inhibición de la fosfodiesterasa tipo III incluyen la relajación del músculo liso de vías respiratorias y el bloqueo de las vías proinflamatorias, este último por mejoría en la perfusión esplácnica, disminución de la endotoxemia y translocación bacteriana.<sup>31-34</sup>

El deterioro progresivo caracterizado por persistencia de la depresión contráctil indicó la necesidad de usar otro inotrópico en combinación con la milrinona, con el objetivo de sinergizar su efecto inotrópico e inmunomodulador, motivo por el cual se inició manejo con levosimendan.

El levosimendan es un calcio sensibilizador, actúa fijándose al dominio N-terminal de la troponina C (TnC), lo que acelera la formación y el número de enlaces cruzados entre miosina y actina, con incremento en la fuerza contráctil, mecanismo

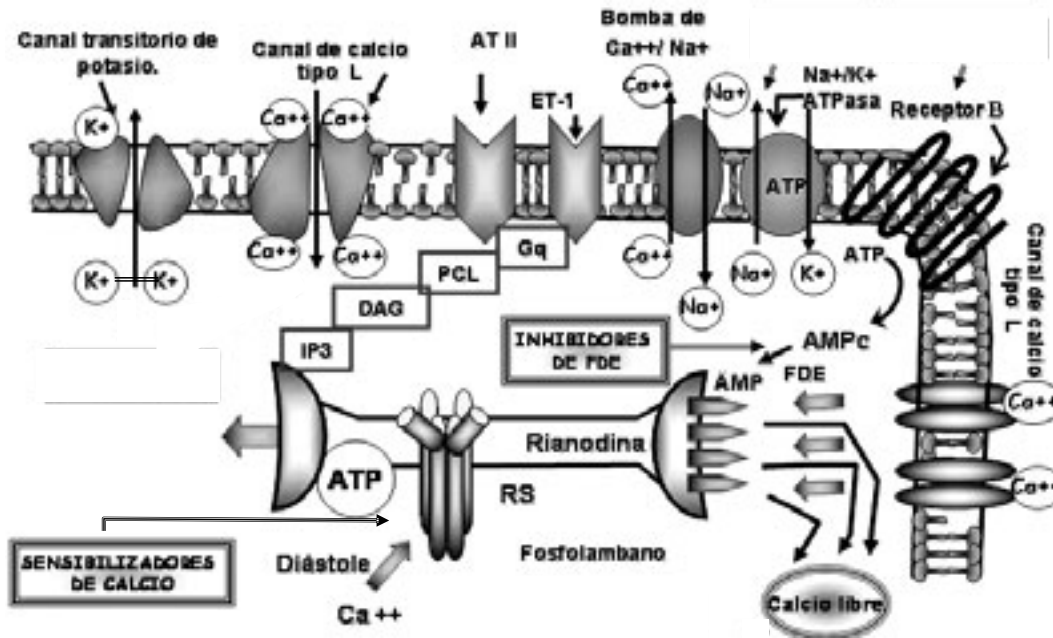


Figura 4. Sitios de acción de la milrinona y levosimendan.

calcio dependiente, ya que el fármaco se disocia de TnC durante la diástole, permitiendo recaptura del mismo por el sistema SERCA.<sup>35-39</sup> Además, permite la apertura de los canales de potasio sensibles a ATP en el músculo liso vascular a nivel coronario, mejorando la perfusión miocárdica en la diástole y disminuyendo el consumo de oxígeno.<sup>31,40</sup> En publicaciones recientes se ha descrito la capacidad inmunorreguladora, mediada por el bloqueo de la inhibición de la fosforilación del fosfolambano por el factor de necrosis tumoral, citocina involucrada en la falla cardíaca (figura 4).<sup>40,41</sup>

La mejoría en la función cardíaca y la estabilidad hemodinámica observada con el empleo de la combinación de levosimendan y milrinona, es secundaria a su efecto regulador de la respuesta inmune, al bloqueo de los efectos deletéreos de las citocinas proinflamatorias sobre los cardiomiocitos y a la sinergia del efecto inotrópico por su acción en diferentes vías.

## Conclusiones

La depresión miocárdica en los pacientes con quemaduras graves es frecuente, de inicio temprano, generalmente es subdiagnosticada y mal tratada, debido a la tendencia generalizada a dar prioridad a la reanimación hídrica intensa sin importar el estado inotrópico y los efectos inducidos por la isquemia-reperusión y el estrés oxidativo en el sistema cardiovascular.

La insuficiencia cardíaca posquemadura tiene un sustrato fisiopatológico complejo, no sólo es de origen mecanicista (disminución de la precarga y caída del gasto cardíaco) sino que

también involucra vías inflamatorias activadas por múltiples señales desencadenadas por el sistema inmune y que tienen como blanco final la lesión del miocito cardíaco y del endotelio.

El mecanismo más relevante en la depresión miocárdica en el paciente quemado es la inhibición de la fosforilación de fosfolambano y el bloqueo en la recaptura y salida rápida de calcio del retículo sarcoplásmico en el sistema SERCA, ambos mediados por acción directa del factor de necrosis tumoral y la regulación a la baja del fosfato de alta energía. Los inotrópicos que en su mecanismo de acción incluyan el bloqueo de estas vías y optimen vías alternas de acción, serán los indicados para el tratamiento, ya sea como monoterapia o en combinación para aprovechar su sinergia.

## Referencias

- Blalock A. Experimental shock. VII. The importance of the local loss of fluid in the production of the low blood pressure after burns. *Arch Surg* 1931;22:610-617.
- Baxter CR, Cook WA, Shires GT. Serum myocardial depressant factor of burn shock. *Surg Forum* 1966;17:1-2.
- Adams HR, Baxter CR, Parker JL. Contractile function of heart muscle from burned guinea pigs. *Circ Shock* 1982;9:63-73.
- Adams HR, Baxter CR, Izsenberg SD. Decreased contractility and compliance of the left ventricle as a complication of thermal trauma. *Am Heart J* 1984;108:1477-1487.
- Adams HR, Baxter CR, Parker JL, Senning R. Development of acute burn shock in unresuscitated guinea pigs. *Circ Shock* 1981;8:613-625.
- Pruitt BA Jr, Mason AD Jr, Goodwin CW. Epidemiology of burn injury and demography of burn care facilities. In: Gann DS, ed. *Problems in General Surgery*, Vol. 7. Philadelphia: JB Lippincott Company;1990. pp. 235-251.

7. Marshall Jr WR, Dimick AR. The natural history of major burns with multiple system failure. *J Trauma* 1983;23:102-105.
8. Fakir B, Yegen BC. Systemic responses to burn injury. *Turk J Med Sci* 2004;34:215-226.
9. Horton JW. Left ventricular contractile dysfunction as a complication of thermal injury. *Shock* 2004;22:495-507.
10. Shultz AM, Yerba A, Wolrab Ch. Early cardiorespiratory patterns in severely burned patients with concomitant inhalation injury. *Burns* 1997;23:421-425.
11. Goff DR, Purdue GF, Hunt JL, et al. Cardiac disease and the patient with burns. *J Burns Care Rehabil* 1990;11:305-307.
12. Demling RH. Fluid replacement in the burned patient. *Surg Clin North Am* 1997;67:15-30.
13. Horton JW, White DJ, Maass DL, Sanders B, Thompson M, Giroir B. Calcium antagonist improves cardiac mechanical performance after thermal trauma. *J Surg Res* 1999;87:39-50.
14. Liu XS, Luo ZH, Yang ZC, Huang WH, Li AN. The significance of changes in serum tumor necrosis factor (TNF) activity in severely burned patients. *Burns* 1994;20:40-44.
15. Murphy JT, Giroir B, Horton JW. Thermal injury after myocardial sarcoplasmic reticulum calcium channel function. *J Surg Res* 1999;82:244-252.
16. Giroir BP, Jonson JH, Brown T, Allen GA, Beutler B. The tissue distribution of tumor necrosis factor biosynthesis during endotoxemia. *J Clin Invest* 1992;90:693-698.
17. Giroir B, Horton JW, White DJ, McIntyre KL, Lin CQ. Inhibition of tumor necrosis factor prevents myocardial dysfunction during burn shock. *Am J Physiol* 1994;267:H118-H124.
18. Garner LB, Willis MS, Carlsons DL, Dimano JM, White MD, White DJ, Adams GA IV, Horton JW, Giroir BP. Macrophage migration inhibitory factor is cardiac-derived myocardial depressant factor. *Am J Physiol* 2003;285:H2500-H2509.
19. Garner LB, Willis MS, Carlsons DL, Dimaio JM, White MD, White DJ, Adams GA IV, Horton JW, Giroir BP. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) mediates late cardiac dysfunction following burns injury. *Am J Physiol* 2005;288:H795-H804.
20. Dios A, Mitchell RA, Aljabari B, et al. Inhibition of MIF bioactivity by rational design of pharmacological inhibitors of MIF tautomerase activity. *J Med Chem* 2002;45:2410-2416.
21. Horton JW. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology* 2003;189:75-88.
22. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;313:159-163.
23. Horton JW, White DJ. Role of xanthine oxidase and leukocytes in postburn cardiac dysfunction. *J Am Coll Surg* 1995;181:129-137.
24. Demling RH, LaLonde C. Systemic lipid peroxidation and inflammation induced by thermal injury persists into the post-resuscitation period. *J Trauma* 1990;30:69-74.
25. Daryani R, LaLonde C, Zhu DG, et al. Effect of endotoxin and a burn injury on lung and liver lipid peroxidation and catalase activity. *J Trauma* 1990;30:1330-1334.
26. Horton JW, Ballard-Croft C, Maass DL. Rho-associated kinase modulates myocardial inflammatory cytokine responses. *Am Assoc Surg Trauma* 2002;237:52.
27. Horton JW, White J, Mass DL. Protein kinase C inhibition improves ventricular function after thermal trauma. *J Trauma* 1998;44:254-265.
28. Suematsu N, Satoh S, Kinugawa S, Tsutsui H, et al. Alpha adrenoceptor-Gq-RhoA signaling is upregulated to increase myofibrillar Ca sensitivity in failing hearts. *Am J Physiol* 2001;281:H637-H646.
29. Bauerler PA, Baltimore D. NF-kB. Ten years after. *Cell* 1996;87:13-20.
30. Kobayashi N, Horinaka S, Mita S, et al. Critical role of Rho-kinase pathway for cardiac performance and remodeling in failing rat hearts. *Cardiovasc Res* 2002;55:757-767.
31. Baruch L, Patacsil P, Hameed A, Pina I, Loh E. Pharmacodynamic effects of milrinone with and without a bolus loading infusion. *Am Heart J* 2001;141:266-273.
32. Colucci WS. Myocardial and vascular actions of milrinone. *Eur Heart J* 1989;10:32-38.
33. Givertz MM, Hare JM, Loh E, Gauthier DF, Colucci WS. Effects of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1775-1780.
34. Ronco JJ. Antiinflammatory effects of inotropic drugs in the treatment of septic shock: another piece of the puzzle. *Crit Care Med* 2001;29:1837-1838.
35. Brittsma AG. Phospholamban and cardiac contractile function. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:2131-2139.
36. Haikala H. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1859-1866.
37. Cuesta TE. Nuevos principios activos. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2002;26:158-162.
38. Lehtonen LA. Levosimendan: a parenteral calcium-sensitising drug with additional vasodilatory effects. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:955-970.
39. Lehtonen LA. Levosimendan: a promising agent for the treatment of hospitalized patients with decompensated heart failure. *Curr Cardiol Res* 2002;2:233-243.
40. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniades C. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004;1309-1312.
41. Anders OA. Effect of levosimendan: a novel inotropic calcium-sensitizing drug in experimental septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:2185-2193.

