

ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto vasodilatador del levosimendan sobre los conductos arteriales utilizados en cirugía de revascularización coronaria

Felix Montes MD*, Juan Camilo Giraldo MD*, José Domingo Rincón MD*,
Dario Echeverri MD**, Lorena Buitrago MD**, Isabel Ramírez***.

RESUMEN

Introducción: El levosimendan es un derivado piridazona-dinitrilo que incrementa la contracción miocárdica al estabilizar la unión del Ca^{++} con la troponina C. Es también un vasodilatador sistémico y pulmonar. Ha sido utilizado exitosamente para tratar los estados de bajo gasto cardiaco luego de bypass cardiopulmonar. Sin embargo, es desconocido si puede utilizarse para el tratamiento del espasmo intraoperatorio de puentes coronarios. El propósito de este estudio es investigar los efectos in vitro del levosimendan sobre las arterias mamarias internas (AMI) humanas con el fin de obtener evidencia científica antes de su aplicación clínica.

Métodos: Se tomaron segmentos de AMI de 85 pacientes sometidos a revascularización miocárdica. El segmento distal se cortó en anillos de 3 mm de longitud que se extendieron hasta su óptima tensión de reposo, en cámaras orgánicas que contenían 25 ml de solución de Krebs, a 37 °C y aireados con 95% de O_2 y 5% de CO_2 . Luego de un periodo de equilibrio se construyeron con norepinefrina ($10^{-5.5}$ M) o análogo de tromboxano A_2 U46619 (10^{-8} M). Se adicionaron de forma acumulativa, Nitroglicerina (NTG), milrinone (MIL) y levosimendan (LEV) para relajar las preparaciones, construyéndose curvas dosis-respuesta. En experimentos paralelos, la presencia o ausencia de endotelio funcional fue evaluada por la respuesta a acetil-colina (10^{-6} M) en anillos precontractados con NE ($10^{-5.5}$ M), sometiéndose posteriormente a relajación con LEV.

Resultados: Concentraciones incrementadas de NTG, MIL y LEV relajaron los segmentos de AMI constreñidos con NE o U46619, sin diferencia en anillos con y sin endotelio.

Conclusiones: El levosimendan produjo una relajación, dependiente de la concentración, de anillos de AMI, similar a la obtenida con otros vasodilatadores. Su combinación de inotrópico positivo y vasodilatador puede ser beneficioso en el tratamiento perioperatorio del vasoespasmo en pacientes sometidos a revascularización miocárdica.

Palabras Clave: Agentes vasodilatadores, cirugía cardiaca (Fuente: DeCs, BIREME)

SUMMARY

Introduction: Levosimendan is a pyridazinone-dinitrile derivate that increases myocardial contractility by stabilizing the Ca^{++} troponin bound. It is also a pulmonary and systemic vasodilator. Levosimendan has been used successfully to treat low cardiac output states after cardiopulmonary bypass surgery. However, it unknown whether this drug can be used for the treatment of perioperative spasm of coronary artery bypass grafts. The purpose of this study is to investigate the in vitro effect of levosimendan on human internal mammary artery (IMA) to obtain scientific evidence before the clinical application.

Methods: Human IMA segments were taken from 85 patients undergoing coronary artery bypass surgery. The distal segments were collected and cut into 3 mm long rings. The rings were stretched to their optimal resting

* Departamento de Anestesiología, fundación Cardioinfantil, Bogotá - Colombia

** Departamento Cardiología, fundación Cardioinfantil.

*** Facultad de Ingeniería Industrial, Universidad de los Andes, Bogotá - Colombia.

Primer Premio Concurso Jorge Colmenares, XXVI Congreso Colombiano de Anestesiología - marzo 2005.

Recibido para publicación: 9 de marzo de 2005. Aceptado para publicación: 20 marzo 2005.

e-mail: ivangiraldo@cable.net.co

tension in organ baths containing 25 ml of Krebs solution, maintained at 37°C and aerated with 95% O₂ and 5% CO₂ mixture. After equilibration they were constricted submaximally (50 to 80%) with norepinephrine (10^{-5.5} M) or thromboxano A₂ mimetic U46619. Nitroglycerin (NTG), milrinone (MIL) and levosimendan (LEV) were added in a cumulative fashion to relax the preparations and the concentration response curves for relaxation were constructed. In parallel experiments the presence or absence of functional endothelium was tested by the response to acetyl-choline (10⁻⁶ mol/L) in rings precontracted with norepinephrine (10^{-5.5} M) and the response to levosimendan was evaluated.

Results: Increasing concentrations of NTG, MIL and LEVO relaxed norepinephrine or U46619 constricted human IMA. There was no significant difference in the relaxing effect of levosimendan between rings with and without endothelium.

Conclusions: Levosimendan produced a concentration-dependent relaxation of the IMA rings similar to the relaxation obtained with other vasodilators. With its combination of positive inotropic and vasodilator actions, it may be beneficial in the perioperative treatment of vasospasm in patients undergoing coronary artery bypass grafting.

Key words: Vasodilator agents, cardiac surgical procedures (Source: MeSH, NLM)

INTRODUCCIÓN

El levosimendan es un nuevo derivado del dinitrilo de piradazinona, que aumenta la contractilidad miocárdica al incrementar la sensibilidad al calcio de los miofilamentos. Posee además actividad vasodilatadora sobre los lechos vasculares pulmonares y sistémicos.¹ Esta combinación de inotropía positiva y actividad vasodilatadora ha mostrado ser benéfica al aumentar el gasto cardíaco y disminuir la presión de fin de diástole ventricular izquierda, la presión en cuña, la presión auricular derecha y las resistencias vasculares sistémicas en pacientes con falla cardíaca congestiva^{2,3}. El levosimendan ha sido empleado con éxito en estados de bajo gasto cardíaco luego de cirugía de revascularización miocárdica^{4,5}. A pesar de esas ventajas, se desconoce si esta droga puede ser utilizada para el tratamiento del espasmo de los puentes arteriales coronarios.

Los puentes derivados de la arteria mamaria interna (AMI) tienen menor rata de oclusión y mayor duración que los puentes venosos derivados de la vena safena^{6,7}. La AMI es además más resistente al desarrollo de aterosclerosis que los vasos coronarios nativos⁸. Se ha demostrado que el espasmo de la AMI puede contribuir a la aparición de isquemia miocárdica temprana, incrementando la morbilidad perioperatoria^{9,10}. Este espasmo puede ser secundario a la lesión del endotelio durante el procedimiento quirúrgico y a la administración sistémica de medicamentos para soportar la circulación. La prevención y tratamiento del espasmo arterial mamario interno por drogas vasodilatadoras son tópicos importantes en cirugía de arterias coronarias. Siendo el levosimendan una droga cardiotónica y vasodilatadora, su uso

perioperatorio en pacientes sometidos a revascularización miocárdica puede ser benéfico en la prevención del espasmo arterial mamario y en la recuperación de la función cardíaca.

Este estudio es llevado a cabo con el fin de investigar los efectos *in vitro* del levosimendan sobre la AMI y así obtener evidencia científica antes de su aplicación clínica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio experimental, controlado, prospectivo, aleatorizado. Luego de aprobación institucional y consentimiento informado, se recolectaron los segmentos de AMI derecha e izquierda de 85 pacientes adultos, de ambos sexos, sometidos a revascularización miocárdica. El segmento distal, usualmente desechado, fue removido cuidadosamente y colocado en solución de Krebs con la siguiente composición (en mmol/L): NaCl 118, KCl 4.69, CaCl₂ 3.35, MgSO₄ 1.04, NaHCO₃ 25, D-glucosa 11.1, pH 7.40 ± 0.05. Los vasos fueron transportados al laboratorio y limpiados del tejido conectivo circundante. El tiempo entre la recolección del vaso y su preparación fue < 15 minutos.

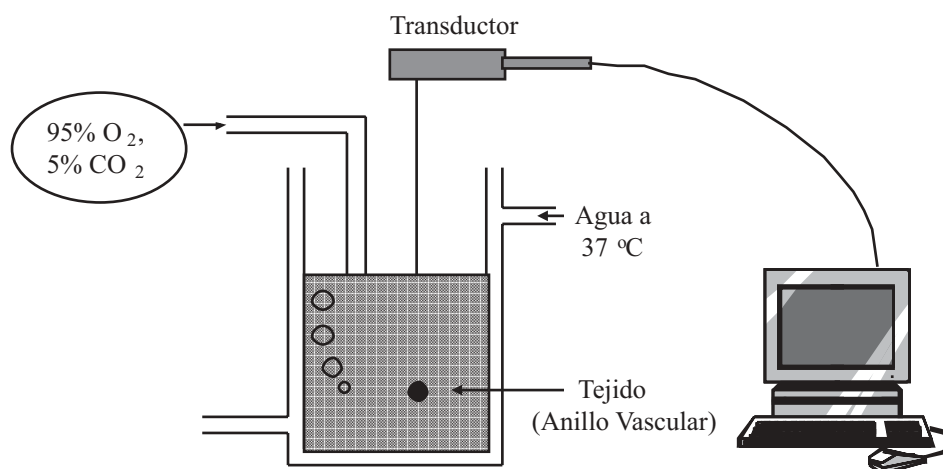
Modelo experimental

El método utilizado en el presente trabajo es reconocido como un método estándar en el estudio de las respuestas del tejido vascular aislado a diferentes agentes, principalmente vasoconstrictores y vasodilatadores.^{11, 12} Este modelo ha sido aplicado ampliamente al estudio de la reactividad de la arteria mamaria interna.^{13,14,15,16,17,18}

El anillo vascular de un grosor aproximado de 3 milímetros es suspendido en una cámara de vidrio llena con 25 mililitros de solución de Krebs. Dicha solución imita un medio ambiente fisiológico y puede ser fácilmente agregada y evacuada del siste-

ma. La cámara es permanentemente "aireada" con una mezcla de O₂ (95%) y CO₂ (5%) y mantenida a un pH de 7.4. La temperatura es sostenida constantemente a 37°C con la ayuda de un termostato. (Ver Esquema A).

Esquema A



Dos alambres (tensores) de acero inoxidable son colocados a través del lumen de los anillos; uno de estos alambres se encuentra anclado a un soporte inmóvil en la base de la cámara y el otro se halla unido a un transductor de fuerza, el cual a su vez se encuentra conectado a un sistema computarizado de registro. Luego de la obtención de una tensión de reposo y un tiempo de equilibrio se agrega al sistema la droga o drogas a estudiar.

La acción de las mismas produce un cambio en la tensión del anillo el cual es detectado por el transductor de fuerza y transmitido al computador, produciendo una curva específica a partir de la cual se analizan los datos. La cámara de vidrio y todos sus componentes así como los transductores, cables y demás, fueron obtenidos de la firma Kent Scientific Corporation, Litchfield, CT, USA. El sistema de computación (hardware y software) fue obtenido de la compañía MacLab, Mountain View, CA, USA denominado PowerLab 400 y el cual se conectó a un computador que trabajó bajo el ambiente Windows 98.

Contracción de arterias con norepinefrina y tromboxano A₂.

En experimentos previos se determinó una tensión de reposo óptima de 2 gr. para anillos de AMI. Dicha tensión se definió como la tensión en el vaso a la cual se produce una máxima contracción a un

nivel constante de estímulo. Cada uno de los anillos fue extendido mecánicamente hasta obtener la tensión de reposo y posterior a un periodo de equilibrio (60 minutos) el tejido se contrajo con U46619 (Análogo de Tromboxano A₂) [10⁻⁸ mol/L] o norepinefrina (NE) [10^{-5.5} mol/L]. Estas cantidades de vasoconstrictores han sido determinadas en estudios anteriores y causan una contracción submáxima (igual a EC₅₀-EC₈₀), en arterias mamarias¹⁶.

Relajación de anillos con levosimendan, milrinone y nitroglicerina.

Luego de la obtención de una contracción máxima el tejido se expuso a concentraciones incrementadas de levosimendan (10^{-8.5} a 10⁻⁴ mol/L), milrinone (10^{-8.5} a 10⁻⁴ mol/L) y nitroglicerina (10⁻¹¹ a 10⁻⁶ mol/L). Se inició con la dilución más baja, aumentando la concentración de cada una de las drogas en pasos de 0.5 unidades cada 15 minutos. Solo un tratamiento fue dado a cada uno de los anillos de aorta. El efecto de los vasodilatadores se registró continuamente hasta alcanzar la mas alta concentración y/o hasta que la máxima relajación fue lograda. Las concentraciones de vasodilatadores a estudiar se encuentran dentro del rango terapéutico tal como ha sido determinado para nitroglicerina¹⁹, milrinone²⁰ y levosimendan²¹.

Efecto relajante del levosimendan en anillos con y sin endotelio.

Con el fin de determinar los efectos relajantes del levosimendan en arterias con y sin endotelio, el endotelio fue destruido insertando microforceps dentro del lumen de los anillos y removiendo ligeramente tal tejido. Dicha operación se realizó en al menos 5 anillos de diferentes pacientes. Los anillos se sometieron a contracción con NE ($10^{-5.5}$ mol/L) y la ausencia del endotelio se comprobó por la falta de relajación a la aplicación de acetil-colina (10^{-6} mol/L). Posteriormente se evaluó la relajación obtenida a concentraciones crecientes de Levosimendan ($10^{-8.5}$ a 10^{-4} mol/L).

Drogas

El levosimendan (Abbott Laboratories), milrinone (Sanofi-Synthelabo), nitroglicerina (Luitpold Pharmaceuticals) y norepinefrina (Sterop Laboratories) fueron preparados a partir de la presentación comercial de la droga. La solución de Krebs, acetil-colina e indometacina se compraron a Sigma Chemical Co (St. Louis, MO). El U46619 fue comprado a Cayman Chemical (Ann Arbor, MI). Todas las diluciones se prepararon inmediatamente antes de la iniciación de cada uno de los experimentos; las concentraciones fueron las obtenidas en la cámara de estudio luego de la adición de la cantidad específica de cada una de las drogas. Las pruebas se realizaron en presencia de indometacina (10^{-5} mol/L) con el fin de prevenir la síntesis de prostaglandinas vasculares.

Análisis de datos

La respuesta relajante fue calculada como porcentaje de la contracción inducida por NE o por análogo del tromboxano A_2 . Los datos se promediaron para cada paciente en todos los experimentos y el promedio de las curvas se obtuvo de al menos 10 diferentes anillos de AMI provenientes de 10 pacientes diferentes.. Se definió EC_{50} como la concentración del agente vasodilatador que causa un 50% de relajación. El EC_{50} se determinó para cada curva contracción-relajación por la siguiente ecuación (ajuste logístico de una curva):

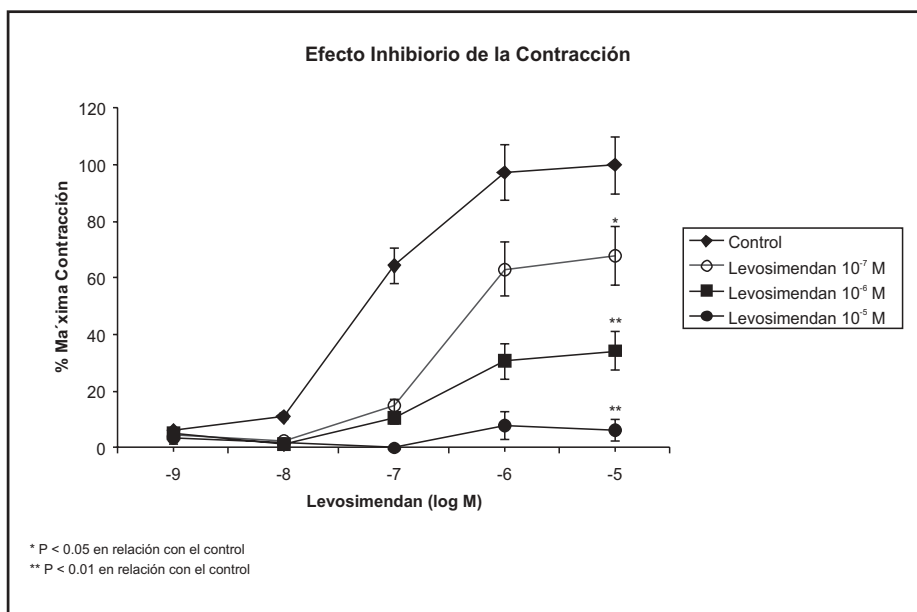
$$E = MA^P / (A^P + K^P)$$

Donde E es la respuesta, M es la máxima contracción (o relajación), A es la contracción, K es la concentración EC_{50} y p es la pendiente del parámetro²². A partir de esta ecuación, el valor medio EC_{50} s.e. fue calculado en cada grupo. El valor de EC_{50} se analizó inicialmente por medio de la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguido de un test no paramétrico para comparaciones no apareadas (Mann-Whitney U Test). Se hizo el análisis de varianza para evaluar la diferencia entre la máxima contracción obtenida con análogo del Tromboxano A_2 y NE. $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Tanto el ajuste de la curva como los análisis posteriores se realizaron utilizando el programa SPSS (Versión 10.0, Chicago, Illinois).

RESULTADOS

Prevención de la contracción de la AMI. El pretratamiento por 15 minutos de la AMI con concentraciones crecientes de levosimendan (10^{-7} a 10^{-5} mol/L) previno significativamente la contracción inducida por NE de una forma dosis dependiente (Fig 1). Los valores de máxima contracción fueron los siguientes: $100.1\% \pm 5.1\%$ para el grupo control y $67.9\% \pm 8.2\%$, $34.3\% \pm 5.3\%$ y $6.3\% \pm 2.5\%$ para los grupos pre-tratados con levosimendan 10^{-7} mol/L, 10^{-6} mol/L y 10^{-5} mol/L respectivamente. El levosimendan significativamente redujo los valores de contracción máxima. Los niveles de significancia para cada una de las dosis se muestran en la figura 1.

Figura No. 1

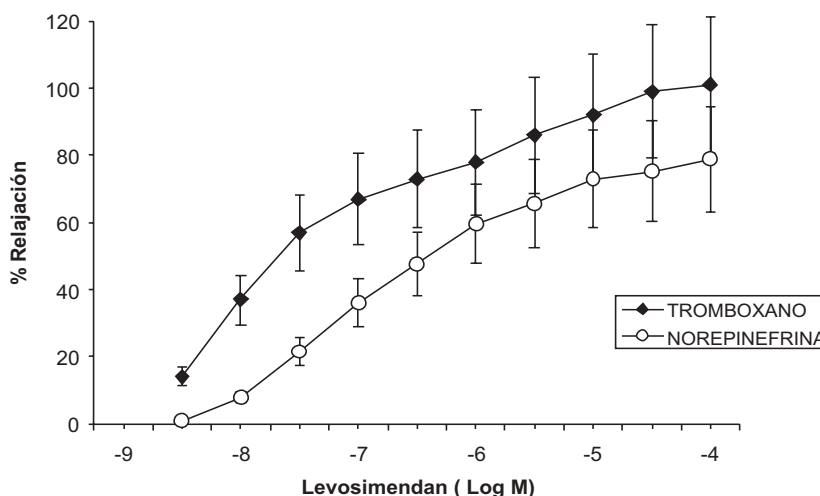


Reversión de la contracción de la AMI. Los anillos de AMI fueron contraídos con análogo de tromboxano A₂ U 46619 (10^{-8} mol/L) y NE, agonista de receptor adrenal α_1 , ($10^{-5.5}$ mol/L). Los anillos fueron posteriormente relajados con la adición de concentraciones crecientes de levosimendan ($10^{-8.5}$ a 10^{-4} mol/L). Los resultados muestran que el levosimendan produjo una relajación dosis dependiente de los anillos precontraídos con cada uno

de los agentes. Aunque observamos una tendencia a una mayor relajación en anillos pre-contraídos con U46619, no se presentó una diferencia significativa en la potencia del levosimendan en comparación con la relajación obtenida en anillos pre-contraídos con NE. Los valores EC_{50} encontrados fueron: $1.12 \pm 2.5 \times 10^{-5}$ mol/L para NE y $1.55 \pm 3.67 \times 10^{-5}$ mol/L para el U46619, $P = 0.543$.

Figura No. 2

Reversión de Contracción AMI



Comparación del levosimendan con otros vasodilatadores.

La figura 3 muestra el efecto relajante del levosimendan en anillos de AMI previamente contraídos con NE, comparado con otros vasodilatadores comúnmente utilizados en cirugía de revascularización miocárdica. En dichos anillos el

efecto relajante del levosimendan es similar al obtenido con milrinone, con un $EC_{50} = 1.12 \pm 3.67 \times 10^{-5}$ mol/L vs $1.32 \pm 4.15 \times 10^{-5}$ mol/L, $P = 0.89$, y mas débil que el obtenido con nitroglicerina $EC_{50} = 4.49 \pm 2.5 \times 10^{-8}$ mol/L, $P < 0.001$. Estos resultados son similares a los obtenidos en anillos pre-contraídos con análogo del tromboxano U46619 (Figura 4).

Figura No. 3

Comparación con Diferentes Vasodilatadores
(Contracción con NE)

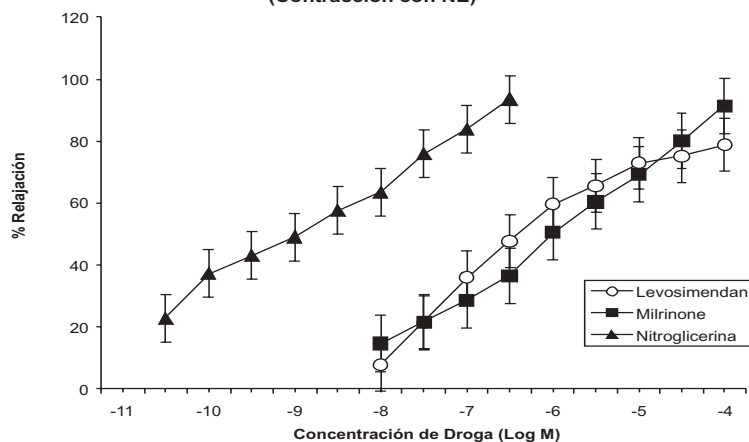
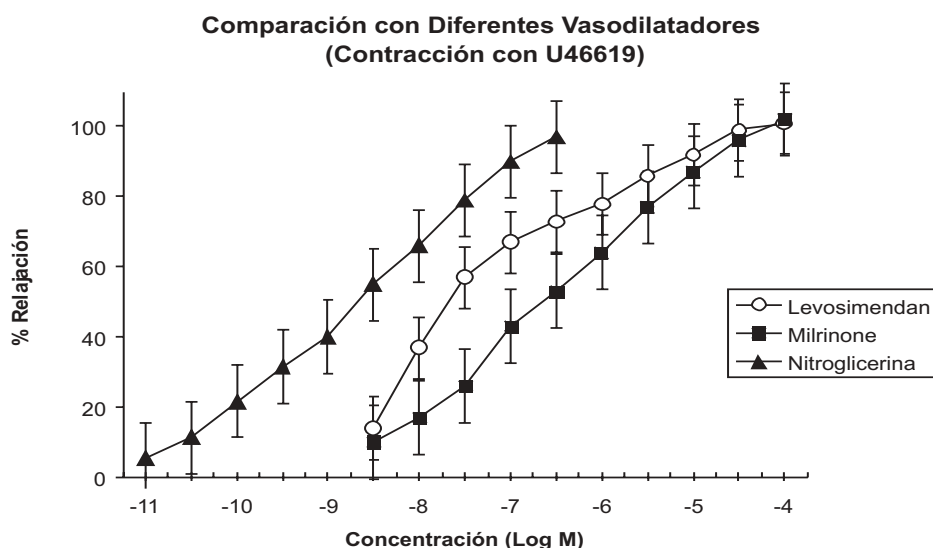
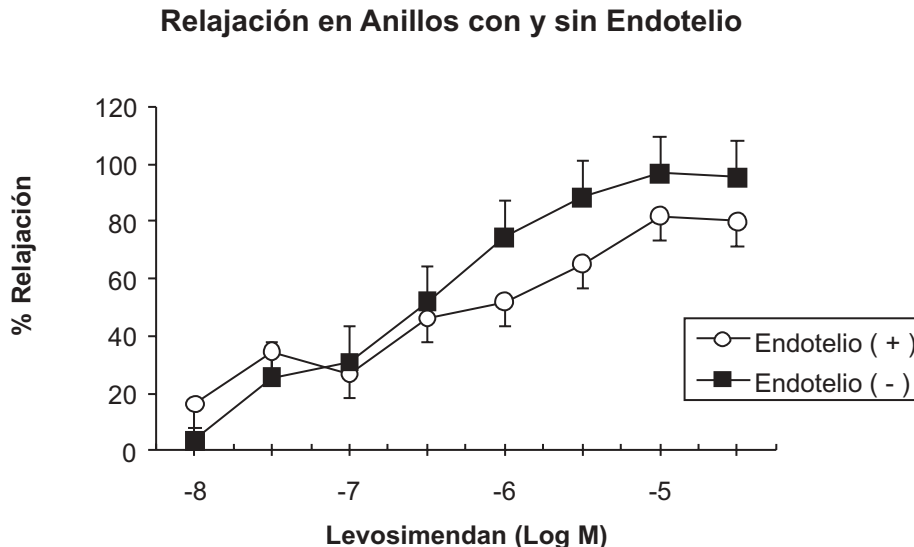


Figura No. 4


Efecto relajante del levosimendan en anillos con y sin endotelio.

No hubo diferencia significativa en el efecto relajante del levosimendan entre anillos con y sin endotelio, $P = 0.62$. (Figura 5)

Figura No. 5


DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que el nuevo agente inotrópico levosimendan produce un potente efecto inhibitorio de la contracción de la AMI, el cuál es dependiente de la concentración. El levosimendan ejerce también un efecto relajante sobre las AMI contraídas con diversos agentes vasoconstrictores. La potencia del levosimendan es similar al

milrinone y menor que la obtenida con nitroglicerina.

La utilización de diferentes agentes vasoconstrictores por separado se hizo debido a que el mecanismo del espasmo de la AMI comprende una estimulación neurohumoral simultanea, en la que pueden tomar parte catecolaminas, prostaglandinas, vasopresina y liberación de renina-

angiotensina.²³ La selección específica de U46619 y norepinefrina fue hecha sobre la base de que el calcio libre intracelular para la contracción puede obtenerse por (1) influjo de ión calcio a través de canales operados por voltaje en respuesta a la despolarización de la membrana o (2) liberación del ión calcio dentro del citoplasma a partir de sitios de almacenamiento intracelular o de fuentes extracelulares, disparados luego de la activación de receptores en la membrana (canales operados por receptor). La norepinefrina y el U46619 se emplearon como agentes receptor-dependientes con el fin de abrir canales operados por receptor. En vista que la mayoría de vasoconstrictores en el cuerpo humano son receptor-dependientes, la utilización de agentes que abran canales operados por voltaje (ej: KCl) es de limitada relevancia clínica.

El levosimendan ejerce su acción inotrópica al incrementar la sensibilidad del aparato contráctil al calcio¹. Adicionalmente posee propiedades vasodilatadoras probablemente secundarias a la apertura de canales de K_{ATP} dependientes y acciones inhibitorias de la fosfodiesterasa III²⁴. Estudios previos en animales muestran una relajación completa de arterias coronarias porcinas en dosis de 10^{-6} a 10^{-3} mol/L²⁵. En humanos el levosimendan redujo significativamente la resistencia vascular sistémica en voluntarios sanos ($p < 0.05$ frente a placebo)²⁶. En pacientes, luego de cirugía de revascularización miocárdica, el fármaco redujo la resistencia vascular pulmonar entre un 22 a 27%⁴. Sus efectos sobre los conductos utilizados en cirugía de arterias coronarias no han sido investigados hasta el momento.

Pacientes sometidos a revascularización pueden tener diversos grados de disfunción endotelial²⁷. La relajación dependiente del endotelio se alcanza por una combinación de acción de óxido nítrico, prostaciclina y factor hiperpolarizante derivados del

endotelio²⁷. Los resultados de este estudio no mostraron una diferencia significativa en el efecto relajante del levosimendan en anillos con y sin endotelio, lo cual indica que mecanismos dependientes del endotelio no están envueltos en su acción. Debido a ello, el levosimendan puede ser utilizado en el tratamiento del espasmo originado por disfunción endotelial secundario al procedimiento quirúrgico, aterosclerosis o drogas.

En este estudio, la acción vasodilatadora del levosimendan fue similar a la obtenida con milrinone pero más débil que la observada con nitroglicerina. Si bien el levosimendan es menos potente que la nitroglicerina, es bien conocido que este último agente tiene algunas desventajas: está asociado a taquifilaxia, es vasodilatador puro requiriendo frecuentemente la utilización de otras drogas y en ocasiones puede ser difícil controlar su rápido, fuerte y corto efecto²⁸. El levosimendan, al igual que el milrinone, tiene ventajas adicionales en pacientes cardíacos: es vasodilatador directo, posee acción inotrópica y no incrementa el consumo miocárdico de oxígeno.

La aplicación de resultados de estudios *in vitro* a situaciones clínicas específicas requiere precaución. Este estudio no provee datos clínicos directos para la aplicación del levosimendan. Los datos experimentales, sin embargo, proveen una base científica para futuros experimentos clínicos con esta droga con el fin de prevenir o tratar el espasmo perioperatorio de los conductos utilizados en cirugía de revascularización miocárdica.

En conclusión, el levosimendan es un potente vasodilatador de AMI con acción independiente del endotelio. Con su combinación de actividad inotrópica positiva y vasodilatadora puede ser beneficioso en el tratamiento perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Drugs* 61: 613-30, 2001
- 2 Moiseyev VS, Poder P, Andrejeus N, et al.. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur Heart J*. 23:1422-32, 2002
- 3 Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 196-202
- 4 Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J*. 19: 660-8, 1998
- 5 Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW, et al. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: A prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacology* 34: 219-28, 1999
- 6 Kay EB, Naraghypour H, Beg RA, et al. Internal mammary artery bypass graft long-term patency rate and follow-up. *An Thorac Surg* 18:269-79, 1974

- ⁷ Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 314: 1-6, 1986
- ⁸ Sims FH. A comparison of coronary and internal mammary arteries and implications of the results in the etiology of arteriosclerosis. *Am Heart J* 105: 560-6, 1983
- ⁹ Saabu MR, McClung JA, Fass A, et al. Early postoperative spasm in left internal mammary artery bypass grafts. *An Thorac Surg* 44: 199-200, 1987
- ¹⁰ Blanche C, Cheux A. Spasm in mammary artery grafts. *Ann Thorac Surg* 45: 586, 1988
- ¹¹ Jett K, Guyton R, Hatcher C, Abel P: Inhibition of human internal mammary artery contractions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:977-982, 1992
- ¹² Berkowitz DE. Vascular Function: From human physiology to molecular biology. In Schwinn DA (Ed). *New Advances in vascular biology and molecular cardiovascular medicine*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1998: 25-48
- ¹³ Huraux C, Makita T, Montes F, Szlam F, Duncan R, Levy J: What is the best therapy for internal mammary vasospasm? *Anesthesiology* 83:A613, 1995
- ¹⁴ Salmenpera M, Levy J: The in vitro effects of phosphodiesterase inhibitors on the human internal mammary artery. *Anesth Analg* 82:954-957, 1996
- ¹⁵ He G, Yang C: Inhibition of vasoconstriction by phosphodiesterase III inhibitor milrinone in humans conduit used as coronary bypass grafts. *J Cardiovasc Pharmacol* 28:208-214, 1996
- ¹⁶ Liu J, Doolam L, Xie B, Cheng J, Buxton B: Direct vasodilator effect of milrinone, an inotropic drug, on arterial coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:108-113, 1997
- ¹⁷ Huraux C, Makita T, Szlam F, Nordlander M, Levy J: The vasodilator effects of clevidipine on human internal mammary artery. *Anesth Analg* 85:1000-1004, 1997
- ¹⁸ Huraux C, Makita T, Montes F, Levy J: A comparative evaluation of the effects of multiple vasodilators on human internal mammary artery. *Anesthesiology* 80:1654-1659, 1998
- ¹⁹ Wei J, Raid P: Quantitative determination of trinitroglycerin in human plasma. *Circulation* 59:588-592, 1979
- ²⁰ Likoff MJ, Weber KT, Andrews V, et al. Milrinone in the treatment of chronic cardiac failure: a controlled trial. *Am heart J* 110:1035-42, 1985
- ²¹ Sandell EP, Hayha M, Antila S. et al. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 26 Suppl.1: S57-62, 1995
- ²² He G, Buxton BF, Rosenfeldt FL, Wilson A, Angus JA: Weak beta-adrenoreceptor mediated relaxation in the human internal mammary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97:259-266, 1989
- ²³ He G-W, Yang C-Q, Starr A: Overview of the nature of vasoconstriction in arterial grafts for coronary operations. *Ann Thorac Surg*: 59:676-83, 1995
- ²⁴ Lehtonen LA, Antilla S, Pentikainen PJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous inotropic agents. *Clin Pharmacokinet* 43: 187-203, 2004
- ²⁵ Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S, et al. Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 31: 741-9, 1998
- ²⁶ Sundberg S, Lilleberg J, Nieminen MS, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of levosimendan, a new calcium sensitizer, at rest and during exercise in healthy men. *Am J Cardiol* 75: 1061-6, 1995
- ²⁷ Huraux C, Makita T, Kurz S, et al. Superoxide production, risk factors, and endothelium-dependent relaxations in human internal mammary arteries. *Circulation* 99:53-9, 1999.
- ²⁸ Munzel T, Harrison DG. What causes nitroglycerin tolerance? *Clin Primary Cardiol* 20: 40-7, 1994

FE ERRATAS

Por error tipográfico involuntario apareció un segundo autor en el Reporte de Caso: «Hipercarbía secundaria a enfisema subcutáneo durante colecistectomía laparoscópica».

Aclaremos que el Doctor **Pedro Ibarra** es el único autor de este artículo.