

# Archivos de Cardiología de México

Volumen  
*Volume* 72

Suplemento  
*Supplement* 1

Enero-Marzo  
*January-March* 2002

*Artículo:*

## Farmacología de los agentes inotrópicos

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

## Farmacología de los agentes inotrópicos

Gustavo Pastelín Hernández\*

### Resumen

La aplicabilidad de los agentes inotrópicos cardíacos durante el manejo anestésico y postoperatorio de los pacientes de alto riesgo, puede verse modulada por cambios en la biotransformación hepática, en la depuración renal, en el balance hidro-electrolítico y por las interacciones medicamentosas. Los principales grupos de medicamentos inotrópicos de uso actual en el manejo anestésico y postoperatorio de los pacientes de alto riesgo son: las aminas adrenérgicas, los inhibidores de las fosfodiesterasas y los digitálicos. Las principales aminas adrenérgicas son la adrenalina (A), la noradrenalina (NA) y la dopamina (D), más un grupo de agentes dopaminérgicos como la dobutamina (DB) y el pирbuterol (P). Los inhibidores de las fosfodiesterasas cuentan como principales exponentes a la amrinona y la milrinona. Su mecanismo de acción inotrópica, consiste en que preservan la permanencia intracelular del AMPc mediante la inhibición de la enzima encargada de inactivarlo. La utilidad de los digitálicos ha sido objeto de exhaustivos estudios durante los años recientes. Los resultados son favorables, especialmente para la aplicabilidad de la digoxina. Existe un conjunto novedoso de fármacos que no poseen cualidades de agentes inotrópicos cardíacos, pero que intervienen en la modulación de algunos mecanismos subyacentes en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca, como son: los inhibidores de la síntesis de óxido nítrico, los inhibidores del péptido atrial natriurético, la coenzima Q-10, los antagonistas de la endotelina y los inhibidores de la síntesis del factor de necrosis tumoral.

**Palabras clave:** Agentes inotrópicos. Aminas adrenérgicas. Inhibidores de fosfodiesterasas. Digitálicos.  
**Key words:** Inotropics. Adrenergic agents. Phosphodiesterase inhibitors. Digitalis.

### Summary

#### PHARMACOLOGY OF INOTROPIC EGENTS

High-risk patients, during anesthesia and after surgery present changes in pharmacokinetics (biotransformation reactions, renal clearance, drug interactions, etc.) modifying the usefulness of most drugs, cardiac inotropics included. This group of substances is formed by adrenergic agents, phosphodiesterase inhibitors and digitalis compounds. Adrenergic agents are the catecholamines, adrenaline (A), noradrenaline (NA) and dopamine (D), plus dopaminergic agonists as dobutamine and pирbuterol. Phosphodiesterase inhibitors, as amrinone and milrinone, produce their inotropic action by preserving cyclic adenosine monophosphate (AMPc) from its intracellular catabolism. Recent studies on the utility of digitalis compounds demonstrated the valuable applicability of digoxin in chronic and acute heart failure. Another group of substances whose mechanism of action differs from that of the inotropics, offers future utility in high risk patients, they include: inhibitors of nitric oxide sintases, natriuretic atrial peptide inhibitors, Q-10 coenzyme, endothelin antagonists, and anti-tumoral necrosis factor.

\* Departamento de Farmacología.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.). Tel. 55732911 Ext. 1317. E-mail: Gpastelin@aol.com

**L**os agentes inotrópicos cardíacos son los fármacos que aumentan la fuerza de contracción del corazón. Tanto el corazón normal como el corazón insuficiente, son susceptibles a la acción de los agentes inotrópicos. Las características y los mecanismos de acción de los compuestos que aumentan las fuerza de contracción del corazón se han estudiado principalmente en la insuficiencia cardíaca congestiva crónica,<sup>1</sup> sin embargo, sus respectivos mecanismos de acción se ejercen de igual manera en otras formas de falla miocárdica. Es decir, su farmacodinamia permanece inalterada.

La aplicabilidad de los agentes inotrópicos durante el manejo anestésico y postoperatorio de los pacientes de alto riesgo, se puede ver complicada por alteraciones en la farmacocinética, que resultan sobre todo de una disminución de la biotransformación hepática y de la depuración renal y de cambios en el volumen de distribución corporal, que obligan a un cuidadoso manejo posológico y de ser posible, la medición de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos. Otros factores que modifican la farmacocinética de los agentes inotrópicos en los pacientes de alto riesgo, son las alteraciones en el estado metabólico del paciente, su balance hidroelectrolítico y las interacciones medicamentosas ante la multiplicidad de fármacos administrados en lapsos de tiempo breves.

Los principales grupos de medicamentos inotrópicos son el ión calcio, las aminas adrenérgicas, los inhibidores de fosfodiesterasas y los digitálicos.

### El ión calcio

El ión calcio, prácticamente no se utiliza en la clínica, sin embargo, su importancia continúa vigente. En vista de que el calcio es el principal elemento en el proceso de acoplamiento entre la excitación y la contracción de las células cardíacas, se le ha utilizado como punto de referencia para valorar la eficacia inotrópica de todos los compuestos capaces de ejercer esta acción. De tal forma que al darle un valor de 1 a la máxima acción inotrópica del calcio, la ouabaína muestra un valor relativo de 0.84; el isopropríalertenol, de 0.52; la dopamina, de 0.39, la milrinona, de 0.36 y la teofilina de 0.20. Presentado este estudio comparativo por Brown y colaboradores desde 1986, contradice una observación frecuentemente expresada acerca de la baja eficacia inotrópica de la ouabaína, pues como se puede deducir de estas cifras, después del calcio, la oua-

baína es la sustancia con mayor eficacia inotrópica. La utilidad del efecto inotrópico del calcio en la clínica, se ve limitada entre otras razones, porque sus altas concentraciones plasmáticas, activan a la proteincinasa C intracelular, que tiene un efecto desensibilizador al calcio sobre las proteínas contráctiles.<sup>2</sup>

Otro aspecto de interés en relación con el ión calcio, consiste en las hipótesis que se han venido manejando a lo largo de los años en la interpretación de la causa fisiopatológica de la insuficiencia cardíaca. En razón de que las corrientes iónicas de calcio a través de la membrana celular durante el potencial de acción cardíaco, son las responsables del proceso de excitación-contracción, se han utilizado para formular diversas hipótesis acerca de la falla cardíaca. Una de estas hipótesis, conocida como la del “pool común de calcio”, suponía que en las células cardíacas derivadas de corazones con insuficiencia, las corrientes iónicas sarcolémicas se encontraban disminuidas. Esta hipótesis fue puesta a prueba por Gómez y Valdivia en 1997. Estos investigadores utilizaron células cardíacas obtenidas tanto de corazones normales como de corazones con insuficiencia. Aplicaron técnicas de microscopía confocal y marcadores fosforescentes de las corrientes de calcio. Llegaron a la conclusión de que las corrientes de calcio a través de la membrana celular de los corazones insuficientes, eran iguales a las corrientes de los corazones normales; publicaron estas observaciones en la revista Science<sup>3</sup> y propusieron una hipótesis alternativa llamada del “control local”. Durante el mismo estudio hicieron mediciones de las corrientes de calcio que ingresan a las células cardíacas, a través del sistema de túbulos transversos (TT), así como de las corrientes de calcio que surgen del sistema retículo sarcoplásmico, a través de los canales bloqueables por ryanodina. Midieron al mismo tiempo la relación espacial o sea el volumen celular que separa al sistema TT, del sistema retículo sarcoplásmico y observaron que la densidad de corriente, medida por la intensidad de fosforescencia, es menor en las células cardíacas con insuficiencia que en las células normales. Dieron de esta manera una explicación alternativa a la menor eficacia del proceso de excitación-contracción, solamente que localizó el defecto a un nivel celular diferente del propuesto por la hipótesis del “pool común de calcio”. Los caminos que estos estudios sugie-

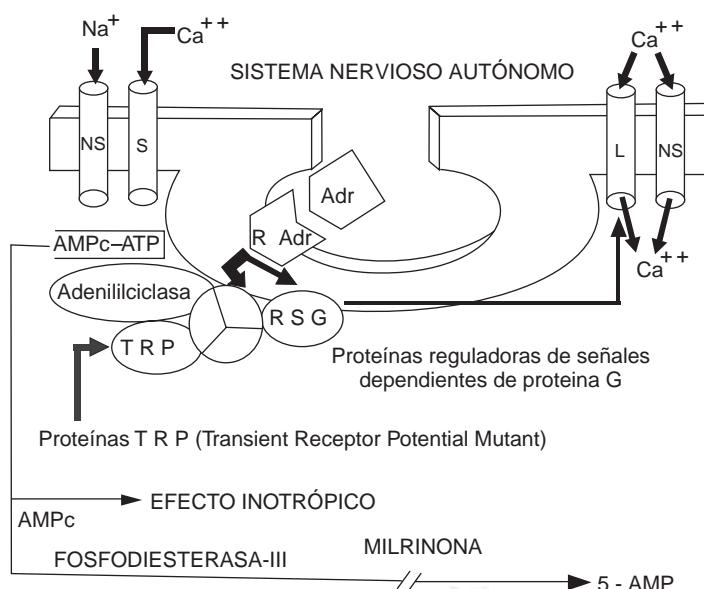
ren para el desarrollo de nuevos recursos farmacológicos aún permanecen inexplorados.

### Aminas adrenérgicas

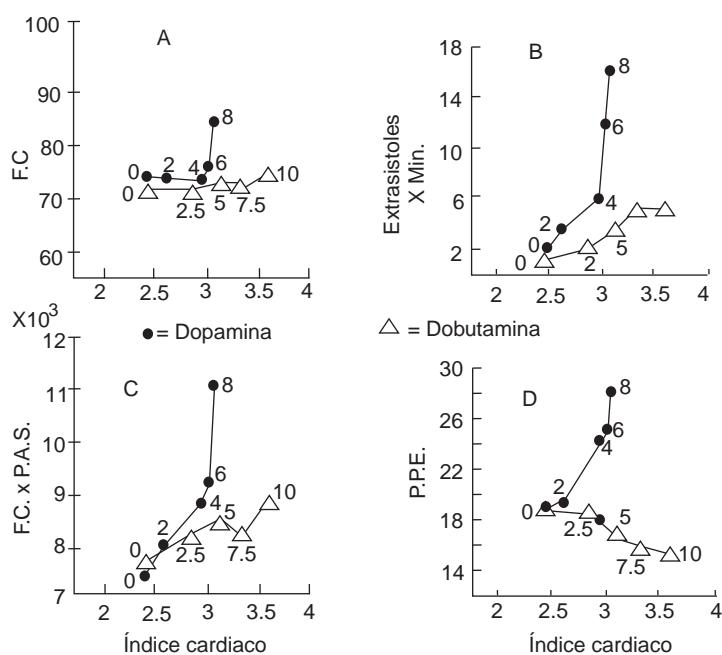
La participación del sistema nervioso autónomo en la regulación de la función de bombeo del corazón, comprende diversos aspectos, desde el área hemodinámica hasta la estimulación de las células cardíacas a través de receptores específicos para la adrenalina (A) y la noradrenalina (NA). El sistema de receptores adrenérgicos, principalmente involucrados con la acción inotrópica de dichas aminas adrenérgicas, es el de los receptores tipo beta, sin descartar por completo a los receptores adrenérgicos tipo alfa. Desde un punto de vista muy general, como consecuencia de la combinación de estas aminas con los receptores beta adrenérgicos, tiene lugar una cadena de reacciones químicas a nivel de la membrana celular y a nivel intracelular. Una vez que la noradrenalina o la adrenalina se acoplan al receptor de tipo beta de la membrana, suceden principalmente dos acciones: una, la estimulación de la enzima adenililciclasa, que es una enzima que actúa sobre el adenosintrifosfato (ATP), para convertirlo en adenosinmonofosfato cíclico (AMPc). Conforme aumentan los niveles intracelulares de AMPc, se libera una mayor proporción de calcio del sistema de túbulos longitudi-

nales retículo sarcoplasmáticos y tiene lugar como respuesta fisiológica, un aumento en la fuerza de contracción del corazón. El segundo efecto, consecuencia del acoplamiento entre las aminas adrenérgicas y el receptor beta, es la apertura de canales membranales de calcio, que permiten igualmente, una corriente de entrada de este ión hacia el sistema de acoplamiento de la excitación con la contracción celular cardiaca. Esta cadena de reacciones que tienen lugar ante la estimulación de los receptores adrenérgicos, en realidad es un poco más complicada (*Fig. 1*). Para que se estimulen las enzimas y la corriente de calcio, como consecuencia del acoplamiento entre el mediador químico adrenérgico y el receptor beta adrenérgico, es fundamental la participación de unas proteínas reguladoras que se encuentran en la membrana celular, estas se conocen como proteína "G" y como proteína RSG. La proteína "G", tiene tres fracciones (alfa, beta y gamma). En este proceso, la fracción más importante es la alfa. Sin la participación de esta proteína reguladora es imposible que se estimule la contractilidad miocárdica. Igualmente la estimulación de los canales de calcio membranales, tanto del tipo L como del tipo T, requiere de la participación de otra proteína reguladora conocida como RSG (proteína reguladora de señales dependientes de proteína "G"). De activarse esta proteína, tiene lugar un aumento de permeabilidad de los canales de calcio que conducen la corriente lenta de entrada o canales tipo "L", así como de otros canales que por ser no sensibles a cambios de potencial de membrana se conocen como "NS". Otra familia de proteínas que participan en la funcionalidad de la fracción alfa de la proteína "G", es la conocida como "TRP", cuyas siglas significan proteínas receptoras de potencial mutante. Después de estos pasos de regulación proteica, es como se activa la enzima adenililciclasa, que facilitará la liberación de calcio por el sistema retículo sarcoplasmático, así como la entrada de iones de calcio, que en conjunto darán lugar a un efecto inotrópico positivo.

Además del aumento en la fuerza de contracción del corazón, la estimulación de los receptores adrenérgicos produce un aumento importante en la frecuencia cardíaca, con un componente arritmógeno, un incremento en el consumo de oxígeno y una vasoconstricción generalizada que se opone a la función de bomba del corazón. Estos efectos farmacológicos, a todas luces inconve-



**Fig. 1.** Mecanismo de acción inotrópica cardiaca de los agentes adrenérgicos (Adr) y de los inhibidores de la fosfodiesterasa III como la milrinona. NS = canal iónico no sensible a voltaje. S = canal iónico sensible a voltaje. L = canal lento para el ión calcio. R<sub>B</sub>Adr = Receptor beta adrenérgico.



**Fig. 2.** Acción comparada de la dopamina con la dobutamina sobre parámetros cardiovasculares en la clínica: frecuencia cardiaca (A), actividad extrasistólica (B), producto de frecuencia cardiaca por presión arterial sistólica (C) y presión pulmonar (D).

nientes, estimularon la investigación y desarrollo de otros compuestos adrenérgicos. Inicialmente, se descubrieron las acciones farmacológicas de la Dopamina (D), precursor de la noradrenalina en la síntesis biológica, es decir, la dopamina es también una catecolamina, así como, un compuesto intermedio en la síntesis de las catecolaminas. Existen receptores específicos a esta sustancia, sobre todo en la circulación renal, en donde produce un efecto de vasodilatación, lo que favorece la función renal. En el corazón también existen receptores a la dopamina, pero su función sobre la contractilidad es débil y todavía poco conocida. Sin embargo, la dopamina, a dosis de 3.5 microgramos/kg/min., estimula los receptores beta adrenérgicos en el corazón y produce un efecto inotrópico positivo. Este efecto, no se acompaña de un incremento tan acentuado en las resistencias periféricas, como ocurre con la A y la NA, en virtud de que en los vasos predomina la estimulación hacia los receptores dopamíngicos. Este hecho estimuló aun en mayor proporción la investigación de nuevos compuestos, especialmente de síntesis química dirigida, resultando principalmente dos aminas que son la dobutamina y el pibuterol. Estos dos compuestos, desde el punto de vista químico pertene-

necen al grupo de las aminas, sin embargo, carecen del grupo catecol, por lo que no pueden considerarse como catecolaminas. La figura 2, muestra un estudio clínico comparativo de las acciones de la dopamina y de la dobutamina sobre varios parámetros de la función cardiovascular: en la parte A, la frecuencia cardiaca (FC); en la parte B, la actividad extrasistólica; en la parte C, el producto de la frecuencia cardiaca por la presión arterial sistólica (PAS) y en la parte D la presión pulmonar enclavada (PPE) o en cuña. En las abscisas de las cuatro figuras, se representan cifras de índice cardíaco, conseguidas mediante la administración de diversas dosis de dopamina y de dobutamina. Las curvas con puntos corresponden a la dopamina y las curvas con triángulos corresponden a la dobutamina. Los números que acompañan a cada símbolo, corresponden a las dosis en microgramos/kg/min por vía intravenosa. En la parte A, se puede observar que con la administración de dopamina, al mismo tiempo que se incrementa el índice cardíaco se observa un aumento en la frecuencia cardiaca. En cambio, con la administración de dobutamina, este efecto no se produce en forma tan intensa a pesar de que se va aumentando el índice cardíaco hasta en mayor proporción que con la dopamina. Con la dobutamina, la frecuencia cardiaca se mantiene en el margen de 70 a 75 latidos por minuto, esta cualidad se pierde con el uso prolongado y con el aumento de la dosis. Algo similar se puede observar en la Figura B, que corresponde a la actividad extrasistólica, nuevamente la curva que corresponde a la dopamina se acompaña de un importante incremento en el número de extrasistoles por minuto. La dobutamina, por su parte, ejerce una menor acción extrasistólica. Cuando se analiza la acción de ambos compuestos sobre el producto de la frecuencia cardiaca por la presión arterial sistólica, el resultado también es diferente. Los incrementos en este parámetro, conforme aumenta el índice cardíaco, también son menores para la dobutamina, que los que produce la dopamina. La parte D de la figura, muestra todavía algo de mucho mayor importancia, en tanto que la dopamina produce un incremento en la presión en cuña de la arteria pulmonar, la dobutamina, por el contrario, produce un descenso progresivo en la presión pulmonar en cuña en estrecha relación directa con la dosis de este compuesto. En conjunto, estas cuatro figuras, tomadas de un antiguo trabajo de Leier, publicado en 1978, demuestran que la

dobutamina, tiene como ventaja sobre la dopamina, un menor efecto taquicardizante y arritmogénico, así como una acción dilatadora en la circulación pulmonar, que ha sido confirmada en la circulación periférica. Su acción sobre la contractilidad miocárdica ha sido ampliamente documentada hasta la fecha.<sup>2,4</sup> Su uso sostenido se ve reducido por el desarrollo de taquifilaxia y el incremento de su concentración tisular, al igual que la dopamina da lugar a taquicardia. En forma indiscutible, la química de síntesis nos ha proporcionado nuevos compuestos, de utilidad para mejorar la función de bomba en los pacientes en estado crítico.

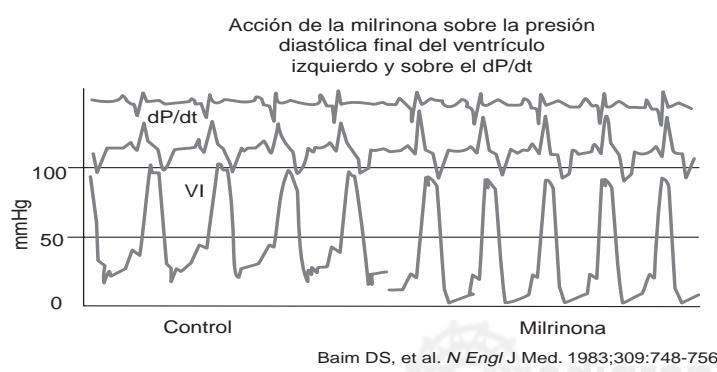
### Inhibidores de fosfodiesterasas

Las fosfodiesterasas son una familia de enzimas que participan en la fisiología celular mediante la regulación de la concentración de segundos mensajeros intracelulares. Se conocen en la actualidad ocho isoformas de fosfodiesterasas, de estas, la que nos interesa es la número III Fig. 1. El AMPcíclico, producido a partir de la estimulación de los receptores beta adrenérgicos puede tener dos destinos: el que culmina con un incremento de la contractilidad cardíaca, y el otro consistente en la degradación del AMPc hacia 5-AMP, producida por la fosfodiesterasa III. La inhibición de esta enzima, protege al AMPc, favoreciendo su destino hacia el incremento en la contractilidad. Es decir, se trata de un efecto ahorrador de AMPc. Desde tiempo atrás, se conoce la acción inotrópica de sustancias como la papaverina y la teofilina, el descubrimiento de su mecanismo de acción inotrópico, consistente en la inhibición de la fosfodiesterasa-III, sugirió la idea de investigar nuevas sustancias con capacidad de

inhibición de dicha enzima. Como resultado de dicha investigación, se cuenta en la actualidad con un grupo de fármacos inotrópicos, cuyo mecanismo de acción consiste, precisamente en la inhibición de la fosfodiesterasa-III. De este grupo sobresalen, la amrinona y la milrinona, por la amplia experiencia clínica que se ha acumulado con su uso. Estas sustancias pertenecen al grupo de las bipiridinas. Su actividad inotrópica positiva en un paciente con insuficiencia cardiaca congestiva, se ilustra en la *Figura 3*, adaptada de un trabajo de Baim, publicado en 1983, se puede observar que conforme se reduce la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, se incrementa la amplitud de la curva de presión intraventricular, así como la velocidad máxima de desarrollo de presión (dP/dt). Este efecto inotrópico se ve favorablemente complementado con una acción vasodilatadora periférica, que contribuye a una mejor capacidad de vaciamiento del corazón. Los efectos hemodinámicos de la milrinona, administrada en dosis de carga de 50 microgramos/kg, seguida de una infusión continua de 0.5 microgramos/kg/min, consisten en reducciones significativas de la presión diastólica en la aorta, de la presión aórtica media y de las resistencias vasculares sistémicas en alrededor del 11%; la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se incrementa en alrededor de un 14%. Estos efectos se producen en estrecha relación con las concentraciones plasmáticas. La dosificación de la infusión continua de milrinona se calcula con facilidad de acuerdo con la siguiente fórmula: (Dosis x peso)/Dilución x 60= mL/h.

### Los digitálicos

La utilidad de los digitálicos en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, ha sido sometida a una profunda investigación clínica durante los diez años recientes. La investigación<sup>5,6</sup> ha tomado en cuenta la influencia de los digitálicos a largo plazo, en la morbilidad y en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, sin considerar la influencia de los digitálicos sobre la sintomatología o la calidad de vida de este tipo de pacientes. Estimulado por la controversia, el proceso de valoración a que han sido sometidos los digitálicos, ha reducido su disponibilidad farmacéutica, por lo que solamente ha quedado la digoxina, como digitálico de acción rápida, para ser aplicada en la insuficiencia ventricular sistólica del paciente en estado crítico.



**Fig. 3.** Acción de la milrinona sobre la curva de presión intraventricular izquierda y sobre la velocidad máxima de desarrollo de presión en un paciente con insuficiencia cardiaca congestiva.

El peculiar mecanismo de acción de los digitálicos, no dependiente de AMP-cíclico, les permite ocupar un sitio especial en el arsenal de los agentes inotrópicos cardíacos. Su mecanismo de acción ha sido relacionado con la hipótesis unitaria de la inhibición de la ATPasa membranal dependiente de sodio y de potasio, que produce como consecuencia final un aumento en la concentración intracelular de calcio. A esta acción le ha sido atribuido tanto el efecto terapéutico, de aumentar la fuerza de contracción del corazón, como la acción tóxica de naturaleza electrofisiológica. Las concentraciones plasmáticas necesarias para uno y otro efecto, se encuentran muy cercanas entre sí, por lo que el margen de seguridad de los digitálicos es muy estrecho, apenas del orden de 3-4. Por lo tanto, el uso de estos compuestos se considera como de elevado riesgo toxicológico. Esta circunstancia configura un obstáculo para su indicación en pacientes de alto riesgo, en quienes según se ha mencionado antes, la farmacocinética se puede encontrar muy alterada. En pacientes con insuficiencia renal, dado que la digoxina se elimina por esta vía, su vida media puede verse aumentada hasta 2 ó 3 veces, dando lugar a incrementos importantes en el riesgo de intoxicación. Con todo ello la utilidad del efecto inotrópico de la digoxina en los pacientes con insuficiencia ventricular sistólica, especialmente en los que se encuentran en fibrilación auricular asociada, permanece siendo de utilidad.<sup>7,8</sup>

La posibilidad de que el efecto inotrópico positivo de los digitálicos, pudiese estar ligado a un mecanismo de acción diferente de la inhibición enzimática, nos ha sugerido la investigación del margen de seguridad de nuevos compuestos digitálicos de síntesis. Inicialmente hemos diseñado sustituciones de diferentes ligandos en la molécula digital. De esta manera hemos aprendido que cambios en la posición de inserción del anillo lactónico al núcleo esteroideo digital en un compuesto conocido actualmente como actodigina,<sup>9</sup> produce, experimentalmente, un aumento en el margen de seguridad del orden de 20-30 veces mayor que el de todos los digitálicos naturales conocidos y utilizados hasta la fecha. Este descubrimiento, a la vez que nos apar-

ta de la hipótesis unitaria del mecanismo de acción digital, nos permite vislumbrar la presencia de un sistema de recepción celular para el mensaje inotrópico, diferente del mecanismo relacionado con la inhibición de la ATPasa dependiente de sodio y de potasio. Una de las pruebas experimentales que apoyan la idea de un mecanismo de acción inotrópico diferente de la inhibición enzimática, ha sido señalada por Wasserstrom,<sup>10</sup> quien reporta una acción intracelular de la actodigina consistente en un aumento en la liberación de calcio por el retículo sarcoplásmico, o una sensibilización de las proteínas contráctiles ante la presencia del ión calcio. De confirmarse esta nueva hipótesis, se abre la posibilidad de separar aún más la acción terapéutica de la tóxica, mediante el diseño y la síntesis de nuevas moléculas, lo que permitiría obtener un mejor beneficio con el empleo de estos fármacos. Con este objetivo en mente, dirigimos actualmente nuestros esfuerzos al diseño y a la síntesis de nuevas moléculas digitálicas en base a su coeficiente de electronegatividad estructural.

### Fármacos diversos

A medida en que se ha venido avanzando en el conocimiento de diferentes mecanismos involucrados en la producción de la insuficiencia cardíaca, se han sugerido nuevos recursos terapéuticos. Algunos de estos, ejercen sus acciones en forma rápida por lo que cuentan con posibilidades de aplicabilidad en el manejo anestésico y postoperatorio de la insuficiencia cardíaca. Entre este grupo de fármacos diversos, se pueden contar los inhibidores de la síntesis de óxido nítrico (ON), la adenosina, los inhibidores del péptido atrial natriurético, la coenzima Q-10, los bloqueadores de los receptores para endotelina y los inhibidores de la síntesis del factor de necrosis tumoral. Estos grupos de fármacos carecen de acción inotrópica positiva directa por lo que quedan fuera del objetivo del presente artículo. Sin embargo, es aconsejable reconocer que señalan nuevas e interesantes posibilidades de abordaje farmacológico durante el manejo anestésico y postoperatorio de los pacientes de alto riesgo.

## Referencias

1. REMME WJ, SWEDBERG K: *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure.* Eur Heart J 2001; 22: 1527-1560.
2. MACGOWAN GA, DU C, KORETZKY AP: *High calcium and dobutamine positive inotropy in the perfused mouse heart: myofilament calcium responsiveness, energetic economy, and effects of protein kinase C.* BMC Physiol 2001; 1(1): 12.
3. GÓMEZ AM, VALDIVIA HH, CHENG H, LEDERER MR, SANTANA LF, CANNELL MB, ET AL: *Defective excitation-contraction coupling in experimental cardiac hypertrophy and heart failure.* Science 1997; 276: 800-806.
4. RAMAHI TM, LONGO MD, CADARIU AR, ROHLFS K, SLADE M, CAROLAN S, ET AL: *Dobutamine-induced augmentation of left ventricular ejection fraction predicts survival of heart failure patients with left severe non-ischemic cardiomyopathy.* Eur Heart J 2001; 22: 849-856.
5. The Digitalis Investigation Group (DIG): *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure.* N Engl J Med 1997; 336: 525-533.
6. RICH MW, McSHERRY F, WILLIFORD WO, YUSUF S: *Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study.* J Am Coll Cardiol 2001; 38: 806-813.
7. CHAVEY WE, BLAUM CS, BLESKE BE, VAN HARRISON R, KESTERSON S, NICKAS JM: *Guideline for the management of heart failure caused by systolic disfunction: part II. Treatment.* Am Fam Physician 2001; 64: 1045-1054.
8. SEAR JW, HOWELL SJ, SEAR YM, YEATES D, GOLDACRE M, FOEX P: *Intercurrent drug therapy and perioperative cardiovascular mortality in elective and urgent/emergency surgical patients.* Br J Anaesth 2001; 86: 506-512.
9. MÉNDEZ R, PASTELIN G, KABELA E: *The influence of the position of attachment of the lactone ring to the steroid nucleus on the action of cardiac glycosides.* J Pharmacol Exp Ther 1973; 188: 189-197.
10. WASSERSTROM JA, FARKAS D, NORELL M, VEREAULT DV: *Effects of different cardiac steroids on intracellular sodium inotropy and toxicity in sheep Purkinje fibers.* J Pharmacol Exp Ther 1991; 258: 918-925.

