

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume **75**

Suplemento
Supplement **3**

Julio-Septiembre
July-September **2005**

Artículo:

Levosimendan: Nueva estrategia en el manejo de la falla cardíaca

Derechos reservados, Copyright © 2005
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*



edigraphic.com

Levosimendan: Nueva estrategia en el manejo de la falla cardíaca

Octavio González-Chon,* Sandra María del Carmen García López,** Marco Alejandro Chacón Mercado,*** Eduardo Agustín Arias Sánchez,**** Reyna Estela Vega Zapata*****

Resumen

La insuficiencia cardíaca congestiva se ha considerado como un grave problema de salud. De manera tradicional, la insuficiencia cardíaca ha sido manejada con diferentes fármacos, como son los diuréticos, digital, inotrópicos del tipo de las catecolaminas y no catecolaminas; sin embargo, el manejo de los mismos, también tienen efectos secundarios en donde se incluyen la génesis de las arritmias e incluso la muerte. Un nuevo grupo de drogas recientemente ha impactado en el manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y crónica, estos son los sensibilizadores de calcio, que actúan incrementando la contractilidad miocárdica, sin aumentar la liberación del calcio citosólico. El *levosimendan*, es un sensibilizador de calcio que además de aumentar la contractilidad, posee efecto vasodilatador por activación de los canales de K_(ATP), siendo ambos mecanismos los que ofrecen una opción terapéutica en la falla cardíaca. Varios estudios han comprobado la eficacia y seguridad de la droga en diferentes estadios y poblaciones, por lo que se considera en la actualidad que el uso del *levosimendan* es una alternativa real y segura de tratamiento en aquellos pacientes con falla ventricular aguda o crónica que necesiten soporte farmacológico endovenoso.

Summary

LEVOSIMENDAN: A NEW STRATEGY IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE

Congestive heart failure is a long standing health issue. Traditionally, heart failure has been treated with a wide array of drugs such as diuretics, digitalis, catecholamine and non catecholamine inotropics, although treatment with these drugs bears adverse effects, such as the generation of arrhythmia and even death. A new class of drugs has recently exerted a positive impact on the treatment of patients with heart failure; these are the calcium sensitizers that enhance myocardial contractility without increasing cytosolic calcium. *Levosimendan* is a calcium sensitizer that, besides increasing contractility, has a vasodilating effect due to the activation of K_(ATP) channels, being both mechanisms responsible for an advantageous therapeutic option. Different studies have proven the efficiency and safety profile of the drug on various scenarios and populations; thereby considering *levosimendan* a real and safe alternative treatment for patients with acute or chronic ventricular failure that need intravenous pharmacological support.

(Arch Cardiol Mex 2005; 75: S3, 130-139)

Palabras clave: Levosimendan. Insuficiencia cardíaca. Sensibilizadores de calcio.

Key words: Levosimendan. Heart failure. Calcium sensitizers.

* Director de Cardiología y Jefe de la Unidad Coronaria, Fundación Clínica Médica Sur.

** Médico adscrito de la Unidad Coronaria, Fundación Clínica Médica Sur.

*** Residente de Medicina Crítica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**** Residente de Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur.

***** Médico Adscrito a la Unidad de Diagnóstico Clínico, Fundación Clínica Médica Sur

Correspondencia: Dr. Octavio González Chon. Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra Núm. 150, Consultorio 508 Torre II, Torrelio Guerra. Tlalpan, 14050, México, D.F. Tel 5424 7200 E-mail: ogchon@medicasur.org.mx

Introducción

La falla cardíaca es una entidad compleja donde se encuentran involucrados múltiples factores etiológicos, al igual que diversos mecanismos compensadores, los cuales tienen como objetivo principal mantener una adecuada función de bomba. Los síntomas habitualmente son el resultado de la disfunción ventricular, la cual se encuentra asociada con una alteración progresiva de la geometría ventricular izquierda. Esta remodelación cardíaca, disminuye la contractilidad del ventrículo izquierdo e incrementa el estrés hemodinámico al miocardio debido en parte al incremento en los niveles circulantes de catecolaminas y diversas hormonas. El tratamiento tiene como objetivo incrementar la contractilidad vía inotropismo, disminuir la pre o postcarga mediante vasodilatadores y/o alterando la remodelación ventricular vía medicamentos como beta-bloqueadores¹ e inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA's). En la falla cardíaca descompensada de manera aguda, el tratamiento con agentes inotrópicos endovenosos, ha sido bien establecido;^{2,3} la mayoría de ellos del tipo AMP cíclico dependientes (AMPc), (*dopamina, dobutamina*) o no AMP cíclico dependientes (inhibidores de fosfodiesterasa tipo III como *milrinona*).⁴

Los sensibilizadores de calcio, constituyen una nueva clase de drogas con vía de administración endovenosa; éstos actúan incrementando la contractilidad miocárdica sin incrementar la liberación de calcio citosólico.⁵ La utilización de estas drogas, se encuentra relacionada con la disminución de las demandas energéticas por el miocárdico, considerándose que se pueden abolir los efectos arritmogénicos observados al utilizar otro tipo de agente inotrópico.

El *levosimendan*, un derivado dinitrilo-piridazinona, es un sensibilizador de calcio en el músculo cardíaco, que produce aumento de la contractilidad miocárdica; además, posee efecto vasodilatador, el cual es atribuido a la activación de los canales de K_(ATP), siendo ambos mecanismos los que ofrecen una opción terapéutica en la falla cardíaca descompensada.

Contracción cardíaca normal

El proceso contráctil miocárdico, se fundamenta en el modelo de deslizamiento del músculo, basado en la observación fundamental de que los filamentos gruesos y finos, tienen una longitud constante durante la contracción y relajación. Al

activarse se producen interacciones repetidas en los enlaces entre los filamentos de actina y miosina y los filamentos de miosina se desplazan hacia la *banda A*. Durante este proceso, el grosor de la *banda A* permanece constante, en tanto que la *banda I*, se hace más estrecha y las *líneas Z* se acercan entre sí. La molécula de miosina, es una proteína fibrosa asimétrica, y compleja, con un peso molecular de 500,000 D; tiene una porción alargada de unos 150 nm de longitud y una porción globular en su extremo. Esta última, tiene actividad adenosina trifosfatasa (ATPasa) y también forma los enlaces cruzados entre actina y miosina.⁶ Al formar los filamentos gruesos, que se componen de 300 moléculas de miosina superpuestas longitudinalmente, los segmentos alargados de la miosina se disponen de manera ordenada y polarizada, dejando que las porciones globulares se proyecten hacia fuera, de tal forma que puedan interaccionar con la actina para generar fuerza y acortamiento. La actina, tiene un peso molecular de 47,000 D; el filamento fino está formado por una doble hélice de dos cadenas de moléculas de actina enrolladas una con otra sobre una molécula más grande,⁷ la tropomiosina, que actúa de esqueleto para el filamento fino. Un grupo de estas proteínas reguladoras, las *troponinas C, I y T*, se hallan espaciadas en intervalos regulares por este filamento. La actina, tiene la capacidad de combinarse de forma reversible con la miosina en presencia de ATP y Mg⁺ que activa la ATPasa de la miosina. En el músculo relajado, esta interacción es inhibida por la tropomiosina.

Durante la activación del miocito, el Ca⁺⁺ se une a la *troponina C*, lo que produce un cambio de conformación en la proteína reguladora tropomiosina, que a su vez expone los lugares de interacción de los enlaces cruzados de la actina. La interacción repetida entre las cabezas de miosina y los filamentos de actina, se conoce como entrecruzamiento cíclico, que determina el deslizamiento de la actina sobre los filamentos de miosina y finalmente el acortamiento muscular. Posteriormente, la escisión del ATP disocia los enlaces cruzados entre la miosina y la actina. En presencia de ATP, las uniones entre los filamentos de actina y miosina se forman y se rompen de forma cíclica, siempre que haya suficiente Ca⁺ presente;⁹ estos enlaces, se rompen cuando las concentraciones de Ca⁺ disminuyen por debajo de un nivel crítico y el complejo *troponina-tropomiosina* una vez más evita las interacciones entre los enlaces cruzados

de miosina y los filamentos de actina. El calcio iónico es un mediador esencial del estado inotrópico del corazón; la mayoría de los fármacos con inotropismo positivo como la digital,¹⁰ los agonistas β adrenérgicos,¹¹ y los inhibidores de fosfodiesterasa tipo III,¹² actúan aumentando las concentraciones de calcio en la vecindad de los miofilamentos. El AMP cíclico, refuerza la fosforilación de la *troponina I*, una proteína que acelera la relajación cardíaca.

Contractilidad del miocardio insuficiente

En su forma más ligera, la disminución de la contractilidad se manifiesta por una reducción de la velocidad máxima de acortamiento (V_{max}) de cada unidad miocárdica, o por una disminución de la fuerza ejercida durante una contracción isométrica, pero con poca o ninguna disminución en la fuerza isométrica máxima desarrollada (P_0). Al disminuir posteriormente el estado contráctil de cada unidad del miocardio, se observa una disminución mayor de la V_{max} que se acompaña también de una disminución de la P_0 . En esta etapa, se activan diversos mecanismos de adaptación, dentro de los que destaca principalmente el mecanismo de *Frank-Starling* que actúa aumentando la precarga, en donde a pesar de ser un ventrículo insuficiente, todavía es capaz de expulsar un volumen sistólico normal o casi normal. Se ha mencionado, que un incremento inicial de volumen del ventrículo, se asocia a un estiramiento de la sarcómera, que aumenta la interacción de los filamentos de actina y miosina y su sensibilidad al calcio. Existen pruebas sustanciales a favor de que el aporte de Ca^+ a los lugares contráctiles, disminuye en muchas formas de insuficiencia cardíaca, lo cual altera la función miocárdica.¹³ Sin embargo, la base molecular de esta anomalía, es decir, las estructuras subcelulares afectadas (sarcolema, túbulos T, retículo sarcoplásmico), todavía no se conoce. La acumulación de calcio en el retículo sarcoplásmico depende de una ATPasa activada por el calcio, una disminución de la actividad de esta enzima,¹⁴ con la consiguiente disminución del calcio acumulado podría desempeñar un papel en la producción de la insuficiencia cardíaca, ya que al disminuir el transporte de calcio, disminuye el Ca^+ ligado al retículo sarcoplásmico por lo que se encuentra menos calcio disponible para la liberación regenerativa del proceso contráctil.^{15,16}

Farmacología de los sensibilizadores de calcio

Mecanismo de acción

Típicamente, los agentes inotrópicos de uso común, ejercen sus efectos a través de incrementar las concentraciones intracelulares de calcio libre, las cuales se relacionan con un marcado incremento de consumo miocárdico de oxígeno y por lo tanto con aumento de la mortalidad.¹⁷ El *levosimendan*, un enantiómero activo del *simendan*, induce mejoría de la contractilidad incrementando la sensibilidad de los miofilamentos al calcio, mediante la unión con la *troponina C* de una manera dependiente;¹⁸ esto causa un cambio conformacional de la *troponina C* que cambia la cinética de los puentes cruzados de actina-miosina, sin incrementar la frecuencia ni el consumo de ATP.¹⁹ También causa vasodilatación, la cual es debida a la apertura de los canales $K_{(ATP)}$ produciendo relajación del músculo liso vascular, inducida por la hiperpolarización de los miocitos;²⁰ otro mecanismo propuesto es la actividad vasodilatadora mediada a través del bloqueo de la liberación de *endotelina 1*.²¹

Efectos hemodinámicos de levosimendan

Los efectos de mejoría en la contractilidad por el *levosimendan* son dosis dependientes, esto ha sido demostrado a través de estudios *in vivo* como *in vitro*. Nieminen y cols.,²² reportaron los resultados de un estudio, con el objeto de determinar el rango de dosis terapéuticas de *levosimendan* intravenoso en pacientes en clase funcional NYHA II-IV. Las restricciones de este estudio fueron aquéllos con falla cardíaca de etiología isquémica, descartando la posibilidad de inducir isquemia miocárdica y en donde la *dobutamina* fue utilizada como control positivo en un estudio doble ciego, aleatorio y multicéntrico. La población estudiada fue de 151 pacientes adultos, en donde la droga (*levosimendan*) se administró a manera de bolo intravenoso en 10 minutos a dosis de 3, 6, 12, 24 ó 36 $\mu g/kg$, seguida de una infusión para 24 horas de 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, ó 0.6 $\mu g/kg/min$ respectivamente. La *dobutamina* fue administrada a la dosis de 6 $\mu g/kg/min$. Los criterios primarios de eficacia en cada uno de los grupos, fue que respondieran al tratamiento con uno o más de los siguientes puntos: 1. $\geq 15\%$ de incremento en el volumen latido de las 23 – 24 horas, 2. $\geq 25\%$ de disminución en la presión en cuña de la arteria pulmonar (pcp), 3. $\geq 40\%$ de incremento en el gasto car-

Tabla I. Variación media de los parámetros hemodinámicos en 24 h (LIDO).³⁵

Variable	Variación media		p*
	Dobutamina	Levosimendan	
Gasto cardíaco	0.80	1.09	0.048
Presión en cuña	-3	-7	0.003
Volumen latido	8	10	0.262
Presión diastólica de arteria pulmonar (mm Hg)	-3	-6	0.001
Resistencias vasculares sistémicas (mm Hg/L/min)	-4.6	-5.8	0.068

Tabla II. Incidencia de hipotensión o isquemia clínicamente significativa.³⁶

	Placebo n = 102	Levosimendan n = 103	Levosimendan n = 100	Levosimendan n = 99	Levosimendan n = 100
Carga (μg/kg)/infusión (μg/kg/min)		6/0.1	12/0.2	24/0.2	24/0.4
Sólo hipotensión	5 (4.9%)	7 (6.8%)	4 (4.0%)	5 (5.1%)	9 (9.0%)
Sólo isquemia	4 (3.9%)	0 (0.0%)	7 (7.0%)	5 (5.1%)	8 (8.0%)
Hipotensión e isquemia	2 (2.0%)	4 (3.9%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	2 (2.0%)
Hipotensión y/o isquemia	11 (10.8%)	11 (10.7%)	12 (12.0%)	12 (12.1%)	19 (19.0%)

díaco con < 20% de cambio en la frecuencia cardíaca, 4. ≥ 50% de disminución de la pcp durante dos mediciones consecutivas, que produzcan una reducción en la dosis de la droga estudiada. Una respuesta hemodinámica favorable fue observada en más del 50% a todas las dosis estudiadas, teniendo una clara relación dosis-respuesta y/o dosis dependiente manifestada por el gasto cardíaco, volumen latido y pcp ($p < 0.001$). A las 24 horas, todas las dosis de *levosimendan*, produjeron significativas disminuciones en la pcp mayores a la *dobutamina* ($p < 0.044$) y las infusiones de 0.4-0.6 μg/kg/min reflejaron incrementos en el gasto cardíaco ($p < 0.001$ y $p = 0.003$ respectivamente). Además, el *levosimendan* no tuvo un marcado efecto en la norepinefrina plasmática, a dosis de infusión mayor a 0.4 μg/kg/min. Con clase funcional NYHA III-IV, fracción de eyección < 21% y pcp > 15 mm Hg, índice cardíaco ≤ 2.5 L/min/m² el *levosimendan* en dosis inicial de 0.1 μg/kg/min a máximo 0.4 μg/kg/min fue capaz de incrementar el volumen latido y el índice cardíaco en 28% y 39% respectivamente, con aumento modesto del 8% en la frecuencia cardíaca.²³

Como es ya sabido, la falla cardíaca se caracteriza por una disminución en la disponibilidad de calcio debido a la recaptura disminuida de Ca⁺ por el retículo sarcoplásmico y la liberación deprimida transitoria en la sístole; sin embargo, una ligera depresión en la relajación, también acom-

pañía a la disfunción sistólica.²⁴ El conocimiento previo ha revelado, que el *levosimendan* es un agente inotrópico, el cual mejora la función sistólica, mediante el incremento en la afinidad de la troponina-C al Ca⁺ de una manera dependiente. Una pérdida de sensibilización del Ca⁺ en condiciones prevalentes de bajas concentraciones, (ej. durante la diástole) puede ser de importancia crítica para prevenir el agravamiento de la disfunción diastólica. El corazón humano en falla cardíaca con altos niveles de calcio diastólico, puede tener como consecuencia una contracción basal activa que evita una relajación completa y altera la función diastólica.²⁵ Janssen y cols,²⁶ mediante preparaciones multicelulares obtenidas de corazones en falla cardíaca terminal, investigaron la función sistólica y diastólica bajo condiciones basales y con concentraciones prevalentes altas de calcio diastólicas, en donde las mediciones fueron hechas a través del parámetro denominado fuerza diastólica (F_{dia}), demostrando mejoría en la función diastólica con el *levosimendan* cuando los niveles de calcio diastólico estuvieron elevados. El tiempo de relajación mejoró significativamente en preparaciones con una relación fuerza-frecuencia negativa, concluyendo que el *levosimendan*, no sólo previene el agravamiento de la disfunción diastólica, sino que mejora las propiedades diastólicas del miocardio siempre y cuando las concentraciones de calcio en el retículo sarcoplásmico durante la

diástole sean elevadas; además de que la función sistólica mejora en presencia de concentraciones relevantes de *levosimendan*.

Efectos vasodilatadores del levosimendan

In vitro, ha sido demostrado el efecto vasodilatador de *levosimendan*, el cual a diferentes concentraciones causa relajación de las arterias coronarias porcinas y vasos de capacitancia venosa en humanos.²¹ A la dosis de 6.5 y 25 µg/kg administradas en bolo, las resistencias vasculares sistémicas disminuyeron de manera significativa en voluntarios sanos ($p = 0.05$ vs placebo).²⁷ El mecanismo propuesto para la vasodilatación aún no está bien entendido, sin embargo, se considera que el *levosimendan* interactúa con proteínas del músculo liso vascular como la calmodulina, las cadenas ligeras reguladoras de miosina o las proteínas S-100. Con una baja concentración de calcio, el *levosimendan* abre los canales de $K_{(ATP)}$ y la relajación se lleva a cabo de una forma independiente de la concentración de calcio. Los puntos de evidencia de este novedoso mecanismo, pueden estar involucrados en el efecto directo de *levosimendan* en el músculo liso contráctil, o en las mismas proteínas reguladoras.²⁸ Estas propiedades del *levosimendan* pueden ayudar al miocardio isquémico porque activan los canales de $K_{(ATP)}$; la activación de los mismos, puede ocurrir con la droga en las regiones isquémicas en donde la concentración de ADP intracelular está aumentada y la concentración de ATP intracelular está disminuida.²⁹ El *levosimendan*, significativamente disminuyó el tamaño de la zona infartada cuando fue comparada contra placebo ($p < 0.05$), en animales, donde la arteria descendente anterior, fue ocluida por espacio de 60 minutos y reperfundida hasta 3 horas después. Estos animales recibieron dosis de carga de 24 µg/kg, seguida de infusión 0.4 µg/kg/min, en presencia o ausencia de glibenclamida, 15 minutos antes de la oclusión coronaria y hasta el inicio de la reperfusión. El medicamento fue capaz de incrementar el grado máximo de presión ventricular ($p < 0.05$) y disminuir la zona de infarto de 24% (grupo control) a 11% (*levosimendan*); la glibenclamida, no alteró los efectos hemodinámicos del *levosimendan*; sin embargo, el medicamento fue capaz de aumentar el flujo subepicárdico y la perfusión colateral, ejerciendo efectos cardioprotectores vía activación de los canales de $K_{(ATP)}$ a dosis que simultáneamente mejoran la contractilidad miocárdica. Por lo tan-

to, se considera, que el *levosimendan* puede tener ventajas en aquellos pacientes que requieran soporte inotrópico y quienes tienen el riesgo de isquemia miocárdica, como por ejemplo el choque cardiogénico,³⁰ o aquellos pacientes sometidos a circulación extracorpórea por cirugía coronaria. Existe evidencia *in vitro* que sugiere que el aturdimiento miocárdico puede ser debido en parte a anomalías en la homeostasis del calcio, incluyendo sensibilidad miofilamentosa disminuida al calcio. Jamali y cols,³¹ demostraron en animales de experimentación que después de la oclusión coronaria y posterior reperfusión, el *levosimendan* intracoronario administrado directamente sobre la zona con aturdimiento miocárdico, mejoró la contractilidad del miocardio, sin cambios en la hemodinámica sistémica o coronaria. Con esta base, en pacientes sometidos a angioplastía coronaria percutánea transluminal (ACTP), el *levosimendan* a la dosis de 24 µg/kg en bolo, mejoró la función cardíaca, evidenciada mediante una reducción significativa en el número de segmentos hipocinéticos (-2.4) comparado contra placebo ($p = 0.0111$), además de no observarse alteraciones de la distensibilidad ventricular.³²

Sobre la circulación pulmonar, se ha observado una reducción significativa de forma lineal ($p = 0.002$) en la presión arterial pulmonar media en pacientes con falla cardíaca y en clase funcional NYHA III de origen isquémico. Las dosis utilizadas fueron: dosis de carga con rangos 3-36 µg/kg, y mantenimiento 0.05-0.6 µg/kg/min.²² Otros estudios reportan disminuciones de la presión arterial pulmonar entre el 22 y el 27% ($p = 0.0004$).³³

Eficacia clínica del levosimendan

Ésta ha sido demostrada a través de diferentes estudios clínicos, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, en donde se incluyen pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y/o crónica, comparando el *levosimendan* contra *dobutamina* o placebo. El estudio más conocido y referido a nivel mundial, ha sido el estudio LIDO,³⁴ el cual compara la eficacia y seguridad de *levosimendan* comparado con la *dobutamina* en pacientes con falla cardíaca y gasto cardíaco severamente disminuido. Éste incluye 26 centros en 11 países europeos, ($n = 203$) en donde el objetivo primario fue comparar la mejoría de los parámetros hemodinámicos al final de la infusión de *dobutamina* y *levosimendan* por un período de 24

horas. La mejoría hemodinámica fue definida como un incremento mayor del 30% en el gasto cardíaco y una disminución del 25% o más en la pcp. Los criterios de inclusión fueron uno o más de los siguientes: deterioro severo de falla cardíaca a pesar de tratamiento óptimo con vasodilatadores orales y diurético, falla cardíaca posterior a cirugía cardíaca, o falla cardíaca aguda relacionada a trastornos cardíacos o no-cardíacos de reciente inicio. Además, fracción de eyeción menor a 0.35, demostrado a través de un ecocardiograma bidimensional o gammagrafía cardíaca, índice cardíaco $< 2.5 \text{ L min}^{-1}\text{m}^{-2}$ y presión en cuña de la arteria pulmonar (pcp) $> 15 \text{ mm Hg}$. El *levosimendan* se inició con una dosis de carga de $24 \mu\text{g/kg}$ en bolo administrado en un período de 10 minutos, seguido de una infusión continua de $0.1 \mu\text{g/kg/min}$. El grupo que recibió *dobutamina*, lo hizo sin dosis de carga y a una infusión de $5 \mu\text{g/kg/min}$. Una proporción significativamente mayor en el grupo de *levosimendan* que en el de *dobutamina*, logró el objetivo primario a las 24 horas ($28 \text{ vs } 15\%, p = 0.002$). Sobre variables hemodinámicas individuales, el *levosimendan* tuvo un efecto consistentemente mejor que la *dobutamina* (*Tabla I*). En un subgrupo de pacientes con uso de β bloqueadores, el *levosimendan* no afectó significativamente el objetivo hemodinámico primario ($p = 0.46$); con respecto a la morbi-mortalidad, el grupo tratado con *levosimendan*, disminuyó la mortalidad a 180 días comparado con el grupo de *dobutamina* ($p = 0.027$). A 30 días, 8% de los pacientes en el grupo de *levosimendan* murieron, comparado con el 17% con *dobutamina*. El efecto hemodinámico secundario más frecuente fue la hipotensión arterial.³⁵ A diferencia del anterior, el estudio RUSSLAN, (Randomized stUdy and effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure due to an Acute myocardial iNfarct) también valora la eficacia y seguridad del *levosimendan*, pero éste, lo realizan en falla cardíaca secundaria a infarto agudo al miocardio, en donde los estudios previos reportan una mortalidad anual entre el 20-40%, sugiriendo la necesidad de opciones terapéuticas adicionales,³⁶ además de que algunos otros han aumentado la mortalidad.^{17,37} El estudio fue realizado en 21 centros de Rusia y Latvia, $n = 504$, en donde los criterios de inclusión fueron pacientes con infarto agudo al miocardio, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, 5 días previos, evidencia de falla cardíaca median-

te Rx de tórax (congestión pulmonar o edema pulmonar); y la necesidad de uso de inotrópicos en base a síntomas de insuficiencia cardíaca a pesar de tratamiento convencional; el diseño fue al azar, placebo-controlado, doble ciego, donde se utilizaron 4 regímenes para la administración del *levosimendan*: 1. Dosis de carga de $6 \mu\text{g/kg} + 0.1 \mu\text{g/kg/min}$ de infusión continua, 2. Dosis de carga de $12 \mu\text{g/kg} + 0.2 \mu\text{g/kg/min}$ de infusión continua, 3. Dosis de carga de $24 \mu\text{g/kg} + 0.3 \mu\text{g/kg/min}$ de infusión continua y 4. Dosis de carga de $24 \mu\text{g/kg} + 0.4 \mu\text{g/kg/min}$ de infusión continua. Las dosis de carga fueron administradas en un período de 10 minutos y la infusión por un período 5 horas y 50 minutos. Los puntos primarios del estudio, fueron la hipotensión arterial (disminución $> 10 \text{ mm Hg}$) y la isquemia clínicamente significativa (depresión o elevación del segmento ST-T por más de 1 mm en electrocardiograma de 12 derivaciones). Sus resultados reportan que 65 pacientes tuvieron hipotensión e isquemia clínicamente significativas (*Tabla II*). No existieron diferencias significativas entre los 5 grupos de tratamiento (4 con *levosimendan* + 1 con placebo) con respecto a los puntos primarios del estudio; sin embargo, se observó que el *levosimendan* de manera dosis-dependiente disminuía la presión arterial sistólica y diastólica e incrementaba la frecuencia cardíaca al final de las 6 horas del período de tratamiento (más frecuentemente en el cuarto grupo de tratamiento). La mortalidad y la falla cardíaca intratable fue de 8.8% para el grupo placebo y de 3.95% para el grupo del *levosimendan* ($p = 0.089$), concluyendo que el *levosimendan* es bien tolerado y efectivo en pacientes con falla ventricular secundario a infarto agudo al miocardio. El beneficio continuo en la mortalidad, es por arriba de 180 días, después de 6 horas de infusión. Es evidente, sin embargo, que la reducción en el riesgo atribuible al *levosimendan* fue logrado durante los primeros 14 días del seguimiento. Después de 14 días, las curvas de Kaplan y Meier son paralelas, lo cual indica que no hay un beneficio adicional en la sobrevida después de ese tiempo. En conclusión, el estudio RUSSLAN, revela que la infusión de *levosimendan* durante 6 horas a las dosis de $0.1-0.2 \mu\text{g/kg/min}$, no incrementó significativamente la hipotensión o isquemia, además de que disminuye la incidencia en el agravamiento de la insuficiencia cardíaca y reduce ambas mortalidades tanto a corto como a largo plazo.

Uno de los problemas más frecuentes que se presentan posterior a la cirugía cardíaca tanto en pacientes adultos como pediátricos es el miocardio aturrido, el cual frecuentemente, es causa de gasto cardíaco bajo y requiere de soporte inotrópico.³⁸ Nijhawan y cols,³⁹ reportaron 18 pacientes, los cuales recibieron *levosimendan* en dosis de carga entre 18-36 µg/kg e infusión 0.2-0.3 µg/kg/min respectivamente contra placebo 15 minutos antes de la separación, circulación extracorpórea e infusión por espacio de 6 horas. No existió diferencia en la hemodinámica sistémica y pulmonar o en la oxigenación arterial que se había observado entre los grupos antes de la circulación extracorpórea (CEC). Todos los pacientes fueron separados exitosamente de la CEC en el primer intento. Un incremento significativo ($p < 0.05$) en la frecuencia cardíaca y disminución en las resistencias vasculares sistémicas fueron observadas 15 minutos después de la separación de CEC y mantenidas durante el período de estudio en los pacientes que recibieron placebo. La frecuencia cardíaca fue mayor en pacientes que recibieron dosis altas de *levosimendan* contra los que recibieron placebo inmediatamente después de la CEC. La presión arterial media también fue menor en los pacientes que recibieron dosis bajas de *levosimendan* comparado con los que recibieron placebo. El *levosimendan* incrementó el gasto cardíaco y disminuyó las resistencias vasculares sistémicas (RVS), (4.2 ± 0.4 a 7.9 ± 0.4 L/min y $1,150 \pm 99$ a 512 ± 42 dynas/seg/cm⁵ respectivamente 15 minutos después de CEC). El gasto cardíaco y el volumen latido fueron mayores y las resistencias vasculares sistémicas más bajas en los pacientes que recibieron *levosimendan* contra placebo, la fenilefrina, fue requerida para el tratamiento de la hipotensión en aquellos pacientes que recibieron dosis altas del medicamento; concluyendo que el *levosimendan* mejoraba la función cardíaca después de CEC en humanos. Los resultados, son similares a los reportados por Lilleberg y cols,⁴⁰ indicando, que la dosis de carga seguida por la infusión continua de *levosimendan*, produce incrementos inmediatos y sostenidos en el gasto cardíaco y reducciones en la RVS después de CEC en cirugía cardíaca. El incremento en el gasto cardíaco, puede explicarse a través de acciones combinadas de reducir la postcarga del ventrículo izquierdo y el moderado incremento en el volumen latido, además de que la taquicardia puede ser el resultado de la activación refleja de los barorre-

ceptores mediados a través de la reducción en la postcarga izquierda y no por efecto directo cronotrópico positivo.

Análisis

La insuficiencia cardíaca es una de las vías finales de la enfermedad del miocardio. Aproximadamente 5 millones de estadounidenses tienen insuficiencia cardíaca, con una incidencia de aproximadamente 10 de cada 1,000 personas por arriba de los 65 años. La falla cardíaca es la razón de por lo menos un 20% de las admisiones hospitalarias en ese grupo de edad. En la década pasada, la frecuencia de hospitalización por esta patología se incrementó en un 159%.⁴¹ En 1997, se estimó que el gasto por paciente fue de 5,501 dólares/paciente y otros 1,742 dólares/mes/paciente. La progresión de la insuficiencia cardíaca se encuentra directamente relacionada con anormalidades neurohumorales, remodelación ventricular, progresión de la enfermedad coronaria y/o la presencia de anormalidades valvulares. La remodelación ventricular consiste en hipertrrofia de miocitos y fibrosis intersticial miocárdica. La activación neurohumoral contribuye no sólo a la remodelación, sino también a la pérdida progresiva de miocitos lo cual resulta en apoptosis y necrosis.⁴² Es importante reconocer que los pacientes con insuficiencia cardíaca conforme progrusa la enfermedad, el riesgo de exacerbaciones agudas aumenta; dichos cuadros, se encuentran asociados con deterioro hemodinámico que contribuye de manera progresiva a la disfunción y dilatación ventricular con todo el cortejo sintomático que representa el gasto cardíaco bajo.⁴³ Diversos esfuerzos se han hecho para identificar y tratar los factores que predicen la hospitalización recurrente; los puntos finales de tratamiento evalúan la utilización de diversas drogas e intervenciones como los son: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, β bloqueadores, espironolactona, marcapasos tricamerales, cirugía de revascularización y la utilización de grupos multidisciplinarios, lo cual ha mostrado que reduce sustancialmente la frecuencia de hospitalizaciones, así como la morbi-mortalidad.¹ Los objetivos de manejo de la falla descompensada aguda tanto sistólica como diastólica, incluye aliviar los síntomas de congestión y edema, mejorar el perfil hemodinámico, pero sin causar daño miocárdico, además de preservar la función renal. Para mejorar el perfil

hemodinámico, es necesario el apoyo con inotrópicos endovenosos, recordando que éstos, pueden incrementar el consumo miocárdico de oxígeno e inducir isquemia que puede dañar al miocardio hibernante (viable), en pacientes con enfermedad isquémica, siendo éste el riesgo de la *dobutamina*. Jessup y cols,⁴⁴ definen como estadio D a aquellos pacientes con síntomas refractarios presentes en el reposo a pesar de tratamiento médico máximo, éstos son hospitalizados y requieren de intervenciones especiales como los son el uso de inotrópicos, asistencia ventricular y trasplante. En un esfuerzo por optimizar el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca descompensada y en base al mecanismo no beta adrenérgico, los sensibilizadores del calcio surgen como una alternativa, de tal forma que Nieminen,²² Follath,³⁴ y Slawsky,²³ han demostrado el beneficio del *levosimendan*, en pacientes con falla cardíaca, con resultados hemodinámicos mejores que la *dobutamina* y con un buen rango de seguridad.³⁵ Quizá, uno de los aspectos más pobemente reconocidos del *levosimendan*, es

que debido a su mecanismo de acción en pacientes con tratamiento a base de β bloqueadores, los efectos hemodinámicos del *levosimendan*, no se ven afectados, siendo ésta una ventaja sobre los inotrópicos del tipo de las catecolaminas.³⁴ La experiencia clínica reportada en los últimos cuatro estudios referidos con metodología bien controlada, está basada en más de 1,000 pacientes, aunque se cuente con ciertas limitaciones como es el hecho de aún no tener estudios clínicos a gran escala que confirmen las ventajas a largo plazo de la utilización del *levosimendan*.

Podemos concluir, que debido al mecanismo de acción específico del *levosimendan* a nivel de calcio, es una alternativa real y segura de tratamiento en aquellos pacientes con falla ventricular aguda o crónica que necesiten soporte farmacológico endovenoso; la evidencia hasta el momento puede colocar a este fármaco, según los autores y bajo los criterios del Colegio Americano de Cardiología, con un nivel de recomendación clase IIa nivel de evidencia B.

Referencias

- FOODY JM, FARREL MH, KRUMHOLZ HM: *Beta Blocker therapy in heart failure: scientific review*. JAMA 2002; 287: 883-889.
- OREN RM, PIES CJ, PANTHER LM: *Therapeutic strategies for advanced heart failure*. Cardiovasc Rev Rep 1977; 18: 21-27.
- MC ALISTER FA, TEO KK: *The management of congestive Heart failure*. Postgrad Med J 1977; 73: 194-200.
- PACKER M, CARVER JR, RODEHEFFER RJ: *Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure*. N Engl J Med 1991; 325: 1468-1475.
- HAIKALA H, NISSINEN E, ETEMADZADEH E: *Tropo-nin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation*. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25: 794-801.
- RAYMENT I, HOLDEN HM, WHITTAKER M: *Structure of the actin-myosin complex and implications for muscle contraction*. Science 1993; 261: 58-65.
- WERTMAN K, DRUBIN D: *Actin Constitution: Guaranteeing the right to assemble*. Science 1992; 258: 750-60.
- WANG Z, GERGELY J, TAO T: *Characterization of the Ca-triggered conformational transition in troponin C*. Proc Natl Acad Sci 1992; 89: 11814-11817.
- BALKE CW, EGAN TM, WIER WG: *Processes that remove calcium from the cytoplasm during excitation-contraction coupling in intact rat heart cells*. J Physiol 1994; 474: 447-462.
- KELLEY RA, SMITH TW: *Digoxin in heart failure implications of recent trials*. J Am Coll Cardiol 1993; 22(Suppl A): 107A-112A.
- LEIER CV, UNVERFERTH DV: *Drugs five years later. Dobutamine*. Ann Intern Med 1993; 99: 490-496.
- KONSTAM MA, COWAN SR, WEILAND DS: *Relative contribution of inotropic and vasodilator effects to amrinone-induced hemodynamic improvement in congestive heart failure*. Am J Cardiol 1986; 74: 359-366.
- MACLENNAN DH: *Molecular tools to elucidate problems in excitation-contraction coupling*. Biophys J 1990; 58: 1355-1365.
- FELDMAN MD, COPELES L, GWATHMEY JK: *Deficient production of cyclic AMP: Pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients with end-stage heart failure*. Circulation 1987; 75: 331-339.
- MORGAN JP: *Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction*. N Engl J Med 1991; 325: 625-632.
- MORGAN JP, ARNY RE, ALLEN: *Abnormal intracellular calcium handling, a major cause of systolic and diastolic dysfunction in ventricular myocardium from patients with heart failure*. Circulation 1990; 81(Suppl III): 21S-32S.
- O'CONNOR CM, GATTIS WA, URETSKY BF, KIRWOOD FA, McNULTY SE, GROSSMAN SH. For the

- FRIST Investigators: *Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the FLOT International Randomized Survival Trial (FRIST)*. Am Heart J 1999; 138: 78-86.
18. HAIKALA H, KAIKOLA J, NISSINEN E: *Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan*. J Mol Cell Cardiol 1995; 27: 1859-1866.
 19. HAIKALA H, NISSINEN E, ETEMADZADEH E: *Tropo-nin-C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation*. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25: 794-801.
 20. KAHEINEN P, HAIKALA H: *Increases in diastolic coronary flow by levosimendan and pinacidil are differently mediated thorough opening of the ATP-sensitive potassium channels (Ab) 1253*. J Am Coll Cardiol 1988; 31(Suppl C): 154C.
 21. GRUHN N, NIELSEN-KUDSK JE, THEILGAARD S: *Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties*. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31: 741-749.
 22. NIEMINEN MS, AKKILA J, CLÉBER FX, LEHTONEN LA, MITROVIC V: *Hemodynamic and Neurohumoral Effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1903-1912.
 23. SLAWSKY MT, COLUCCI WS, GOTTLIEB SS, GREENBERG BH, HAEUSLEIM E, HARE J, HUTCHINS S: *Acute Hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure*. Circulation 2000; 102: 2222-2227.
 24. GROSSMAN W: *Diastolic dysfunction and congestive heart failure*. Circulation 1990; 81(Suppl III): III1-III7.
 25. GWADHMEY JK, SLAWSKY MT, AJAR RJ, RIGGS GM, MORGAN JP: *Role of intracellular calcium handling in force-interval relationship of human ventricular myocardium*. J Clin Invest 1990; 85: 1599-1613.
 26. JANSEN LMP, DATZ N, ZEITZ O, HASENFUSS: *Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium*. Eur J Pharmacol 2000; 404: 191-199.
 27. SONDBERG S, LILLEBERG J, NIEEMINEN MS: *Hemodynamic and neurohumoral effects of levosimendan a new calcium sensitizer at rest and during exercise in healthy men*. Am J Cardiol 1995; 15: 1061-1066.
 28. BOWMAN P, HAIKALA H, PAUL RJ: *Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization*. J Pharmacol Exp Ther 1999; 288: 316-325.
 29. YOKOSHIKI H, KATSUBE Y, SUNAGAWA M, SPERELAKIS N: *The novel calcium sensitizer levosi-*
- mendan activates the ATP-sensitive K channel in rat ventricular cells*. J Pharmacol Exp Ther 1997; 283: 375-383.
30. KERSTEN JR, MONTGOMERY MW, PAGEL PS, WARLTIER DC: *Levosimendan a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K channels*. Anesth Analg 2000; 90: 5-11.
 31. JAMALI IN, KERSTEN JR, PAGEL PS: *Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium*. Anesth Analg 1997; 85: 23-29.
 32. SONNTAG S, OPITZ C, WELLNHOFER E: *Effects of the calcium sensitizer levosimendan on stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty*. Eur Heart J 2000; 2: 40 Ab 387.
 33. LILLERBERG, NIEMINEN MS, AKKILA J: *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 1998; 19: 660-668.
 34. FOLLATH F, CLELAND JGF, JUST H, PAPP JG, SCHOLZ H, PEUKURINEN K: *Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial*. Lancet 2002; 360: 196-202.
 35. MOISEYEV VS, PODER P, ANDREJEVS N, RUDA MY, GOLIKOV AP, LAZEBNIK LB, ET AL: *Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer levosimendan in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction*. Eur Heart J 2002; 23: 1422-1432.
 36. DWYER EM, GREENBERG HM, STEIMBERG G: *The multicenter postinfarction research group. Clinical characteristics and natural history of survivors of pulmonary congestion during acute myocardial infarction*. Am J Cardiol 1989; 62: 1423-1428.
 37. KRELL MJ, KLINE EM, BATES ER: *Intermittent, ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure*. Am Heart J 1986; 112: 787-791.
 38. GONZÁLEZ-CHON O: *Complicaciones en la terapia postquirúrgica cardiovascular. Cap 6. Síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio*. México. Editorial Manual Moderno, 2002: 97-107.
 39. NIJHAWAN N, NICOLOSI AC, MONTGOMERY MW, AGGARWAL A, PAGEL PS, WARLTIER DC: *Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: A prospective, randomized placebo-controlled trial*. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 34: 219-228.
 40. LILLEBERG J, NIEMINEN MS, AKKILA J: *Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan on haemodynamics coronary blood flow and myocardial*

- substrate utilization early alter coronary artery bypass grafting.* Eur Heart J 1998; 19: 660-668.
41. 2001 *Heart and stroke statistical update.* Dallas: American Heart Association, 2000.
42. JAIN P, MASSIE BM, GATTIS WA, KLEIN L, GHEORGHIADE M: *Current medical treatment for the exacerbation of chronic heart failure resulting in hospitalization.* Am Heart J 2003; 145: S3-S17.
43. BAING K, MAHON N, MCKENNA W: *The pathophysiology of advanced heart failure.* Am Heart J 1998; 135(Suppl): S216-S230.
44. JESSUP M, BROZENA S: *Heart Failure.* N Engl J Med 2003; 348: 2007-2018.

