

Levosimendán: farmacología, mecanismos de acción y usos actuales. Revisión

Levosimendan: pharmacology, mechanisms of action and current uses. Review

Selene Janette Salgado-Pastor,* Leonel Martínez-Ramírez,** César Alejandro Arce-Salinas***

Palabras clave:

Levosimendán,
inotropismo,
vasodilatación,
cardioprotección,
insuficiencia cardíaca.

Key words:

*Levosimendan,
inotropism,
vasodilation,
cardioprotection,
heart failure.*

RESUMEN

Levosimendán es un fármaco de uso actual en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada; sus múltiples mecanismos de acción son independientes de los receptores β -adrenérgicos. Los mecanismos de acción mejor conocidos en la actualidad son sensibilización de la troponina C que le confiere efecto inotrópico positivo con modificación del acoplamiento ventricular, vasodilatador: a través de su mecanismo en los receptores cito- K^{ATP} con una disminución en la postcarga ventricular que influye en el acoplamiento ventrículo-arterial y mecanismo cardioprotector a través de los canales mito-K. El uso en ciclos repetitivos para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con deterioro en su clase funcional plantea una probable solución temporal en pacientes en espera de tratamiento definitivo. Su uso en pacientes críticamente enfermos aún es controversial.

ABSTRACT

Levosimendan is a drug currently used in patients with decompensated heart failure. It exerts its effects independently of the β -adrenergic receptors. Levosimendan is a calcium sensitizer and exerts its inotropic effect—mainly—via binding to Ca^{++} saturated troponin C, influencing ventricle coupling; it causes vasodilation through its effect on K^+ channels (cyto- K^{ATP}) with a decrease in ventricular afterload influencing ventricle-arterial coupling and cardioprotective mechanism through its effect on mito- K^{ATP} . Use in repetitive cycles for patients with decompensated chronic heart failure poses a likely temporary solution for patients waiting for definitive treatment. Levosimendan in critically ill patients is still controversial.

INTRODUCCIÓN

El levosimendán es un fármaco enantiómero activo del simendán, derivado de la dinitrilo-piridazinona, que se emplea en el manejo de la insuficiencia cardíaca aguda y la insuficiencia cardíaca descompensada. Su mecanismo de acción es complejo y depende de la acción misma del levosimendán, de su metabolito activo OR-1896 y de la interacción multimolecular en el sistema cardiovascular, por lo que en el escenario clínico, dichas acciones representan ventajas y desventajas en su uso.

Es un fármaco inotrópico positivo, sensibiliza la troponina C en su afinidad por calcio en el mecanismo de contracción-relajación,¹ es vasodilatador por su acción en la apertura de los canales de K^{ATP} dependientes en la membrana

celular de las células del músculo liso vascular (cito- K^{ATP})² y muestra efecto cardioprotector en la isquemia y en el daño miocárdico por isquemia-reperusión debido a que participa en la apertura de los canales de K^{ATP} dependientes en la membrana mitocondrial (mito- K^{ATP}).³ Además de estos tres mecanismos, continúan surgiendo reportes de mecanismos de acción adicionales o pleiotrópicos. En el contexto del infarto agudo del miocardio previene el desarrollo de arritmias,⁴ mejora la función contráctil, disminuye el tamaño del infarto, tanto *in vivo*⁵ como en corazones aislados.^{6,7}

También se ha descrito el efecto de levosimendán como potente inhibidor de fosfodiesterasa III y IV, con mayor selectividad a la fosfodiesterasa III,^{8,9} predominantemente en el miocardio, con el subsecuente incremento de

* Médico adjunto del Servicio de Urgencias, UMAE S XXI, México, D.F.

** Médico adjunto, Unidad de Cuidados Coronarios, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Pemex.

*** Jefe de Medicina Interna, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Pemex.

los niveles de AMPc; sin embargo, la relación dosis/respuesta mediante este mecanismo no está bien establecida.¹⁰

El levosimendán se une a proteínas plasmáticas en un 98%, tiene una vida media corta de 1-1.5 h y aproximadamente el 5% de la droga se convierte en el metabolito activo OR-1896 a nivel hepático; este metabolito es activo, se une a proteínas plasmáticas en un 40% y su vida media es de 75-80 h; el efecto farmacológico persiste por 7-9 días después de suspenderse la infusión.¹¹ La farmacocinética de levosimendán y OR-1896 no sufren alteraciones en pacientes con insuficiencia renal severa o con insuficiencia hepática moderada, sólo la eliminación de su metabolito OR-1896 se encuentra prolongada sin que se hayan observado repercusiones farmacológicas o hemodinámicas.¹²

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los tres mecanismos de acción más importantes de levosimendán son: (*Cuadro I*).

Inotropismo

Este mecanismo de acción produce incremento de la contractilidad sin aumentar la demanda de oxígeno, la carga de calcio intracelular o aumento del AMPc, que son desventajas observadas de los inotrópicos β estimulantes,¹³ lo que implica que carece del efecto deletéreo por estimulación simpática de los otros tipos de inotrópicos.¹⁴

El efecto inotrópico se lleva a cabo por un mecanismo facilitador de la interacción entre troponina I y troponina C mediante la hidrólisis de ATP a ADP. La troponina C posee cuatro sitios de unión al Ca^{2+} , 2 en la porción N-terminal y 2

en la porción C-terminal, la porción N-terminal es la involucrada en el acortamiento de la fibra.¹⁵ El levosimendán se une a la troponina C en la porción hidrófoba de la porción N-terminal, lo que provoca que la región flexible se convierta en porción rígida disminuyendo las regiones dominantes libres. La estabilización conformacional de la troponina C por el levosimendán inhibe a la troponina I; este mecanismo acelera y desacelera los puentes cruzados actina-miosina.¹⁶ El levosimendán también produce puentes cruzados más débiles durante la diástole, cuando el calcio intracelular es bajo, lo que produce una mejoría en la relajación.¹⁷ El metabolito activo OR-1896 tiene los mismos efectos pero la interacción con la troponina C no se ha demostrado.¹⁸ En la práctica clínica actual se ha demostrado que el levosimendán posee efecto inotrópico positivo, mejora la velocidad de llenado ventricular rápido sin afectar la fase de relajación isovolumétrica.¹⁹

Vasodilatación

El levosimendán y su metabolito activo, OR-1896, poseen efectos vasodilatadores en el sistema arterial y venoso a través de la apertura de los canales cito- $\text{K}^{[\text{ATP}]}$ de la membrana celular de las células del músculo liso, lo que conduce a hiperpolarización celular y vasodilatación.^{20,21} Se han demostrado mecanismos de vasodilatación independientes de la apertura de los cito- $\text{K}^{[\text{ATP}]}$ a través de la apertura de otros tipos de canales de K^{+} ; esto se confirma cuando al administrar glibenclamida, que bloquea los cito- $\text{K}^{[\text{ATP}]}$, el efecto vasodilatador se mantiene. Se ha sugerido también una acción sobre la apertura de los canales de Ca^{2+} como un mecanismo adicional para disminuir la precarga.

Cuadro I. Mecanismos de acción principales del levosimendán.

Nivel de acción	Inotrópico positivo	Vasodilatación	Cardioprotección
Nivel celular	Miocito	Células del músculo liso	Miocito
Nivel subcelular	Miofilamentos	Sarcolema	Mitocondria
Mecanismo molecular	Troponina C saturado por calcio	Canales de K^{+} -ATP dependientes	Canales de K^{+} -ATP dependientes
Mecanismo molecular	Sensibilización del calcio	Hiperpolarización	Protección de la mitocondria en isquemia-reperusión

La vasodilatación que ejerce sobre el lecho vascular pulmonar disminuye la postcarga del ventrículo derecho, mejora el acoplamiento ventrículo-arteria pulmonar;^{22,23} a nivel coronario, incrementa el flujo coronario al mejorar la función endotelial mediante el aumento de la producción de óxido nítrico luego de la fosforilación de las cinasas Akt, ERK y p38-MAPK, asociado a la apertura de los mito-K^[ATP] y la producción de AMPc.²⁴

Cardioprotección

La evidencia del efecto cardioprotector de levosimendán proviene de modelos experimentales cardíacos y se lleva a cabo por mecanismos indirectos y directos. Indirectos como la mejoría de la perfusión coronaria por vasodilatación coronaria, disminución de la postcarga y precarga; directos por la apertura de los canales mito-K^[ATP], uno de los principales mediadores en las vías de protección celular.²⁵ Los mecanismos de protección del miocito en la isquemia y en el fenómeno isquemia-reperusión fueron descritos recientemente;²⁶ no existe información actual sobre las vías de señalización, por lo que sólo se plantea un modelo experimental.²⁷

La protección contra el estrés oxidativo e isquemia-reperusión se lleva a cabo a través de la inhibición del intercambio Na⁺/H⁺. La inhibición del intercambiador Na⁺/H⁺ tipo 1 (NHE-1) antes de la isquemia reduce el tamaño del infarto, reduce el aturdimiento miocárdico y disminuye la incidencia de arritmias. La interacción entre NHE-1 y los canales K^[ATP] no es clara, pero la apertura de los mito-K^[ATP] por inhibición del intercambiador NHE-1 contribuye a la cardioprotección. Adicionalmente, el ingreso de K⁺ a la mitocondria disminuye la sobrecarga de Ca²⁺, mantiene la estabilidad del potencial transmembrana mitocondrial y preserva los fosfatos de alta energía.²⁸ Estudios *in vitro* han demostrado el efecto cardioprotector asociado a propiedades anti-apoptóticas y pro-autofágicas,²⁹ mecanismos biológicos que previenen las consecuencias citotóxicas y hemodinámicas en la insuficiencia cardíaca aguda y descompensada.³⁰

El pretratamiento con levosimendán produce su efecto protector al incrementar la fosforilación de 3 cinasas principales: PI3K/Akt, p38-MAPK

(mitogen activated protein kinase) y las cinasas reguladoras de señales extracelulares 1/2, ERK 1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1/2). La fosforilación de estas cinasas se lleva a cabo por diferentes vías cinéticas y es dependiente de la apertura de mito-K^[ATP], de la producción de los radicales libres de oxígeno, de la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF/Src) y de la vía del cAMP/PKA. Además, la cinasa p38-MAPK se activa cuando se administra un inhibidor de fosfodiesterasa o un activador selectivo de PKA. Los mito-K^[ATP] ejercen su actividad cardioprotectora al acortar la duración del potencial de acción transmembrana y al prevenir la sobrecarga de calcio;³¹ además, la apertura de estos canales produce un incremento del potasio y de radicales libres de oxígeno vía la cadena de transporte de electrones mitocondriales.³²

El incremento de la viabilidad celular durante la isquemia e isquemia/reperusión es dosis dependiente. Este fenómeno de protección queda de manifiesto en estudios experimentales, al inhibir las cinasas mencionadas y bloquear los canales mito-K^[ATP] (PTP: poros de permeabilidad transitorios), mientras que al administrar 5-hidroxidecaonato, el fenómeno protector de levosimendán queda abolido,³³ así como la fosforilación de ERK 1/2 y PI3/AKT se reduce en presencia de los inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico EGF/Src. Por otra parte, la inhibición de la Protein Kinasa A (PKA) reduce la fosforilación de p-38-MAPK.³⁴ Estos resultados sugieren que el levosimendán regula las vías naturales de supervivencia celular.

OTROS EFECTOS DE LEVOSIMENDÁN

Inhibición de la fosfodiesterasa-III

El levosimendán y su metabolito activo OR-1896 son inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa III (la más abundante en el corazón humano). Sin embargo, este mecanismo inotrópico AMPc-Ca²⁺ dependiente no se ha demostrado con las dosis recomendadas.

Efectos hemodinámicos

La administración de levosimendán mejora los parámetros de función sistólica y diastólica;

su uso durante 24 horas demostró mejoría en los índices de función diastólica del ventrículo izquierdo comparado con dobutamina o placebo. Las velocidades en diástole del anillo tricuspídeo por doppler tisular (pico sistólico (Sa), pico temprano (Ea) y pico tardío (Aa), así como la relación Ea/Aa) mostraron mejoría asociada con la disminución de la presión sistólica de la arteria pulmonar. La disfunción del ventrículo derecho es un predictor pronóstico independiente de mortalidad en la insuficiencia cardíaca; el levosimendán ha demostrado mejoría relacionada con la disminución de los diámetros del ventrículo izquierdo y los parámetros hemodinámicos.

Efectos sobre el sistema nervioso autónomo

Levosimendán ha demostrado menor potencial arritmogénico al compararlo con la dobutamina debido a su mecanismo de acción independiente de los β -receptores. La liberación de catecolaminas por levosimendán se ha demostrado sólo con dosis altas. Al comparar los efectos de levosimendán y milrinona en estudios preclínicos, se observó que el uso del primero reduce las arritmias inducidas por isquemia y reperfusión, lo que se asocia con mejora del índice de supervivencia. Sin embargo, este hallazgo puede ser controversial al analizar estudios recientes que demuestran un perfil de riesgo arritmogénico similar al comparado con dobutamina.³⁵

Efectos sobre biomarcadores y citocinas

Los niveles elevados de BNP se asocian con mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada; la mejoría en la supervivencia a corto y largo plazo asociada con la administración de levosimendán se ha correlacionado con la disminución de los niveles de BNP;³⁶ el levosimendán disminuye la concentración de BNP un 28% al administrarse por 24 horas; este mecanismo no mejora con la administración por 48 horas, en donde se observa una reducción sólo del 22%, por lo que se plantea la medición de BNP como un marcador de respuesta a levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.³⁷

La insuficiencia cardíaca aguda se caracteriza por elevación de citocinas proinflamatorias

(IL-6, TNF α) involucradas en la disfunción miocárdica, apoptosis y remodelación ventricular;³⁸ el levosimendán reduce los niveles circulantes de IL-6 y TNF α , lo que a su vez disminuye la disfunción neurohumoral, los mecanismos involucrados son el inotropismo, la vasodilatación y la disminución de la síntesis extracardíaca de citocinas vía factor de transcripción NF- κ B;³⁹ también disminuye los mediadores solubles de la apoptosis Fas y ligando de Fas, que a su vez se relaciona con los efectos favorables hemodinámicos y neurohumorales de levosimendán;⁴⁰ de la misma forma, se ha encontrado que regula los mediadores del estrés oxidativo y nitrosativo que contribuyen al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Las moléculas de adhesión celular solubles (ICAM-1, VCAM-1) producen daño endotelial y la administración de levosimendán se ha visto que bloquea ambas moléculas, por lo que mejora la función endotelial;⁴¹ finalmente, continúan en investigación sus funciones antiproliferativa y antiinflamatoria y su aplicación en la hipertensión arterial pulmonar.⁴²

En estudios preclínicos se han mostrado mecanismos de protección extra-cardíacos, principalmente asociados con la mejoría del gasto cardíaco y de la presión de perfusión regional⁴³ y efectos de neuroprotección dosis dependiente. Sus efectos a nivel cerebral, renal y de la mucosa gástrica requieren de estudios de investigación futuros.⁴⁴

FARMACOCINÉTICA

La presentación de levosimendán en la práctica clínica es intravenosa; la presentación oral aún se encuentra en fase de investigación con aparentes buenos resultados hemodinámicos y ecocardiográficos a 180 días.⁴⁵ Se metaboliza en su totalidad en el hígado; se encuentran trazas en orina y en heces; 5% sufre reducción bacteriana a nivel intestinal a su metabolito OR-1855; a nivel hepático se metaboliza por acetilación al metabolito activo 1896. La unión a proteínas es para el levosimendán del 98%, de OR-1855 del 39% y del metabolito OR-1896 del 42%.⁴⁶ La acetilación está determinada genéticamente; sin embargo, no existen diferencias hemodinámicas entre acetiladores lentos y rápidos.⁴⁷ La vida media de levosimendán es

de 1-1.5 h, del metabolito OR-1896 de 75-80 h, lo que permite que su efecto cardiovascular persista por 7-9 días después de suspender la infusión.⁴⁸

En insuficiencia renal y hepática la farmacocinética no sufre cambios, sólo se prolonga su eliminación, por lo que no existe contraindicación para su uso en estas condiciones clínicas ni se requiere del ajuste de la dosis. Los efectos secundarios más importantes son cefalea (8.7%), hipotensión (6.5%) e hipocalcemia leve (5%). Actualmente se recomienda no utilizar en menores de 18 años, pero su posible uso en pediatría continúa en investigación.⁴⁹

ESTUDIOS CLÍNICOS DE LEVOSIMENDÁN

Se dispone de 4 estudios clínicos que analizan el efecto clínico de levosimendán, 2 a favor, LIDO y RUSSLAN y 2 en contra, REVIVE y SURVIVE. El estudio «*levosimendan infusion versus dobutamine*» (LIDO), comparó los efectos a corto plazo de la infusión por 24 horas de levosimendán versus dobutamina; se trató de un estudio doble ciego que comparó 203 pacientes con presión sistólica mayor de 85 mmHg, el punto final primario fue la mejoría hemodinámica que se definió como un incremento de > 30% del gasto cardíaco (GC) y una disminución > 25% de la presión capilar pulmonar (PCP); en este estudio, levosimendán fue superior a dobutamina al reducir la PCP y la mortalidad a seis meses; mostró además que se presenta incremento del GC y volumen sistólico (VS) y que la reducción de la PCP, presión arterial media y resistencias vasculares sistémicas es dosis dependiente; la mortalidad a 180 días fue de 26% para el grupo que recibió levosimendán y 38% para el que recibió dobutamina ($p = 0.0029$).⁵⁰

El estudio RUSSLAN (*Randomized study on Safety and effectiveness of Levosimendan in patients with LV failure due to an Acute myocardial infarct*) analizó la seguridad y eficacia de la infusión por 6 h de levosimendán comparada con placebo, en pacientes con infarto agudo del miocardio con disfunción ventricular. Se demostró que la infusión por 6 horas de 0.1- 0.2 µg/kg/min de levosimendán es segura y reduce la incidencia de progresión de la insuficiencia cardíaca aguda y puede reducir la mortalidad a

corto plazo con la infusión por 6 h (2.0% en los pacientes del grupo levosimendán versus 5.9% de los de placebo; $p = 0.033$) y la mortalidad a largo plazo con la administración por 24 horas (4.0% versus 8.8% placebo [$p = 0.044$]). No hubo diferencia en la incidencia de isquemia e hipotensión en ambos grupos ($p = 0.319$); a 14 días, la mortalidad fue menor en el grupo con levosimendán (11.7% versus 19.6%; $p = 0.031$) y este efecto benéfico mostró una tendencia a mantenerse por 180 días (22.6% versus 31.4%; $p = 0.053$).⁵¹

El estudio REVIVE (*Randomized multicenter Evaluation of Intravenous levosimendán Efficacy*) fue diseñado para comparar la eficacia de levosimendán adicional a la terapia estándar, o placebo adicional a la terapia estándar, en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada. El estudio REVIVE-I fue un estudio piloto para desarrollar una medida de eficacia del péptido natriurético en 100 pacientes, mientras que REVIVE-II comparó una dosis de 12 µg en bolo seguida de infusión por 24 horas de 0.2 µg/kg/min de levosimendán o placebo en 600 pacientes. El punto final primario fue la combinación de resultados que incluyeron respuesta de los síntomas de acuerdo a la evaluación del paciente, disminución del BNP y el total de días de estancia hospitalaria. El levosimendán reportó superioridad en el punto primario analizado al ser comparado con placebo, aunque con una mayor incidencia de efectos secundarios: hipotensión (49.2% versus 35.5%), cefalea (29.4% versus 14.6%), taquicardia ventricular (24.1% versus 16.9%), extrasístoles ventriculares (7.4% versus 0.2%), fibrilación auricular (8.4% versus 0.2%) y una tendencia a una mayor mortalidad con levosimendán (15.1% vs 11.6%). No se encontraron diferencias en la supervivencia a 31 o 90 días; sin embargo, este estudio originalmente no fue diseñado para evaluar mortalidad, por lo que es difícil analizar los resultados.⁶⁰ A siete años de su publicación, los autores reportan que de los 600 pacientes del REVIVE-II, quienes recibieron levosimendán tuvieron mejoría de los síntomas a 6 y 24 h y a los 5 días, mientras que un menor número de pacientes de este grupo presentaron empeoramiento del estado clínico ($p = 0.015$); estas diferencias fueron aparentes a pesar de que los pacientes en el grupo placebo tuvieron

mayor tratamiento adicional intensivo; no obstante, el grupo de levosimendán se asoció con una mayor frecuencia de hipotensión, arritmias cardíacas durante la infusión y mayor riesgo de muerte ($p = 0.29$).^{52,53}

El SURVIVE («*Survival of Patients with acute heart failure in need of Intravenous Inotropic support*») comparó los efectos de la dobutamina y el levosimendán, fue el primer estudio prospectivo, doble ciego, al azar. El punto final primario fue la mortalidad a 180 días; incluyó 1,327 pacientes con FEVI < 30% y sin respuesta a terapia estándar inicial con diuréticos y vasodilatadores. No mostró diferencia significativa entre ambos grupos al analizar la disnea o los síntomas de insuficiencia cardíaca en forma global, tampoco en todas las causas de mortalidad, muerte cardiovascular o días de estancia hospitalaria a 180 días; en ambos grupos la mortalidad fue mayor en los pacientes que tuvieron bajos niveles de presión arterial. Los puntos finales secundarios analizados demostraron una mayor disminución de los niveles de BNP en pacientes incluidos en el grupo de levosimendán.⁵⁴

Los resultados de estos estudios en relación con la mortalidad en la insuficiencia cardíaca crónica descompensada han sido controversiales; los estudios LIDO y RUSSLAN demostraron beneficio de levosimendán, mientras que REVIVE y SURVIVE no demostraron resultados estadísticamente significativos o fueron neutrales. Las posibles explicaciones para esta controversia son la heterogeneidad de la población estudiada o bien el fenómeno de desconexión entre estudios fase II y fase III.

En el metaanálisis de Landoni y cols.⁵⁵ se analizaron 3,350 pacientes, con diferentes indicaciones de levosimendán: insuficiencia cardíaca descompensada, cirugía cardíaca, cardiología intervencionista, cirugía vascular y sepsis. La dosis en bolo varió de 3-36 $\mu\text{g/kg}$ y la de infusión de 0.05-0.6 $\mu\text{g/kg/min}$; el uso de levosimendán se asoció con una reducción significativa de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos (17.6% versus 22.4%; $p = 0.001$), así como en el subgrupo con infarto agudo del miocardio demostró una reducción de la mortalidad (0.6% versus 3.9%; $p = 0.007$). No se demostró diferencia en este parámetro en los pacientes que presentaron

lesión renal aguda (3.8% versus 6%; $p = 0.17$). Se confirmó la mayor posibilidad de hipotensión con levosimendán (11.1% versus 9.7%; $p = 0.02$) y una disminución significativa de los niveles de BNP ($p = 0.005$). Los autores del metaanálisis concluyen que el uso de inotrópicos que actúan a través del sistema adrenérgico, en el contexto de la insuficiencia cardíaca aguda, podría mejorar los parámetros hemodinámicos a expensas de un incremento en la mortalidad y eventos cardiovasculares comparándolos con placebo, siendo levosimendán el primer agente inotrópico que tiene impacto en la supervivencia de los pacientes y no sólo en los parámetros hemodinámicos y en la sintomatología; no existe evidencia que apoye el uso de dopamina, dobutamina milrinona en la insuficiencia cardíaca aguda, descompensada o crónica, a pesar de que su uso es común para la mejoría de los síntomas y mejoría de la uresis;⁵⁶ adicionalmente, los datos existentes demuestran que estos agentes inducen hipotensión, arritmias y daño miocárdico, además de que su uso se relaciona con incremento en la mortalidad a corto plazo, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica.⁵⁷

LEVOSIMENDÁN EN PACIENTES CON CIRUGÍA CARDIACA

El metaanálisis de Maharaj y Metaxa demostró reducción de la mortalidad en el grupo de pacientes con revascularización quirúrgica o por angioplastia que requirieron de apoyo inotrópico con levosimendán al compararlo con grupo control (placebo, dobutamina, milrinona, enoximone) ($p = 0.005$). Al analizar los subgrupos se demostró un mayor impacto en la mortalidad de la revascularización electiva (quirúrgica o por angioplastia) en comparación con la revascularización urgente (angioplastia), menor estancia hospitalaria con levosimendán, menor incidencia de fibrilación auricular y menores niveles de troponina I.⁵⁸ En cirugía cardíaca, levosimendán disminuye el pico de liberación de troponina, el tiempo de hospitalización⁵⁹ y además sugiere una mejoría en la supervivencia (4.7% versus 12.7% control; $p = 0.003$).⁶⁰

Un estudio controlado en pacientes con cirugía cardíaca electiva con FEVI < 30% com-

paró milrinona 0.5 microgramos/kg/min versus levosimendán 0.1 microgramos/kg/min ambos iniciados el despinzar la aorta y con infusión previa de dobutamina a 5 microgramos/kg/min. El grupo con levosimendán requirió menores dosis de norepinefrina; fue posible el retiro más temprano de dobutamina; el tiempo de ventilación mecánica fue más corto y no hubo diferencia en ambos grupos en los efectos secundarios como hipotensión o arritmias. La mortalidad no mostró diferencia estadísticamente significativa.⁶¹

LEVOSIMENDÁN EN SEPSIS

Evidencia actual sugiere que la disfunción miocárdica asociada a sepsis se debe a hibernación del miocardio como mecanismo de adaptación aguda para mantener la viabilidad del miocardio y su potencial recuperación, se caracteriza por disminución de la fracción de eyección (FE) e incremento en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo,^{62,63} muy similar a lo observado en el mecanismo por cardiopatía isquémica.⁶⁴ La dobutamina continúa siendo el fármaco de primera elección en pacientes con bajo gasto persistente a pesar de presiones de llenado del ventrículo izquierdo adecuado;⁶⁵ sin embargo, la sepsis induce disminución de los receptores β 1-adrenérgicos con la consecuente menor respuesta hemodinámica observada;⁶⁶ además de producir incremento del gasto cardíaco, se ha demostrado la presencia de daño del miocito,⁶⁷ esto ha planteado una posible ventaja del uso de los inotrópicos que no actúan a través de los receptores β -adrenérgicos como levosimendán. En un estudio prospectivo de pacientes con choque séptico y disfunción del ventrículo izquierdo (FEVI <45%) que persistió por más de 48 horas a pesar del tratamiento convencional, se comparó levosimendán y dobutamina; ambos brazos recibieron norepinefrina para mantener un presión arterial media entre 70-80 mmHg y vigilancia de un adecuado volumen a través del cateterismo derecho; la administración de levosimendán demostró efectos benéficos en la función cardiovascular (reducción en el volumen telediastólico, incremento del índice sistólico, índice cardíaco, aporte de oxígeno indexado, consumo de oxígeno indexado

e índice del trabajo sistólico del ventrículo izquierdo) y perfusión regional (incremento del flujo de la mucosa gástrica, depuración de creatinina, disminución de lactato sérico y gasto urinario).⁶⁸ Su uso en sepsis, choque séptico y choque séptico refractario requiere de estudios prospectivos que analicen su impacto en la mortalidad y los mecanismos responsables independientes de la mejoría de la función ventricular.

LEVOSIMENDÁN VERSUS DOBUTAMINA EN PACIENTES CRÍTICOS

Xuang y cols. realizaron un meta-análisis de levosimendán versus dobutamina en el grupo de pacientes críticamente enfermos; levosimendán demostró una reducción significativa de la mortalidad en comparación con dobutamina a 30 días de seguimiento ($p = 0.002$); a 90 y 180 días no se demostró reducción de la mortalidad, sólo una leve tendencia en favor de levosimendán. El análisis de subgrupos confirmó reducción de la mortalidad en cirugía cardíaca ($p = 0.009$); sin embargo, estas ventajas no se observaron en el escenario de los pacientes cardiopatas sin cirugía, excepto isquémicos ($p = 0.11$) ni en la mortalidad por sepsis.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica demostraron una reducción en la mortalidad con levosimendán; este impacto es mayor en los pacientes con terapia concomitante con β -bloqueadores. La reducción en la mortalidad fue más evidente en pacientes que recibieron bolo asociado a infusión de levosimendán, en comparación con los pacientes que sólo recibieron infusión.⁶⁹

LEVOSIMENDÁN EN CHOQUE CARDIOGÉNICO

Levosimendán fue comparado con enoximone, un inhibidor de fosfodiesterasa, en un estudio controlado con 32 pacientes en choque cardiogénico persistente a pesar de terapia de reperfusión exitosa, inotrópicos, líquidos y balón de contrapulsación. Los pacientes en el grupo con levosimendán recibieron dosis de carga de 12 microgramos/kg e infusión de 0.2 microgramos/kg/min durante 23 horas; el grupo con enoximone recibió bolo de 0.5 mi-

crogramos/kg en 30 minutos e infusión de 2-10 microgramos/kg/min titulado de acuerdo con la respuesta hemodinámica durante un promedio de cinco días. Los parámetros hemodinámicos no mostraron diferencias estadísticamente significativas. La supervivencia fue mejor en el grupo con levosimendán (69% versus 37% $p = 0.023$).⁷¹

LEVOSIMENDÁN EN INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

Se ha observado que levosimendán posee efectos sinérgicos al administrarse conjuntamente con dobutamina; un estudio prospectivo evaluó la combinación de levosimendán + dobutamina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en clase IV; los pacientes incluidos tenían una infusión previa de 24 horas de dobutamina a 10 gamas y furosemide a 10 mg/horas; se les adicionó levosimendán con bolo de impregnación a 6 microgramos/10 min seguido de infusión a 0.2 microgramos/kg/min por 24 horas, este estudio concluye que la combinación es más efectiva que la terapia individual con dobutamina sin efectos secundarios adicionales.⁷⁰

Comín-Colet en el estudio LION-HEART⁷² demostró la seguridad y la tolerabilidad de la infusión en periodos cortos de levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en fase avanzada, que es el grupo con menores expectativas terapéuticas. Los pacientes del brazo terapéutico recibieron seis ciclos de levosimendán a 0.2 microgramos/kg/hora por seis horas; el punto final primario analizado fue la reducción de NT-pro-BNP después de 12 semanas a favor del grupo que recibió levosimendán. Más interesante aún fue el análisis de los puntos finales secundarios donde se observó reducción significativa a favor del grupo con levosimendán (hospitalización y la combinación de muerte/hospitalización). El grupo con levosimendán también observó mejoría en la calidad de vida, valorada en la escala visual análoga EQ-5D.

ESTADO ACTUAL DE LAS INDICACIONES DE LEVOSIMENDÁN

Los estudios clínicos actuales han planteado controversias e inconsistencias respecto al

uso de levosimendán; por esta razón no está aprobado en los EUA; su uso está aprobado en 12 países de Europa, Asia, América del Sur, Australia y México.

El levosimendán está indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca con un gasto cardíaco reducido sintomático secundario a una disfunción sistólica sin hipotensión grave. Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B.

La Sociedad Europea de Cardiología lo recomienda como clase I para el choque cardiogénico y clase IIa nivel de evidencia C en pacientes con hipotensión, hipoperfusión o choque para revertir la hipoperfusión por β -bloqueadores, recomendando vigilar un electrocardiograma por la posibilidad de isquemia o arritmias.⁷³

La dosis para obtener efecto hemodinámico satisfactorio es una dosis en bolo de 3-12 μ g/kg/10 minutos seguido de infusión continua de 0.1-0.2 μ g/kg/min por 24 h. Si la presión sistólica es menor de 100 mmHg y la precarga es adecuada o se ha demostrado mediante un perfil hemodinámico que la hipotensión se debe a vasodilatación y no por volumen sistólico disminuido se debe obviar la dosis de carga.

CONCLUSIONES

El uso de levosimendán es costo-efectivo, comparado con tratamiento estándar para los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. Se recomienda como tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o descompensada con falta de respuesta o contraindicación a dobutamina. El uso de levosimendán asociado a dobutamina es seguro.

Los resultados contradictorios respecto al impacto en la mortalidad podrían ser aclarados en estudios prospectivos en un futuro, siempre y cuando exista un análisis de los subgrupos de los pacientes, esto con la finalidad de establecer el subgrupo que tiene mayor beneficio en los puntos finales primarios y secundarios analizados. Estos estudios deberían incluir el papel del ecocardiograma y las nuevas técnicas y parámetros en la evaluación del paciente críticamente enfermo.

Los resultados de los estudios actualmente disponibles plantean la posibilidad del efecto benéfico de levosimendán en pacientes con

integridad celular (disfunción ventricular en sepsis, insuficiencia cardíaca por cardiopatía isquémica en pacientes con revascularización) y su poco o nulo efecto en pacientes con daño celular (necrosis o fibrosis establecida).

El papel de levosimendán en la insuficiencia cardíaca crónica y su impacto en la clase funcional, hospitalizaciones, reducción del uso de dispositivos de asistencia ventricular y muerte deberán definirse en estudios prospectivos con grandes grupos de pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES

Declaramos ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Edes I, Kiss E, Kitada Y, Powers FM, Papp JG, Kranias EG et al. Effects of levosimendan, a cardiotonic agent targeted to troponin c, on cardiac function and on phosphorylation and Ca^{2+} sensitivity of cardiac myofibrils and sarcoplasmic reticulum in Guinea pig heart. *Circulation Research*. 1995; 77: 107-113.
- Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca^{2+} sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K^{+} channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol*. 1997; 333: 249-259.
- Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Levosimendan is a mitochondrial K-ATP channel opener. *European J Pharmacol*. 2001; 428: 311-314.
- Leprán I, Papp JG. Effect of long-term oral pretreatment with levosimendan on cardiac arrhythmias during coronary artery occlusion in conscious rats. *Eur J Pharmacol*. 2003; 464: 171-176.
- Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K (ATP) channels. *Anesth Analg*. 2000; 90: 5-11.
- Leprán I, Pollesello P, Vajda S, Varró A, Papp JG. Preconditioning effects of levosimendan in a rabbit cardiac ischemia-reperfusion model. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006; 48: 148-152.
- Rump AF, Acar D, Rösen R, Klaus W. Functional and antiischemic effects of the phosphodiesterase inhibitor levosimendan in isolated rabbit hearts. *Pharmacol Toxicol*. 1994; 74: 244-248.
- Raasmaja A, Tal A, Nissinen E, Linden IB, Pohto P. Biochemical mechanisms of the novel cardiotonic agent OR-1259. *J Mol Cell Cardiol*. 1991; 23 (Suppl V), S129.
- Szilágyi S, Pollesello P, Levijoki J, Kaheinen P, Haikala H, Edes I et al. The effects of levosimendan and OR-1896 on isolated hearts, myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the Guinea pig. *Eur J Pharmacol*. 2004; 486: 67-74.
- Boknik P, Neumann J, Kaspereit G, Schmitz W, Scholz H, Vahlensieck U et al. Mechanisms of the contractile effects of levosimendan in the mammalian heart. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 280: 277-283.
- Kivikko M, Anttila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002; 40: 465-471.
- Puttonen J, Kantele S, Ruck A et al. Pharmacokinetics of intravenous levosimendan and its metabolites in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 445-454.
- Kass DA, Solaro RJ. Mechanisms and use of calcium-sensitizing agents in the failing heart. *Circulation*. 2006; 113: 305-315.
- Despas F, Trouillet C, Franchitto N, Labrunee M, Galinier M, Senard JM et al. Levosimendan improves hemodynamics functions without sympathetic activation in severe heart failure patients: Direct evidence from sympathetic neural recording. *Acute Cardiac Care*. 2010; 12: 25-30.
- Antoniades C, Tousoulis D, Koumallos N, Marinou K, Stefanadis C. Levosimendan: beyond its simple inotropic effect in heart failure. *Pharmacol Ther*. 2007; 114: 184-197.
- Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB et al. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *J Biol Chem*. 2001; 276: 9337-9343.
- Givertz MM, Andreou C, Conrad CH, Colucci WS. Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships. *Circulation*. 2007; 115: 1218-1224.
- Robertson IM, Sun YB, Li MX, Sykes BD. A structural and functional perspective into the mechanism of Ca^{2+} sensitizers that target the cardiac troponin complex. *J Mol Cell Cardiol*. 2010; 49: 1031-1041.
- Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Left ventricular mechanical consequences of dihydropyridine calcium channel modulation in conscious and anesthetized chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*. 1994; 81: 190-208.
- Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S, Bang L, Olesen SP, Aldershvile J. Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 31: 741-749.
- Erdei N, Papp Z, Pollesello P, Edes I, Bagi Z. The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K(ATP) and BK(Ca) channels in rat isolated arterioles. *Br J Pharmacol*. 2006; 148: 696-702.
- De Witt BJ, Ibrahim IN, Bayer E, Fields AM, Richards TA, Banister RE, Kaye AD. An analysis of responses to levosimendan in the pulmonary vascular bed of the cat. *Anesth Analg*. 2002; 94: 1427-1433.
- Leather HA, Ver Eycken K, Segers P, Herijgers P, Vandermeersch E, Wouters PF. Effects of levosimendan on right ventricular function and ventriculovascular coupling in open chest pigs. *Crit Care Med*. 2003; 31: 2339-2343.
- Grossini E, Molinari C, Caimmi PP, Uberti F, Vacca G. Levosimendan induces NO production through p38 MAPK, ERK and Akt in porcine coronary endothelial cells: role for mitochondrial K(ATP) channel. *Br J Pharmacol*. 2009; 156: 250-261.

25. Eisen A, Fisman EZ, Rubenfire M et al. Ischemic preconditioning: nearly two decades of research. A comprehensive review. *Atherosclerosis*. 2004; 172: 201-210.
26. Markou T, Makridou Z, Galatou E, Lazou A. Multiple signaling pathways underlie the protective effect of levosimendan in cardiac myocytes. *European Journal of Pharmacology*. 2011; 667: 298-305.
27. Miura T, Liu Y, Goto M et al. Mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels play a role in cardioprotection by Na⁺-H⁺ exchange inhibition against ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 957-963.
28. Gross GJ, Peart JN. KATP channels and myocardial preconditioning: an update. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285: H921-H930.
29. Kowaltowski AJ, Seetharaman S, Paucek P, Garlid KD. Bioenergetic consequences of opening the ATP-sensitive K(+) channel of heart mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280: H649-H657.
30. Parissis JT, Andreadou I, Markantonis SL et al. Effects of Levosimendan on circulating markers of oxidative and nitrosative stress in patients with advanced heart failure. *Atherosclerosis*. 2007; 195: e210-e215.
31. Krenz M, Oldenburg O, Wimpee H, Cohen MV, Garlid KD, Critz SD et al. Opening of ATP-sensitive potassium channels causes generation of free radicals in vascular smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol*. 2002; 97: 365-373.
32. Du Toit EF, Genis A, Opie LH, Pollesello P, Lochner A. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol*. 2008; 154: 41-50.
33. Papp JC, Pollesello P, Varro AF, Vegh AS. Effect of levosimendan and milrinone on regional myocardial ischemia/reperfusion induced arrhythmias in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2006; 11: 129-135.
34. Flevari P, Parissis JT, Leftheriotis D, Panou F, Kourea K, Kremastinos DT. Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 1641-1645.
35. Tek M, Cavusoglu Y, Demirustu C et al. Levosimendan and dobutamine have a similar profile for potential risk for cardiac arrhythmias during 24-hour infusion in patients with acute decompensated heart failure. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2010; 38: 334-340.
36. Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, Cai D, Nieminen MS, Mebazaa A. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 2343-2348.
37. Moertl D, Berger R, Huelsmann M, Bojic A, Pacher R. Short term effects of levosimendan and prostaglandin E1 on hemodynamic parameters and B type natriuretic peptide levels in patients with decompensated chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7: 1156-1163.
38. Aukrust P, Ueland T, Lien E et al. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1999; 83: 376-382.
39. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3: 517-526.
40. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 102-106.
41. Parissis JT, Karavidas A, Bistola V et al. Effects of levosimendan on flow-mediated vasodilation and soluble adhesion molecules in patients with advanced chronic heart failure. *Atherosclerosis*. 2008; 197: 278-282.
42. Revermann M, Schloss M, Mieth A et al. Levosimendan attenuates pulmonary vascular remodeling. *Intensive Care Med*. 2011; 37: 1368-1377.
43. Schwarte LA, Picker O, Bornstein SR, Fournell A, Scheeren TW. Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. *Crit Care Med*. 2005; 33: 135-142.
44. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet*. 2013; 381: 166-175.
45. Jalanko M, Kivikko M, Harjola VP, Nieminen MS, Laine M. Oral levosimendan improves filling pressure and systolic function during long-term treatment. *Scand Cardiovasc J*. 2011; 45: 91-97.
46. Antila S, Sundberg S, Lehtonen LA. Clinical pharmacology of levosimendan. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46: 535-552.
47. Antila S, Pesonen U, Lehtonen L, Tapanainen P, Nikkanen H, Vaahtera K et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its active metabolite OR-1896 in rapid and slow acetylators. *Eur J Pharm Sci*. 2004; 23: 213-222.
48. Parissis JT, Farmakis D, Nieminen M. Classical inotropes and new cardiac enhancers. *Heart Fail Rev*. 2007; 12: 149-156.
49. Hoffman TM. Newer inotropes in pediatric heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 58: 121-125.
50. Follath F, Cleland JG, Just H et al. 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.
51. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs 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 (RUSSLAN). *Eur Heart J*. 2002; 23: 1422-1432.
52. Cleland JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8: 105-110.
53. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J et al. Effect of Levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JCHF*. 2013; 1: 103-111.
54. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA*. 2007; 297: 1883-1891.
55. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bignami E, Prati P, Ajello V et al. Levosimendan reduces mortality in

- critically ill patients. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76: 276-286.
56. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure-a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4: 515-529.
 57. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiade M. Re-assessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 47G-58G.
 58. Maharaj R, Metaxa V. Levosimendan and mortality after coronary revascularization: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care.* 2011; 15: R140.
 59. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Mizzi A, Bruno G, Bignami E, Gerli C et al. Levosimendan reduces cardiac troponin release after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009; 23: 474-478.
 60. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bruno G, Birnami E, Corno L et al. Reducing Mortality in Cardiac Surgery With Levosimendan: A Meta-analysis of randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009; 24: 51-57.
 61. De Hert SG, Lorisomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg.* 2007; 104 (4): 766-773.
 62. Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, Sarma JV, Ward PA. Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis. *Mol Med.* 2008; 14: 327-336.
 63. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* 2007; 35: 1599-1608.
 64. Levy RJ, Piel DA, Acton PD et al. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med.* 2005; 33: 2752-2756.
 65. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 17-60.
 66. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med.* 1993; 21: 31-39.
 67. Inger M. Catecholamine treatment for shock- equally good or bad? *Lancet.* 2007; 370: 636-637.
 68. Morelli A, De CS, Teboul JL et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 638-644.
 69. Huang X, Lei S, Zhu MF, Jiang RL, Huang LQ, Xia GL et al. Levosimendan versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Zhejiang Univ-Sci B.* 2013; 14: 400-415.
 70. Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV, Kanakakis J, Dalianis A, Tsolakis E et al. Hemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol.* 2004; 94 (10): 1329-1332.
 71. Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T et al. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2008; 36 (8): 2257-2266.
 72. Comin-Colet J, Manito N, Segovia J et al. Multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled trial to test the efficacy and safety of intravenous administration of intermittent doses of levosimendan in outpatients with advanced chronic heart failure. *Heart Failure Congress; Seville, Spain.* Presentation 545; 2015.
 73. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008;29:2388-442.

Dirección para correspondencia:

Dr. Leonel Martínez Ramírez
 Periférico Sur Núm. 4091,
 Col. Fuentes del Pedregal, 14140,
 Del. Tlalpan, México, D.F.
 Tel. 56451684, ext. 51424
 E-mail: leonelm68@hotmail.com

www.medigraphic.org.mx