



Uso actual de los inotrópicos

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

RESUMEN

El aparato cardiovascular abastece de oxígeno y sustratos metabólicos a los tejidos. Para ello, la función de bomba del corazón debe ser íntegra y acoplarse a los requerimientos necesarios del organismo. Cuando esta bomba no cumple con sus objetivos, el sistema insuficiente desencadena una serie de modificaciones ultraestructurales que le permiten compensar esta pérdida. Esta insuficiencia cardíaca resulta en un síndrome complejo debido a la activación de diversas vías neurohumorales, en el que se encuentran: el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema simpático, el endotelio y diversas citocinas. Esta pérdida de la función de bomba permitió fundamentar el uso de fármacos dirigidos a regularizar y potenciar la función contráctil del corazón en diversos sitios de interacción neurohumoral, pero sin evitar la progresión de la enfermedad. Las terapéuticas modernas se han enfocado en la modulación de las señales que activan los procesos que controlan la remodelación cardíaca, como la fibrosis y la hipertrofia. Sin embargo, aún no se logra dirigir la terapéutica a estos dos puntos, ya que la mayoría de los enfermos tratados se encuentra en fases tardías de la enfermedad.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, tratamiento, inotrópicos.

ABSTRACT

The cardiovascular system delivers oxygen and nutrients to the skeletal muscles. To do so, the function of the heart pump is to integrate and couple the body's requirements. Otherwise, several ultrastructural alterations may occur to compensate for the loss of oxygen. Heart failure is a complex clinical syndrome involving activation of multiple several neurohumoral pathways; it includes: the renin-angiotensin-aldosterone system, sympathetic system, endothelium, and diverse cytokines. The heart's lack of pumping ability allowed the use of drugs that increase strength of contraction of the heart muscle in important sites of neurohumoral interaction, but medications cannot stop the progression of the disease. Current treatment protocols focus on the modulation of signs that activate the processes that control cardiac remodeling, such as fibrosis and hypertrophy. However, such treatments are not aimed at relieving symptoms, since most patients are in late stages of the illness.

Key words: heart failure, treatment, inotropic drugs.

El aparato cardiovascular abastece de oxígeno y sustratos metabólicos a los tejidos. Para ello, la función de bomba del corazón debe ser íntegra y acoplarse a los requerimientos necesarios del organismo. Cuando esta bomba no cumple con sus objetivos, el sistema insuficiente desencadena

una serie de modificaciones ultraestructurales que le permiten compensar esta pérdida. Esta insuficiencia cardíaca resulta en un síndrome complejo debido a la activación de diversas vías neurohumorales, en el que se encuentran: el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema simpático, el endotelio y diversas citocinas. Esta pérdida de la función de bomba permitió fundamentar el uso de fármacos dirigidos a regularizar y potenciar la función contráctil del corazón en diversos sitios de interacción neurohumoral, pero sin evitar la progresión de la enfermedad.^{1,2} Las terapéuticas modernas se han enfocado en la modulación de las señales que activan los procesos que controlan la remodelación cardíaca, como la fibrosis y la hipertrofia. Sin embargo, aún no se logra dirigir la terapéutica a estos dos puntos, ya que la mayoría de los enfermos tratados se encuentra en fases tardías de la enfermedad.^{3,4}

* Jefe la unidad de cuidados intensivos.

** Médico especialista en medicina interna, residente de la unidad de cuidados intensivos.
Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo E. Unidad de cuidados intensivos, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. Periférico Sur núm. 4121, Col. Fuentes del Pedregal, CP 14140, México, DF. Recibido: noviembre, 2004. Aceptado: enero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Al deteriorarse la función contráctil del miocardio, ya sea por lesiones directas al miocardio (infarto agudo del miocardio, fármacos cardiotóxicos, miocarditis, etc.) o por enfermedades crónicas (hipertensión arterial sistémica, valvulopatías, etc.), se activa una serie de mecanismos reguladores que compensan la disminución del gasto cardiaco.^{1,2}

Las adaptaciones permiten aumentar la precarga, elevando el grado de distensión de las fibras miocárdicas y el grado de energía con la que se produce la contracción (Ley de Frank Starling), con lo que incrementa el volumen eyectado y el gasto cardiaco.

El aumento de la poscarga eleva de manera directamente proporcional el consumo de oxígeno miocárdico y, con esto, el estrés parietal (fuerza que tiende a separar las miofibrillas). El miocardio responde a dicho estrés e incrementa el espesor de la pared del ventrículo (ley de La Place), lo que a su vez disminuye la poscarga y aumenta el gasto cardiaco.^{5,6}

Al disminuir el gasto cardiaco, también lo hace la presión de pulso; esto activa los barorreceptores que favorecen la secreción de catecolamina, con aumento del cronotropismo e inotropismo y se compensa parcialmente la caída del gasto cardiaco. Al reducirse la perfusión renal, se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona y, como consecuencia, aumenta el volumen circulante (en un principio compensador), carga importante de líquido que el ventrículo dañado no puede manejar adecuadamente con el progreso de la enfermedad y favorece su claudicación.^{7,8}

Las catecolaminas, la angiotensina y la aldosterona producen cardiotoxicidad directa y provocan lesión, fibrosis y apoptosis miocárdica con progresión y mayor fallo de la función contráctil.^{9,10}

MECANISMOS DE LA CONTRACCIÓN CARDIACA

Las proteínas que participan en la contracción cardiaca se encuentran en los cardiomiocitos y sólo representan 33% de las células del corazón; sin embargo, corresponden al 75% de su volumen total. Cada miocito está integrado por miofibrillas (50%) y por mitocondrias (35%). Cada célula está envuelta en una membrana llamada sarcolema, la cual se invagina para formar una red de

túbulos que conectan el espacio intracelular con el extracelular. Entre éstos y las miofibrillas (elementos contráctiles) hay un espacio que ocupan las mitocondrias, cuya función principal es producir energía mediante ATP a fin de mantener la contractilidad cardiaca.¹¹

El espacio restante del cardiomiocito lo ocupa, en su mayor parte, el retículo sarcoplásmico. Una parte se sobrepone con los túbulos T y forma las cisternas subsarcolémicas; esto les permite realizar su función principal al liberar calcio del canal liberador de calcio (receptor de rianodina) para iniciar el ciclo de contracción cardiaca (figura 1).¹¹⁻¹³

La función principal de los miocitos es el ciclo de contracción y relajación, la actina y la miosina son las moléculas más importantes en este proceso. La titina es una molécula elástica que proporciona sostén a la miosina al momento en que se deslizan ambos filamentos. Al deslizarse los filamentos de actina, tiran de los extremos fijos a la sarcómera y acortan la distancia entre una y otra línea Z y la sarcómera, momento en el que las cabezas de miosina interactúan con los filamentos de actina. Con el calcio y la degradación de ATP se completa el ciclo de puentes cruzados.

Los filamentos delgados están formados por dos cadenas de actina, entrelazadas de manera helicoidal a una molécula de tropomiosina, la cual les da el sostén. Este complejo cuenta con un trío de proteínas de troponina, a una distancia promedio de 40 nm, de las cuales la troponina C es la que responde ante la estimulación de los iones de calcio liberado por el retículo sarcoplásmico, a fin de iniciar el ciclo de puentes cruzados.

Cuando disminuye la concentración de calcio, la molécula de tropomiosina se tuerce y no permite la interacción de la actina y las cabezas de miosina. Por el contrario, cuando el retículo sarcoplásmico libera más calcio y estimula la troponina C activada, se une a la troponina I (inhibitoria); la troponina M se restablece, evita la inhibición ejercida por la tropomiosina y permite la interacción de actina y cabezas de miosina (figura 2).^{13,14}

Durante cada ciclo, la cantidad de calcio que ingresa al miocito es menor a la cantidad que el retículo sarcoplásmico agrega. Este mecanismo está influido por el fenómeno de liberación de calcio inducida por el calcio,^{15,16} la cantidad de calcio en el citoplasma se eleva diez veces, lo que resulta en mejor y mayor interacción de la troponina C y la miosina. Una vez

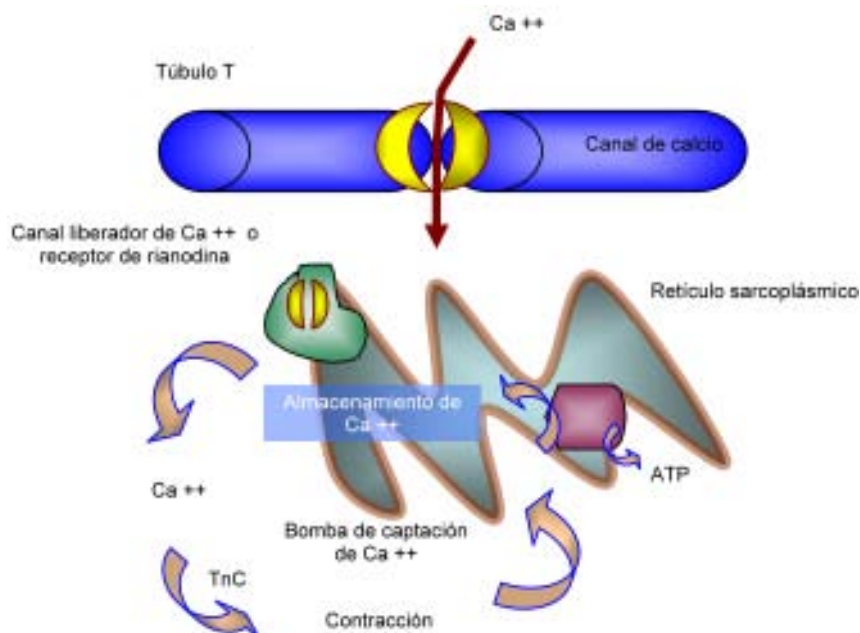


Figura 1. Retículo sarcoplásmico y receptor de rianodina.

Al abrirse el canal de calcio o el túbulo T, el calcio fluye hacia el interior celular, estimulando al canal liberador de calcio o receptor de rianodina, del cual se liberan grandes concentraciones de calcio que se une a la troponina C para iniciar el proceso de la contracción. Ca^{++} : calcio; TnC: troponina C; ATP: trifosfato de adenosina.

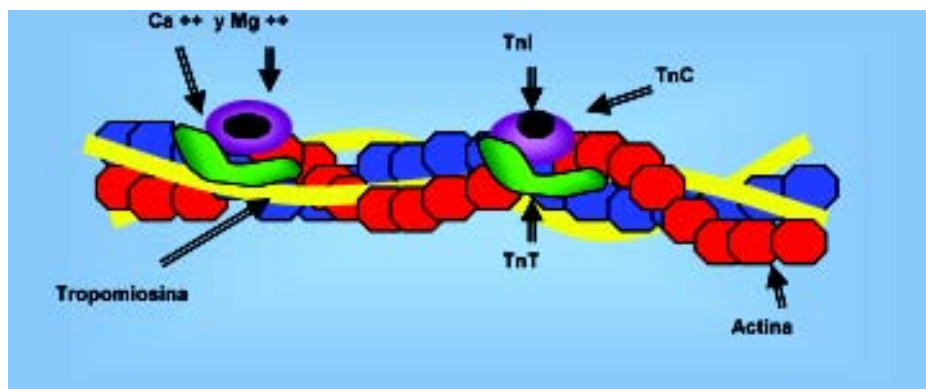


Figura 2. Complejo de troponina. El filamento delgado de actina contiene troponina C (TnC) y sus sitios fijadores de Ca^{++} y Mg^{++} . Cuando la troponina C no está activada, la troponina I (TnI) inhibe la interacción con la miosina.

que la onda de citación pasa, el retículo sarcoplásmico deja de liberar calcio por retroalimentación positiva debido a las concentraciones elevadas de calcio del citosol, al cierre de los canales dependientes de calcio y a la activación de la bomba de captación de calcio del retículo sarcoplásmico. El resultado final es la reducción de las concentraciones de calcio en el citosol, lo que facilita la inhibición de la interacción de actina con la miosina y, por último, la relajación (figura 3).

El retículo sarcoplásmico atrae los iones de calcio mediante la actividad de la bomba ATPasa de calcio (SERCA), que es regulada por el fosfolamban (receptor de fosfato), proteína integrada por cinco subunidades, cuya fosforilación permite el cambio en la conformación molecular de la bomba ATPasa de calcio; de esta manera hidroliza una mola de ATP por dos iones de calcio que capta. El calcio que se absorbe en el retículo sarcoplásmico se almacena en una proteína de carga alta,

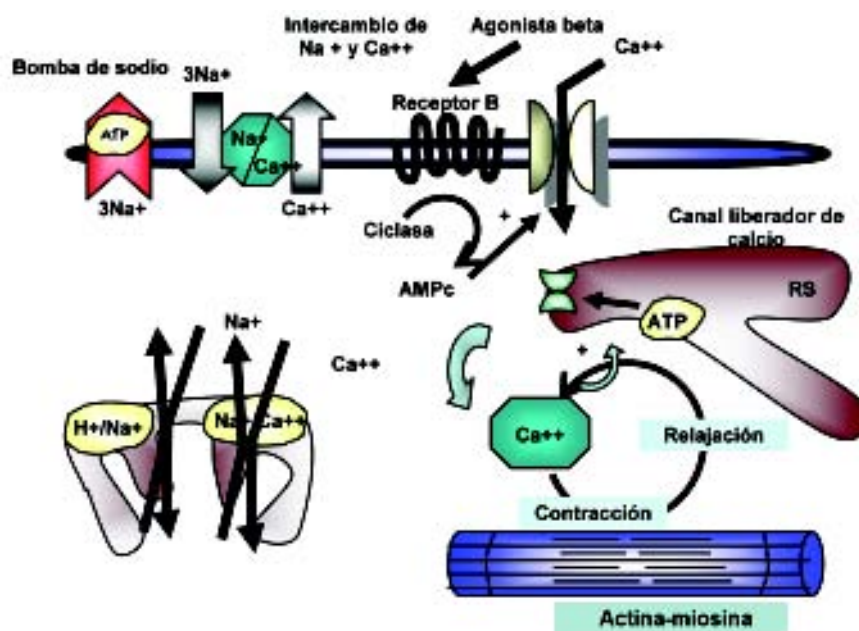


Figura 3. Vías de entrada de calcio al miocito cardíaco. RS: retículo sarcoplásmico; AMPc: monofosfato cíclico de adenosina; ATP: adenosina trifosfato.

la calsecuestrina, y en menor cantidad en la calrectulina, ambas liberan el calcio en la boca interna del canal liberador de calcio cuando éste se activa (figura 4).^{17,18}

El retículo sarcoplásmico desempeña un papel importante en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca, ya que al funcionar activamente en las dos fases del ciclo cardíaco, se ve afectado en su función de liberación y recaptura de calcio; esto afecta la potencia de contracción.

Se ha demostrado que la actividad del canal liberador de calcio disminuye, hay menos liberación de calcio y menor activación de troponina C. Las proteínas que regulan la captación y liberación de calcio a través del fosfolamban se encuentran disminuidas. También se han encontrado deficiencias en los ARNm para los receptores de rianodina, la bomba ATPasa de calcio y el receptor de fosfato.¹⁹

La citocinas proinflamatorias implicadas en la lesión de isquemia, reperusión e hipoxia del miocardio (IL-6 e IL-8) son generadas ante el estímulo del factor de necrosis tumoral (TNF- α), el cual se considera potente inhibidor de la fosforilación del fosfolamban y troponina C, con inhibición final del canal liberador de calcio en el retículo sarcoplásmico.²⁰⁻²³

En la insuficiencia cardíaca hay diversas alteraciones del metabolismo cardíaco del calcio, que conducen al aumento de la concentración de calcio intracelular durante la diástole, secundarias a menor actividad de la ATPasa, dependiente del calcio del retículo sarcoplásmico SERCA y al aumento de la actividad del intercambiador Na/Ca (NCX) del sarcolema.

En modelos animales de insuficiencia cardíaca se demostró que disminuye la síntesis de ARNm de la SERCA y su actividad enzimática, efectos implicados en la transición del estado de hipertrofia compensadora al de insuficiencia clínica.²⁴⁻²⁶

En el miocardio insuficiente disminuyen los valores de fosfolambano fosforilado y aumenta la expresión y actividad de una proteína fosfatasa 1; por lo tanto, la mayor parte de fosfolambano se encuentra desfosforilado, lo que disminuye la afinidad de la SERCA por el Ca y retrasa la relajación.²⁷

La hipertrofia ventricular, la cardiomiopatía dilatada, la estenosis aórtica, el hipotiroidismo o el envejecimiento disminuyen la actividad de la SERCA y retrasan la relajación, mientras que en pacientes hipertiroideos sucede lo contrario.

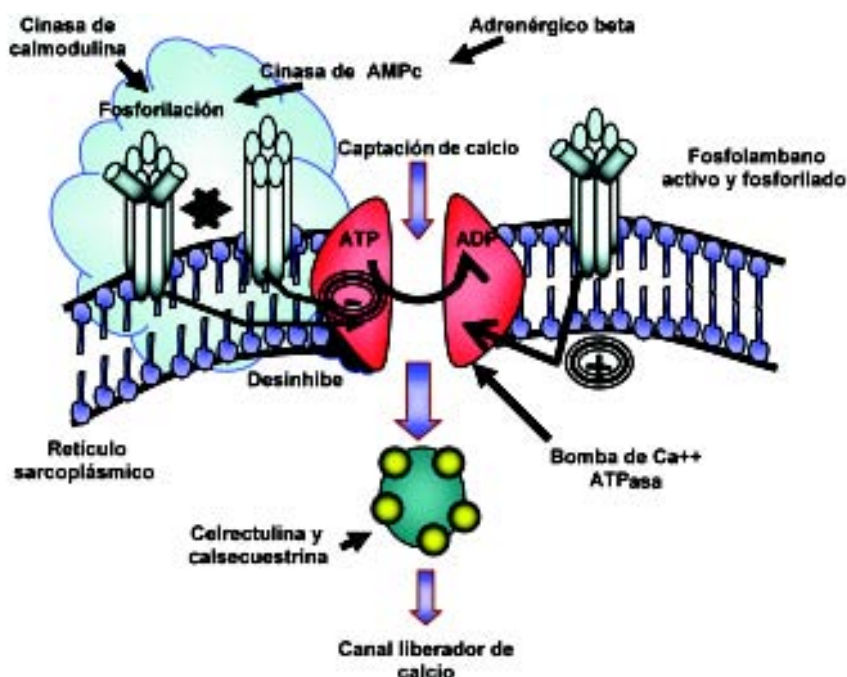


Figura 4. Sistema del fosfolambano (receptor de fosfato). AMPc: monofosfato cíclico de adenosina; ADP: difosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS INOTRÓPICOS

Mecanismo inotrópico

El principio de acción de todos los inotrópicos es facilitar el aumento de la concentración de calcio intracitoplásmico. Éstos permiten la acción de los iones de calcio y su interacción en la vía final con el complejo de troponina, lo que aumenta la fuerza de contracción que depende del número de unidades de troponina C unidas al calcio y de la cantidad de calcio que bloquea la tropomiosina.^{3,4}

Mecanismo de vasodilatación (inodilatador)

La acción del monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) influye en la actividad vasodilatadora de los inotrópicos, la primera estimula la acción de las bombas de Na^+/K^+ y $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ que repleta el citoplasma de sodio y calcio y facilita la relajación del músculo liso vascular.^{3,4}

Mecanismo lusitrópico

El AMPc facilita la fosforilación de fosfolamban, provoca un rápido secuestro del calcio intracelular, retirándolo

de sus sitios de unión a la tropomiosina, acorta la velocidad de contracción y aumenta el tiempo de relajación, lo que mejora la disfunción diastólica^{3,4} (figura 5).

CLASIFICACIÓN DE LOS INOTRÓPICOS

Desde que Oliver y Shafer demostraron los efectos en la frecuencia y potencia de la contracción de corazones al ser expuestos a extractos de la glándula suprarrenal, se crearon fármacos que intentaron superar los efectos de las catecolaminas, pero sin estar exentos de efectos secundarios. Este incesante estudio de la contracción del miocardio ha conducido, en los últimos años, al desarrollo de nuevos fármacos que intentan conservar la modulación de los efectos positivos en la fibra miocárdica y que, por sus diversos mecanismos, pretenden convertirse en el inotrópico ideal (cuadro 1).²⁸⁻³⁰ A partir de las descripciones iniciales de los inotrópicos, se han creado diferentes clasificaciones que los agrupan en un género especial, según su mecanismo de acción y efecto secundario en la función contráctil del músculo cardíaco.

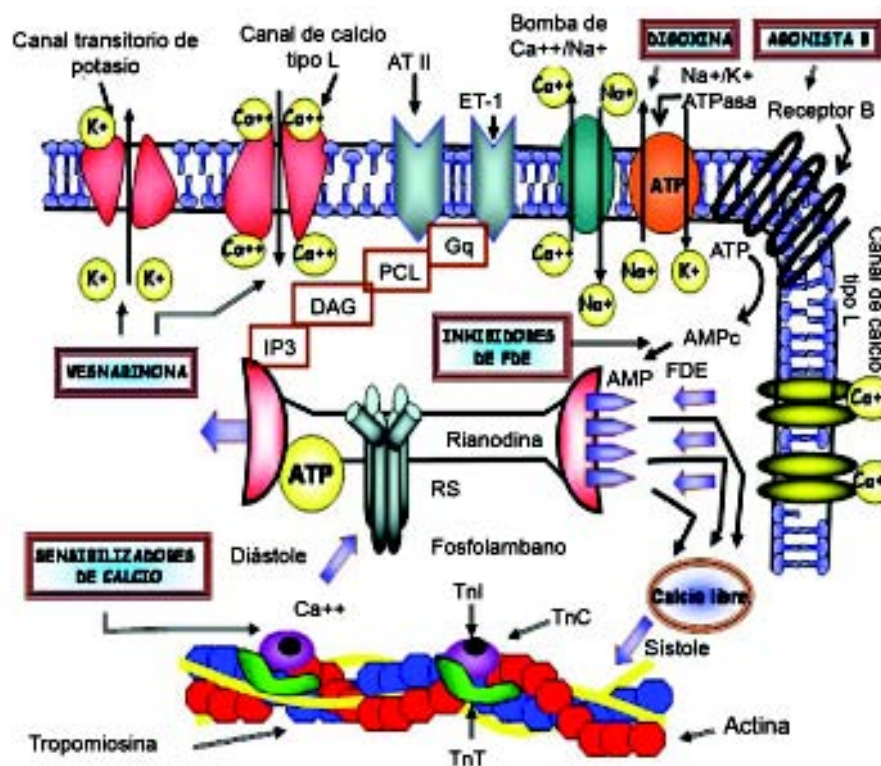


Figura 5. Mecanismo de acción de los inotrópicos. DAG: diacilglicerol; PCL: fosfolipasa C; TnI,C, T: troponinas I, T y C; AMP: monofosfato cíclico de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; K+: potasio; Ca++: calcio; Na+: sodio.

Al parecer dicha separación es complicada, ya que muchos de ellos comparten el mismo mecanismo de acción, que si bien para algunos no es el principal, sí favorece o potencia la actividad de las vías de interacción del calcio y el complejo de la troponina (cuadro 2).^{31,32}

Cuadro 1. El inotrópico ideal

- No tenga taquifilaxia
- Tenga acción prolongada
- No tenga efectos sobre la conducción cardíaca
- Tenga efecto vasodilatador
- Tenga efecto lusitrópico
- No interactúe con otros fármacos
- Conserve la célula miocárdica
- No tenga costo alto

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS INOTRÓPICOS RECIENTES

Sensibilizadores de calcio

Estos fármacos son de reciente introducción al arsenal terapéutico para el tratamiento de la insuficiencia

cardíaca, sobre todo en eventos agudos, en los que hubo mejoría de la hemodinámica cardiovascular. Aún no existen estudios con suficiente peso estadístico; sin embargo, se reporta disminución del riesgo de mortalidad a corto plazo. A pesar de que se han iniciado estudios controlados con preparaciones vía oral, no hay conclusiones favorables que indiquen eficacia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

Estos fármacos interactúan, principalmente, con el complejo de troponina de menor intensidad, también en el complejo de SERCA y la fosforilación de fosfolamban.²⁷ Algunos tienen efectos vasodilatadores influidos por su pequeña acción en la inhibición de la fosfodiesterasa tipo III, capacidad que se está estudiando con buenos resultados en la cardiopatía isquémica, relacionada o no con la falla de bomba. Según su sitio predominante de acción en el complejo de troponina o en la vía de acción del calcio, se clasifican en tres tipos, algunos con uso clínico (cuadro 3).

Cuadro 2. Clasificación de los inotrópicos según el sitio de acción

Grupo	Fármacos
Catecolaminas	Adrenalina Dopexamina Noradrenalina Fenoldopan Isoproterenol Propilbutildopamina Xamotyerol Ibopamina Dobutamina
No catecolaminas	Efedrina Metaraminol Fenilfrina
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo III	Bipiridinas Amrinona Milrinona Imidazolonas Enoximona Piroximona
Sensibilizadores de calcio	Levosimendan Pimobendan Sulmazole Isomazole
Remodeladores	Inhibidores de la síntesis de colágeno: Inhibidores de MMP: hidroxamatos (batimastat, ilomastat, marimastat, prinomastat), bloqueadores beta, glucocorticoides, tetraciclinas Inhibidores de prolil-4-hidroxilasa, TGF- α , ET-1, cimasa, vasopectidasas IECA, ARA-II Antagonistas de la plasmina Aumentan la degradación del colágeno: inhibidores de los TIMP, adriamicina
Neuromoduladores	Péptidos natriuréticos auriculares: nesiritida, vasonatrida, anaritida, mini-ANP Inhibidores de vasopectidasas; inhibidores mixtos enzimáticos Inhibidores de ECA y EPN: omapatrilato, fasidotrilo, mixamprilo, sampatrilato, CGS30440, MDL100,240,Z13752A Inhibidores de ECE: CGS26303, CGS35066, R00687629, FR901533 Inhibidores de ECA y ECE (CGS342256) Antagonistas de los receptores de la endotelina ET _A : darusentán, sitasentán, LU135252 ET _B : BQ788 ET _A /ET _B : bosentrán, enrasertán, tezosentán Inhibidores de TNF- α y otras citocinas: etanercept, pentoxifilina, FR167653, inmunoglobulina, enalapril, candesartán, bloqueadores beta Antagonistas de los receptores de la vasopresina: conivaptán, CL-385004, OPC-31260, tolvaptán (OPC-41061), VPA-985 Antagonistas de la aldosterona: eplerenona Otros fármacos: Nuevos diuréticos: péptidos natriuréticos auriculares, bloqueadores de los receptores A1 de la adenosina (BG9719) y de la vasopresina Carnitina, etoxomir, hormonal del crecimiento, nepicastat, L-tiroxina
Otros tratamientos	Terapia génica Sobreexpresión de SERCA2a, NCX, receptores β 2 y adenilato ciclasa Inhibición de fosfolambdano y β ARK1 La anemia como diana terapéutica Terapéutica antiapoptótica

ANP: péptido natriurético tipo A; ARA-II: inhibidores de angiotensina II; ECA: enzima convertidora de angiotensina; ECE: enzima convertidora de endotelina; EPN: endopeptidasa neutra; ET: endotelina; MMP: mieloproteinasas; TIMP: inhibidores de las metaloproteinasas; TNF: factor de necrosis tumoral. Modificado de Tamargo J. Rev Esp Cardiol 2004; 57:447-64.

LEVOSIMENDAN³²⁻³⁴**Características**

Fármaco de reciente introducción, derivado tipo piridazinonadinitrilo del simendan, clasificado como sensibilizador de calcio. Se le conoce como inodilatador por su capacidad de inotropismo y vasodilatación (figura 6).^{35,36}

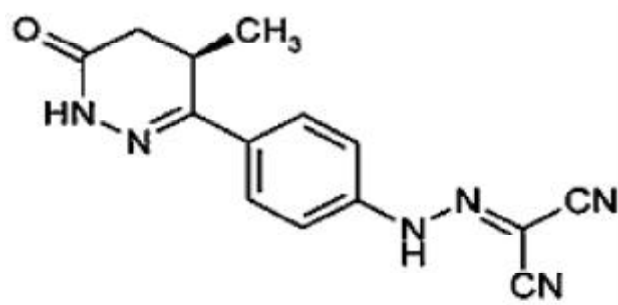


Figura 6. Estructura química del levosimendan.

Mecanismo de acción

Se considera un calcio sensibilizador, pues actúa fijándose al dominio N-terminal de la troponina C, donde el calcio se une y facilita el cambio en la conformación de esta proteína. Esto acelera la formación y el número de enlaces cruzados entre miosina y actina; por ende, la fuerza contráctil aumenta sin retrasar la relajación ventricular (que es un mecanismo calcio-dependiente), ya que el fármaco se disocia de la TnC durante la diástole y permite la recaptura del mismo mediante el sistema SERCA.^{33,34,37,38} Además, abre los canales de potasio sensibles a ATP en el músculo liso vascular, tanto a nivel coronario como sistémico, e inhibe de manera menos notable la acción de la fosfodiesterasa tipo III, que aumenta la disponibilidad del calcio en las

uniones de TnC. En recientes publicaciones se ha descrito su capacidad inmunorreguladora, influida por el bloqueo de la inhibición de la fosforilación del fosfolamban por el TNF, citocina implicada en la cardiodepresión de los pacientes con insuficiencia cardiaca en sepsis.^{23,39-41}

Propiedades

Inodilatador que tiene la capacidad de ser inotrópico positivo y vasodilatador, sin afectar la velocidad de relajación ventricular.⁴² Tiene una farmacocinética lineal, por lo que tiene vida media corta de apenas una hora, con distribución rápida y fijación a proteínas en más del 80%. De ahí que su administración sea en infusión continua. Su metabolismo es hepático y su eliminación es principalmente por vía renal. Se transforma en dos metabolitos, uno acetilado y otro no acetilado, los cuales alcanzan concentraciones máximas entre 75 y 80 horas, lo que le permite poseer efectos de acción incluso durante siete días. En la actualidad, el metabolito acetilado se administra vía oral en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, con resultados preliminares adecuados. Dada su capacidad vasodilatadora al inhibir la endotelina-1 en el lecho vascular pulmonar, reduce significativamente la presión capilar pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares y mejora la hemodinámica ventricular derecha.^{32-34,43}

Dosis

Por su cinética lineal se recomienda iniciar con una dosis de carga de 3 a 12 µg/kg/10 minutos, posteriormente a dosis de infusión continua de 0.05 µg/kg/min. Esta dosis deberá individualizarse según la situación clínica y la respuesta del paciente.^{32,33,43}

Cuadro 3. Clasificación de los sensibilizadores de calcio

Tipo de mecanismo de acción	Mecanismo principal	Mecanismos alternos	
	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Proteína que afecta	TnC	Tn-TM	Puentes cruzados de
Afinidad entre TnC-Ca ⁺⁺	Tn-TMTn-TM	Actina	actina-miosina
Regulador de calcio	Incrementa	No hay cambios	No hay cambios
Inhiben fosfodiesterasa tipo III	Sí	Sí	No
Nombre genérico	+	++	++/-
	Pimobendan	Levosimendan	EMD 57033
	MCI-154	EMD 57033	Org 30029
			CGP 48506

TnC: troponina C; TM: tropomiosina. Modificado de Endoh, 2002.

La duración mínima recomendada de la infusión es de 24 horas, con ajuste de dosis. Este intervalo se adecua a la reacción clínica que, en general, se evalúa en la primera hora de iniciar la infusión, ajustando la velocidad a $0.05 \mu\text{g/kg/min}$ si es excesiva o aumentando la dosis a $0.2 \mu\text{g/kg/min}$ si la reacción aún es deficiente. Puede tardar incluso siete días en eliminarse del organismo en pacientes con insuficiencia renal, o tres días en pacientes con función normal.^{3,33,43}

Indicaciones

Se demostraron los efectos de la función cardíaca con el uso de levosimendan en dos ensayos clínicos controlados, los cuales incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada.

En el ensayo LIDO⁴⁴ (levosimendan contra dobutamina) se incluyeron 202 pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada de bajo gasto, los cuales se dividieron dos grupos. Al primero se le administró la dosis recomendada de levosimendan en carga y después en infusión; al segundo se le administró infusión continua de dobutamina, ambos grupos durante 24 horas.

Se evaluaron los siguientes factores: mejoría hemodinámica, aparición de complicaciones y mortalidad a los 30 y 180 días. Se demostró mejoría en los parámetros hemodinámicos con el uso de levosimendan, menores efectos adversos y reducción en la mortalidad a los 30 y 180 días.

En el ensayo RUSSLAN⁴⁵ se evaluaron 504 pacientes con infarto agudo del miocardio, los cuales experimentaron insuficiencia cardíaca. Se administraron cuatro dosis de levosimendan contra placebo, en un periodo de seis horas. Se analizaron los efectos hemodinámicos, la existencia de hipotensión e isquemia miocárdica, así como muerte a las 6 y 24 horas después de la infusión. Se demostró que el levosimendan producía reducción significativa dosis dependiente en el riesgo de empeoramiento y muerte, tanto a las 6 como a las 24 horas. Después de 14 días de tratamiento se observó menor mortalidad (11.4 vs 19.6%, $p = 0.0029$). La infusión a dosis de 0.1 a $0.2 \mu\text{g/kg/min}$ fue bien tolerada, sin ninguna complicación en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda.

En ensayos clínicos recientes, como ELEVATION, REVIVE y SURVIVE,⁴⁶⁻⁴⁸ se comparó la eficacia de levosimendan contra placebo en pacientes con insu-

ficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía isquémica. Se evaluó la mortalidad a los 180 días, así como sus efectos adversos y tolerabilidad. Los resultados preliminares mostraron que en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y crónica descompensada, el levosimendan fue bien tolerado y eficaz para reducir las complicaciones y mejorar la supervivencia en las primeras 24 horas y a los 180 días del tratamiento. Aún no existen ensayos que demuestren su eficacia por vía oral en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Efectos adversos

Sus principales efectos secundarios son resultado de los efectos sistémicos en la vasodilatación, los cuales son dosis-dependientes. Los más frecuentes son: náuseas, hipotensión, taquicardia o extrasistolia. En el ensayo LIDO la incidencia de efectos adversos graves fue menor que con la administración de dobutamina. En el ensayo RUSSLAN sólo hubo mayor incidencia de efectos adversos con las dosis más altas de levosimendan. La incidencia global de reacciones adversas es del 6.8% con la administración de levosimendan, en comparación con 18.4% de los pacientes que recibieron placebo o dobutamina (cuadro 4).^{32-34,44,45}

Precauciones

Está contraindicado en el caso de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Deberá vigilarse su administración en casos de miocardiopatía hipertrófica, con obstrucción al conducto de salida del ventrículo izquierdo. Debe utilizarse con precaución en casos de insuficiencia renal y hepática grave e insuficiencia de volumen no corregida, así como en pacientes que sufren taquicardias supraventriculares con conducción aberrante, ya que a dosis altas (dosis dependiente) se acompaña de aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 5 latidos por minuto y de prolongación del QT hasta de cinco milisegundos.

Su uso con isosorbida potencia sus efectos hipotensores. No obstante, el tratamiento con digoxina, β -bloqueadores, bloqueadores de calcio (dihidropiridinas) y anticoagulantes (warfarina) no bloquea su efecto.

Sólo deberá utilizarse en pacientes embarazadas si su utilidad es mayor que los riesgos. En caso de requerirse durante el periodo de lactancia, ésta deberá suspenderse hasta la eliminación total del fármaco.^{32-34,44,45}

Cuadro 4. Frecuencia de efectos adversos por el uso de levosimendan en ensayos clínicos controlados

Reacción adversa	Levosimendan (920)	Placebo (256)	Dobutamina (130)
Cefaleas	7.4	1.6	5.4
Hipotensión	6.5	2.3	3.8
Náuseas	3	1.2	3.1
Taquicardia	2.3	1.2	3.1
Dolor en el punto de inyección	2	2.3	1.5
Muerte (súbita o no)	3.5	5.5	14.6

* Las cifras representan porcentajes.

Tomado de ensayos clínicos de LIDO y RUSSLAN.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

Milrinona

Características

Es un potente inhibidor de la enzima fosfodiesterasa III, con estructura derivada de la biperidina y efectos inotrópicos positivos y vasodilatadores.^{3,49,50}

Mecanismo de acción

Inhibe de manera electiva y competitiva la isoenzima intracelular fosfodiesterasa III e incrementa las concentraciones intracelulares del segundo mensajero, AMPc.⁵⁰

El aumento de la concentración intracelular de AMPc permite, a su vez, el incremento de la fuerza contráctil del miocardio, la vasodilatación arteriovenosa y la estimulación del grado de relajación miocárdica. Mejora el rendimiento hemodinámico de los pacientes a los que se les ha practicado operación cardiaca, incrementa significativamente el índice cardiaco y disminuye las resistencias vasculares sistémica y pulmonar, sin modificar el consumo miocárdico de oxígeno. Otros efectos influidos por la inhibición de la fosfodiesterasa son la cronotropía y dromotropía positivas (por estimulación de la conducción auriculoventricular) y la relajación del músculo liso de las vías respiratorias. También se han sugerido acciones inmunomoduladoras en adultos expuestos a circulación extracorpórea, con administración perioperatoria de bajas dosis por mejoría de la perfusión esplácnica y disminución de la endotoxemia.

Propiedades

El grado de unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 70%; se metaboliza escasamente mediante oxidación y glucorinación hepáticas y se excreta del

80 al 85% de forma inalterada por vía renal, con semivida de eliminación de 1 a 3 horas. Es bien tolerada en infusiones de corta duración. Sólo hay un ensayo clínico que compara directamente la eficacia clínica de amrinona y milrinona, y demuestra que ambos inhibidores de la fosfodiesterasa poseen características hemodinámicas similares. De la misma forma, aumentan rápidamente el índice cardiaco y disminuyen las resistencias vasculares sistémica y pulmonar.⁵¹⁻⁵³ Sólo difieren con respecto a sus efectos en la presión sanguínea, ya que la amrinona incrementa ligera pero significativamente la tensión arterial media y la milrinona no la modifica.

Dosis

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de carga, seguida de una infusión continua. Dosis de carga: 50 µg/kg, administrada lentamente en 10 minutos; dosis de mantenimiento: 0.375 a 0.75 µg/kg/min. Esta velocidad de infusión debe ajustarse a la respuesta hemodinámica y clínica del paciente y no exceder la dosis máxima diaria de 1.13 mg/kg.

Los efectos máximos de la milrinona se observan a los 15 minutos de comenzar la infusión, por ello deberá tenerse precaución en la administración de la carga inicial, ya que la reducción rápida de las resistencias vasculares en un paciente con déficit de volumen conlleva el riesgo de hipotensión grave. La insuficiencia renal aumenta significativamente la vida media de eliminación de la milrinona; sin embargo, la dosis de carga no se ve afectada. Puede ser necesario reducir la velocidad de la infusión según la depuración de creatinina.⁵⁰⁻⁵²

- 5 mL/min: velocidad de infusión: 0.20 µg/kg/min
- 10 mL/min: 0.23 µg/kg/min

- 20 mL/min: 0.28 µg/kg/min
- 30 mL/min: 0.33 µg/kg/min
- 40 mL/min: 0.38 µg/kg/min
- 50 mL/min: 0.43 µg/kg/min

Indicaciones

Tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardiaca congestiva grave, salvo si se administra luego de un infarto del miocardio. Choque cardiogénico por falla de la bomba.

La mayor parte de los estudios controlados se enfocó al uso de milrinona en pacientes con insuficiencia cardiaca de bajo gasto, posterior a operación cardiaca, expuestos a circulación extracorpórea. Puede ser útil a dosis bajas, por infusiones cortas (puente) en pacientes a los que se les efectuará trasplante cardiaco.⁵⁴⁻⁵⁶

En el European Milrinone Multicenter Trial Group⁵³ se estudiaron los efectos de este fármaco en pacientes posquirúrgicos de operación cardiaca, y se encontró que éste aumentaba rápidamente el índice cardiaco y disminuía de manera significativa la presión capilar pulmonar, con mínimos efectos secundarios. Posteriormente, dichos resultados se comprobaron en el Milrinone-Dobutamine Study Group, donde se comparó el uso de milrinona contra dobutamina en pacientes con infarto agudo del miocardio; se observó que la milrinona aumenta de manera importante el índice cardiaco y la fracción de eyección, con mínimos efectos colaterales.

El estudio PROMISE⁵² (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) demostró que la administración de milrinona vía oral se acompaña de mayor mortalidad, sin mejoría de las condiciones clínicas; éste tuvo que suspenderse debido a la elevada mortalidad de pacientes que tomaban milrinona, en comparación con los que tomaban placebo.

Efectos adversos

Los ensayos clínicos fase II y III demostraron efectos secundarios menores con la administración intravenosa dosis-dependiente. Esto también lo corroboraron Feneck y su grupo; de los 99 pacientes que recibieron milrinona, 19% tuvo episodios de arritmia leve, sin repercusión hemodinámica y no requirió tratamiento especial, y sólo dos manifestaron taquiarritmias graves, que revirtieron con el tratamiento convencional y la suspensión de la infusión.

En los ensayos clínicos realizados con milrinona contra placebo o dobutamina se reportaron efectos cardiovasculares, como: latidos ectópicos ventriculares (8.5%), taquicardia ventricular autolimitada (2.8%), taquicardia ventricular sostenida (1%) y fibrilación ventricular (0.2%).^{52,53}

Por lo general, las arritmias con riesgo vital se relacionan con ciertos factores subyacentes: arritmias preexistentes, trastornos electrolíticos, concentraciones anormales de digoxina e inserción de catéter. En 3.8% de los usuarios bajo tratamiento con milrinona se informaron arritmias supraventriculares. Otras reacciones adversas cardiovasculares incluyeron hipotensión y angina del 2.9 y 1.2%, respectivamente.^{49,50,52,53}

Las cefaleas, sobre todo de leves a moderadas, se reportan en 2.9% de los pacientes que reciben milrinona. Otras reacciones adversas incluyen: hipocaliemia (0.6%), temblor (0.4%) y trombocitopenia (0.4%).⁵⁷

Precauciones

No hay estudios adecuados y bien controlados del uso de milrinona en mujeres embarazadas. Ésta deberá prescribirse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica los riesgos. Aún no se establece su eficacia e inocuidad en niños, ni se han observado efectos relacionados con la edad en la incidencia de reacciones adversas. Por lo que se refiere a la distribución y eliminación del medicamento, los estudios farmacocinéticos controlados no han mostrado efectos relacionados con la edad. No obstante, en algunos casos podría requerirse el ajuste de la dosis por disfunción renal del envejecimiento.

No se ha observado sospecha de interacción con los siguientes fármacos: digitálicos, dobutamina, dopamina, lidocaína, quinidina, procainamida, hidralacina, prazosina, isosorbide, nitroglicerina, clortalidona, furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, captopril, heparina, warfarina, diazepam, insulina y complementos de potasio.

Enoximona y piroximona

Características

Ambos fármacos son derivados imidazólicos, similares a la milrinona, se consideran inhibidores de la fosfodiesterasa III, con acción menos potente como vasodilatadores.³

Mecanismo de acción

Los dos fármacos actúan en la inhibición de la fosfodiesterasa tipo III y aumentan la disponibilidad de AMPc; esto, a su vez, incrementa la cantidad de calcio citosólico. Proveen mejoría en el desempeño ventricular izquierdo de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave. El índice cardíaco se incrementa entre 25 y 83%, el volumen sistólico y el índice de trabajo sistólico del 16 al 88% y la tensión arterial disminuye en 6 al 12%. Provocan vasodilatación muscular, esquelética y pulmonar, con inotropismo y cronotropismo positivos, incrementan significativamente el índice cardíaco y disminuyen las resistencias sistémicas y pulmonares.

Propiedades

Ambos medicamentos tienen propiedades farmacológicas similares, actúan como vasodilatadores de potencia moderada en pacientes con cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca aguda.

En pacientes con insuficiencia cardíaca e isquemia, Caldicott y colaboradores⁵⁸ demostraron que la administración de enoximona fue más eficaz en aumentar el volumen sistólico y el índice cardíaco, y en disminuir las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares.

El estudio Enoximona Investigador⁵⁹ incluyó 151 pacientes; a un grupo se le administró enoximona y al otro placebo. El grupo de enoximona demostró mejoría en la calidad de vida inmediata; no obstante, el fármaco se suspendió debido a la alta mortalidad y efectos secundarios a largo plazo.

Jondeau y su equipo⁶⁰ demostraron que el uso de enoximona vía oral junto con dobutamina disminuyó el tiempo de retiro de la infusión y mejoró significativamente la hemodinámica pulmonar.

Enoximona ha demostrado escasa efectividad en tratamientos prolongados, con efectos adversos frecuentes. En un estudio al azar de 105 pacientes con insuficiencia cardíaca clase III, Lowes y colaboradores⁶¹ demostraron que la administración de enoximona en 25 y 50 mg, tres veces al día por vía oral contra placebo, mejoró sustancialmente la tolerancia al ejercicio en la semana 12 de evolución. Asimismo, los síntomas disminuyeron en intensidad desde la semana cuatro de iniciado el tratamiento. Ghio y su grupo también demostraron que la enoximona es más efectiva, potente e

inocua que la dobutamina como herramienta diagnóstica en estudios ecocardiográficos para evaluar la reserva contráctil, puesto que reduce la frecuencia de episodios de arritmia y es tolerable en pacientes con uso crónico de betabloqueadores.

Dosis

La dosis recomendada como coadyuvante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y el retiro progresivo de la infusión de dobutamina cumplen con el rango de 25 a 50 mg vía oral cada ocho horas, por lo regular no más de 450 mg al día.³

Dosis en bolo: 0.5 a 2 mg/kg/min.

Dosis en infusión: baja: 2.5 µg/kg/min; media: 5 µg/kg/min; alta: 10 µg/kg/min.

La piroximona no es un fármaco efectivo en el tratamiento a corto y mediano plazo. Su uso en investigación se limita a dosis orales de incluso 5 mg/kg/día.

Indicaciones

Se indica en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, sin reacción al uso de dobutamina en etapas de descompensación aguda, y se utiliza como coadyuvante en el retiro de la infusión de dobutamina. También se ha utilizado en pacientes con valores bajos de gasto e índice cardíaco, posterior a intervención quirúrgica cardíaca, y con cardiopatía isquémica.^{60,61}

Efectos adversos

No se apreciaron complicaciones graves en el estudio de Lowes y colaboradores; tampoco hubo aumento en la frecuencia de arritmias, sólo hipotensión leve con las dosis más altas de 50 mg/día.⁵⁹

Vesnarinona*Características*

Es una quinolinona con efectos inotrópicos positivos y de escasa acción vasodilatadora.⁶²

Mecanismo de acción

La vesnarinona inhibe los canales iónicos de potasio, permite la activación continua y creciente de los canales de sodio y prolonga el potencial de acción al reducir la corriente rectificadora de K⁺. Aunque produce efectos inotrópicos positivos, éstos no se acompañan de aumento de la frecuencia cardíaca.^{62,63}

Propiedades

En estudios preliminares la vesnarinona consiguió mejorar la función hemodinámica y la capacidad para el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, se ha visto que tiene efecto inhibitorio en la síntesis de ADN y ARN, así como en la proliferación celular y modulación de la respuesta inmunológica, con reducción en la síntesis de TNF- α e IL-6 al bloquear la cardiodepresión observada en pacientes con sepsis severa.

Con este mecanismo hay mejoría significativa de la función sistólica ventricular izquierda y del remodelado ventricular, principalmente en ventrículos con mayor espesor de dilatación y menor fracción de expulsión.

Al comienzo de las investigaciones acerca de su uso clínico, la vesnarinona mostró efectos hemodinámicos satisfactorios a corto y largo plazo, y reducción de la mortalidad del 62% a dosis bajas (60 mg), en comparación con placebo.⁶⁴ No obstante, el estudio aleatorizado y doble ciego contra placebo VEST (Vesnarinone in the Severe Heart Failure Trial)⁶⁵ concluyó que la vesnarinona se relaciona con aumento de la mortalidad según la dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca, quizá por el incremento de muertes por arritmias.

FÁRMACOS NUEVOS EN ESTUDIO**Péptido natriurético***Características*

Desempeña un papel importante en la regulación de la tensión arterial y del volumen extracelular. Se han descrito tres péptidos que se sintetizan y liberan en respuesta a la distensión auricular, al aumento de la presión, del volumen ventricular y al cizallamiento endotelial.

Recientemente se describieron otros dos péptidos: la urodilatina, que es una forma renal de péptido natriurético tipo A, y el dendroapsis, un péptido de 38 aminoácidos aislado de la mamba verde (*Dendroapsis angusticeps*) que se libera en la aurícula en respuesta a estímulos no muy bien conocidos. Estos péptidos actúan en tres tipos de receptores específicos, denominados A, B y C.⁶⁶⁻⁷¹

Mecanismo de acción

La interacción con los receptores C ocasiona la internalización del péptido y su degradación en el citoplasma, mientras que la interacción con los receptores

A y B estimula la actividad de la guanilatociclasa y aumenta los valores celulares GMPc. Como resultado, producen vasodilatación arteriovenosa sistémica y coronaria, inhiben el tono simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y ejercen acciones antiproliferativas en las células musculares cardíacas y lisas vasculares.

En los riñones, los péptidos natriuréticos producen aumento del flujo sanguíneo renal, diuresis y natriuresis. Asimismo, provocan vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y vasoconstricción de la eferente; aumentan la velocidad de filtración glomerular y la fracción de filtración, incluso en pacientes con insuficiencia renal aguda y oliguria. En los túbulos, inhibe la reabsorción de sodio y agua producida por la angiotensina II (figura 7).^{72,73}

Propiedades

La semivida de los péptidos natriuréticos auriculares es muy corta, ya que son rápidamente degradados por la endopeptidasa neutra y por los receptores C. Éstos aumentan los valores de endopeptidasa y la densidad de los receptores C en pacientes con insuficiencia cardíaca, y disminuyen la de los receptores A y B.⁶⁹⁻⁷¹

En pacientes con insuficiencia cardíaca, el incremento de los valores plasmáticos del péptido natriurético tipo B es útil para predecir la mortalidad del paciente y puede servir como marcador de la disfunción ventricular y de la eficacia del tratamiento médico.⁷⁴

Se han probado diferentes opciones para incrementar la actividad de los péptidos natriuréticos, con posible utilidad clínica en la insuficiencia cardíaca: a) administración directa de péptido natriurético (nesiritida); b) inhibición de la endopeptidasa, enzima que inactiva los péptidos natriuréticos; c) administración de inhibidores simultáneos de la endopeptidasa neutra y de la enzima de conversión de la angiotensina e inhibidores de la vasopectidasa. Se suspendió la investigación clínica con inhibidores de la endopeptidasa debido a sus efectos secundarios, pero continúa la de nesiritida (cuadro 5).

Nesiritida

Es el péptido natriurético tipo B obtenido mediante tecnología recombinante. Sus efectos aparecen a los 15 minutos y persisten durante tres horas por vía

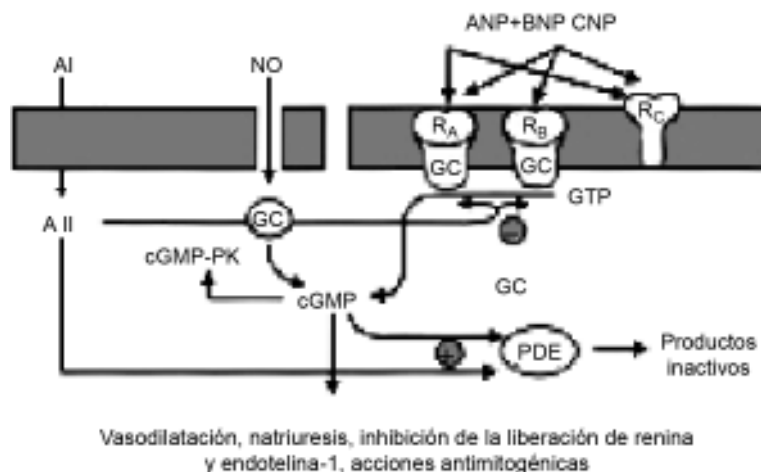


Figura 7. Mecanismos de acción de los péptidos natriuréticos.

A I/II: angiotensina I y II; NO: óxido nítrico; ANP: péptido natriurético tipo A; BNP: péptido natriurético tipo B; CNP: péptido natriurético tipo C; GC: guanilciclase; PDE: fosfodiesterasa; R_A, R_B, R_C: receptores a, b y c.

Modificado de Tamargo. Monocardio 2003;IV:154-63.

Cuadro 5. Propiedades de los péptidos natriuréticos

Tipos A y B

- Vasodilatación arteriovenosa
- Diuresis y natriuresis: aumentan el flujo renal y la velocidad de filtración glomerular e inhiben el transporte de sodio
- Inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona
 - Disminuyen la secreción de renina por la mácula densa
 - Inhiben la secreción de aldosterona
- Inhiben el tono simpático
- Inhiben el crecimiento y proliferación de células musculares lisas vasculares y endoteliales

Tipo C

- Venodilatación
- Mínima natriuresis
- Disminuye las concentraciones de aldosterona
- Inhibe el crecimiento y proliferación de células musculares lisas vasculares y endoteliales

Modificado de Tamargo. Monocardio 2003;IV:154-63.

intravenosa. La nesiritida se biotransforma a través de la endopeptidasa neutra, que le permite una vida media de aproximadamente 20 minutos. Sus efectos biológicos persisten durante cuatro horas.⁷⁵ No es necesario reajustar la dosis en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal.

Sin embargo, la reacción a la nesiritida disminuye en pacientes con ascitis, por lo que se requiere aumentar la dosis.

En el estudio PRECEDENT (Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or Natreacor)⁷⁶ los efectos de la infusión continua de nesiritida se compararon con los de placebo. La nesiritida produjo mejoría rápida y significativa en

pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, con fracción de eyección $\leq 35\%$) a las 6 y 24 horas de su administración. El grupo tratado con este fármaco tuvo mayor reducción de la presión capilar pulmonar y de las resistencias vasculares periféricas y aumento del índice cardíaco, en comparación con el grupo que recibió placebo.

En el estudio VMAC (Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure) se compararon los efectos de la nesiritida, a razón de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguidos de 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante tres horas, con los de la nitroglicerina y el placebo. El estudio se realizó en 489 pacientes mayores de 65 años de edad, con insuficiencia cardíaca descompensada. Al cabo de 3 y 24 horas, la

nesiritida fue más eficaz para reducir la presión capilar pulmonar que la nitroglicerina y el placebo. No se observaron diferencias en la mortalidad a los siete días y a los seis meses en pacientes tratados con nesiritida o nitroglicerina.

La incidencia de reacciones adversas fue menor en el grupo de nesiritida; las cefaleas fueron más frecuentes con nitroglicerina (20%) que con nesiritida (4%) y, aunque no hubo diferencia en los cuadros de hipotensión arterial, la duración de ésta fue mayor con la administración de nesiritida.

En un estudio comparativo de dobutamina, nesiritida no agravó la taquicardia ventricular preexistente, ni aumentó la frecuencia de la extrasistolia ventricular.⁷⁷

En la actualidad se están estudiando nuevos péptidos obtenidos por tecnología recombinante, como la anaritida y la vasonatrida. La anaritida produce vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y vasoconstricción de la eferente, y aumenta la velocidad de filtración glomerular en pacientes con insuficiencia renal aguda y oliguria. Dosis: bolo de 0.25 a 1 µg/kg, seguido de una infusión de 0.015 a 0.06 µg/kg/min, durante no más de 48 horas. Se indica en insuficiencia cardiaca descompensada.

Efectos adversos

La nesiritida es bien tolerada. En el Nesiritide Study Group la reacción adversa más frecuente fue la hipotensión sintomática, con duración hasta de dos horas.⁷⁵ La frecuencia cardiaca aumenta ligeramente, pero sin que aumente la frecuencia de arritmias malignas.

Precauciones

La nesiritida está contraindicada en pacientes con hipotensión arterial, presión arterial sistólica < 90 mmHg, choque cardiogénico, miocardiopatía obstructiva, estenosis aórtica grave, pericarditis constrictiva, estenosis valvular, taponamiento pericárdico, baja presión de llenado ventricular o insuficiencia hepática o renal grave.

CONCLUSIONES

La insuficiencia cardiaca congestiva es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovascular, y quizá la primera de hospitalizacio-

nes en pacientes de edad avanzada. Es tal su impacto que, junto con el progreso social, puede aumentar su prevalencia hasta alcanzar proporciones epidémicas.

En la actualidad existen nuevos mecanismos de regulación implicados en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca, los cuales representan nuevos blancos terapéuticos de gran interés, tanto en la estructura y metabolismo cardiacos, como en la cinética del calcio.

Aun con el desarrollo de nuevos fármacos que actúan en diferentes sitios de acción y que tienen menos efectos secundarios, el cambio en las tasas de mortalidad elevadas no se ha visto reducido sustancialmente en tratamientos a largo plazo.

Por desgracia, casi todos los estudios clínicos que avalan el uso de dichos medicamentos sólo son efectivos a corto plazo, pues a largo plazo y con la administración prolongada no son eficaces para mejorar la morbilidad y mortalidad, tampoco en la administración vía enteral en el tratamiento de los pacientes ambulatorios y en el retiro de infusiones para quienes sufren descompensación aguda.

En nuestro medio podemos contar con sensibilizadores de calcio, como el levosimendan, que en experiencia personal de los autores son efectivos para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca izquierda y derecha, y en sujetos con depresión miocárdica secundaria a sepsis severa, con menor frecuencia de efectos adversos y bien tolerados en todos los pacientes.

Sin embargo, el alto costo de este fármaco es limitante para su uso frecuente en las unidades de terapia intensiva del país, por lo que quizá durante un largo tiempo sigamos recurriendo al uso de la dobutamina y la digoxina como los inotrópicos de primer uso y no de primera elección.

REFERENCIAS

1. Karman B, Mahon N, McKenna WJ, et al. The pathophysiology of advanced heart failure. *Am Heart J* 1998;135:S216-30.
2. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001;110:S7A.
3. Pedemonte SF. Nuevos inotrópicos. *Rev Col Anest* 1996;24:29-32.
4. Endoh M. Mechanisms of action of novel cardiotonic agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40:323-38.
5. Braunwald E, Mock MB, Watson J. Congestive heart failure: current research and clinical application. New York: Grune and Straton, 1982.

6. Braunwald E, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Mechanisms of the contraction of the normal and failing heart. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Co., 1976.
7. Crozatier B, Hittinger L. Mechanical adaptation to chronic pressure overload. *Eur Heart J* 1998;9(Suppl E):7-11.
8. Dzau VJ. Autocrine and paracrine mechanisms in the pathophysiology of heart failure. *Am J Cardiol* 1992;70:4AC.
9. Thomas JA. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978;41:233.
10. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984;101:370.
11. Pery SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc Trans* 1979;7:593-617.
12. Wang K, Ramirez-Mitchell R, Palter D, et al. Titin is an extraordinarily long, flexible, and slender myofibrillar protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:3685-9.
13. Hein S. Altered expression of titin and contractile proteins in failing human myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:1291-306.
14. Fisher J, Smith CA, Thoden J, et al. Structural studies of myosin: nucleotide complexes: a revised model for the molecular basis of muscle contraction. *Biophys J* 1995;68:19-28.
15. Hofmann PA. Evidence for a force-dependent component of calcium binding to cardiac troponin C. *Am J Physiol* 1987;253:541-6.
16. Fabiato A. Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol* 1983;254:1-14.
17. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signaling. *Nature* 1993;361:315-25.
18. Wagenknecht T, Grassucci R, Frank J, et al. Three-dimensional architecture of the calcium channel/foot structure of sarcoplasmic reticulum. *Nature* 1989;338:167-70.
19. Go LO, Moschella MC, Watras J, et al. Differential regulation of two types of intracellular calcium release channels during end-stage human heart failure. *Circulation* 1994;90: Abs I-L.
20. Blomm A, Miller H. Role of cytokines in heart failure. *Am Heart J* 2000;135:181-6.
21. Fang ZY, Marwick TH. Vascular dysfunction and heart failure: epiphenomenon or etiologic agent? *Am Heart J* 2002;143:383-90.
22. Felman MA, Kadokami T, Higuichi Y, et al. The role of anticytokine therapy in heart failure. Recent lessons from preclinical and clinical trials. *Med Clin North Am* 2003;87(2):419-40.
23. Ronco JJ. Anti-inflammatory effects of inotropic drugs in the treatment of septic shock; another piece the puzzle. *Crit Care Med* 2001;29:1837-8.
24. Mercadier JJ. Altered sarcoplasmic reticulum Ca⁺⁺-ATPase gene expression in the human ventricle during end-stage heart failure. *J Clin Invest* 1990;85:305.
25. Frey NM, McKinsey TA, Olson EN, et al. Decoding calcium signals involved in cardiac growth and function. *Nat Med* 2002;6:1221-7.
26. Hajjar RJ, del Monte F, Matsui T, et al. Prospects for gene therapy for heart failure. *Circ Res* 2002;86:616-21.
27. Brittsan AG, Kranias EG. Phospholamban and cardiac contractile function. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32(12):2131-9.
28. Lynne W, Stevenson MD. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? *Circulation* 2003;108:367-72.
29. Felker GM, Adams KF Jr, Konstam MA, et al. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J* 2003;145:S18-25.
30. Felker GM, O'Connor CM. Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. *Am Heart J* 2001;142:393-401.
31. López-Sendon JL, Tamargo J. Perspectivas futuras de aproximación terapéutica al paciente con insuficiencia cardíaca. *Monocardio* 2002;2:99-108.
32. Cuesta TMT, Martínez de la Gándara M. Nuevos principios activos. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2002;26:158-62.
33. Simdax. Ficha técnica de la especialidad. Agencia Española del Medicamento (AGEMED). Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002.
34. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL, et al. Levosimendan. *Drugs* 2001;61(5):613-27.
35. Lehtonen L. Levosimendan: a promising agent for the treatment of hospitalized patients with decompensated heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2002;2:233-43.
36. Lehtonen L. Levosimendan: un calciosensibilizante parenteral con efectos vasodilatadores adicionales. *Expert Opin Investing Drugs* 2001;10:955-71.
37. Haikala H. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1859-66.
38. Levijoki J, Pollesello P, Kaivola J, et al. Further evidence for the cardiac troponin C mediated calcium sensitization by levosimendan structure-response and binding analysis with analog of levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 2002;32:479-91.
39. Anders O. Effect of levosimendan a novel inotropic calcium sensitizing drugs in experimental septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:2185-93.
40. Parissis JT, Antoniades C, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93(10):1309-12.
41. Schwats SM. Cellular and molecular aspects of myocardium dysfunction. *Crit Care Med* 2001; 29.
42. Frishman WH. Advances in positive inotropic therapy: levosimendan. *Crit Care Med* 2003;31(9):2408-931.
43. Drugdez. Drug evaluation: levosimendan. *Micromex. Healthcare series* 2002;114.
44. 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 randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360(9328):196-202.
45. 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;23:1422-32.
46. Nieminen MS, Akkila J, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;36:1903-12.
47. Lilleberg J. Dose-range study of a new calcium sensitizer, levosimendan in patients with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:S163-9.

48. Hosenpud JD. For the Oral Levosimendan Study Group: levosimendan a novel myofilament calcium sensitizer, allows weaning of parenteral inotropic therapy in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:9(I)-11(I).
49. Baruch L, Patacsil P, Hameed A, et al. Pharmacodynamic effects of milrinone with and without a bolus loading infusion. *Am Heart J* 2001;141(2):266-73.
50. Colucci WS. Myocardial and vascular actions of milrinone. *Eur Heart J* 1989;10(Suppl C):32-38.
51. Givertz MM. Effects of bolus milrinone on hemodynamic variable and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction. A rapid tests for reversibility of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1775-80.
52. Parker M. Effects of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study. *N Engl J Med* 1991;325:1468-75.
53. Feneck RO. Effects of variable dose milrinone in patients with low cardiac output after cardiac surgery. *Am Heart J* 1991;121:1995-9.
54. Karlsberg RP. Comparative efficacy of short-term intravenous infusions of milrinone and dobutamine in acute congestive heart failure following acute myocardial infarction. Milrinone-Dobutamine Study Group. *Clin Cardiol* 1996;19:21-30.
55. Lobato EB. Effects of milrinone versus epinephrine on grafted mammary artery flow after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:9-11.
56. Loh E. A randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of intravenous milrinone and intravenous nitroglycerin in patients with advanced heart failure. *J Cardiac Fail* 2001;7:114-21.
57. Silver MA. Outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbation of chronic heart failure (OPTIME_CHF) Investigators. *JAMA* 2002;287:1541-7.
58. Caldicott LD, Hawley K, Heppell R, Woodmansey PA, Channer KS. Intravenous enoximone or dobutamine for severe heart failure after acute myocardial infarction: a randomized double-blind trial. *Eur Heart J* 1993;14:696-700.
59. Cowley AJ. Treatment of severe heart failure: quantity or quality of life? A trial enoximone. Enoximone investigators. *Br Heart J* 1994;72:226:30.
60. Jondeau G, Dubourg O, Delorme G, et al. Oral enoximone as substitute for intravenous catecholamine support in end-stage congestive heart failure. *Eur Heart J* 1994;15:242-6.
61. Lowes BD, Higginbotham M, Petrovich L, et al. Low dose enoximone improves exercise capacity in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:501-8.
62. Focaccio A, Peeters G, Movsesian M, et al. Mechanisms of action of OPC-8490 in human ventricular myocardium. *Circulation* 1996;93(4):817-25.
63. Scherrer-Crosbie M, Cocca-Spofford D, DiSalvo TG, et al. Effect of vesnarinone on cardiac function in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1998;136:769-77.
64. Felman AM. Effects of vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure: Vesnarinone Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:149-55.
65. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1998;339:1810-6.
66. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339(5):321-8.
67. Rubattu S, Volpe M. The atrial natriuretic peptide: a changing view. *J Hypertens* 2001;19:1923-31.
68. Sagnella GA. Atrial natriuretic peptide mimetic and vasopeptidase inhibitors. *Cardiovasc Res* 2001;51:416-26.
69. Boomsma F. Plams A- and B- type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res* 2001;51:442-9.
70. Nicholl MG. The natriuretic peptide in heart failure. *J Intern Med* 1994;235:515-26.
71. Davison NC, Naas AA, Hanson JK, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996;77(10):828-31.
72. Yoshimura M. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;84:1581-8.
73. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, et al. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76: 91-96.
74. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105:595-601.
75. Colucci WS. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2002;343:246-53.
76. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Natrecor Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:155-62.
77. Publication Committee for the VMAC Investigators: intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-40.