

Levosimendán: un abordaje prometedor en el manejo de la Insuficiencia Cardiaca

Castañeda-Castañeda Delia Fabiola y Ramírez-Grajeda Itza Nonatzi *

Resumen.

Levosimendan es un sensibilizador de los canales de calcio (Ca^{+2}) clase III, que ejerce efectos inotrópicos positivos mediados por sensibilización de las proteínas contráctiles miocárdicas al Ca^{+2} y el efecto opuesto en la vasculatura coronaria y periférica, además de vasodilatación mediante la apertura de canales de K_{ATP} dependientes en éstas; mejorando la respuesta hemodinámica y la función cardiaca global.

Los metabolitos de levosimendan son biológicamente activos, de ellos el más destacado es OR-1896 por su larga vida media de aproximadamente 90 horas, esto propicia una mayor duración de su efecto farmacológico, alcanzando los 7 días.

Los beneficios más destacados son sus efectos inotrópicos positivos, vasodilatadores, anti-isquémicos, antiarritmogénicos e inmunomoduladores, así como antiapoptóticos, cardioprotectores, y mejorando el rendimiento cardiaco, los efectos nefroprotectores y sobre el decremento en los niveles de Péptido Natriurético Cerebral (PNC). En contraposición, existen efectos cronotrópicos positivos, hipotensión leve o arritmias cardíacas, pero no dentro de las dosis recomendadas. Al administrarse en conjunto a otros fármacos no se observaron interacciones serias en la mayoría de los casos, de hecho, levosimendan puede ser administrado de manera concomitante con β -bloqueadores potenciando su acción. Pese a todo lo anterior, su impacto en el pronóstico de supervivencia a largo plazo aún es controversial.

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, fuerza contráctil, calcio, levosimendan, efectos benéficos, índice de supervivencia.

Introducción

El reciente cambio en la clasificación de la Insuficiencia Cardíaca (IC) propuesta por la American Heart Association (AHA) y la American College of Cardiology (ACC), y que viene a complementar la antigua clasificación propuesta por la New York Heart Association (NYHA), parece ser la consecuencia de un mejor conocimiento en cuanto a la etiología y fisiopatología de la enfermedad, la importancia de detener su progresión en etapas tempranas y sobre todo la imperiosa necesidad de preservar la mayor cantidad de cardiomiocitos funcionales, a la vez que se evita el remodelamiento o dilatación ventricular.

La IC es un síndrome que se manifiesta en las etapas finales de muchas otras enfermedades cardiovasculares, cuando el corazón se vuelve incapaz para satisfacer las demandas metabólicas que requiere el organismo comprometiendo el aporte sanguíneo a los órganos.^{1,2,3}

* Instructoras de Fisiología, Fisiopatología y Terapéutica Farmacológica del laboratorio de ciencias fisiológicas del Departamento de Fisiología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud CUCS de la Universidad de Guadalajara UdeG. Alumnas de séptimo semestre de la Facultad de Medicina de la UdeG.

Número 3, Volumen 1, Septiembre-Octubre 2009

REVISTA MÉDICA MD

sus efectos exigiendo un aumento en la demanda metabólica del miocardio a la vez que provocan un exceso en la $[Ca^{+2}]$, ya sea por activación adrenérgica o por inhibición de la FDE III (la más abundante en el miocardio), y por ende un efecto arritmogénico no deseado y en ocasiones fatal.^{1,3,4,5,6,7,8,9,10,11}

Levosimendan es un nuevo agente que pertenece a una familia de fármacos que se divide en 3 clases (Cuadro 1) de acuerdo a su sitio de acción, llamados sensibilizadores de los canales de Ca^{+2} , así como un derivado Dinitrilo-Píridazinona e isómero activo de la forma racémica de Simendán que ejerce un efecto inotrópico positivo al aumentar la sensibilidad de las proteínas contráctiles al Ca^{+2} en los cardiomiositos durante la sístole. Dentro de esto, Levosimendan pertenece a la clase III.^{1,3,4,5,7,8,9,12,13,14,15,16,17}

Es precisamente por su mecanismo de acción que Levosimendan se halla libre en todo momento de los efectos indeseados que ocasionan otros agentes usados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, ya que ni siquiera en condiciones patológicas como la acidosis o un miocardio aturrido impone mayor carga metabólica a la bomba cardíaca.^{3,5,7,10,15}

CUADRO 1- Clasificación de los sensibilizadores de canales de Calcio

Clase I	Actúa directamente sobre la Troponina C para aumentar su afinidad al Calcio durante la sístole Estabiliza la unión de Calcio a Troponina C
Clase II	Actúa sobre el complejo de filamentos delgados para aumentar su afinidad al Calcio Regula la interacción de filamentos delgados durante la unión actina-miosina
Clase III	Actúa directamente en la interacción cíclica como "Potenciador de puentes cruzados" Influye en mecanismos más allá de la regulación de Calcio

Fisiología contráctil del músculo cardíaco.

La capacidad de contracción del músculo cardíaco condiciona la adecuada perfusión tisular en los órganos de la periferia y favorece el mantenimiento de una presión estable.

Esta capacidad de contracción reside directamente en las células del músculo cardíaco, los cardiomiositos, células de configuración tubular que gracias a la interacción de sus componentes llevan a cabo un movimiento de deslizamiento y acortamiento entre filamentos a lo largo de su eje longitudinal para producir la fuerza contráctil necesaria para impulsar la sangre a todo el cuerpo.

Esta producción de energía depende y es regulada por la interacción entre las proteínas contráctiles. Todas estas moléculas adquieren una configuración estratégica para favorecer la contracción ordenada y sincrónica en cada uno de los cardiomiositos. Esta disposición sistemática de proteínas contráctiles determina la configuración repetida a lo largo de toda la célula muscular cardíaca de una

estructura fundamental para el proceso de la contracción, la sarcómera (Figura 1).

La sarcómera está delimitada a cada lado por las líneas Z, que están formadas directamente por la unión de los filamentos delgados de actina. Estos son los filamentos que forman la banda I o clara. La actina F es una molécula con configuración de doble hélice con un peso molecular de 47,000 D, constituida a su vez por moléculas de actina G. No posee actividad enzimática pero tiene la capacidad de unirse a la miosina en presencia de ATP y actúa sobre éste hidrolizándolo. Esta reacción es inhibida en reposo por la tropomiosina (Tm).

La Tm por su parte es una proteína a modo de un delgado filamento dispuesto sobre la molécula de actina donde además de actuar como esqueleto, cubre en estado de reposo los sitios activos de unión entre actina-miosina; así pues previene la unión de estos filamentos y la consecuente producción de fuerza para la contracción.

Al centro de la sarcómera se hallan exclusivamente los filamentos de miosina formando la banda H, esta proteína se une a las líneas Z por la titina (conectina). La miosina compone los llamados filamentos gruesos, es una molécula compleja con peso molecular de 500,000 D. Posee 2 porciones, una alargada que se extiende a lo largo del eje longitudinal y termina en la segunda porción, una porción globular con actividad enzimática de ATPasa que además sirve de sitio de unión entre actina-miosina. La superposición de filamentos de actina y miosina forma la banda A. Esta peculiar disposición de filamentos es la que le confiere el característico aspecto estriado al músculo cardíaco. La troponina (Tn) es en realidad un conjunto heterotrimérico de 3 subunidades, troponina C (TnC) que se une al Calcio, troponina T (TnT) que se une a la Tm y troponina I (TnI) que se une a la Actina. La Tn se encuentra dispersa a lo largo del filamento delgado a intervalos de 38.5nm. Una vez que el Ca^{+2} se une a TnC, surge un cambio en la configuración de la Tm que la rechaza del filamento de actina y permite la exposición de los sitios activos de unión actina-miosina, es decir, se elimina el efecto de inhibición que ejerce la Tm sobre la actina y se puede producir la fuerza para la contracción.

La titina por último, una proteína larga, flexible y delgada se encuentra uniendo las moléculas de miosina a la sarcómera, en las líneas Z y provee elasticidad. La distrofina es una proteína cuya importante función radica en unir la sarcómera con el sarcolema al unir la actina a un complejo glucoprotéico situado en el sarcolema. Otra proteína llamada Desmina, funge como elemento citoesquelético a lo largo del miocito y a través de las líneas Z para dar mayor estabilidad a la actina.

Durante la despolarización se abren los canales de Ca^{+2} presentes en el sarcolema con lo que penetran cantidades cada vez mayores de Ca^{+2} a la célula miocárdica, de las cisternas laterales del retículo sarcoplásmico (Figura 2). Sin embargo, este aumento de la $[Ca^{+2}]$ no es suficiente para disparar el proceso de la contracción muscular, pero sí para producir la llamada liberación de Ca^{+2} del retículo sarcoplásmico inducida por Ca^{+2} , que libera una cantidad adicional de Ca^{+2} hacia el citosol. Este Ca^{+2} es liberado del retículo sarcoplásmico por el canal de liberación de Ca^{+2} que se extiende desde el retículo sarcoplásmico hasta los canales de Ca^{+2} del sistema de túbulos T, conocido como receptor de rianodina. Un segundo receptor en el retículo sarcoplásmico que regula el flujo de Ca^{+2} , es el receptor de inositol

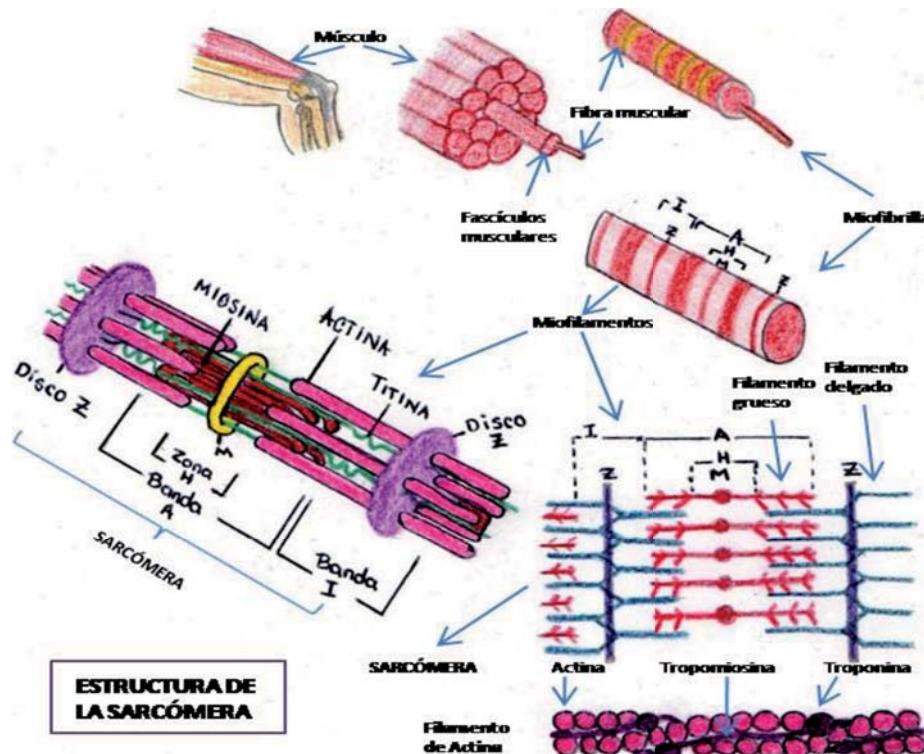


Figura 1 – Estructura de la sarcómera

trifosfato (IP_3), cuyo Ca^{+2} liberado estimula directamente la bomba de Na^+/Ca^{+2} situada en la membrana celular.

Así pues, el Ca^{+2} liberado difunde de manera uniforme a través de los filamentos y se une a la TnC cambiando la configuración de estado de reposo de las proteínas contráctiles, echando a andar el sistema de contracción, dicho cambio en la configuración de la Tm deja expuestos los sitios de unión actina-miosina y se da entonces el entrecruzamiento cíclico, es decir, la interacción de los filamentos delgados de actina con las porciones globulares de las cabezas de miosina para favorecer el desplazamiento de estos y producir la contracción muscular.

La fuerza contráctil está determinada por la $[Ca^{+2}]$ y el grado del estiramiento de la fibra muscular miocárdica al final de la diástole. Pequeñas cantidades de Ca^{+2} entran y salen a través de la membrana celular durante la contracción, mientras que una mayor cantidad entra y sale a través de la membrana del retículo sarcoplásmico a la vez.

Una vez activados los filamentos de actina, se dirigen hacia la banda A que permanece constante, de tal forma que la banda I se acorta y las líneas Z se acercan entre sí. Esta compleja interacción entre los filamentos de actina y miosina es regulada por la Tn y la Tm.

La hidrólisis del ATP por parte de las cabezas globulares de miosina con actividad enzimática intrínseca ATPasa, es la reacción responsable de la producción de la energía necesaria para la interacción entre los filamentos de actina-miosina, así como el deslizamiento de los mismos. Esta unión entre filamentos delgados y gruesos después de la hidrólisis del ATP, puede mantenerse así si no se dispone de nuevas moléculas de ATP. Durante la relajación debe unirse una molécula de ATP al sitio con actividad enzimática

intrínseca ATPasa de la cabeza globular de miosina para que cese la interacción entre éstos filamentos.

Cuando durante la diástole la $[Ca^{+2}]$ disminuye tanto hasta caer por debajo de un nivel crítico, el complejo Tm-Tn regresa de nuevo a la configuración del estado de reposo, debido a la actividad de la bomba Na^+/Ca^{+2} presente en la membrana celular y de una bomba enzimática del retículo sarcoplásmico que constituye cerca del 90% de las proteínas presentes en su membrana llamada bomba de Ca^{+2} ATPasa del Retículo Sarcoendoplásmico (*Sarcoendoplasmic Reticulum Calcium ATPase, SERCA*), de la cual existen muchas isoformas aunque la más abundante es la SERCA2a que introduce 2 iones de Ca^{+2} al retículo sarcoplásmico por cada mol de ATP hidrolizado, evitando también la interacción de los filamentos entre sí.

El fosfolambano es una proteína pentamérica que regula la absorción de Ca^{+2} por la SERCA2a, que al ser fosforilado bloquea la inhibición ejercida en su estado desfosforilado.

En la IC hay una disminución de la fuerza contráctil y un patrón de relajación anormalmente retrasado; una posible explicación para ello es la disminución de la recaptura de Ca^{+2} por la SERCA2a. (Figura 2)

De tal suerte que el Ca^{+2} intracelular actúa en los cardiomiositos como regulador inotrópico, esta es la razón por la que se ha vuelto un blanco esencial para los fármacos que pretenden aumentar la $[Ca^{+2}]$ entre los filamentos de la célula muscular cardíaca.^{1,3,4,5,7,8,12,18,19,20,21}

La TnC posee 4 sitios de unión a Ca^{+2} , los sitios I y II contenidos en una porción NH2-Terminal; y los sitios III y IV contenidos a su vez en una porción C-Terminal. La porción NH2-Terminal es la que determina el proceso contráctil,

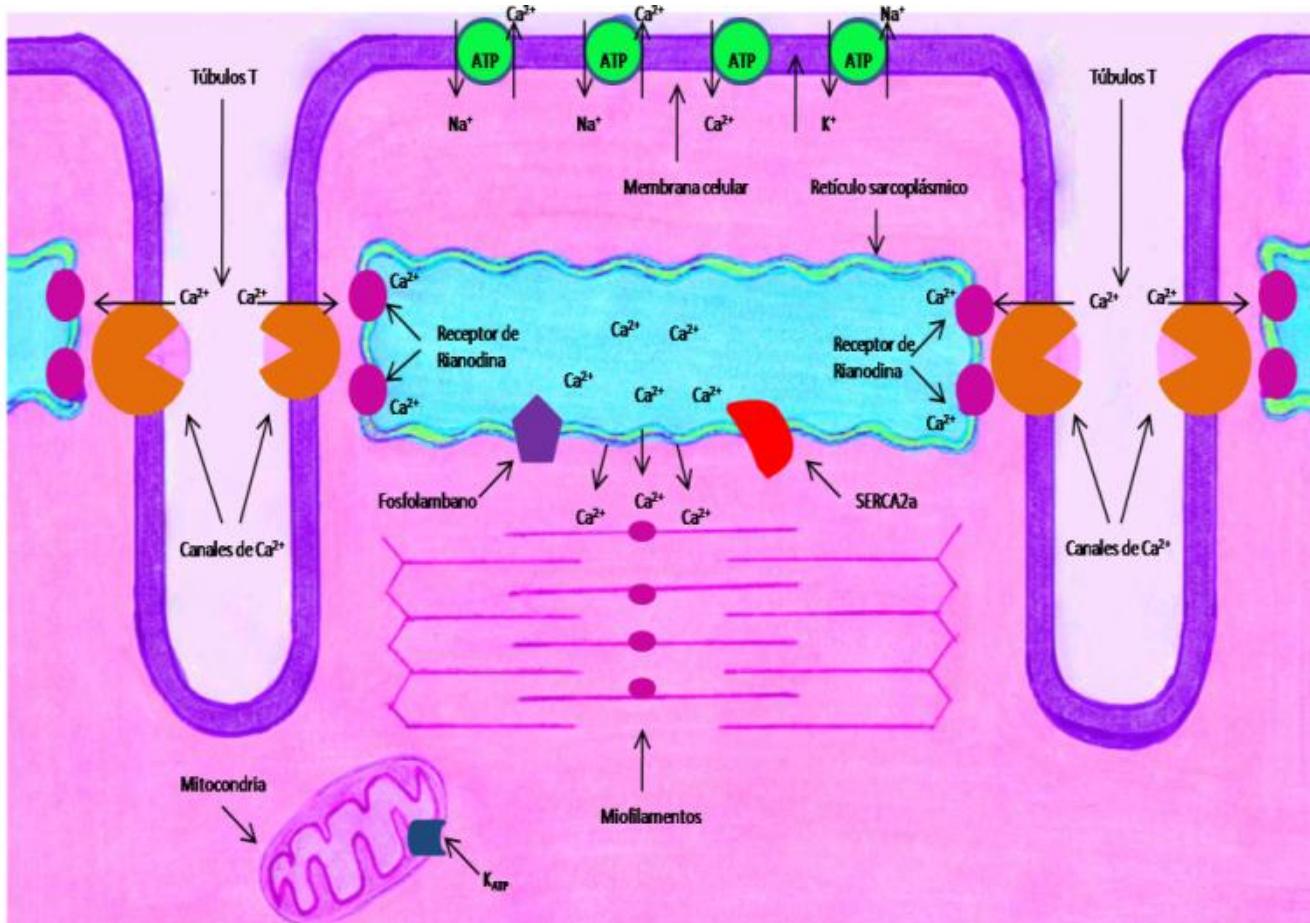


Figura 2 - Canales involucrados en el transporte del calcio

mientras que la porción C-Terminal posee además sitios de unión a Mg^{+2} .^{1,5,8,9,11,21,22}

Los efectos sensibilizantes de levosimendan se deben a su unión a la porción NH₂-Terminal de la TnC, lo que aumenta su afinidad por el Ca^{+2} y estabiliza su configuración e impulsa la unión entre los filamentos de actina y miosina durante la sístole de manera dependiente a la concentración de este, sin perturbar el lusitropismo ni causar exceso en la $[Ca^{+2}]$, razón por la cual disminuye el tiempo de relajación isovolumétrica y mejora el llenado ventricular durante la diástole, previniendo la disfunción diastólica y promoviendo acciones benéficas en la función diastólica.^{1,3,4,5,6,7,8,9,11,14,22,23,34,35,36}

Queda claro entonces que al ser un fármaco que actúa directamente sobre el aparato contráctil, no ejerce efectos antagonistas al ser administrado con otros fármacos como los β -Bloqueadores. Sin embargo, los efectos benéficos de levosimendan sí se ven perturbados en presencia de algunos otros fármacos como agonistas muscarínicos, ya que al unirse a una proteína G inhibitoria disminuyen la actividad de las fosfatases y la síntesis de AMP cíclico (AMPc) bloqueando una vía metabólica de levosimendan mediada por este importante segundo mensajero. Otras situaciones como la acidosis, sólo suprime parcialmente la acción de levosimendan puesto que reduce la capacidad de transporte de Ca^{+2} , más no la afinidad del complejo de proteínas contráctiles por éste.

Farmacocinética

El perfil farmacológico de levosimendan y sus metabolitos ha sido revisado en pacientes con función contráctil miocárdica normal y comprometida.

Levosimendan tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 1 h, un volumen de distribución de 20 L y un aclaramiento corporal total de 300 ml/min, independiente de la duración de la infusión. Con el pH corporal levosimendan está presente principalmente en forma ionizada (pKa 6.26) y se une en un 98% a proteínas, mientras que su metabolito activo OR-1896 se une en un 40%; solo trazas de la droga sin cambios son detectadas en eritrocitos y orina.^{1,4,8,9,12,13}

Farmacodinamia

Levosimendan es metabolizado extensamente en sus metabolitos biológicamente activos, (OR-1855 y OR-1896) que son eliminados en heces y orina. El más importante es OR-1896, por su actividad sensibilizadora al Ca^{+2} , leves propiedades para inhibir FDE III y activación de canales de K dependientes de voltaje. Su vida media de eliminación es de 80 a 90 h y alcanza concentraciones máximas en plasma a los dos días después de suspender la infusión de Levosimendan en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica (ICCr), lo cual le confiere actividad hasta por 7 días.^{1,5,6,8,9,12,13,22,34,35,36}

Dosis

Se han realizado estudios con dosis iniciales en bolo de 3, 6, 12, 24 ó 36 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 10 minutos según el subgrupo de estudio, seguidas por infusión continua de 0.05, 0.1, 0.2, 0.4 ó 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ respectivamente, cuyo objetivo fue precisamente observar los efectos de levosimendan en cada una; con esto se logró establecer un rango de dosis recomendadas, de acuerdo a la seguridad demostrada para cada dosis.

La dosis recomendada es de 6-24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para un bolo inicial en 10 min seguida de una infusión continua en 24 horas de 0.05-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, alcanzando concentraciones en plasma de 10-100 ng/ml en pacientes con IC de clase funcional II-IV de la NYHA. Existe flexibilidad en la práctica clínica dentro de éstos rangos debido a que los efectos de levosimendan son dosis dependiente, con ello se pretende la modificación de las mismas mediante la observación dosis respuesta para cada individuo.^{1,3,4,6,8,9,10,12,16}

Mecanismo de acción de Levosimendan

Este prometedor fármaco, ejerce diversas acciones sobre el organismo. Dentro de las principales se encuentran su acción inotrópica al aumentar la afinidad con la que se unen las proteínas del aparato contráctil al Ca^{+2} .

Efecto inotrópico positivo

Levosimendan se une con alta afinidad a la porción NH_2 -terminal de TnC y la sensibiliza al Ca^{+2} dependiendo de su concentración citosólica, lo cual hace que la sístole se prolongue sin alterar el entrecruzamiento cíclico de los puentes cruzados, y permanece relativamente sin cambios durante la diástole cuando la $[\text{Ca}^{+2}]$ ha disminuido. Otros miofilamentos sensibles a Ca^{+2} están unidos al complejo TnC- Ca^{+2} durante las dos fases del ciclo cardíaco, mejorando el funcionamiento cardíaco global.^{1,4,5,6,7,8,9,11,12,13,14,16,22,24,34,35,36}

Este mecanismo es la posible razón del aumento de la fuerza de contracción cardíaca y de la función diastólica del ventrículo izquierdo sin producir arritmogénesis o alteración en las demandas de oxígeno en el miocardio.

Se observa también una inhibición de la FDE III, que constituye la FDE más abundante a nivel cardíaco y es una enzima encargada de degradar el AMPc; dicha inhibición da como resultado un aumentando en la concentración intracelular de este segundo mensajero en los cardiomiositos; efecto observado a altas concentraciones farmacológicas ($>3\mu\text{M}$ ó $>100\text{ng}/\text{ml}$). De esta forma mejora la función cardíaca, reflejada en un incremento potencial de la fuerza contráctil y con efectos vasodilatadores; sin embargo, aunque Levosimendan inhibe la acción de la FDE-III en los cardiomiositos, permite la acción de otras isoformas de ésta enzima como la FDE-IV.^{1,3,5,6,7,8,9,11,16,12,13,14,22,23}

A concentraciones de 0.03-0.1 $\mu\text{M}/\text{ml}$ en plasma o a las dosis recomendadas levosimendan no altera la frecuencia cardíaca, los niveles de AMPc ni la relajación miocárdica, aunque puede provocar moderada elevación de AMPc intracelular. A concentración de 0.1 a 0.3 $\mu\text{M}/\text{ml}$ altera la frecuencia cardíaca, los niveles de AMPc y la incorporación de fósforo (P) en fosfolambano. A concentraciones mayores a 3 $\mu\text{M}/\text{ml}$ incrementa la frecuencia cardíaca y la contracción disminuyendo el tiempo de relajación.

A diferencia de levosimendan, los inhibidores de las FDE III, como la milrinona, disminuyen la sensibilidad al Ca^{+2} de los miofilamentos a través de la fosforilación de TnI

dependiente de AMPc. El metabolito activo OR-1896, el cual es 40 veces menos potente y 3 veces menos selectivo como inhibidor de FDE III, actuando principalmente como agente sensibilizador al Ca^{+2} sin aumentar la incidencia de arritmias, empeoramiento de isquemia y no se han observado resultados negativos.^{1,8,9,10,15,24}

Efecto vasodilatador:

Levosimendan tiene efecto sobre la vasculatura arterial incluyendo la renal, coronaria, pulmonar, esplénica, cerebral, y sistémica, así como en las venas safena, portal y sistémicas. En el músculo liso arterial coronario, pulmonar y sistémico produce la apertura principalmente de los canales de K ATP dependientes (K_{ATP}) en vasos de pequeña capacitancia; así como, apertura de canales de K de larga conductancia activados por Ca^{+2} (BK_{Ca}) y canales de K voltaje dependientes (K_v) en vasos de gran capacitancia.^{1,3,4,5,7,8,9,11,12,13,14,15,16,22,23,24,25,33,34,35,36}

La apertura de estos canales lleva a la hiperpolarización celular, inhibe el Ca^{+2} intracelular presente y activa el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ para extraer a éste último con la consiguiente vasodilatación. Esto permite aumentar la función cardíaca cubriendo adecuadamente el consumo de oxígeno a nivel miocárdico, actuando además como agente anti-isquémico y disminuyendo la poscarga.^{1,4,5,8,9,24}

Un segundo mecanismo involucrado es la reducción de la sensibilidad al Ca^{+2} de las proteínas contráctiles en el músculo liso vascular. Así también la inhibición de FDE III ha sido propuesta como contribuyente, ya que incrementa el AMPc y estimula la acción de las bombas de Na^+/K^+ y $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$.

Debido a estos efectos para algunos autores el nombre más adecuado al referirse a esta familia de fármacos es el de Inodilatadores, siendo Levosimendan el más estudiado de su grupo en la práctica médica.^{1,4,5,7,8,12,13,17,24}

Otras acciones de Levosimendan**Efectos inmunomoduladores y antiapoptóticos**

Debido a sus propiedades inmunomoduladoras y antiapoptóticas, levosimendan previene las complicaciones citotóxicas y hemodinámicas desencadenadas por la respuesta neurohormonal típicamente inducida en los casos de insuficiencia cardíaca. Esto es posible gracias a su capacidad de regular la expresión de moléculas tales como IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , PAF, ICAM, VCAM, FAS y el ligando de FAS. Así pues ejerce, nuevamente, un efecto anti-isquémico que limita la apoptosis de miocitos funcionales.^{1,5,6,8,9,22}

En un estudio realizado por Louhelainen y cols. centrándose en prevenir los efectos del remodelamiento cardíaco inducido por la hipertensión y la apoptosis de cardiomiositos, se comparó la eficacia de levosimendan oral en un modelo de ratas Dah1/Rapp a las cuales se les indujo hipertensión con una dieta rica en Na^{+2} , comprobándose que sin tratamiento, ésta es capaz de conducir a una hipertensión que culmina en una disfunción sistólica, mientras que un régimen con levosimendan oral a largo plazo demostró regular efectivamente la respuesta hemodinámica, limitar la apoptosis y disminuir la expresión genética de moléculas proinflamatorias.⁷

Efectos vasodilatadores y anti-isquémicos

Estos efectos son producidos por la apertura de canales K_{ATP} tanto mitocondriales como del sarcolema. Reduce la

resistencia vascular periférica y así la poscarga, es inotrópico positivo y aumenta el gasto cardiaco. Otro efecto benéfico que ofrece levosimendan, se observa en los Síndromes Coronarios Agudos (SCA), ya que al ejercer una acción vasodilatadora sobre las arterias coronarias, aumenta el flujo coronario, por lo cual se logra un eficiente aporte de oxígeno al miocardio, que se traduce en efectos anti-isquémicos.^{3,4,5,6,8,9,12,14,23,24,33}

La disminución de la presión vascular pulmonar reduce las presiones de llenado del ventrículo derecho, lo cual explica el aumento en la contractilidad de éste; del mismo modo, la vasodilatación sistémica reduce las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, mejorando su desempeño y aumentando el flujo sanguíneo a otros tejidos como mucosa gástrica, corazón, médula renal, intestino delgado e hígado.⁶ Aunque dicha vasodilatación compromete la presión arterial sistémica, el aumento en el gasto cardiaco compensa dicho compromiso. Por ejemplo, en un estudio realizado, el flujo renal mejoró después de la administración de levosimendan en pacientes con IC de bajo gasto demostrado por el decremento en los niveles de creatinina sérica ($<9\mu\text{M}$), comparado con infusiones de Dobutamina.

Al administrar levosimendan antes y durante un infarto cardiaco en modelos experimentales se ha observado limitación del tamaño del mismo y ha mejorado la supervivencia en pacientes con insuficiencia de ventrículo izquierdo complicada con infarto comparado con placebo y administrado preoperatoriamente.

Teóricamente, la apertura de los canales de K_{ATP} del sarcolema ejerce un potencial efecto proarrítmico. Esto se debe a la hiperpolarización, con lo cual se ve acortado el potencial de acción disminuyendo la efectividad del periodo refractario y así predisponiendo a arritmias de reentrada, sin embargo se ha demostrado un efecto neutral en la frecuencia cardiaca.^{8,33}

Levosimendan no promueve arritmias en situaciones de isquemia-reperfusión comparado con Dobutamina, según estudios realizados en corazones de puercos de Guinea y en pacientes estables con Cardiopatía Isquémica de grado moderado a severo usando las dosis recomendadas. Según otros resultados, el aumento en la incidencia de arritmias tampoco fue observado al comparar levosimendan con el grupo placebo en pacientes con infarto agudo al miocardio (IAM) o administrado perioperatoriamente en pacientes con bypass en arteria coronaria.

En contraste con lo anterior, dos estudios experimentales usando isquemia regional en puercos, demostraron efectos perjudiciales de levosimendan durante la isquemia, incremento de arritmias ventriculares y deterioro de la función de la contractilidad miocárdica, también se observó con el uso de dosis que superaban 3 veces la dosis máxima recomendada ($0.6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) en pacientes con Cardiopatía Isquémica Estable. Esto se puede relacionar con la disminución de la presión de perfusión coronaria, redistribución de flujo coronario y el incremento del consumo de oxígeno debido a la inhibición de FDE III.^{8,15,26}

Efectos antiarritmogénicos

Con el uso de levosimendan no se han reportado arritmias ventriculares significativas ni incremento del intervalo QT. Sin embargo, se ha observado aumento de la frecuencia cardiaca en promedio de 9 latidos por minuto (lpm) y un incremento en la incidencia de fibrilación auricular sobre

todo cuando se administra una dosis en bolo alta o un bolo prolongado. La posible explicación es la activación de los reflejos barorreceptores debido a vasodilatación.

En el estudio REVIVE se ha documentado un ligero aumento en la incidencia de taquicardia ventricular comparado con el grupo placebo y en el estudio SURVIVE se observó una incidencia similar comparado con Dobutamina.^{1,3,6,8,9,12,26}

Efectos en el Cronotropismo

Levosimendan aumenta la frecuencia cardiaca de manera dosis dependiente en animales de experimentación, voluntarios sanos y en pacientes con una clase funcional II-IV de la NYHA, el mecanismo es aún desconocido pero se sugiere la activación de los reflejos barorreceptores por la vasodilatación, principalmente con la administración en bolo. Se propone un importante papel de su metabolito activo OR-1896 el cual continúa con su acción después de la suspensión de la administración de levosimendan.

En el tratamiento de pacientes con fracción de eyeción (FE) disminuida pero dentro de las dosis recomendadas ($6-24\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) rara vez se produce un cronotropismo positivo mayor al 10% del valor basal y es menos marcado en pacientes con Insuficiencia Cardiaca Severa (ICS).

Una infusión continua de $0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 7 días disminuyó la presión arterial sistólica (11-14mmHg) e incrementó sustancialmente la frecuencia cardiaca (19-26 lpm), pero fue bien tolerada en pacientes con IC clase funcional III-IV de NYHA y FE $<40\%$.

Efectos neutrales o insignificantes se vieron en pacientes con ICCo, Insuficiencia Cardiaca Crónica Descompensada (ICCD), Choque Cardiogénico, después de IAM y en Post-Cirugía de Revascularización con función ventricular comprometida o normal. En pacientes con función normal se incrementó el ritmo cardiaco después de la colocación de bypass cardiopulmonar, particularmente después del bolo y de la primera hora de infusión.^{8,9,26}

Efectos Cardioprotectores

Un nuevo mecanismo de acción recientemente identificado es la activación de los canales de K_{ATP} de la membrana interna mitocondrial (mito K_{ATP}) que a su vez limita la apoptosis de miocitos, ya que disminuye el potencial transmembranal de manera dependiente a la concentración de K y activa la vía mito K_{ATP} .^{5,8,9}

El aumento de la concentración intracelular de K previene un exceso de Ca^{+2} intracelular en la mitocondria estabilizando así el potencial de membrana y preservando los fosfatos de alta energía, así como la función mitocondrial. Esto se traduce en un pre-acondicionamiento cardioprotector en situaciones de distres celular, como estrés oxidativo y episodios de isquemia-reperfusión.

Es indicado en pacientes con gasto cardiaco bajo debido a disfunción cardiaca sistólica sin hipotensión severa.^{8,9,26}

Efectos sobre el rendimiento cardiaco

En un estudio en el que se comparó levosimendan contra Dobutamina realizado en pacientes con IC de bajo gasto, luego de 24 horas de administración de Levosimendan ($0.1-0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), se incrementó el gasto cardiaco en 1.09 lpm y disminuyó la presión capilar pulmonar en cuña (PCPC) en

7mmHg, mientras que la Dobutamina (5-10 μ g/kg/min) los aumentó en 0.80 lpm y 3mmHg respectivamente.

Otro mecanismo propuesto es la disminución de los niveles de pro-peptido natriurético cerebral amino terminal (Nt-proPNC) después de una infusión de levosimendan (0.1 μ g/kg/min) en pacientes con ICCD (FE aproximadamente de 25%). Éste decremento se volvió pronunciado 48 horas después de suspender su administración.

Aunque los sensibilizadores de canales de Ca^{+2} tienen alto potencial de empeorar la función diastólica, levosimendan reduce el tiempo constante de relajación isovolumétrica en varios escenarios clínicos y experimentales, aumentando la mejoría de dicha función.

Los efectos lusitrópicos positivos pueden estar relacionados con la sensibilización de TnC al Ca^{+2} , lo cual sensibiliza al aparato contráctil durante la sístole cuando la $[Ca^{+2}]$ es mayor o por la inhibición de la FDE III. De tal manera, se ha demostrado que levosimendan mejora el rendimiento cardíaco.^{1,3,4,8,9,12,26}

Efectos sobre la calidad de Vida

Es claro que con todos los efectos benéficos que ofrece levosimendan, contribuye a la disminución de síntomas y mejoría física, aumentando las expectativas en la calidad de vida y disminuyendo el estrés emocional en pacientes con IC Avanzada. Numerosos estudios realizados acerca del impacto en el índice de mortalidad que ejerce levosimendan en comparación con Dobutamina y placebo, han arrojado resultados un tanto confusos ya que a pesar de la indudable mejoría en el perfil hemodinámico y el notable porcentaje de reducción del Péptido Natriurético Cerebral (PNC), que se correlaciona directamente con un mejor pronóstico de supervivencia a los 6 meses por parte de levosimendan, éste parece no mejorar el índice de mortalidad a 1 y 6 meses, según los resultados de algunos de estos estudios.^{1,3,4,6,8,9,10,11,12,22,27,28,29}

Debido a ello, el papel de levosimendan en el índice de supervivencia a corto y largo plazo es controversial y aún requiere de la elaboración de más estudios en busca de disipar esta duda (Cuadro 2).

Levosimendan como agente Nefroprotector

Entre las acciones que ejerce levosimendan más allá de la bomba cardíaca, se encuentran aquellas que ofrece sobre la función renal. Debido a la acción vasodilatadora de este fármaco, tanto la producción de orina como la tasa de filtración glomerular (TFG) se ven notablemente mejoradas tras el uso intravenoso de levosimendan.⁹

Dado que en circunstancias normales un flujo renal óptimo es condicionado por un gasto cardíaco adecuado, es de esperarse que durante el desarrollo de la IC este flujo renal se vea notablemente mermado, debido a numerosas condiciones que culminan con el fallo de la bomba, la redistribución del flujo sanguíneo a los órganos más vitales y la gran vasoconstricción intrarrenal por activación adrenérgica y otras sustancias como la vasopresina, endotelina y sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que son sintetizadas y liberadas en base a la respuesta neurohormonal que conlleva la IC y terminan por exacerbar el aumento el tono simpático ya existente.

Según estudios realizados que comparan los efectos benéficos de Levosimendan y Dobutamina, ambos mejoran la producción de orina en casos de pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva Sistólica Severa (ICCSS) de clases III y IV según NYHA, pero es sólo levosimendan el que ofrece los mejores y mayores efectos benéficos en cuanto a la TFG; Dobutamina permanece neutral sin mostrar efecto alguno significativo en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD).

Los efectos benéficos de Dobutamina reflejados en el incremento de la producción de orina se deben a la mejoría que ésta catecolamina de origen sintético ejerce sobre la respuesta hemodinámica a través de su acción inotrópica y no debido a que ofrezca alguna acción positiva sobre la función renal per sé. En contraposición a esto, el uso de Levosimendan en aquellos pacientes en quienes además se lleve a cabo un régimen terapéutico clásico para cada estadio de la enfermedad, ha demostrado ejercer efectos benéficos en la función renal que se mantienen al menos 2 días después de la infusión de 24 horas con levosimendan, no así en el caso de Dobutamina. Sin embargo, aún se requieren estudios adicionales que despejen la duda acerca del posible efecto a largo plazo que el metabolito activo de levosimendan pudiera seguir ofreciendo en la función renal debido a su larga vida media.

Tales efectos benéficos nefroprotectores son explicados, en parte, por su acción vasodilatadora y el consiguiente aumento de la perfusión renal; algunos autores sugieren que su efecto persiste hasta por 3 meses luego de la infusión de 24 horas con Levosimendan.^{9,16}

Durante episodios de Isquemia-reperfusión, la lesión es atribuida al desarrollo de especies reactivas de oxígeno mediadas por peroxidación de lípidos y este proceso puede ser medido a través de sus productos como malondialdehído (MDA) w19-22x.

En un estudio realizado con conejos en el cual se pretendía comprobar la superioridad de los beneficios ejercidos por levosimendan en comparación con Ilosprost durante episodios de isquemia-reperfusión renal, se concluyó que ambos ejercen efectos nefroprotectores, lo que se comprobó mediante estudio histopatológico y determinaciones en los niveles de MDA, los cuales fueron significativamente más bajos en los grupos de dichos fármacos, demostrando así que ambos fármacos evitan la peroxidación lipídica.³⁰

Regulación de la respuesta neurohormonal: papel del Péptido Natriurético Cerebral (PNC)

El aumento en los niveles plasmáticos de PNC ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para mortalidad en pacientes con ICCr. El PNC es producido por los cardiomiositos en respuesta a la sobredistensión de la pared ventricular por el excesivo aumento del volumen sanguíneo, es producido en forma de prohormona de 134 aminoácidos (aa), posteriormente se escinde en prohormona de 108 aa (ProPNC), que a su vez da lugar a un fragmento proteico, el N-terminal pro PNC (Nt-pro PNC) de 77 aa y al propio PNC de 32 aa.

CUADRO 2- Resumen de las características de los de los estudios clínicos randomizados de Levosimendan en pacientes con ICAS

Estu-dío	Año	No. Pacien-tes	Régimen terapéutico	Población	Dosis administradas de Levosimendan	Segui-miento	Objetivo primario evaluado	Resultados
LIDO	1999	203	Levosimendan Vs Dobutamina	SICA	Bolo: 24 µg/kg/min Infusión 0.1 µg/kg/min en 24 hrs	180 Días	Mejoría hemodinámica	Disminuye mortalidad a los 31 y 180 días Disminuye los niveles de creatinina sérica
RUSS LAN	2002	504	Levosimendan vs Dobutamina	Infarto Agudo de Miocardio con evidencia clínica de Disfunción Ventricular Izquierda	Bolo: 6-24 µg/kg en 10 min Infusión 0.1-0.2 µg/kg/min en 6 hrs	180 Días	Hipotensión Isquemia miocárdica	Disminuye mortalidad a los 14 y 180 días Disminuye el riesgo de muerte Disminuye el riesgo de empeoramiento cardíaco a las 6 y 24 hrs No aumenta el riesgo de isquemia o hipotensión Bien tolerado y efectivo en pacientes con falla ventricular secundaria a infarto agudo al miocardio
REVI VE I	2003	100	Levosimendan vs Placebo	Hospitaliza-ción por IC Descompen-sada	Bolo: 12 µg/kg en 10 min Infusión 0.1 µg/kg/min en 50 min + 0.2 µg/kg/min en 23 hrs	90 Días	Mejoría clínica	Disminuye el riesgo de muerte Disminuye el riesgo de empeoramiento cardíaco a las 24 hrs y 5 días
REVI VE II	2006	600	Levosimendan vs Placebo	Hospitaliza-ción por IC Descompen-sada	Bolo: 6-12 µg/kg en 10 min Infusión 0.1-0.2 µg/kg/min en 24 hrs	90 Días	Constelación de signos y síntomas de ICAD	Efectos neutrales en mortalidad a los 31 y 90 días Reducción de PNC
SUR VIVE	2006	1327	Levosimendan vs Dobutamina	Hospitaliza-ción por IC Descompen-sada	Bolo: 12 µg/kg en 10 min Infusión 0.1-0.2 µg/kg/min en 24 hrs	180 Días	Supervivencia a 5, 15, 30 y 180 días	Disminuye el riesgo de empeoramiento cardíaco Ninguna diferencia significativa en mortalidad Gran disminución de PNC Ligero aumento de incidentes como taquicardia ventricular y fibrilación auricular

El PNC es la fracción biológicamente activa mientras que el Nt-pro PNC se considera inactivo, constituyendo éste último el mejor índice de disfunción cardíaca y sus fluctuaciones reflejan la respuesta del paciente al tratamiento.

Por su parte, la IL-6 es la interleucina que mejor refleja el desajuste hemodinámico presente en estos pacientes, razón por la cual su aumento en las concentraciones plasmáticas se relaciona con poca mejoría clínica a corto y largo plazo. Levosimendan reduce los niveles plasmáticos de PNC (específicamente Nt-proPNC) así como IL-6. Esta reducción se asocia positivamente con el tratamiento instaurado con una infusión de levosimendan a dosis de 0.1 µg/kg/minuto (previa dosis de 12-24 µg/kg a bolo por 10 minutos), comprobando una estrecha regulación de estos marcadores por efecto de levosimendan tan pronto como desde las primeras 24 y hasta 72 horas después de iniciado el tratamiento en pacientes con ICCr.

Tanto el tratamiento con levosimendan como Dobutamina conducen a una disminución significativa en los valores plasmáticos de la fracción Nt-proPNC a las 24 horas en pacientes con ICAD, pero los efectos de levosimendan en la reducción de estos niveles persisten hasta las 48 horas después de la infusión, no así en el caso de Dobutamina. Presumiblemente esto se atribuye al metabolito activo de este sensibilizador de los canales de Ca^{+2} , OR-1896, cuya vida media es más larga y contribuye de manera significativa a perpetuar su efecto benéfico.^{1,8,22}

Sin embargo se requieren múltiples dosis de levosimendan para que el índice de supervivencia a más de 6 meses aumente, tal como lo sugiere el estudio SURVIVE, ya que con una sola dosis del agente inotrópico el índice de mortalidad a los 6 meses no se ve reducido de manera significativa. Es importante recordar que SURVIVE es un estudio que estima la mortalidad y no demuestra los efectos benéficos de una terapia con levosimendan o Dobutamina guiada por los valores de PNC.

Tal como lo demuestra el estudio LIDO, los efectos de levosimendan en la respuesta neurohormonal, la mejoría hemodinámica, aumento del gasto cardíaco y la disminución de la PCPC se ven mantenidos e incluso potenciados con la administración β -bloqueadores al quinto día de la administración de levosimendan (Cuadro 2)

^{2,3,6,8,9,11,12,13,17,27,28,29}

Evidencias sobre el uso de levosimendan en la práctica médica.

Existe suficiente evidencia de que el uso de inhibidores de FDE III y Dobutamina inducen arritmias y taquicardia ventricular no sostenida que aumentan la mortalidad; levosimendan parece no verse involucrado en este tipo de alteraciones ni incremento del intervalo QT, como anteriormente se mencionó. Sin embargo, cuando se administran bolos de altas dosis o por más de 48 horas, se ha demostrado un aumento adicional en el cronotropismo de hasta 9 lpm y un mayor índice de fibrilación auricular. El mecanismo por medio del cual logra este efecto permanece desconocido, aunque una respuesta razonable pudiera ser la activación de los barorreceptores por la caída de la tensión arterial sistólica (TAS) inducida por la vasodilatación que ejerce Levosimendan. Aún así, se requieren más estudios para esclarecer la relación entre este agente y sus efectos indeseados.^{1,8,9}

Estudios realizados que comparan el uso de levosimendan en contraposición con Dobutamina y placebo, demuestran

que levosimendan no mejora el índice de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con clase II y un nivel de evidencia B, sin embargo en pacientes con previa historia de Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICCo) y con terapia concomitante con β -Bloqueadores, sí mejora el índice de mortalidad a corto plazo.

Existen SICA que se acompañan de un aumento en la TAS, dentro de los cuales podemos mencionar la ICAD y el Edema Pulmonar. El tratamiento de estos SICA se basa en la TAS en cuyos casos se convierte también en el mayor determinante pronóstico. Es por ello que la Sociedad de Cardiología Europea recomienda en estos casos el uso de levosimendan, guiado siempre por la TAS.

De acuerdo a lo anterior, en aquellos pacientes con una TAS >100 mmHg y con síntomas congestivos, está indicado el tratamiento intavenoso (IV) con vasodilatadores y diuréticos; mientras que en pacientes con una TAS <100 mmHg y con síntomas de hipoperfusión tisular o disminución de la diuresis, está indicado el tratamiento inotrópico, β -Bloqueadores, Inhibidores de la FDE III o sensibilizadores de los canales de Ca^{+2} como Levosimendan.^{9,17}

La administración de levosimendan en dosis recomendadas previa a una cirugía de Bypass Cardiopulmonar, ha demostrado favorecer el volumen de eyeción y disminuir la incidencia de fibrilación auricular comparado con su administración en el postoperatorio.

Otro uso de levosimendan ha resultado ser el de agente coadyuvante en el postoperatorio en pacientes con trasplante de corazón para evitar el fracaso en la cirugía. Este fracaso es el responsable de hasta un 28% de las muertes tras la cirugía y se asocia a falla multiorgánica, algunas teorías que tratan de explicar este fracaso lo atribuyen al tiempo de isquemia al que se ven sometidos los tejidos y la diferencia de tamaño entre el nuevo órgano y el de la cavidad y vasos en que se va a implantar.^{4,14,32}

Algunos autores han reportado el uso de levosimendan en situaciones de intoxicación severa por bloqueadores de los canales de Calcio con buenos resultados en aquellos casos refractarios al tratamiento convencional.³¹

En cuanto al costo-beneficio que ofrece levosimendan, se cree que pese a que su costo es considerablemente mayor al de otras drogas usadas con el mismo fin, a largo plazo su costo es menor que éstas, puesto que reduce la estancia intrahospitalaria.

Interacción con terapia concomitante en el tratamiento de insuficiencia cardiaca.

En un estudio aleatorizado, multicéntrico, la mayoría de los pacientes evaluados durante el uso de levosimendan estaban bajo tratamiento con otros medicamentos en el control de la IC; el 89% de los pacientes estaba tomando Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), 95% diuréticos, 76% digoxina y 37% β -bloqueadores. Estudios clínicos no reportaron interacciones serias al usar levosimendan con éstos medicamentos utilizándolo dentro de las dosis recomendadas en pacientes con deterioro de la contractilidad miocárdica.

En una evaluación del efecto con terapia concomitante con β -bloqueadores en la hemodinamia revelaron que no hubo reducción de los efectos de Levosimendan sobre el gasto cardíaco y PCPC, mientras que la acción de Dobutamina se vio atenuada. El tratamiento con levosimendan dentro de las dosis recomendadas en general estuvo asociado con un

mínimo decremento en la TAS (3.5-2.8 mmHg) después de la infusión de 24 hrs. Aunque no hay efectos hemodinámicos aditivos, en la combinación de levosimendan con Isosorbide-5-mononitrato comparado con cada una de las drogas de manera independiente, se observó una exagerada respuesta en una evaluación ortostática con un incremento en la frecuencia cardiaca de 40 lpm; en contraste, el tratamiento concomitante con nitrato, sólo produjo un decremento marginal de la TAS (5 mmHg) y un menor incremento en la frecuencia cardiaca (4 lpm), así mismo, felodipino, un calcio antagonista dihidropiridina con levosimendan no mostró cambios en ambos parámetros. No se apreciaron exagerados o atenuados efectos hemodinámicos con la presencia de furosemida ni amiódarona.^{6,8,12}

Efectos colaterales hemodinámicos.

Estos efectos se presentan de manera dosis dependiente, pudiendo presentarse incrementos en la frecuencia cardiaca, disminución de la presión arterial, resistencias vasculares pulmonar y periférica, causando efectos desfavorables, incluyendo isquemia miocárdica, hipotensión, arritmias cardíacas e hipoxemia, no así dentro de las dosis recomendadas. Puede ser responsable del incremento en la frecuencia del dolor de cabeza, vértigo y náuseas observados en varios estudios clínicos.^{1,4,8}

Efectos colaterales electrofisiológicos.

Un bolo de 18 μ g/kg seguido de 0.4 μ g/kg/min incrementa el ritmo cardíaco, acorta el ciclo y el tiempo de recuperación en el Nodo Sinusal y disminuye el intervalo de conducción del nodo Auriculoventricular (AV) y el periodo refractario. Lo cual muestra que levosimendan mejora la formación y conducción del impulso, acelera la recuperación de la excitabilidad y por lo tanto puede aumentar la frecuencia de respuesta ventricular durante la fibrilación auricular. Hasta el momento no hay efectos adversos relacionados a éste trastorno del ritmo.

Levosimendan puede prolongar el intervalo QTc (QT corregido) de manera dosis dependiente, duración de la administración, perfil del paciente y modo de calcularlo. Dentro de las dosis recomendadas no se observan estos sucesos.⁸

Otros efectos colaterales.

Los niveles de K sérico, la cuenta eritrocitaria, los valores de hemoglobina y hematocrito pueden disminuir ligeramente después de una infusión prolongada de levosimendan, sugiriendo controles de rutina y corrección de estos parámetros en la práctica clínica. Sin embargo, para algunos autores el cambio en éstos parámetros no adquiere gran relevancia.

Levosimendan disminuye de manera significativa la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno, pero el mecanismo de acción aún permanece desconocido en parte debido a que los pacientes con IC a menudo reciben múltiple cantidad de agentes farmacológicos, dificultando discernir si esta disminución se debe exclusivamente a este fármaco, si se ve favorecido por los otros fármacos como el Ácido Acetilsalisílico o si depende en su totalidad a otros fármacos diferentes de levosimendan. Aunque no se han reportado problemas de sangrados en pacientes tratados con Levosimendan (lo cual sugiere que este mecanismo es poco importante) siempre ha de tenerse en mente, sobre todo en aquellos pacientes con trastornos de la función plaquetaria o aquellos bajo tratamiento polifarmacéutico.⁸

Conclusiones.

Levosimendan constituye una nueva opción terapéutica segura y eficaz en el tratamiento de la IC y debido a su amplia gama de efectos, el uso de este nuevo sensibilizador de los canales de Ca²⁺ no se limita exclusivamente al tratamiento de IC sino también de otros como los SCA.

Debido a su mecanismo de acción, a sus múltiples efectos en la función cardíaca global y a que dichos efectos se ven perpetuados por su metabolito activo de larga vida (OR-1856), el uso de levosimendan se traduce en una mayor cantidad de efectos benéficos que los alcanzados con otros agentes inotrópicos utilizados con el mismo fin en la práctica médica. El aumento en la eficiencia de la bomba cardíaca se atribuye a la mayor cantidad de energía producida por el miocardio sin aumentar el consumo de oxígeno por éste tras el uso de levosimendan a dosis recomendadas.

A pesar de los resultados en varios estudios y ensayos clínicos que no demuestran de manera contundente la mejoría que ofrece este nuevo agente inotrópico positivo en el índice de mortalidad; variables como la respuesta neurohormonal; propiedades inmunomoduladoras, antiapoptóticas y anti-isquémicas; disminución de la precarga, poscarga, PCPC; efectos de cardioprotección, nefroprotección y antiarritmogénicos; entre otros, deben ser tomados en cuenta para evaluar de manera exhaustiva el verdadero impacto de levosimendan en el pronóstico de supervivencia en pacientes con IC, además de nuevos estudios realizados en una población a mayor escala.

Independientemente de ello, queda claro que levosimendan es un fármaco útil y prometedor cuyos efectos benéficos ejercidos más allá de la bomba cardíaca lo colocan en una posición privilegiada como nuevo agente inotrópico y vasodilatador en los casos de IC, además de ofrecer una nueva estrategia para el manejo de los SICA.

REFERENCIAS

- 1.Carrillo-Esper Raúl, Sánchez-Zúñiga Martín, *Actualidades en inotrópicos*, Revista Mexicana de Anestesiología, Octubre-Diciembre 2005, Vol. 28. No. 4, 208-216.
- 2.Feldman David, MD, PhD, Menachemi Doron M., et al., *Management Strategies for Stage-D Patients with Acute Heart Failure*, *Failure*, Clin Cardiol, 2008 July. Vol. 31 No. 7 pp 297-301.
- 3.González-Chon Octavio, García López Sandra María del Carmen, et al., *Levosimendan: Nueva estrategia en el manejo de la falla cardíaca*, Archivos de Cardiología de Mexico, 2005, Vol. 75: S3, 130-139.
- 4.Erhardt Leif R., *Is calcium sensitization the best strategy to improve myocardial contractility in acute heart failure?*, Ital Heart J, 2003, Vol 4 Suppl, pp 27S-33S.
- 5.Nieminan Markku S., MD, PhD, Pollesello Piero, PhD, et al., *Effects of Levosimendan on the Energy Balance:Preclinical and Clinical Evidence*, J Cardiovasc Pharmacol, 2009, Vol. 53, pp302-310.

6. Archan Sylvia and Toller Wolfgang, *Levosimendan: current status and future prospects*, Current Opinion in Anaesthesiology, 2008, Vol. 21, pp78–84.
7. M Endoh, *Could Ca²⁺ sensitizers rescue patients from chronic congestive heart failure?*, British Journal of Pharmacology, 2007, Vol. 150, pp826–828.
8. Toller Wolfgang G., M.D., Stranz Christian, M.D, *Levosimendan, a New Inotropic and Vasodilator Agent*, Anesthesiology, March 2006, Vol. 104, No 3, 556-569.
9. Parissis John T., Rafonil- Stergiou, et al., *Levosimendan: from basic science to clinical practice*, Heart Fail Rev, 2008, DOI 10.1007/s10741-008-9128-4.
10. Del-Razo Oscar E., Carballal Sanjurjo Julio C., et al., *Levosimendan: Una nueva opción en el manejo farmacológico de la insuficiencia cardíaca*, Gac Méd Méx, 2003, Vol. 139 No. 1, pp. 87-89.
11. Delgado Juan F., *Levosimendán en la insuficiencia cardíaca aguda: pasado, presente y futuro*, Rev Esp Cardiol, 2006, Vol. 59, No.4, pp309-12.
12. Papp Zoltán, Csapó Kálmán, et al., *Pharmacological Mechanisms Contributing to the Clinical Efficacy of Levosimendan*. Cardiovascular Drug Reviews, 2005, Vol. 23, No. 1, pp. 71–98.
13. Carretero-Colomer Marián, *Levosimendán Mejora del estado hemodinámico de los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada*, Actualidad científica Medicamentos de vanguardia, Septiembre 2006. Vol. 25, No.8, pp 120-12.
14. Weis Florian, MD, Beiras-Fernandez Andres, MD, Kaczmarek Ingo, MD, Sodian Ralf, MD, PhD, Kur Felix, MD, Weis Marion, MD, et al., *Levosimendan: A New Therapeutic Option in the Treatment of Primary Graft Dysfunction After Heart Transplantation*, J.healun, 2009, 01.017.
15. Banfor Patricia N., Preusser Lee C., Campbell Thomas J., Marsh Kennan C., Polakowski James S., Reinhart Glenn A., et al., *Comparative effects of levosimendan, OR-1896, OR-1855, dobutamine, and milrinone on vascular resistance, indexes of cardiac function, and O₂ consumption in dogs*, Am J Physiol Heart Circ Physiol, January 2008, Vol 294: H238–H248.
16. Birhan-Yilmaz Mehmet, Kenan Yalta, Yontar Can, Karadas Filiz, Erdem Alim, Onur-Turgut Okan, et al., *Levosimendan Improves Renal Function in Patients with Acute Decompensated Heart Failure: Comparison with Dobutamine*, Cardiovasc Drugs Ther, 2007, Vol. 21, pp431–435.
17. Michaels Andrew D., MD; McKeown Barry, MD; Kostal Michael, MD; Vakharia Kalpesh T., BA, BSE; Jordan Mark V., MD; Gerber Ivor L., MD, et al., *Effects of Intravenous Levosimendan on Human Coronary Vasomotor Regulation, Left Ventricular Wall Stress, and Myocardial Oxygen Uptake*, Circulation, Journal of the American Heart Association. January 2005. Vol. 111, 1504-1509.
18. Braunwald Eugene, *Capítulo 217: Basic biology of the cardiovascular system*, Publicado en *Harrison's principles of Internal Medicine*, 17th edición, United States of America, McGraw-Hill, 2008.
19. Goldman Lee, MD, Ausiello Dennis, MD, *Capítulo 50: Cardiac function and Circulatory control*, Publicado en *Cecil Medicine*, 13th edición, United States of America, Saunders Elsevier, 2007.
20. H. Opie Lionel, *Microanatomy of contractile cells and Proteins*, Publicado en *Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th ed, United States of America, Saunders Company, 2001.
21. Robertson Ian M., Baryshnikova Olga K., et al., *Defining the Binding Site of Levosimendan and Its Analogues in a Regulatory Cardiac Troponin C-Troponin I Complex*. Biochemistry, 2008, Vol. 47, pp 7485–7495.
22. Kyrzopoulos Stamos, Adamopoulos Stamatios, Parissis John T., Rassias John, Kostakis George, Iliodromitis Efstrathios, et al., *Levosimendan reduces plasma B-type natriuretic peptide and interleukin 6, and improves central hemodynamics in severe heart failure patients*, International Journal of Cardiology, 2005, Vol. 99, pp 409– 413.
23. Givertz Michael M., Costa Andreou, et al., *Direct Myocardial Effects of Levosimendan in Humans With Left Ventricular Dysfunction Alteration of Force-Frequency and Relaxation-Frequency Relationships*. Circulation, Journal of the American Heart Association, 2007, Vol. 115, pp1218-1224.
24. Bowman Peggy, Haikala Heimo and Paul Richard J., *Levosimendan, a Calcium Sensitizer in Cardiac Muscle,Induces Relaxation in Coronary Smooth Muscle Through Calcium Desensitization*, JPET, 1999, Vol. 288, No. 1, pp :316–325.
25. Maglioli Ricardo, Moreno Guillermo, Vassallo Juan C., Landry Luis M., Althabe María, Balestrini María, et al., *Levosimendán, un nuevo agente inotrópico: experiencia en niños con fallo cardíaco agudo*, Arch Argent Pediatr, 2009, Vol. 107, No.2. pp139-145.
26. Du Toit EF, A Genis, et al., *A role for the RISK pathway and KATP channels in pre- and post-conditioning induced by Levosimendan in the isolated guinea pig heart*, British Journal of Pharmacology, 2008, Vol. 154, pp41–50.
27. V. S. Moiseyev, P. Po~der, N. Andrejevs, M. Y. Ruda, A. P. Golikov, L. B. Lazebnik, 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)*. European Heart Journal, 2002, Vol. 23, pp1422–1432.
28. Álvarez Julián, *Levosimendan and Low Cardiac Output Syndrome. Does Mortality Really Decrease?*, Rev Esp Cardiol, 2008, Vol. 61, No.5, pp454-457.
29. Mebazaa Alexandre; Nieminen Markku S., et al., *Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure The SURVIVE Randomized Trial*. JAMA, 2007, Vol. 297, No.17, pp1883-1891.
30. Yakut Necmettin, Yasa Haydar, Bahriye Lafci Banu, Ortac Ragip, Tulukoglu Engin, Aksun Murat, et al., *The influence of levosimendan and iloprost on renal ischemia– reperfusion: an experimental study*, Interact CardioVasc Thorac Surg, 2008, Vol. 7, pp235-239.
31. Varpula Tero, MD, PhD, Rapola Janne, MD, PhD et al., *Treatment of Serious Calcium Channel Blocker Overdose With Levosimendan, a Calcium Sensitizer*. International Anesthesia Research Society, Anesth Analg, March 2009. Vol. 108, No. 3, 108:790–792.
32. De Hert Stefan G., MD, PhD, Lorsomradee Suraphong, MD, et al. *A Randomized Trial Evaluating Different Modalities of Levosimendan Administration in Cardiac Surgery Patients With Myocardial Dysfunction*, Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, October 2008. Vol. 22, No 5 pp 699-705.
33. Yildiz Oguzhan, *Vasodilating Mechanisms of Levosimendan: Involvement of K⁺ Channels*, Journal of Pharmacological Sciences, 2007, Vol. 104, pp 1-5.
34. Kass David A., MD; Solaro R. John, PhD, *Mechanisms and Use of Calcium-Sensitizing Agents in the Failing Heart*. Circulation Journal of the American Heart Association, 2006, Vol. 113 pp305-315.
35. Lehtonen Lasse, MD, PhD, *Levosimendan: A Calcium-sensitizing Agent for the Treatment of Patients with Decompensated Heart Failure*, Current Heart Failure Reports, 2004, Vol. 1, pp136–144.
36. Lasse Lehtonen, MD, PhD, *Levosimendan: A Promising Agent for the Treatment of Hospitalized Patients with Decompensated Heart Failure*, Current Cardiology Reports, 2000, Vol. 2, pp233–243.