



Revista Colombiana de Anestesiología
ISSN: 0120-3347
publicaciones@scare.org.co
Sociedad Colombiana de Anestesiología y
Reanimación
Colombia

Villaba G., Juan Carlos
Experiencia inicial con levosimendán en múltiples centros médicos en Colombia
Revista Colombiana de Anestesiología, vol. XXXII, núm. 1, 2004, pp. 35-42
Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195117833005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Experiencia inicial con levosimendán en múltiples centros médicos en Colombia

Juan Carlos Villaba G.*

RESUMEN

El Levosimendan es un nuevo inotrópico que actúa, a diferencia de sus predecesores, aumentando la sensibilidad del calcio por la troponina C, además de lograr un efecto vasodilatador ejercido en los vasos periféricos mediante los canales de K sensibles al ATP. El presente estudio corresponde a una serie de casos clínicos que muestran su comportamiento en múltiples escenarios. El efecto combinado de su eficacia y efectividad adicionado con la reducción del consumo de oxígeno, su posible balance positivo costo- efectividad, así como el aumento o por lo menos la no reducción en la tasa de sobrevivencia a largo plazo, hace de esta molécula una alternativa de primera línea al escoger un inotrópico.

Palabras claves: Levosimendan, experiencia inicial.

SUMMARY

The Levosimendan is a new inotropic agent, that act unlike it's predecessors, increasing sensitivity of calcium by troponin C, in addition to obtain a vasodilator effect exerted in the peripheral vessels by means of the K channels ATP sensible.

This series case study show the behavior in multiples clinics scenes the combined effect of the effectiveness added with reduction of the oxygen consumption, as the positive cost- effectiveness balance, as too, increase or at least, not reduction in the rate of long term survival. These effects make of this agent, an alternative of forward edge when choosing an inotropic.

INTRODUCCIÓN

El levosimendán (Daxim) es un nuevo inotrópico con moderada actividad vasodilatadora. El levosimendán aumenta la frecuencia cardíaca, el volumen eyectado, el gasto cardíaco, la resistencia periférica, pulmonar y coronaria, así como disminuye también la presiones de llenado. Su forma de acción estaba basado en un aumento de la sensibilidad de la Troponina C por el calcio, siendo esta unión calcio dependiente^{1,2} lo que significa que este tipo de unión no compromete la función diastólica, lo que lo hace diferente de otros sensibilizadores de calcio. La acción vasodilatadora es dada a través de los canales de potasio sensibles a ATP en el músculo liso vascular. El levosimendán ha sido utilizado eficazmente en el manejo de la falla

cardíaca crónica descompensada. Esta molécula ha sido probada en múltiples publicaciones y estudios que han demostrado su eficacia^{3,4} produciendo un aumento en los índices de contractilidad, reducción de las presiones de llenado, de igual manera que la disminución o desaparición de las manifestaciones clínicas. La experiencia en otras áreas como en pacientes con insuficiencia cardíaca posterior al infarto^{5,6}, posterior a cirugía cardíaca^{7,8} y en otras presentaciones de la falla cardíaca, es menor. Sin embargo el beneficio del levosimendán está dado posiblemente hacia su principal efecto a largo plazo sobre desenlaces clínicos como un fármaco seguro y efectivo, y que no es logrado por otros inotrópicos⁹.

El presente estudio muestra la primera experiencia clínica en el tratamiento de insuficiencia cardíaca descompensada con diferentes modelos de inducción y de mantenimiento.

* Anestesiólogo Cardiovascular y Epidemiología. Fundación Clínica Valle de Lili. Investigador principal.
Aceptado para publicación, enero 28 de 2004.

MÉTODOS

Se siguieron 44 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca, en 20 centros médicos de Bogotá, Medellín, Cali y, Pereira entre los meses de mayo del 2002 y febrero del 2003. Se indicó el uso de levosimendán en pacientes con historia de falla cardíaca crónica descompensada con fracciones de eyección menor de 30%, pacientes con falla cardíaca aguda posterior a infarto y posterior a cirugía cardíaca. Se incluyeron pacientes con clase funcional II a IV, de NYHA dado clínicamente o signos de falla apoyados mediante el Swan Ganz: índice cardíaco < de 2.5 L min⁻¹, m-2 y una presión de cuña > de 15 mmHg., edad mayor de 18 años, Fracción de eyección < de 40%, presión sistólica mayor de 80 mmHg. Se excluyeron pacientes con cardiopatía obstructiva, estenosis aórtica, historia de fibrilación ventricular, taquicardia ventricular sintomática, paciente que llegara en paro cardíaco, historia de torsi de puntas, bloqueo atrio ventricular de segundo o tercer grado, disfunción hepática determinada por una transaminasas >1.5 veces del valor del límite superior y creatinina >2,5 mg/dL.

Con el consentimiento informado y con la aprobación de los comités locales de ética, se realizó un registro de los antecedentes médico y farmacológicos previos al inicio del tratamiento. Posteriormente se siguieron durante la infusión del bolo y sobre la infusión de mantenimiento, las variables hemodinámicas y clínicas.

Se dio libertad a los médicos tratantes para elegir la dosis bolo, así como la infusión, pudiendo cambiar la dosis según la evolución clínica.

Diseño. El estudio corresponde a una serie de casos, donde los pacientes fueron asignados a recibir una dosis de carga que osciló entre 6 a 12 mcg/k de levosimendán durante 10 minutos, seguida de una infusión entre 0,05 a 0,2 mcg/k/min por un máximo de 24 horas. Los pacientes podían recibir tratamientos concomitantes a criterio médico.

Los pacientes asignados a comenzar con un bolo de purga fueron evaluados durante su infusión, para continuarla, aumentarla, disminuirla o suspenderla. El inicio de la infusión se continuó con los mismos criterios. La necesidad de vaso-activos o de otros inotrópicos fueron determinados según la respuesta hemodinámica.

Se vigiló la aparición de efectos adversos (muerte, falla al tratamiento, infarto del miocardio, eventos cerebro vasculares, falla renal, fibrilación o taquiarritmia) y los efectos indeseables, (náuseas,

vómito, cefalea, hipotensión, frecuencia cardíaca mayor de 125 latidos /min).

El análisis estadístico correspondió a la descripción de las variables, incidencia de eventos, proporciones para discretas y promedios y medidas de dispersión para continuas.

RESULTADOS

Se reclutaron 44 pacientes con diferente etiología, 16 mujeres y 28 hombres. La edad promedio fue de 65,1% (+ 11.8) en un rango entre 30 y 86 años. 19 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada, 10 pacientes de cirugía cardíaca, 10 pacientes con falla postinfarto y los 5 pacientes restantes tuvieron otra patología asociada como fue: pancreatitis (2), postoperatoria de cirugía no cardíaca (3).

El peso promedio de los pacientes fue de 65.1 (+12.1) Kg. En cuanto a la clase funcional, 6 (13,6%) tuvieron una clase funcional II de NYHA, 20 (45.4%) clase III y 18 (40.9%) clase IV. Las características de la medicación inicial se resume en la Tabla No. 1.

De los 44 pacientes, 35 (79.5%) recibieron bolo de carga. En 3 pacientes se utilizó otro régimen diferente de lo propuesto (dos pacientes con 2 mcg/k y otro con una dosis bolo de 35 mcg/k). El mantenimiento se administró a todos los pacientes: 42 en las dosis acordada entre 0,05 a 0,2 mcg/k/min en uno se administró a 0,02 y en otro a 0,025 mcg/k/min. En 5 (11.3%) pacientes se suspendió la infusión de mantenimiento: 4 presentaron hipotensión, 2 arritmia, 2 taquicardia y 2 falta de eficacia. El tiempo de infusión promedio fue de 21,9 min. (+15). Los efectos indeseables se presentaron así:

Tabla No. 1
Condición terapéutica inicial

Nitratos	23.8
Digital	40.5
Calcio antagonistas	4.8
Beta bloqueadores	31
Diuréticos	76.2
IECA	52
Adrenalina	16.7
Dobutamina	50
Dopamina	46.7
Milirinone	16.7
Noradrenalina	35.7

Medicación previa al inicio de levosimendán en porcentajes.

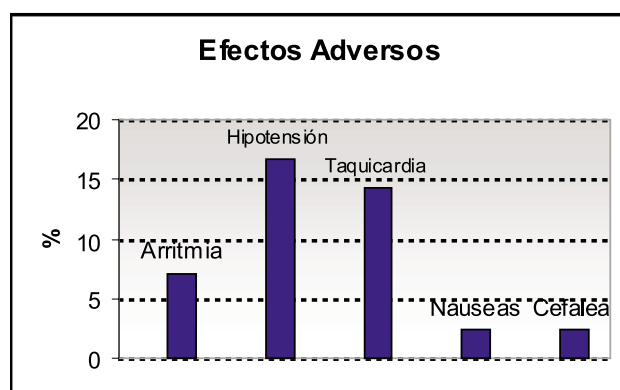


Figura No.1. Porcentaje de efectos adversos.

Hipotensión arterial en 7 pacientes (15,9%), arritmia en 3 pacientes (6,8%), cefalea en un paciente (2,3%), náuseas en un paciente (2,3%) y taquicardia en 6 pacientes (13,6%). (Figura No.1).

De los 44 pacientes 4 (9%) fallecieron, 2 en el grupo de cirugía, uno en el grupo postinfarto y otro que correspondió a un paciente posterior a una cirugía no cardíaca en una paciente con falla cardíaca con estenosis cardíaca. Las muertes no estuvieron relacionadas con el uso de levosimendán. Un paciente presentó falla renal y otro un evento neurológico no relacionado con el medicamento.

La monitoría fue manejada mediante Swan Ganz en 13 (29%) de los pacientes, y del total 24 (54%) necesitaron ventilación mecánica. La condición

terapéutica final en los pacientes es registrada en la Tabla No. 2.

La diferencias entre los cuatro grupos se presentan en la Tabla No. 3.

La evolución hemodinámica no mostró cambios significativos en el índice cardíaco, en 13 pacientes que fueron monitorizados con Swan Ganz (Figura No. 2). La frecuencia cardíaca mostró tendencia a la disminución (Figura No. 3). La necesidad de vasopresores disminuyó de la misma forma que en la dosis (Figura No. 4). La saturación arterial y venosa aumentaron con respecto al inicio de la infusión (93 a 95,1% y 62,7 a 70,6% respectivamente) (Figura No. 5). En cuanto a las presiones de llenado, la presión de cuña y la presión venosa presentaron una ligera disminución con tendencia a la baja (Figura No. 6).

Tabla No. 2
Condición terapéutica final

Nitratos	11.9
Digital	33.3
Beta bloqueadores	19
Adrenalina	7.1
Dopamina	23.8
Noradrenalina	35.7

Condición terapéutica final en porcentaje.

Tabla No. 3

	n	Edad	M	F	Peso	T H	BB III-IV	NYHA Ganz	San	BCIA	I	Bolo
ICC	17	67,3	9	8	64,2	6	9	16	3	0	7	11
QX	9	60,5	5	4	60,5	6,1	3	7	4	3	2	10
IAM	10	66	7	3	70	8,5	3	8	3	3	1	8
Otro	6	65	5	1	56,6	22,5	0	5	4	0	1	4

	VM	AI	DI	S	CF	TAQ	HPT	NAU	VAS	FT	OT	MT
ICC	7	8	4	3	1	1	2	1	0	0	17	0
QX	6	2	1	1	0	2	1	0	0	1	8	2
IAM	7	2	3	1	0	1	3	0	1	3	6	1
Otro	4	2	1	1	0	1	2	0	2	0	4	1

Características demográficas y evolución por grupo. ICC (insuficiencia crónica descompensada), QX (posterior a cirugía cardíaca). IAM (falla cardíaca posterior a infarto del miocardio), Otros (falla acompañada a otra patología acompañante). TH: tiempo de hospitalización, M: masculino, F: femenino, BB: beta bloqueadores al inicio, NYHA: clase funcional III o IV, BCIA: balón de contrapulsación, I: inotrópico al inicio del tratamiento, Bolo: número de pacientes que se administró bolo, VM: ventilación mecánica, AI: n de pacientes que se aumentó la infusión, DI: disminuyó infusión, S: n pacientes que se suspendió infusión, CF: cefalea, TAQ: taquicardia, HPT: hipotensión, NAU: náuseas, VAS: necesidad de vasopresores, FT: falla del tratamiento, OT: éxito en el tratamiento, MT: muertes.

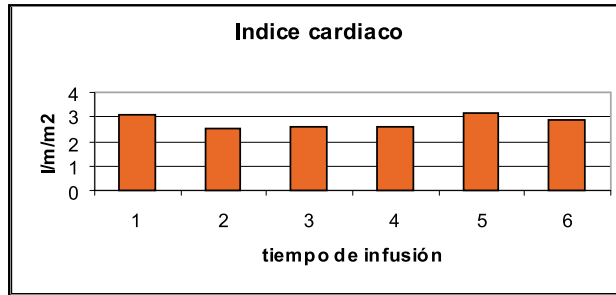


Figura No. 2: Comportamiento del índice cardíaco durante la infusión en pacientes con Swan Ganz.
1:inicio, 2: 15 min, 3:30 m, 4: 6horas, 5:12h, 6:24h

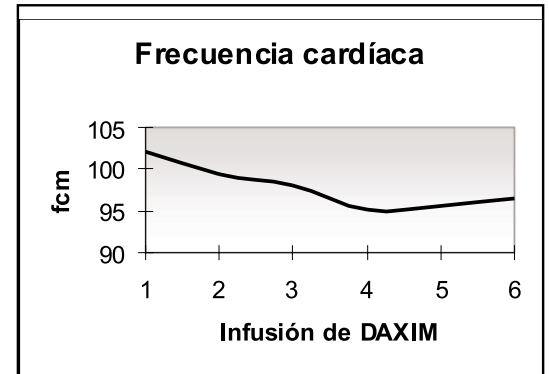


Figura No. 3: Comportamiento de la frecuencia cardíaca durante la infusión de 24 horas de levosimendán.

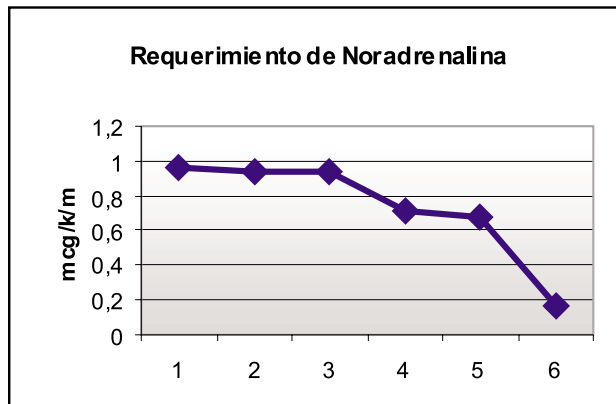


Figura No. 4: Requerimiento de noradrenalina durante la infusión de 24 horas de Daxim.
1:inicio, 2:15 min, 3:30 m, 4:6 horas, 5: 12 h, 6:24h.

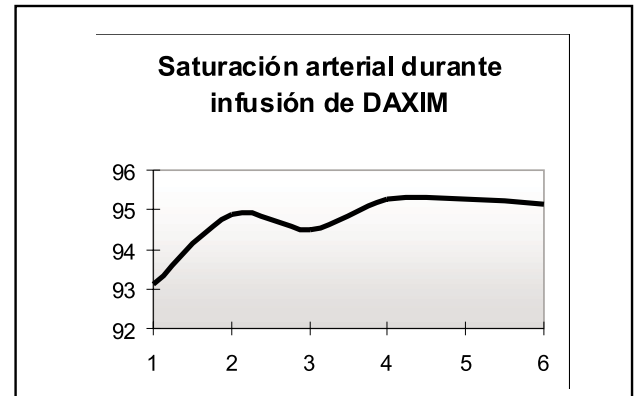


Figura No. 5: Cambios de la saturación arterial durante la infusión de Daxim.
1:inicio, 2:15 min, 3:30 min, 4: 6 h, 5:12 h, 6:24h.

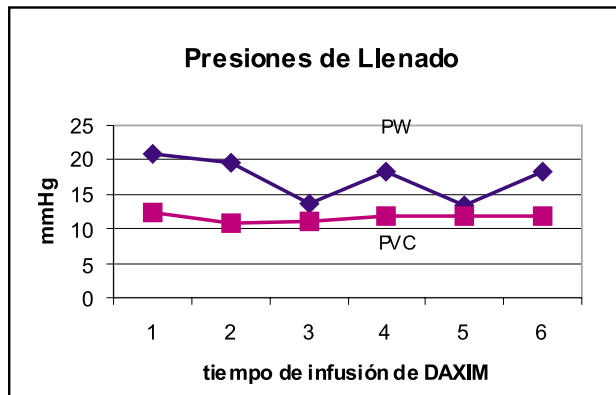


Figura No. 6: Presiones de llenado 1: inicio, 2: 15 min, 3: 30 min, 4: 6 horas, 5: 12 horas, 6: 24 horas.

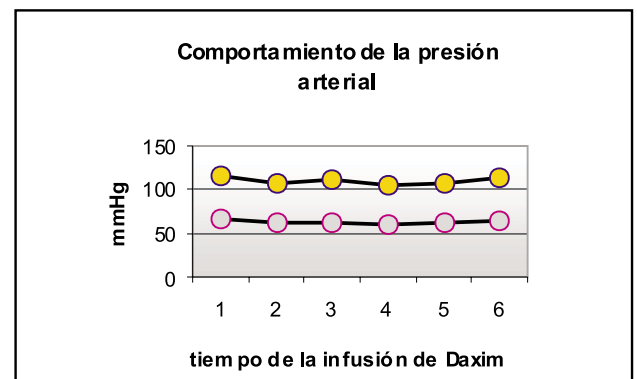


Figura No. 7: Comportamiento de la presión arterial sistólica (arriba) y de la presión diastólica (abajo) durante la infusión de levosimendán.

DISCUSIÓN

La eficacia y seguridad del levosimendán, ha sido establecida en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada, en varios ensayos clínicos controlados, dentro de los cuales se destacan el estudio LIDO³ y el estudio RUSSLAN⁴. Su utilidad también ha sido probada en pacientes de cirugía cardíaca posterior a la circulación extracorpórea^{7,8} y en el manejo de la falla cardíaca posterior al infarto del miocardio⁹. Este estudio que corresponde a una serie de casos donde se comprobó la eficacia en pacientes de falla cardíaca, en un amplio rango de dosis, encontramos una baja incidencia de efectos adversos, ligeramente superior a la frecuencia encontrada en otras series publicadas. Las reacciones adversas más comúnmente presentes en los reportes de ensayos clínicos son: la aparición de hipotensión que en nuestra serie llegó a 15,9%, comparada con un 4 a 9,1% (dependiendo las dosis) del estudio RUSSLAN; pero cuando comparamos un grupo similar de pacientes a los elegidos en ese estudio, el cual se limitó a pacientes de ICC descompensada, la hipotensión se presentó en 10,5%. La incidencia de taquicardia oscila entre el 0 y el 5% en otros estudios. En este estudio es del 13,5% en la muestra general y del 5% en pacientes de ICC descompensada. La incidencia de náuseas en nuestro estudio fue de 2,3% en el total de la muestra comparado con un 2% de otras publicaciones. La presencia de arritmia en otros estudios está discriminada de la siguiente manera: fibrilación auricular en 1,4% y extrasístoles ventriculares hasta en un 9%; se asemejan al 6,8% del total de nuestro estudio. La incidencia de cefalea fue similar en nuestra serie al de las publicaciones.

Se ha observado que este tipo de eventos adversos tienen, sino igual, una incidencia mayor con agentes inotrópicos como la dobutamina. El ejemplo se observa en el estudio LIDO, donde la frecuencia de eventos adversos fue menor con levosimendán cuando se comparó con dobutamina, en especial en la aparición de arritmia y taquicardia, así como de angina e infarto del miocardio. La hipotensión es un evento ligeramente mayor con el uso del levosimendán y está ligado a la dosis utilizada. A pesar que las dosis de levosimendán está relacionada con un aumento en la incidencia de hipotensión, se ha probado en un estudio reciente, aleatorizado contra placebo, que su acción es dosis dependiente en el aumento del volumen cardíaco y del índice cardíaco, con un incremento ligero de la frecuencia cardíaca. Sin embargo este estudio no fue ciego y la posibilidad de sesgo puede reducir tal resultado¹⁰.

Aunque no existen estudios comparados con milrinone, es de esperar que estos eventos pudieran ser similares.

Es conocido que el 83% de todas las reacciones adversas se producen durante la infusión de levosimendán.

En cuanto a las medidas hemodinámicas se encontró estabilidad hemodinámica, con caída de las presiones de llenado más acentuada en las primeras horas (Figura No. 6), presentándose un incremento en la saturación arterial (Figura No. 5) y venosa.

La presión sistólica promedio y la presión diastólica tuvieron un comportamiento similar durante la infusión (Figura No. 7), similar a lo encontrado en otros estudios.

La mortalidad y deterioro del estado general puede presentarse en las primeras 24 horas. En estudios como LIDO o en el RUSSLAN se presentó entre el 3 y el 5,8% dependiendo de la dosis. En nuestra muestra, la mortalidad fue algo superior al 9%, considerando que el tipo de pacientes de nuestra serie fue muy diferente al origen de los estudios citados. Cuando se comparó la incidencia de muertes durante los días de tratamiento de ICC descompensada en el estudio LIDO¹¹ esta fue de 3 pacientes; en nuestra muestra de pacientes similares, no hubo muertes. Es así como más del 29% de nuestros pacientes requirieron de Swan Ganz y más del 50% necesitó de ventilación mecánica, lo que se traduce en un pronóstico diferente, como en expectativas de eficacia y morbilidad diferente.

Sobre la mortalidad a largo plazo, el levosimendán ha mostrado diferencias con respecto de otros inotrópicos, los cuales han mostrado una mayor incidencia de muerte. El estudio LIDO mostró una mortalidad de 26% en el grupo de levosimendán comparado contra el 37% al usar dobutamina, en un seguimiento a 180 días. El estudio RUSSLAN mostró una mortalidad por todas las causas de 11.7% contra 19.6% de los pacientes manejados con placebo a los 14 días de tratamiento. Estos resultados están soportados sobre la acción que tiene el levosimendán, al no aumentar el AMPc, ni el calcio intracelular. El levosimendán no aumenta el consumo de oxígeno, ni aumenta las catecolaminas circulantes en pacientes en falla cardíaca^{12,13}.

Es conocido que el uso concomitante o previo de beta bloqueadores, disminuye la eficacia de los inotrópicos y por el contrario puede deteriorar o precipitar el estado de falla cardíaca. A diferencia de otros inotrópicos, la eficacia del levosimendán no se ve afectada con la presencia de beta-bloquea-

dores. En nuestra experiencia, el 29% de los pacientes venían recibiendo tal medicación y un 18% continuaron recibiendo la misma después de finalizar el levosimendán.

El levosimendán no tiene tolerancia, a diferencia que otros inotrópicos. El metabolito OR 1896, tiene efectos similares al levosimendán. Este metabolito tiene una vida media de 70 a 80 horas después de una infusión de 24 horas. La infusión mayor de 24 horas solo provocaría un aumento de este metabolito¹⁴. Por lo visto el efecto inotrópico puede obtenerse muchos días después de retirada la infusión lo que garantiza un efecto continuado sin la necesidad de recurrir a hospitalizaciones prolongadas y repetidas como es el caso de pacientes en falla cardíaca que están en listas de trasplante cardíaco. Esto fue soportado en un caso seguido en nuestra serie, correspondiente a un paciente en puente de trasplante cardíaco en la clínica Valle de Lili, donde un paciente venía recibiendo una cantidad correspondiente a 9 ampollas diarias de milrinone y dos de dobutamina diariamente; esto podría explicarse al efecto de tolerancia. Lo anterior llevó a un incremento de los costos generados para el tratamiento de este paciente, provenientes de los insumos, como por el costo agregado, correspondiente al tiempo de estancia hospitalaria, que fue cercano a los setenta días, antes del cambio de milrinone y dobutamina a levosimendán. En las subsecuentes hospitalizaciones del anterior paciente, donde se inició levosimendán, se obtuvo una dramática disminución de los costos y se logró una reducción en la estancia hospitalaria, que no superó los tres días. En este sentido, estudios como el publicado por Garrido¹⁵, donde se estudió la estancia hospitalaria en el tratamiento de levosimendán contra dobutamina en pacientes de falla cardíaca, la estancia hospitalaria fue de 3.4 días con levosimendán comparado contra 6,8 días en el grupo de dobutamina.

En la Tabla No. 3, puede observarse como los días de hospitalización no superan los 7 días en el grupo general y es de 5,6 días en pacientes de ICC descompensada, aún y a pesar que esta sea la experiencia inicial con levosimendán.

El levosimendán ha sido usado clínicamente en pacientes con choque séptico, y como se ve en estudios de animales, éste ha mostrado que el pretratamiento previno la hipoperfusión y la hipertensión pulmonar inducida por endotoxinas. Además produjo un aumento del índice cardíaco y el DO_2 ¹⁶. Se ha visto además que la falla cardíaca séptica está dada en parte por la desensibilización al calcio, lo que sería corregido por el levosimendán. Otro efecto visto del levosimendán en modelos sépticos,

que sería benéfico, es el aumento de la perfusión esplácnica¹⁷. Sin embargo este uso está restringido hasta un estudio más amplio sobre tales pacientes.

La administración de levosimendán debe estar acompañada de una monitorización de la frecuencia cardíaca, presión arterial y cuantificación de la diuresis. Es recomendable una monitorización no invasiva durante al menos 3 días después de la infusión o hasta que clínicamente exista estabilidad clínica, y hasta cinco días en pacientes con daño renal o hepático.

Debe tenerse precaución con pacientes hipotensos, con arritmia o taquicardia. Debe corregirse la hipovolemia severa antes de iniciar su infusión, y si la presión arterial cae de forma significativa, la infusión debe disminuirse o suspenderse. La arritmia debe ser tratada previamente al inicio de la infusión. No hay estudios de pacientes con valvulopatía crítica mitral, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva, taponamiento cardíaco, infarto del ventrículo derecho o en arritmias graves, por lo tanto, debe considerarse su uso en tales circunstancias¹⁸.

Algunos estudios en animales han mostrado una disminución en el tamaño del infarto cuando se utiliza levosimendán, probablemente a través de los canales de potasio ATP dependiente¹⁹. Existe sin embargo, un estudio reciente en animales el cual mostró efectos deletéreos cuando el miocardio estaba expuesto a un estado isquémico.

Los estudios dirigidos a falla cardíaca crónica descompensada, han mostrado con suficiente evidencia su beneficio; a diferencia de los pacientes con disfunción contráctil relacionado con reducción del flujo miocárdico, donde no se ha establecido claridad. A la espera de ensayos clínicos adecuadamente dirigidos en humanos, debe considerarse el uso en esta condición²⁰.

La dosis y duración de la terapia debe individualizarse dependiendo cada sujeto de acuerdo con la condición clínica y la respuesta del paciente. El uso concomitante con otros inotrópicos, podría hacer que el efecto benéfico sobre el consumo miocárdico se perdiera, y por el contrario se incrementarían los efectos adversos. Otro punto de vista sobre esta práctica, sería el efecto sumatorio pretendido, por la adición de varios mecanismos que llevarán a aumentar la contractilidad ventricular, especialmente en pacientes críticos, donde las posibilidades de éxito sean escasas.

Creemos que el levosimendán da una nueva luz en el tratamiento de la falla cardíaca, como un medicamento eficaz y seguro. Además, pudiera ver-

se adicionado a lo anterior y al momento de elegir un inotrópico, recordar que el levosimendán puede ser más costo-efectivo, al disminuir la estancia hospitalaria, relacionado por su única dosis y por su eficiencia al actuar eficazmente en la presencia de betabloqueadores y por carecer de efecto de tolerabilidad a diferencia de los demás inotrópicos.

Otro concepto que pudiera sumarse a la elección del levosimendán como inotrópico de primera línea, y en forma especial en pacientes de falla cardíaca crónica, corresponde a la probable disminución de la mortalidad a largo plazo²¹, a diferencia de los agentes beta y los inhibidores de la fosfodiesterasa, donde está claramente establecido el aumento de la mortalidad a largo plazo cuando se les comparó contra terapia convencional y placebo^{22, 23,24}.

INVESTIGADORES E INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Dr. Ricardo Buitrago, Alberto Calle F. Clínica Shaio, Dr. Noel Flórez (F. Valle de Lili), Dr. Mauricio

Novoa (Hospital San Carlos), Dr. Roberto Gaitán, Dr. Juan Matín González (Clínica San Rafael), Dr. Carlos Hurtado (Policlínico del Olaya), Dr. Solón Navarrete (Clínica de la Policía), Dr. Horacio Atehortua (Hospital San Vicente de Paul), Dr. Alberto Barón (Clínica Marly), Dr. Bladimir Agil (Clínica Medellín), Dr. Rafael Pérez, Elías Vieda (Hospital del Tunal), Dra. Soraya Avila, Dr. Giovanni Libreros (Clínica San Pedro Claver), Dr. Rafael Villavicencio (Clínica las Vegas), Centro Médico Imbanaco, Dr. Alberto Archila (Clínica los Rosales), Dr. Alberto Lemus, Juan Pablo Velásquez (Hospital Militar Central), Juan Carlos Echeverri (Clínica Reina Sofía), Dr. Alirio Balanta (Clínica de los Remedios), Dr. Daniel Serrano (Hospital de Kennedy).

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue patrocinado por Laboratorios Abbott de Colombia.

BIBLIOGRAFIA

1. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendán. *Drugs* 2001; 61: 618- 627.
2. Janssen PML, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss G. Levosimendán improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Europ J Pharmacol* 2000; 404: 191-199.
3. Follath F, Cleland J GF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendán compared with dobutamine in severe low-output Heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360: 196-202.
4. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendán, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomised, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23: 1422-32.
5. Nieminen MS, Moiseyev VS, Andrejevs N et al: Randomized study on safety and effectiveness of levosimendán in patients with left ventricular failure an acute myocardial infarct. *Circulation* 1999 ;100 (suppl): I- 646.
6. Moiseyev VS, Andrejevs N, Lehtonen L, et al. Randomized study on safety and efficacy of levosimendán in patients with left ventricular failure after an acute myocardial infarction. *J Cardiac Fail* 1999; 5 (suppl 1): 42.
7. Nijhawan N, Nicolosi A, Montgomery M, et al. Levosimendán enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a perspective, randomised placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:219-28.
8. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendán, on haemodynamics coronary blood flow and myocardial substrate utilization early artery coronary bypass grafting. *Eur Heart J* 1998; 19: 660-8.
9. Cleland JGF, McGowan J. Levosimendán: a new era for inodilator therapy for heart failure?. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 257- 265.
10. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendán in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2222-7).
11. Follath F, Hinkka S, Jager D, et al. Dose-Ranging and safety with intravenous levosimendán in low output heart failure: Experience in the three pilot studies and outline of the levosimendán infusion versus dobutamine (LIDO) trial. *Am J Cardiol* 1999;83:21(I-25(I).
12. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H. Influence of the novel agent levosimendán on isometric tension and calcium cyclin in the failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98: 2141-47.
13. Lancaster MK, Cook SJ. The effects of levosimendán on (ca)I in guinea-pig isolated ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997; 339: 97-100.
14. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendán. *Circulation* 2003;107: 81-86.
15. Garrido M. The short-term effects and pharmacoeconomic implications of levosimendán versus dobutamine in acutely decompensated heart failure.
16. Oldner A, Konrad D, Weitzberg E, Rudehill A, Rossi P, Wanacek M. Effects of levosimendán, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. *Critical Care Medicine* 2001;29:
17. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Waltier DC. Levosimendán, a new positive inotropic drug, decrease myocardial infarct size via activation of K (ATP) channels. *Anesth Analg* 2000; 90: 5-11.
18. Pieske B. Levosimendán in regional myocardial ischemia. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2002; 16: 379-81. Leier CV. Therapeutic approaches and the role of calcium-sensitizing agents in end-stage congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83: 26-28.

19. Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al. Randomised study of effect of Ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure: Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II). *Lancet* 1997;349:971-77.
20. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure: the PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
21. Packer M, Nieminen MS, Hasenfuss G, et al. Effect of intravenous levosimendan, a calcium sensitizer, on the survival of hospitalised patients with heart failure *Circulation* 1999; 100: 1646.
22. Heikki U, Markku S, Akkila J et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:522-31.
23. Cleland JGF, McGowan J. Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure?.
24. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al: Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78-86.