

Tratamiento de la depresión miocárdica por sepsis con levosimendan. Serie de casos y revisión de la bibliografía

Jaime Aquiles Rincón Villegas,* Julisa Martínez Monter,** Ignacio Monteón Batalla,*** Víctor Hugo Córdova Pluma****

RESUMEN

Antecedentes: levosimendan es un inotrópico vasodilatador indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada. En comparación con otros inotrópicos incrementa la contractilidad miocárdica sin aumentar el consumo de oxígeno, además de ejercer efectos anti-apoptóticos y antiinflamatorios. Sin embargo, la experiencia con este fármaco en pacientes con choque séptico es limitada.

Objetivo: reportar los efectos hemodinámicos de levosimendan cuando se indica a pacientes con choque séptico con depresión miocárdica documentada.

Material y método: serie de casos de 11 pacientes con choque séptico de origen bacteriano y depresión miocárdica documentada con ecocardiograma, cuyo tratamiento incluyó levosimendan a dosis de 0.05 mcg/kg/min hasta 0.2 mcg/kg/min y tiempos de infusión entre 4 y 156 horas. En un lapso de 48 horas se midieron: presión arterial media, presión venosa central, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno venosa central, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, calificación de APACHE II, pH, exceso de base y lactato arteriales, creatinina y requerimientos de vasopresores. En un subgrupo de cinco pacientes se midieron, también: índice cardíaco, volumen sistólico, resistencias vasculares sistémica y pulmonar, presión pulmonar media, presión de oclusión de arteria pulmonar, aporte y extracción de oxígeno.

Resultados: levosimendan mejoró la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de $33.9 \pm 7.1\%$ a $50.5 \pm 10.7\%$ ($p=0.0001$), así como el pH arterial, las concentraciones de lactato y exceso de base arterial ($p<0.05$) y disminuyó la resistencia vascular sistémica ($p=0.009$) sin repercusión en la presión arterial media. En el subgrupo de monitoreo invasivo se observó un incremento en el índice cardíaco de 2.02 ± 0.1 L/min/m² a 2.7 ± 0.5 L/min/m² a las 48 horas ($p = 0.004$), junto con un descenso no significativo en las presiones de llenado auricular izquierdo y derecho. Estos efectos hemodinámicos resultaron en un decremento significativo en las dosis de vasopresores.

Conclusiones: en este grupo de pacientes con choque séptico y depresión miocárdica levosimendan revirtió, efectivamente, el síndrome de bajo gasto sin incremento en el requerimiento de vasopresores.

Palabras clave: inotrópicos, sensibilizadores de calcio, choque séptico, cardiomiopatía séptica, insuficiencia cardíaca, levosimendan.

ABSTRACT

Background: Levosimendan is an inotropic vasodilator for the treatment of decompensated heart failure. Compared to other inotropic agents, it has been shown to improve myocardial contractility without increasing oxygen requirements, together with anti-apoptotic and anti-inflammatory properties. However, experience with levosimendan in patients with septic shock is limited.

Objective: report the hemodynamic effects of Levosimendan when used in patients with septic shock and documented myocardial dysfunction.

Material and Methods: Case series of eleven patients with bacterial septic shock and myocardial dysfunction documented by echocardiography, who received Levosimendan at an initial dose of 0.05 mcg/kg to a maximum of 0.2 mcg/kg/min and infusion times between 4 and 156 hours. During a 48 hour observation period the following parameters were measured: mean arterial pressure, central venous pressure, heart rate, central venous oxygen saturation, left ventricular ejection fraction, APACHE II score, arterial pH, base excess and lactate, serum creatinine and vasoactive drugs requirements. Additionally, in a subgroup of five patients the following parameters were also measured: cardiac index, stroke volume, systemic and pulmonary vascular resistance, mean pulmonary artery pressure, pulmonary capillary wedge pressure, oxygen delivery and oxygen extraction ratio.

Results: Levosimendan significantly improved left ventricular ejection fraction from $33.9 \pm 7.1\%$ to $50.5 \pm 10.7\%$ ($p=0.0001$) as well as arterial pH, lactate and base excess and decreased the systemic vascular resistance ($p=0.009$) without affecting mean arterial pressure. In the subgroup of invasive monitoring an increase in cardiac index from 2.02 ± 0.1 L/min/m² to 2.7 ± 0.5 L/min/m² was observed 48 hours later ($p = 0.004$) together with a non significant decrease in left and right atrial pressures. These beneficial hemodynamic effects resulted in significantly decreased catecholamine requirements.

Conclusions: In this group of septic shock patients with myocardial dysfunction it was effective in reversing low cardiac output syndrome without increasing catecholamine requirements.

Key words: Inotropes, calcium sensitizers, septic shock, septic cardiomyopathy, heart failure, levosimendan.

El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca estuvo centrado durante años en el uso de agentes beta agonistas e inhibidores de la fosfodiesterasa. Estos medicamentos promueven la entrada de calcio al miocito al incrementar las concentraciones de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) intracelular a través de un aumento en su producción o al inhibir su degradación. Esta elevación de las concentraciones de calcio intracelular produce un balance energético positivo con incremento en el consumo de oxígeno miocárdico.^{1,2} Se ha reportado que las concentraciones elevadas de AMPc y calcio intracelular son cardiotóxicas³ y que las concentraciones elevadas de calcio son arritmogénicas al producir alteraciones en la electrofisiología de los miocitos.^{4,5} Como efecto secundario, estas condiciones elevan las demandas celulares de energía y el consumo miocárdico de oxígeno.^{6,7} Si bien estos agentes son útiles durante la exacerbación aguda de la insuficiencia cardiaca a corto plazo, se ha reportado que causan progresión de la enfermedad y aumento de la mortalidad.⁸⁻¹¹ Por esta razón, la atención se ha desviado ahora hacia los agentes sensibilizadores de calcio, los cuales mejoran el desempeño del miocardio sin elevar las concentraciones de calcio intracelular o AMPc.

Levosimendan es un agente farmacológico de última generación con un mecanismo de acción dual; por un lado, durante la sístole incrementa la contractilidad miocárdica a través de la sensibilización al calcio de los miofilamentos cardiacos por una unión calcio dependiente a la troponina

C, sin requerir incrementos en la concentración basal del ión, lo cual mejora la contracción a un bajo costo energético;^{12,13} por otro lado, durante la diástole este efecto de sensibilización disminuye debido al descenso en la concentración de calcio, que no causa deterioro de la relajación diastólica sino que, por el contrario, la mejora.^{13,14,15} Ya que levosimendan, a diferencia de otros agentes inotrópicos, no produce sobrecarga diastólica de calcio, tiene la ventaja de no causar disfunción del miocito cardiaco, arritmias o incremento en el consumo de energía.¹⁶ La amplificación de la respuesta del miofilamento al calcio resulta en aumento en la formación de puentes cruzados y en mejor contractilidad. Debido a que la formación de puentes cruzados depende de la presencia de calcio, no hay un deterioro en la relajación miocárdica durante la diástole.^{17,18} Levosimendan abre los canales de potasio dependientes de ATP en los miocitos y en las células de músculo liso vascular, lo cual se expresa como vasodilatación.^{19,20,21} Este efecto reduce la precarga, la postcarga e incrementa el flujo coronario y hacia otros órganos.²² Durante la exacerbación aguda de la insuficiencia cardiaca hay daño celular acelerado debido al deterioro de la isquemia, estrés mecánico, producción de neurohormonas, inflamación, estrés oxidativo e insuficiencia miocárdica progresiva. Se ha sugerido que en estos pacientes levosimendan tiene un efecto cardioprotector por activación de los canales de potasio ATP dependientes, lo cual tiene un efecto directo inhibitorio sobre las vías mitocondriales de apoptosis.²³ En un estudio conducido por Nieminen y sus colaboradores²⁴ en el año 2000, se demostró que levosimendan no incrementó las concentraciones de troponina T, que es una manifestación directa de daño miocárdico.

Se ha descrito que las concentraciones circulatorias elevadas de citocinas pro-inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 beta (IL 1 β) entre otros, incrementan la apoptosis de los miocitos cardiacos y de las células endoteliales al aumentar el estrés oxidativo, llevando a la supresión de la contractilidad cardiaca.^{25,26} Las concentraciones elevadas de TNF α e IL-6 se han asociado con aumento en la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada.²⁷⁻³⁰ En este contexto, algunos estudios indican que levosimendan demuestra efectos anti-apoptóticos y antiinflamatorios al disminuir las citocinas pro-inflamatorias circulantes y los mediadores solubles de apoptosis.^{31, 32, 33}

* Médico residente del Segundo Año, Especialidad en Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

** Médico cardiólogo, Unidad de Cuidados Coronarios.

*** Médico internista, servicio de Medicina Interna, profesor invitado del Curso de Especialidad en Medicina interna.

**** Médico internista, servicio de Medicina Interna, jefe de Posgrado y Vinculación.
Hospital Ángeles Pedregal, Universidad La Salle.

Correspondencia: Dr. Jaime Aquiles Rincón Villegas. Hospital Ángeles Pedregal, Camino Santa Teresa 1055, Unidad de Terapia Intensiva, primer piso, Torre de Hospitalización, colonia Héroes de Padierna, México 10700, DF.
Correo electrónico: jaimeaquiles@gmail.com

Recibido: 26 de febrero, 2010. Aceptado: mayo, 2010.
Este artículo debe citarse como: Rincón-Villegas JA, Martínez-Monter J, Monteón-Batalla I, Huggo Cordova-Pluma V. Tratamiento de la depresión miocárdica por sepsis con levosimendan. Serie de casos y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2010;26(4):324-336.

www.nietoeditores.com.mx

Respecto al efecto neuro-hormonal, en la insuficiencia cardíaca aguda se presentan cambios que incluyen incremento en las concentraciones de fuertes vasoconstrictores como epinefrina y norepinefrina, como respuesta al descenso en el gasto cardíaco. De hecho, esas concentraciones elevadas de catecolaminas son marcadores pronósticos que demuestran un descenso en las tasas de supervivencia.^{34,35,36} Se ha demostrado que levosimendan a dosis terapéuticas no incrementa las concentraciones de epinefrina y norepinefrina.^{24,37} Además, se ha determinado que levosimendan disminuye las concentraciones de endotelina I plasmática en pacientes con insuficiencia cardíaca severa.³⁷ El péptido natriurético tipo B (BNP) es uno de los mejores marcadores pronósticos en insuficiencia cardíaca. Se ha demostrado que durante el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica descompensada, los cambios en las concentraciones del péptido natriurético tipo B fueron fuertemente predictivos de mortalidad y reingreso temprano al hospital.³⁸ Algunos estudios han mostrado que levosimendan lleva a un marcado decremento en las concentraciones de péptido natriurético tipo B apoyando así la mejoría clínica en este tipo de pacientes.^{32,33,39,40}

Respecto a la circulación coronaria, se ha determinado que la administración intravenosa de levosimendan tiene un efecto vasodilatador directo, que altera la conductancia y resistencia de las arterias coronarias. Se ha sugerido que este efecto es producido por la apertura de canales de K ATP dependientes en el músculo liso vascular.^{41,42} En otro estudio en el que se utilizó PET en pacientes con insuficiencia cardíaca, levosimendan incrementó el flujo sanguíneo miocárdico en comparación con placebo.⁴³

En varios estudios multicéntricos efectuados en pacientes con insuficiencia cardíaca se encontró que levosimendan reduce la presión en cuña de la arteria pulmonar, de la aurícula derecha, arterial pulmonar y sistémica media, además de la resistencia vascular periférica, efectos paralelos a la elevación del índice cardíaco por su acción inotrópica positiva.⁴⁴

En cuanto a la farmacocinética y metabolismo de levosimendan, se describe que tiene una vida media de eliminación de 1 hora. Sin embargo, las vidas medias de sus dos metabolitos circulantes, OR-1855 y su forma acetilada OR-1896, oscilan entre 70 y 80 horas.^{45,46} Estos metabolitos alcanzan concentraciones séricas máximas dos días después del término de una infusión de 24 horas. Ya que el metabolito OR-1896 es hemodinámicamente activo

y tiene propiedades similares a las del levosimendan, los efectos hemodinámicos deberían persistir, teóricamente, por al menos 7 a 10 días luego del término de la infusión endovenosa.^{45,46}

Los efectos de levosimendan en pacientes con insuficiencia cardíaca y bajo gasto han sido analizados en varios estudios clínicos aleatorizados.^{44,47-51} Los resultados de estos estudios indican que este medicamento mejora las variables hemodinámicas y disminuye los síntomas en pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, varios de estos estudios sugieren que levosimendan tiene una ventaja en supervivencia en comparación con los fármacos convencionales utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Después de una cirugía cardíaca es relativamente común encontrar un síndrome de bajo gasto que puede complicar seriamente el postoperatorio. Levosimendan ha sido recientemente estudiado como terapia de puente en la fase peri-operatoria de cirugía cardíaca en pacientes adultos y pediátricos⁵²⁻⁵⁵ y ha demostrado mejoría en los parámetros hemodinámicos sistémico y coronario, disminución en las resistencias sin incremento en el consumo de oxígeno miocárdico y sin alteraciones en la utilización de sustratos por parte del músculo cardíaco.

En los estudios iniciales de levosimendan se tenía como criterio de exclusión el hallazgo de presión arterial sistólica menor a 90 mmHg. Debido a su efecto vasodilatador y potencial hipotensor, levosimendan no era considerado fármaco de primera elección en pacientes con choque cardiogénico. Sin embargo, recientemente se han publicado diversas observaciones clínicas que indican que levosimendan puede mejorar los parámetros hemodinámicos aun en pacientes con choque cardiogénico si se combina con catecolaminas para mantener adecuadas presiones de perfusión.⁵⁶⁻⁶¹

Las alteraciones patomorfológicas e histopatológicas no específicas son características del miocardio de pacientes cuyo corazón entra en insuficiencia en el contexto del choque séptico. La depresión miocárdica séptica fue demostrada en la década de 1980 por el grupo de investigadores de Parrillo,⁶² quienes examinaron este tipo de pacientes en terapia intensiva por medio de técnicas de imagen de medicina nuclear. Desde entonces ha crecido la evidencia clínica y experimental que apoya el concepto de una alteración más compleja en el corazón del paciente séptico, más allá de la simple depresión miocárdica. Se propuso el término de cardiomiopatía séptica,⁶³ que hace

hincapié en las alteraciones del fenotipo celular cardiaco como base para la organopatía que sobreviene en respuesta a una serie de factores: toxinas bacterianas, citocinas endógenas, hormonas, mediadores y agentes cardiodepresores, entre otros. No sólo se trata de una alteración en la compleja función intrínseca del corazón, sino que también se presenta una severa distorsión del sistema cardiovascular debido a disfunción autonómica.⁶⁴

En el pasado se negaba la afectación cardiaca como parte del síndrome de disfunción orgánica múltiple, ya que las mediciones de gasto cardiaco en pacientes sépticos solían encontrarse en límites aparentemente normales, o aún elevadas, al compararse con los rangos fisiológicos. Sin embargo, la insuficiencia cardiaca se hace evidente cuando el gasto cardiaco se considera en relación con la resistencia vascular sistémica, la cual está severamente disminuida debido a la vasodilatación inducida por la sepsis. Un corazón sano puede compensar este descenso patológico en la postcarga de un tercio a un cuarto del valor normal, al incrementar de tres a cuatro veces el gasto cardiaco; sin embargo, con frecuencia los valores observados en los pacientes sépticos son considerablemente menores a esta proyección; el incremento compensador en la actividad contráctil no es suficiente para estabilizar la presión arterial.⁶⁵ En pacientes sépticos de diferente etiología (gérmenes gramnegativos, grampositivos o levaduras) se han reportado disminuciones similares en los índices de trabajo ventricular izquierdo,^{63, 66} lo que indica que el agente determinante en la aparición y severidad de la afectación cardiaca no se relaciona con factores de virulencia bacteriana específicos y es más probable que se trate de un complicado mecanismo mediador común.

Con base en el complejo patrón descrito, el deterioro cardiaco en sepsis severa y en el choque séptico puede clasificarse como cardiomiopatía séptica. Esta clasificación es bien aceptada entre la comunidad de intensivistas, pero no es considerada por los cardiólogos: en la reciente clasificación de cardiomiopatías⁶⁷ se ignora la afectación cardiaca observada en el paciente séptico.

El choque séptico en modelos animales^{68, 69} y reportes de caso^{59, 70, 71} sugiere que la desensibilización al calcio puede ser un componente potencial de la depresión miocárdica por sepsis, la cual se expresa como fracción de expulsión biventricular disminuida y dilatación, alteraciones que típicamente presentan un pico durante los primeros días del choque séptico y luego retornan a valores normales

en los siguientes 10 días en los pacientes que sobreviven. Entre los diversos factores propuestos como causales de depresión miocárdica inducida por sepsis, las citocinas tienen un papel importante,⁷² probablemente relacionado con una alteración en la homeostasis intracelular de calcio en el cardiomiocito.^{73, 74} Existen datos de modelos experimentales de los que se deduce que levosimendan puede desempeñar un papel protector en la insuficiencia renal aguda endotoxémica⁷⁵ y un efecto inmunomodulador por medio de la reducción de las concentraciones de citocinas proinflamatorias.⁷⁶ La dobutamina se ha considerado, generalmente, el inotrópico de elección en la depresión miocárdica por sepsis; sin embargo, en este contexto se ha documentado una mala respuesta del miocardio a la estimulación beta adrenérgica⁷⁷ lo cual implica el requerimiento de dosis incrementadas de dobutamina para alcanzar las metas terapéuticas. Considerando que la depresión miocárdica por sepsis está determinada en gran parte por una disminución en la respuesta del miofilamento al calcio, la sensibilización al mismo se convierte, entonces, en una atractiva opción terapéutica.

Aún es escasa la información clínica referente a la indicación de levosimendan en el ámbito de la depresión miocárdica en el paciente séptico; el objetivo de esta serie de casos es mostrar la experiencia con levosimendan en el tratamiento de pacientes sépticos con depresión miocárdica.

MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron todos los pacientes adultos de ambos géneros con edades entre 18 y 90 años, hospitalizados en la unidad de terapia intensiva general de nuestra institución entre enero de 2008 y octubre de 2009, con diagnóstico de choque séptico y depresión de la función ventricular izquierda documentada por ecocardiograma transtorácico, que incluyeron en el tratamiento levosimendan. Se hizo una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos y se recolectaron los siguientes datos de los pacientes: edad, sexo, diagnósticos de trabajo, focos infecciosos, resultados de cultivos, antibióticos indicados, APACHE II previo al inicio de levosimendan, a las 24 y a las 48 horas de inicio del mismo, mortalidad a 30 días, dosis de dobutamina, norepinefrina y vasopresina previas al inicio de levosimendan, a las 24 y 48 horas del inicio del mismo, dosis de levosimendan, tiempo de infusión y efectos

adversos. Igualmente se obtuvieron los siguientes datos previos al inicio, a las 24 y a las 48 horas de la infusión de levosimendan: frecuencia cardíaca, presión arterial media, presión venosa central, pH arterial, base exceso, lactato arterial, saturación venosa central de oxígeno, gasto urinario y creatinina sérica. Se obtuvieron, también, por medio de ecocardiograma transtorácico realizado por un cardiólogo ecocardiografista, datos de fracción de eyección ventricular izquierda, diámetros diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo y presión sistólica pulmonar previos al inicio y luego de 48 horas de la infusión de levosimendan. En un subgrupo de cinco pacientes en quienes se utilizó catéter de flotación de arteria pulmonar (CCOmbo V, CCO/SvO₂, Edwards, Irvine, CA, USA) se capturaron los datos de índice cardíaco, presión de oclusión de la arteria pulmonar, índices de resistencia vascular sistémica y pulmonar, presión media de la arteria pulmonar, índices de trabajo latido ventricular izquierdo y derecho, índice sistólico (sustituto del volumen sistólico), índices de aporte y consumo de oxígeno y tasa de extracción de oxígeno. Estos datos se obtuvieron antes del inicio, 24 y 48 horas luego de la infusión de levosimendan.

Métodos estadísticos

Se realizó análisis descriptivo de las variables del estudio. En las de tipo numérico se emplearon medidas de resumen de tendencia central y de dispersión según el caso. Se realizó comparación de promedios antes y después del tratamiento con levosimendan a través de la prueba T. En el análisis estadístico se empleó el programa NCSS 2004. Se consideraron como significativos los valores de $p < 0.05$. Se llevó a cabo un análisis secundario de un subgrupo de pacientes a quienes se realizó monitorización hemodinámica invasiva a través de catéter de flotación en la arteria pulmonar.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 11 pacientes, 6 de sexo masculino y 5 de sexo femenino (54.5 y 45.4%, respectivamente). La edad promedio en ambos grupos fue de 65.2 años (± 13.3 años). Los resultados se muestran en el Cuadro 1. Previo al inicio de levosimendan todos los pacientes tenían fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 50% y en 4 de ellos era menor o igual a 30%. Ningún paciente recibió soporte mecánico de la

Cuadro 1. Características demográficas

Pacientes, n (%)	Masculino, 6 (54.5) Femenino, 5 (45.4)
Edad, años, x ($\pm$ DE)	65.2 (13.3)

función ventricular izquierda antes o durante la intervención con levosimendan.

Los diagnósticos médicos a lo largo de la estancia en terapia intensiva se encuentran en el Cuadro 2. El choque séptico corresponde a la entidad sindrómica más frecuente entre el grupo de pacientes estudiados, seguido de neumonía, insuficiencia renal aguda e insuficiencia respiratoria aguda (11, 7, 4 y 4 casos, respectivamente). El foco infeccioso más frecuente fue de origen pulmonar (7 casos, 63.6%), seguido de páncreas-pulmón, abdomen, urinario e isquiorrectal, cada uno con un paciente (9.09%). Los datos se muestran en el Cuadro 3.

Cuadro 2. Diagnóstico médico durante la evolución hospitalaria

<i>Diagnósticos por paciente</i>	<i>n</i>
Choque séptico	11
Neumonía	7
Insuficiencia renal aguda	4
Insuficiencia respiratoria aguda	4
Hipertensión arterial sistémica	4
EPOC	3
Cardiopatía, infarto agudo de miocardio	3
Insuficiencia renal crónica	2
Otras	26

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En lo que respecta a la prescripción de antibióticos, se indicaron 15 tipos distintos de medicamentos, el más indicado fue meropenem en 54.5% (6 pacientes), seguido de claritromicina (36.3%, 4 pacientes) y linezolid (36.3%, 4 pacientes). Los datos completos se muestran en el Cuadro 3.

Se observó un descenso significativo de las puntuaciones APACHE II al inicio y fin de la administración de levosimendan (19 a 14, $p = 0.01$). Todos los pacientes requirieron apoyo vasopresor con norepinefrina en dosis significativamente decrecientes conforme transcurrió el periodo de infusión de levosimendan y en 5 de ellos fue necesario utilizar vasopresina, sin un descenso significativo en la dosis reportada (Cuadro 4). Solamente un

Cuadro 3. Microbiología y uso de antimicrobianos

Foco infeccioso, n (%)	Pulmonar, 7 (63.6)
	Pancreático/pulmonar, 1 (9.09)
	Abdominal, 1 (9.09)
	Urinario, 1 (9.09)
	Isquiorectal, 1 (9.09)
Uso de antimicrobianos por paciente, x	3
Tipo de antimicrobiano administrado por paciente, n (%)	Meropenem, 6 (54.5)
	Claritromicina, 4 (36.3)
	Linezolid, 4 (36.3)
	Amikacina, 3 (27.2)
	Vancomicina, 3 (27.2)
	* Anidulafungina, 3 (27.2)
	Ceftriaxona, 2 (18.1)
	Ertapenem, 1 (9.09)
	Piperazilina/tazobactam, 1 (9.09)
	Ceftazidima, 1 (9.09)
	Metronidazol, 1 (9.09)
	Imipenem/cilastatina, 1 (9.09)
	Moxifloxacino, 1 (9.09)
	**Osetamivir, 1 (9.09)
	Levofloxacino, 1 (9.09)

* Aislamiento de *Candida tropicalis*, en 1 de 2 casos; **Tratamiento empírico

paciente recibía dobutamina a una dosis de 3.5 mcg/kg/min al iniciar levosimendan, 24 horas más tarde se disminuyó a 0.8 mcg/kg/min y 48 horas después se había suspendido. Los efectos hemodinámicos de levosimendan se muestran en los cuadros 5 al 9.

Durante las 48 horas de observación luego de iniciar levosimendan se registró un descenso no significativo de la frecuencia cardíaca, (Cuadro 5) así como un incremento significativo de la presión arterial media (Figura 2) de 66.2 ± 15.5 mmHg hasta 78.7 ± 12.4 mmHg en las primeras 24 horas ($p=0.002$), tendencia conservada hasta las siguientes 48 horas aunque no de manera significativa (Cuadro 5). La saturación venosa central de oxígeno mostró un incremento no significativo y concomitantemente se registró una mejoría significativa en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el pH arterial y en las concentraciones arteriales de lactato y exceso de base (Cuadro 5, Figuras 3 y 4). Los indicadores de función renal evaluados mostraron un descenso no significativo reflejado en el gasto urinario y la depuración de creatinina, esta última calculada con el método de Cockroft-Gault (Cuadro 6).

En el subgrupo de 5 pacientes en quienes se instaló el catéter de flotación de arteria pulmonar se demostró incremento significativo en el índice cardíaco (Figura 1) de 2.02 ± 0.16 L/min/m² antes del inicio de levosimendan a 2.74 ± 0.5 L/min/m² a las 48 horas ($p=0.004$), concordante con un aumento significativo del índice sistólico y del índice de trabajo latido ventricular izquierdo (Cuadro 7). Se registró también una tendencia al aumento del índice de trabajo latido ventricular derecho, aunque sin significancia estadística (Cuadro 7). Las presiones de llenado auricular derecha e izquierda (presión venosa central y presión de oclusión de la arteria pulmonar) mostraron una tendencia hacia su disminución, sin significancia estadística. Igual-

Cuadro 4. Puntuación APACHE II y uso de vasopresores durante el tratamiento con levosimendan

APACHE*			Pacientes, n
Antes de levosimendan	19		11
48 h post levosimendan	14	$p = 0.01$	11
Uso de vasopresores*			
Norepinefrina antes de levosimendan, mcg/min	31.1		11
Norepinefrina 24 h post levosimendan, mcg/min	20.8	$p = 0.04$	11
Norepinefrina 48 h post levosimendan, mcg/min	9.1	$p = 0.04$	8
Vasopresina antes de levosimendan, U/min	0.027		4
Vasopresina 24 h post levosimendan, U/min	0.027	$\dagger p = 0.5$	5
Vasopresina 48 h post levosimendan, U/min	0.027		2
Uso de Levosimendan**			
Infusión inicial, mcg/kg/min	0.05		11
Infusión final, mcg/kg/min	0.10 (0.07)		11
Tiempo de infusión, h	76.2 (45.1)		11

* Expresado en media aritmética; **Expresado en media aritmética (DE); † Diferencia no significativa

Cuadro 5. Hemodinamia y estado ácido base durante el tratamiento con levosimendan

Frecuencia cardiaca, lpm*			
Antes de levosimendan	109 (16.2)		
24 h post levosimendan	104 (20.7)	† <i>p</i> = 0.18	
48 h post levosimendan	97 (18.1)	† <i>p</i> = 0.14	
Presión arterial media, mmHg*			
Antes de levosimendan	66.2 (15.5)		
24 h post levosimendan	78.7 (12.4)	<i>p</i> = 0.002	
48 h post levosimendan	76.3 (15.1)	† <i>p</i> = 0.15	
Fracción de expulsión de VI, %*			
Inicial	33.9 (7.10)		
Final	50.5 (10.7)	<i>p</i> = 0.0001	
Lactato sanguíneo, mmol/L*			
Antes de levosimendan	6.11 (6.57)		
24 h post levosimendan	2.44 (1.11)	<i>p</i> = 0.03	
48 h post levosimendan	2.22 (0.65)	<i>p</i> = 0.03	
pH arterial*			
Antes de levosimendan	7.26 (0.12)		
24 h post levosimendan	7.37 (0.18)	<i>p</i> = 0.02	
48 h post levosimendan	7.36 (0.15)	<i>p</i> = 0.02	
Exceso de base, mmol/L*			
Antes de levosimendan	-9.19 (6.06)		
24 h post levosimendan	-3.58 (5.85)	<i>p</i> = 0.01	
48 h post levosimendan	-3.23 (6.75)	<i>p</i> = 0.01	

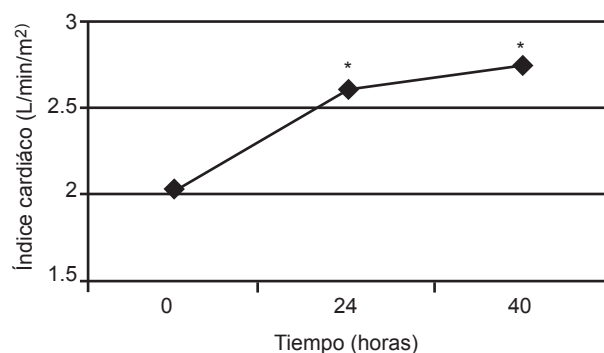
*Expresado en media aritmética (DE); † Diferencia no significativa

Cuadro 6. Función renal durante el tratamiento con levosimendan

Gasto urinario, cc/kg/h*			
Antes de levosimendan	1.0 (0.8)		
24 h post levosimendan	0.58 (0.39)	† <i>p</i> = 0.17	
48 h post levosimendan	0.79 (0.85)	† <i>p</i> = 0.11	
Depuración de creatinina, mL/min*			
Antes de levosimendan	57.09 (49.53)		
24 h post levosimendan	53.81 (40.60)	† <i>p</i> = 0.20	
48 h post levosimendan	53.2 (41.3)	† <i>p</i> = 0.058	

*Expresado en media aritmética (DE); † Diferencia no significativa

mente, se evidenció un descenso no significativo en la presión media de la arteria pulmonar, y en los índices de resistencia vascular pulmonar y sistémica, decremento que en este último parámetro se hizo significativo a las 48 horas de iniciado levosimendan (Cuadro 8). El perfil de oxigenación mostró una mejoría no significativa reflejada en incremento en el índice de aporte de oxígeno y disminución en la tasa de extracción de oxígeno (Cuadro 9). La mortalidad a lo largo del periodo de estudio fue de

**Figura 1.** Cambios en el índice cardíaco durante la infusión de levosimendan. Valores expresados en media aritmética.**Cuadro 7.** Parámetros de contractilidad cardiaca antes y durante la infusión de levosimendan

Índice cardíaco, L/min/m²*			
Antes de levosimendan	2.02 (0.16)		
24 h post levosimendan	2.60 (0.29)	<i>p</i> = 0.0006	
48 h post levosimendan	2.74 (0.50)	<i>p</i> = 0.004	
Índice sistólico, ml/lat/m²*			
Antes de levosimendan	22.8 (2.77)		
24 h post levosimendan	30.0 (4.35)	<i>p</i> = 0.01	
48 h post levosimendan	30.0 (4.30)	<i>p</i> = 0.007	
ITLVI, gm-m/lat-m²*			
Antes de levosimendan	19.6 (2.96)		
24 h post levosimendan	27.8 (9.54)	<i>p</i> = 0.03	
48 h post levosimendan	25.6 (7.30)	<i>p</i> = 0.02	
ITLVD, gm-m/lat-m²*			
Antes de levosimendan	6.0 (4.63)		
24 h post levosimendan	9.6 (5.98)	† <i>p</i> = 0.09	
48 h post levosimendan	8.6 (1.14)	† <i>p</i> = 0.12	

*Expresado en media aritmética (DE); † Diferencia no significativa; ITLVI, índice de trabajo latido ventricular izquierdo; ITLVD, índice de trabajo latido ventricular derecho

2 pacientes (18.1%), registrando un fallecimiento antes de las 48 horas y la segunda defunción antes de 30 días. No se observaron arritmias y como efecto adverso sólo se registró vasodilatación en uno de los pacientes, lo cual no fue causa de suspensión del medicamento.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de choque séptico se integra al sumar el hallazgo de signos de respuesta inflamatoria sistémica, un foco infeccioso e hipotensión resistente a la expansión del volumen intravascular.⁷⁸ Si bien existe un importante

Cuadro 8. Presiones de llenado y resistencias vasculares antes y durante la infusión de levosimendan

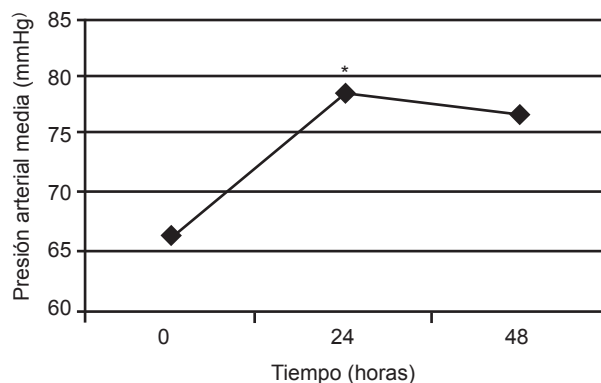
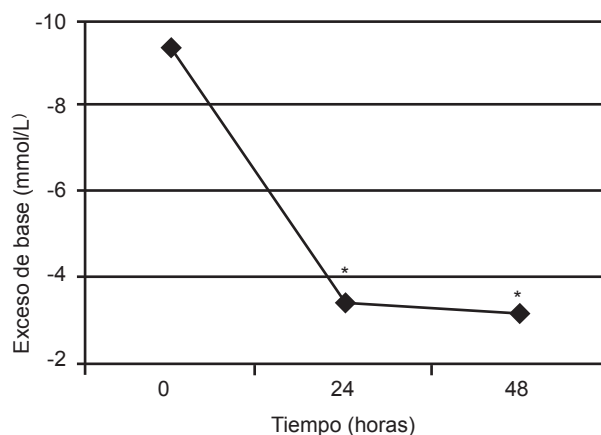
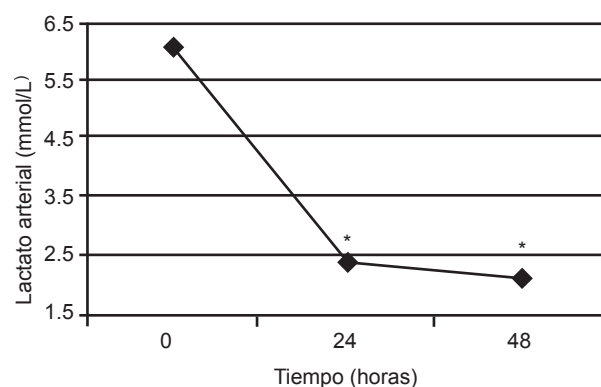
Presión venosa central, mmHg*			
Antes de levosimendan	15.6 (8.32)		
24 h post levosimendan	14.8 (6.76)	† <i>p</i> = 0.43	
48 h post levosimendan	12.8 (5.01)	† <i>p</i> = 0.24	
PMAP, mmHg*			
Antes de levosimendan	34.0 (7.48)		
24 h post levosimendan	33.4 (4.66)	† <i>p</i> = 0.45	
48 h post levosimendan	31.6 (7.30)	† <i>p</i> = 0.32	
POAP, mmHg*			
Antes de levosimendan	17.2 (9.88)		
24 h post levosimendan	17.0 (7.00)	† <i>p</i> = 0.47	
48 h post levosimendan	13.2 (4.20)	† <i>p</i> = 0.14	
IRVS, dyn-s/cm⁵/m²*			
Antes de levosimendan	2537 (666)		
24 h post levosimendan	2306 (889)	† <i>p</i> = 0.31	
48 h post levosimendan	1991 (396)	<i>p</i> = 0.009	
IRVP, dyn-s/cm⁵/m²*			
Antes de levosimendan	538 (421)		
24 h post levosimendan	561 (257)	† <i>p</i> = 0.45	
48 h post levosimendan	483 (220)	† <i>p</i> = 0.36	

*Expresado en media aritmética (DE); † Diferencia no significativa; PMAP, presión media arteria pulmonar; POAP, presión oclusión arteria pulmonar; IRVS, índice resistencia vascular sistémica; IRVP, índice resistencia vascular pulmonar

Cuadro 9. Perfil de oxigenación antes y durante la infusión de levosimendan

SvO₂, %*			
Antes de levosimendan	68.5 (10.8)		
24 h post levosimendan	72.3 (11.2)	† <i>p</i> = 0.28	
48 h post levosimendan	71.5 (12.9)	† <i>p</i> = 0.38	
IAO₂, ml/min/m²*			
Antes de levosimendan	381.2 (19.2)		
24 h post levosimendan	421.2 (113.9)	† <i>p</i> = 0.24	
48 h post levosimendan	417 (88.3)	† <i>p</i> = 0.21	
ICO₂, ml/min/m²*			
Antes de levosimendan	124.8 (28.0)		
24 h post levosimendan	93 (14.8)	† <i>p</i> = 0.06	
48 h post levosimendan	99 (29.3)	† <i>p</i> = 0.06	
TEO₂, %*			
Antes de levosimendan	32.2 (8.98)		
24 h post levosimendan	25 (13.09)	† <i>p</i> = 0.16	
48 h post levosimendan	23 (6.78)	† <i>p</i> = 0.05	

*Expresado en media aritmética (DE); † Diferencia no significativa; SvO₂, saturación venosa mixta de oxígeno; IAO₂, índice de aporte de oxígeno; ICO₂, índice de consumo de oxígeno; TEO₂, tasa de extracción de oxígeno

**Figura 2.** Cambios en la presión arterial media durante la infusión de Levosimendan. Valores expresados en media aritmética. **p*<0.05**Figura 3.** Cambios en el exceso de base durante la infusión de Levosimendan. Valores expresados en media aritmética. **p*<0.05**Figura 4.** Cambios en el lactato arterial durante la infusión de Levosimendan. Valores expresados en media aritmética. **p*<0.05

componente de vasodilatación de origen inflamatorio que contribuye a este cuadro clínico, también es posible encontrar depresión en la función contráctil del miocardio, fenómeno documentable por medio de ecocardiograma o mediciones invasivas de parámetros hemodinámicos, datos con los cuales se llega al diagnóstico de miocardiopatía por sepsis. Al considerar los dos principales elementos fisiopatológicos coexistentes en este padecimiento, como la caída de resistencias vasculares y depresión miocárdica, se hace lógica la prescripción de agentes farmacológicos vasopresores e inotrópicos positivos, como parte fundamental en la aproximación terapéutica en el paciente con choque séptico. Respecto a los inotrópicos, generalmente se dispone de agentes agonistas beta-adrenérgicos e inhibidores de la fosfodiesterasa III; sin embargo, estos se han relacionado con aumento en el consumo miocárdico de oxígeno y predisposición a las arritmias, lo cual se ha asociado con mayores índices de mortalidad en los grupos de pacientes que reciben estos fármacos.⁷⁹ Además, la respuesta clínica a este tipo de agentes puede verse atenuada por internalización de los receptores beta-adrenérgicos en los sitios efectores. La caracterización fisiopatológica de la miocardiopatía séptica ha mostrado el fenómeno de desensibilización al calcio como un posible componente potencial de la depresión miocárdica en estos casos. Este hecho, sumado a los efectos secundarios deletéreos mencionados para algunos inotrópicos, sugieren que el mecanismo de acción de levosimendan puede significar una ventaja al usarse como agente alternativo en este tipo de pacientes; sin embargo, es escasa la información clínica disponible a este respecto.

En el año 2005 se publicó un estudio con 28 pacientes con disfunción ventricular izquierda persistente relacionada con choque séptico, asignados al azar para recibir levosimendan o dobutamina luego de 48 horas de tratamiento convencional que incluyó dobutamina a 5 mcg/kg/min.⁸⁰ Se obtuvieron datos provenientes del cateterismo de la arteria pulmonar, ecocardiografía, tonometría gástrica, flujometría Laser-Doppler, concentraciones de lactato y depuración de creatinina antes y luego de 24 horas de infusión del fármaco asignado (levosimendan o dobutamina). La dobutamina no produjo cambios en las variables hemodinámicas sistémicas o regionales; en contraste, para las mismas presiones arteriales medias levosimendan disminuyó la presión de oclusión de la arteria pulmonar e incrementó el índice cardíaco, además

de disminuir notoriamente el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo y las concentraciones de lactato, e incrementar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, la depuración de creatinina y el gasto urinario. Este estudio demostró que levosimendan mejora los parámetros hemodinámicos sistémicos y la perfusión regional en pacientes con disfunción cardíaca por sepsis en condiciones en las que la dobutamina a dosis de 5 mcg/kg /min ya no era eficaz. Estos resultados sugieren que levosimendan ofrece una alternativa a la estrategia de incrementar la dosis de dobutamina en ese panorama clínico.

Posteriormente, este mismo grupo de investigadores llevó a cabo un estudio piloto, prospectivo, aleatorizado, placebo controlado en 35 pacientes con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SIRA) asociado con choque séptico.⁸¹ Los pacientes se asignaron al azar para recibir levosimendan endovenoso a 0.2 mcg/kg/min durante 24 horas o placebo. Se obtuvieron datos del catéter de la arteria pulmonar, resonancia magnética nuclear cardíaca, saturaciones y presiones de oxígeno arterial y venoso, y tensiones de CO₂, obtenidos antes y 24 horas después de la infusión del medicamento. Con presiones arteriales medias de 70 a 80 mmHg, mantenidas con norepinefrina en infusión, levosimendan, de manera significativa, incrementó el índice cardíaco, disminuyó la presión media de la arteria pulmonar, el índice de resistencia vascular pulmonar y el volumen sistólico final del ventrículo derecho. Además, incrementó la fracción de eyección del ventrículo derecho y la saturación venosa mixta de oxígeno, datos que en conjunto constituyen evidencia del efecto promotor del levosimendan sobre el desempeño del ventrículo derecho a través de un efecto vasodilatador pulmonar en pacientes sépticos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Esto sugiere la necesidad de un estudio multicéntrico a gran escala para investigar el efecto del levosimendan en el pronóstico general de los pacientes sépticos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Concordante con estos estudios, la serie de casos aquí presentada demuestra una consistente mejoría en los indicadores de depresión miocárdica reportados, a expensas de un incremento en el volumen sistólico, descenso en las presiones de llenado auricular y disminución de la postcarga del ventrículo izquierdo, sin evidenciarse elevación de la frecuencia cardíaca como posible explicación alterna

para el aumento del gasto cardiaco. Este efecto benéfico sobre el índice cardiaco se vio reflejado en marcadores de perfusión tisular, como el estado ácido base y las concentraciones de lactato y exceso de base, los cuales mostraron una significativa mejoría durante el periodo de infusión de levosimendan. A pesar de tener propiedades vasodilatadoras, confirmadas por la disminución en los índices de resistencias vasculares, no se observó exacerbación del choque como efecto secundario; de hecho, la presión arterial media presentó un incremento significativo luego del inicio de levosimendan y se pudo demostrar en forma paralela una disminución significativa en los requerimientos de agentes vasopresores adrenérgicos. Este hallazgo, aparentemente paradójico, podría explicarse por el efecto combinado de levosimendan en el incremento en la contractilidad miocárdica, la optimización del consumo de oxígeno, reflejado por un aumento en el índice de aporte de oxígeno y de la saturación venosa de oxígeno, y la ausencia o atenuación del proceso de internalización de los receptores beta-adrenérgicos dado el particular mecanismo de acción del fármaco en cuestión. En todos los casos se evitó utilizar bolo de impregnación de levosimendan, práctica recomendable en pacientes con hipotensión. De acuerdo con esta evolución clínica, se detectó un descenso significativo en la calificación de APACHE II durante el periodo de estudio, reportándose una mortalidad de 18.1% para esta serie de casos, acorde con las calificaciones de APACHE II registradas.

Este estudio tiene las limitaciones inherentes a una serie de casos, dadas por el pequeño número de pacientes y la ausencia de un grupo control. Este último punto constituye una fuente de sesgo porque no se puede descartar la coexistencia de diversos factores de confusión como modo y parámetros de ventilación mecánica, cantidad y tipo de líquidos y productos sanguíneos utilizados durante el periodo de estudio y administración de otros medicamentos, entre otros, que podrían afectar los resultados. Sin embargo, los hallazgos de esta serie de casos son bastante uniformes y son concordantes con la aún escasa bibliografía disponible referente al tema.

CONCLUSIONES

En esta serie de casos de choque séptico con depresión miocárdica secundaria, el tratamiento con levosimendan produjo mejoría hemodinámica y metabólica significativas

sin exacerbación del estado de choque y con disminución significativa en el uso de agentes adrenérgicos vasopresores. Con base en estos resultados y en las consideraciones teóricas respecto a su mecanismo de acción, se concluye que levosimendan puede ser una alternativa adecuada en pacientes con choque y cardiomiopatía de origen séptico, sugiriéndose la necesidad de realizar un estudio de mayor calidad metodológica, idealmente con asignación al azar y controlado, que considere no sólo las variables hemodinámicas usuales, sino también la medición seriada de marcadores pronósticos de insuficiencia cardiaca, como el péptido natriurético tipo B, entre otros.

REFERENCIAS

1. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure: mechanisms of action and recent clinical developments. *N Engl J Med* 1986;314:349-358.
2. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS. Acute hemodynamic and clinical effects of Levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000;102: 2222-2227.
3. Lee JC, Downing SE. Cyclic AMP and the pathogenesis of myocardial injury. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1980;27:305-318.
4. Packer M, Leier CV. Survival in congestive heart failure during treatment with drugs with positive inotropic actions. *Circulation* 1987;75:(Suppl 4):55-63.
5. Ferrick KJ, Fein SA, Ferrick AM. Effect of milrinone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;66:431-434.
6. Hasenfuss G, Holubarsch C, Heiss HW. Myocardial energetic in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989;80:51-64.
7. Haikala H, Pollesello P. Calcium sensitivity enhancers. *Drugs* 2000;3: 1199-1205.
8. Dies F, Krell MJ, Whitlow P. Intermittent dobutamine in ambulatory outpatients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1986;74:(Suppl 2):389.
9. Ferrick KJ, Fein SA, Ferrick AM. Effect of milrinone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;66:431-434.
10. Felker GM, Benza RL, Chandler AB. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997-1003.
11. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications. An analysis from the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:57-64.
12. Hasenfuss G, Pieske B, Castell M. Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998;98:2141-2147.

13. Janssen PM, Datz N, Zeitz O. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000;404:191-199.
14. Pagel PS, McGough MF, Hettrick DA. Levosimendan enhances left ventricular systolic and diastolic function in conscious dogs with pacing-induced cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29:563-573.
15. Tachibana H, Cheng H, Ukai T. Levosimendan improves left ventricular systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H914-H922.
16. Hasenfuss G, Pieske B, Kretschmann B, et al. Effects of calcium sensitizers on intracellular calcium handling and myocardial energetic. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(Suppl 1): S45-51.
17. Haikala H, Linden IB. Mechanisms of action of calcium-sensitizing drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:S10-19.
18. Gheorghiade M, Terrilink JR, Mebazaa A. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:68-73.
19. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, et al. Levosimendan, a novel Ca sensitizer, activates the glibenclamide sensitive K channel in rat arterial myocytes. *Eu J Pharmacol* 1997;333:249-259.
20. Pataricza J, Hohn J, Petri A, et al. Comparison of the vaso-relaxing effect of cormakalim and the new inodilator, Levosimendan, in human isolated portal vein. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:213-217.
21. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, et al. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:367-374.
22. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, et al. Effects of intravenous Levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation* 2005;111:1504-1509.
23. Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96(Suppl):26G-31G.
24. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of Levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1903-1912.
25. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, et al. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail* 1996;3:243-249.
26. Sasayama S, Matsumori A, Kihara Y. New insights into the pathophysiological role for cytokines in heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;42:557-564.
27. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323:236-241.
28. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1201-1206.
29. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:391-398.
30. Plenz G, Song ZF, Tjan TDT, et al. Activation of the cardiac interleukin-6 system in advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:415-421.
31. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis 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;93:1309-1312.
32. Avgeropoulou C, Andreadou I, Sophia Markantonis-Kyroudis T, et al. The Ca²⁺ sensitizer Levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine. *Eu J Heart Fail* 2005;7: 82-87.
33. Kyrzopoulos S, Adamopoulos S, Parissis JT, et al. Levosimendan reduces plasma B type natriuretic peptide and interleukin 6, and improves central hemodynamic in severe heart failure patients. *Int J Cardiol* 2005;99:409-413.
34. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311: 819-823.
35. Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, et al. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1257-1263.
36. Bristow MR, Krause-Steinrauf H, Nuzzo R, et al. Effect of baseline or changes in adrenergic activity on clinical outcomes in the beta blocker evaluation of survival trial. *Circulation* 2004;110: 1437-1442.
37. Nicklas JM, Monsur JC, Bleske BE. Effects of intravenous Levosimendan on plasma neurohormone levels in patients with heart failure: relation to hemodynamic response. *Am J Cardiol* 1999;83:112-115.
38. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-391.
39. Moertl D, Berger R, Huelsmann M, et al. Short term effects of Levosimendan and prostaglandin E1 on hemodynamic parameters and B type natriuretic peptide levels in patients with decompensated chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1156-1163.
40. Parissis JT, Panou F, Farmakis D, et al. Effects of Levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:423-426.
41. Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S, et al. Coronary vasorelaxant effect of Levosimendan, a new inodilator with calcium sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:741-749.
42. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, et al. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:367-374.
43. Ukkonen H, Sarastre M, Akkila J, et al. Myocardial efficiency during Levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:522-531.
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 randomized double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.
45. Kivikko M, Antila S, Eha J, et al. Pharmacokinetics of Levosimendan and its metabolites during and after a 24 hour

- continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:465-471.
46. Kivikko M, Anttila S, Eha J, et al. Pharmacodynamics and safety of a new calcium sensitizer, Levosimendan, and its metabolites during an extended infusion in patients with severe heart failure. *J Clin Pharmacol* 2002;42:43-51.
 47. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P. The effect of a calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated heart failure: results from the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO). (Abstract). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: (Suppl 1):206A-207A.
 48. Packer M, Colucci WS, Fisher L. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with Levosimendan in the REVIVE-1 study. (Abstract). *J Card Fail* 2003;9:S61.
 49. Packer M. The Randomized multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy-2 (REVIVE-2) trial. Late-breaking Clinical Trials. American Heart Association, Annual Scientific Session, Dallas, TX, 13-16 November 2005.
 50. Mebazaa A, Cohen-Solal A, Kleber F. Study design of a mortality trial with intravenous Levosimendan (the SURVIVE study) in patients with acutely decompensated heart failure. (Abstract). *Critical Care* 2004;8:(Suppl 1):87.
 51. Mebazaa A. The SURVIVAL of Patients with Acute Heart Failure in Need of IntraVenous Inotropic Support (SURVIVE) trial. Late-breaking Clinical Trials. American Heart Association, Annual Scientific Session, Dallas, TX, 13-16 November 2005.
 52. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, et al. Effects of a new calcium sensitizer, Levosimendan, on hemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after CABG. *Eu Heart J* 1998; 19:660-668.
 53. Plochl W, Rajek A. The use of the novel calcium sensitizer Levosimendan in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:471-475.
 54. Nijhawan N, Nicolosi A, Montgomery MW, et al. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:219-228.
 55. Barisin S, Husedzinovic I, Sonicki Z, et al. Levosimendan in off-pump coronary artery bypass: a four times masked controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:703-708.
 56. Zobel C, Reuter H, Schwinger RH. Treatment of cardiogenic shock with Ca^{2+} sensitizer Levosimendan. *Med Klein* 2004;99:742-746.
 57. Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V, et al. Successful use of Levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Anaesth Analg* 2004;98:822-824.
 58. Franco F, Monteiro P, Correia J. Levosimendan is safe and effective in patients with severe low cardiac output heart failure and critical hypotension. (Abstract) *J Am Coll Cardiol* 2004;43:191A.
 59. McLean A, Huang S, Stewart D, et al. Efficacy of Levosimendan in shock. (Abstract) *Crit Care* 2004;6:83.
 60. Turani F, Aurisicchio P, D'Ercole P. Hemodynamic and volumetric response to Levosimendan in critical care patients. (Abstract) *Crit Care* 2004;6:84.
 61. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of Levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesth Scan* 2003;47:1251-1256.
 62. Parrillo JE. The cardiovascular pathophysiology of sepsis. *Ann Rev Med* 1989;40:469-485.
 63. Muller-Werdan U, Reithmann C, Werdan K. Cytokines and the heart: Molecular mechanisms of septic cardiomyopathy. Austin: Landes Bioscience, 1996.
 64. Schmidt H, Muller-Werdan U, Werdan K. The consequences of cardiac autonomic dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. In: Vincent JL (ed) 2008 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Heidelberg: Springer, 2008;p:55-64.
 65. Werdan K, Oelke A, Muller-Werdan U. Myocardial depression or septic cardiomyopathy? In: Vincent JL (ed) 2009 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Heidelberg: Springer, 2009;p:183-194.
 66. Pilz G, McGinn P, Boekstegers P, et al. Pseudomonas sepsis does not cause more severe cardiovascular dysfunction in patients than non-pseudomonas sepsis. *Circ Shock* 1994;42:174-182.
 67. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group On Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-276.
 68. Oldner A, Konrad D, Weitzberg E, et al. Effects of Levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:2185-2193.
 69. Gazmuri RJ, Kolarova JD, Ayoub IM. Inotropic options for postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2005;33:668-669.
 70. Noto A, Giacomini M, Palandi A, et al. Levosimendan in septic cardiac failure. *Intensive Care Med* 2005;31:164-65.
 71. Matejovic M, Krouzecky A, Radej J, et al. Successful reversal of resistant hypodynamic septic shock with Levosimendan. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:127.
 72. Kumar A, Thota V, Dee L, et al. Tumor necrosis factor- α and interleukin 1- β are responsible for depression of in vitro myocardial cell contractility induced by serum from humans with septic shock. *J Exp Med* 1996;183:949-958.
 73. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, et al. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- α in adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993;92:2303-2312.
 74. Goldhaber JI, Kim KH, Natterson PD, et al. Effects of TNF- α on Ca^{2+} and contractility on isolated adult rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1996;271(Suppl 4):H 1499-1505 g.
 75. Zager RA, Johnson AC, Lund S, et al. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *Am J Renal Physiol* 2006;290:1453-1462.
 76. Avgeropolou C, Andreadou I, Markantonis-Kyroudis S, et al. The Ca^{2+} sensitizer Levosimendan improves oxidative damage, BNP and proinflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamina. *Eur J Heart Failure* 2005;7:882-887.
 77. Silverman HJ, Peneranda R, Orens JB, et al. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: Association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 1993;21:31-39.
 78. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe

- sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.
79. Packer M. The search for the ideal positive inotropic agent. N Eng J Med 1993;329:201-202.
80. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of Levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. Intensive Care Med 2005;31:638-644.
81. Morelli A, Teboul JL, Maggiore S, et al. Effects of Levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: A pilot study. Crit Care Med 2006;34:2287-2293.