

El manejo inotrópico en la era de la falla cardíaca: levosimendan uso actual y guía para su formulación

Carlos Alfredo Pedroza Mosquera – Residente II año Medicina Crítica y Cuidados Intensivos. Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.

David Rodríguez Lima – Médico Emergenciólogo Intensivista. Departamento Medicina Crítica. Hospital Militar Central, Hospital Universitario Mayor Mederi. Bogotá D. C., Colombia..

Jerson Quitian Moreno – Médico Internista Cardiólogo. Coordinador Urgencias. Fundación Cardiovascular Instituto del Corazón. Floridablanca, Colombia.

*Autor para correspondencia: David René Rodríguez Lima. Calle 147 No. 13- 67. Torre 4 Apto. 214. Tel: (321)9298052 Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: drrodriguezl@hotmail.com

Información de artículo

Palabras claves:

Inotrópico,
Levosimendán,
Dobutamina,
Milrinone,
Falla Cardíaca,
Sepsis,
Cirugía cardíaca.

Key Words:

Inotropic,
Inodilator ,
Levosimendan ,
Dobutamine,
Milrinone,
Cardiac failure,
Sepsis,
Cardiac surgery.

Resumen

En la actualidad en la práctica clínica en Colombia disponemos de manera rutinaria de 3 medicamentos con efecto inotrópico y vasodilatador periférico, la Dobutamina con efecto directo sobre los receptores β_1 a nivel cardíaco y periférico, el Milrinone Inhibidor de la fosfodiesterasa III y el levosimendan (LVS) sensibilizador de la troponina I al calcio.

Desde principios de la década pasada existe evidencia clínica para el uso de LVS sin embargo las indicaciones aún siguen siendo controversiales, en el presente artículo se revisan los principales ensayos clínicos y metaanálisis que hacen referencia a su uso.

Abstract

Currently in clinical practice in Colombia we have routinely 3 drugs with inotropic and vasodilator peripheral (Inodilators), dobutamine direct effect on receptors β_1 to cardiac and peripheral level, Milrinone phosphodiesterase III and levosimendan LVS which is attributed to several mechanisms of action (table 1) as inotropic, vasodilator and inhibitor of phosphodiesterase cardioprotective III and IV (1-6).

Since the beginning of the last decade there is clinical evidence for the use of LVS however indications still remain controversial , in this article the main clinical trials and meta-analyzes that refer to their use are reviewed.

Introducción

El Levosimendán (LVS) es un medicamento utilizado para el tratamiento de la falla cardíaca. El origen de este síndrome es multifactorial encontrando la cardiopatía isquémica como la primera causa ¹. En los registros Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) y Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF) se observó que en el 14% de los pacientes hospitalizados por falla cardíaca aguda se usó algún inotrópico, el uso de estos se asoció a una mortalidad cercana al 20% en comparación con el 5.2% de los pacientes que no recibieron este tipo de mediación ^{2,3}. El aumento de la mortalidad con el uso de inotrópicos es posible que este en relación a que los pacientes que reciben esta medicación están más enfermos. El estudio LIDO (levosimendan infusión versus dobutamine) que comparó LVS vs DBT en una pequeña serie de pacientes con falla cardíaca aguda, demostró disminución de la mortalidad con el uso LVS sin embargo estos resultados no fueron consistentes en estudios posteriores.

Farmacocinética y farmacodinamia

El LVS es un fármaco enantiómero activo del simendán, derivado de la dinitrilo-piridazinona ^{4,5}. Su uso es intravenoso; su presentación oral todavía se encuentra en fase de investigación ⁶. Su metabolismo es casi por completo en el hígado, donde sufre

acetilación al metabolito activo OR-1896; a nivel intestinal sufre metabolismo por la reducción bacteriana a su metabolito OR-1855 sin importancia clínica ⁴. No hay diferencias clínicas entre pacientes acetiladores rápidos o lentos ⁷. La unión a proteínas es para el levosimendán del 98%, de OR-1855 del 39% y del metabolito OR-1896 del 42% ⁴; La vida media del Levosimendán es de 1-1.5 horas (h), y de su metabolito activo OR-1896 es de 75-80 h, lo que permite que su efecto cardiovascular máximo sea a las 72 h con una duración de 7-9 días luego de una infusión de 24 h ⁸. No existe contraindicación para su utilización en enfermedad renal crónica terminal, ya que no es dializable, en la enfermedad hepática crónica, la farmacocinética no sufre cambios importantes, sólo se prolonga su eliminación y no requiere del ajuste de la dosis ⁴. Los efectos adversos más relevantes son cefalea (8.7%), hipotensión (6.5%) e hipocalcemia leve (5%) ⁹. Los mecanismos de acción se resumen en la (tabla 1).

Resultados y estudios clínicos

Se han realizado varios estudios clínicos con resultados diversos, además su uso como medicación de primera línea es controversial.

El estudio LIDO (levosimendan infusión versus dobutamine), del año 2002 comparó el LVS 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 10 min, luego

Tabla 1
MECANISMO DE ACCIÓN

Inotrópico positivo	Facilita la interacción entre troponina I y troponina C mediante la hidrólisis de ATP a ADP; sin activación de los receptores β estimulantes ²⁴ .
Vasodilatador del sistema arterial y venoso	Apertura de los canales cito-K[ATP] de la membrana celular de las células del músculo liso, conduce a hiperpolarización celular ²⁵ .
Cardioprotector	Inhibición del intercambio Na^+/H^+ : Mejora de la perfusión coronaria por vasodilatación coronaria. Disminución de la postcarga y precarga. Protección contra el estrés oxidativo e isquemia-reperusión.
	Disminución de la sobrecarga de Ca^{2+} : Reduciendo el aturdimiento miocárdico. Disminuye la incidencia de arritmias ²⁶ .
Inhibición de la fosfodiesterasa III	Potencial efecto inotrópico que no ocurre a dosis recomendadas.

0,1-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en infusión por 24 horas versus Dobutamina (DBT) 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ titulados hasta 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; este estudio fue doble-ciego, se ingresaron pacientes con fracción de eyección (FEVI) $\leq 35\%$, Índice cardíaco (IC) $< 2,5 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$, presión en cuña pulmonar (PCP) $>$ de 15mmHg y con necesidad de soporte inotrópico. Se excluyeron los pacientes con presión sistólica $<$ de 90 mmHg y frecuencia cardíaca $>$ de 120 latidos/min. En este estudio el LVS demostró disminución significativa de la mortalidad al mes y a los 180 días (tabla 2) ¹⁰.

El estudio RUSLAN (*Randomized study on Safety and effectiveness of Levosimendan in patients with LV failure due to an Acute myocardial infarct*) del año 2002; fue multicéntrico, se ingresaron 504 pacientes, aleatorizados en placebo (n = 102) vs LSV (n = 402), siempre con una dosis de carga (10 min) seguida de infusión para 6 h. En el grupo de LVS se utilizaron 4 esquemas terapéuticos diferentes: 6 $\mu\text{g}/\text{kg} + 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n = 103); 12 $\mu\text{g}/\text{kg} + 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n = 100); 24 $\mu\text{g}/\text{kg} + 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n = 99), y 24 $\mu\text{g}/\text{kg} + 0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (n = 100), los criterios de in-

Tabla 2.
RESULTADOS DEL ESTUDIO LIDO

Resultado	Levosimendán (N: 103)	Dobutamina (N 100)
RESULTADO PRINCIPAL		
Aumento del gasto cardíaco $>30\%$ sobre el valor basal y descenso simultáneo de la PCWP $\geq 25\%$ (al menos 4 mmHg) a las 24 horas.	28,2%*	15%*
RESULTADOS SECUNDARIOS DE INTERÉS		
% de pacientes con mejoría de la disnea	68%	59%
% de pacientes con mejoría de la fatiga	63%*	47%*
Mediana de # de días con vida y no hospitalizados	157(101-173)	133(43,5-169)
Mortalidad por cualquier causa a los 31 días	7,8%*	17%*
Mortalidad por cualquier causa a los 180 días	26,2%*	38%*

*Resultados estadísticamente significativos.

Tabla 3.
RESULTADOS DEL ESTUDIO RUSLAN

Resultado	Levosimendán (N: 402)	Dobutamina (N 103)
RESULTADO PRINCIPAL		
Proporción de pacientes con hipotensión (caída $>10 \text{ mmHg}$) y/o isquemia clínicamente significativa.	13,4%	10,8%
RESULTADOS SECUNDARIOS DE INTERÉS		
Riesgo de muerte y/o agravamiento de IC a las 6 h	2%	5,9%
Riesgo de muerte y/o agravamiento de IC a las 24h	4%	8,8%
Riesgo de muerte por cualquier causa a los 14 días	11,7%	19,6%
Riesgo de muerte por cualquier causa a los 180 días	22,6%	31,4%

clusión fueron disfunción ventricular izquierda diagnosticada por clínica (congestión radiológica y/o necesidad de inotrópicos) después de un infarto agudo de miocardio reciente (antes de 5 días), se excluyeron los pacientes con: presión sistólica $< 90 \text{ mmHg}$ y taquicardia ventricular. En todos los grupos de tratamiento se evaluó la presencia de hipotensión luego de la administración del medicamento donde no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,319$), sin embargo fue más frecuente con las dosis más altas. Los grupos de LVS presentaron mayor mejoría de los síntomas de la falla cardíaca con menor mortalidad a los 14 y 180 días (tabla 3), a mayor aumento de la dosis mayor riesgo de hipotensión y efectos adversos ¹¹.

El estudio CASINO (*Comparisson of the effect of levosimendan, or dobutamina or placebo in chronic low output descompesated heart failure. Calcium sensitizer or inotrope or none in low output heart failure*) del año 2004 fue multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado presentado en el congreso de falla cardíaca del año 2005; fue aleatorizado y comparo LVS vs DBT vs placebo en pacientes con falla cardíaca aguda con FEVI $< 35\%$. Estaba programado para reclutar 600 pacientes, debió ser suspendido de forma prematura debido a que la evaluación de seguridad en un análisis interno, reveló superioridad clara del LVS sobre el placebo y la DBT con una tasa de mortalidad significativamente más baja en el grupo LVS (tabla 4) ¹². Los resultados y metodología completa no se presentaron como artículo en ninguna revista.

El estudio REVIVE (*Randomized multicenter Evaluation of Intravenous levosimendán Efficacy*) I y II del año 2006 fueron diseñados para evaluar la eficacia de LVS asociado al tratamiento convencional, o placebo más tratamiento convencional, en pacientes con falla cardíaca aguda, es llamativo que los resultados completos de estos estudios fueron publicados 9 años después de su realización. En el REVIVE I se ingresaron 100 pacientes, 49 placebo y 51 en LVS con el objetivo de desarrollar una nueva medida de eficacia (medida de BNP) y el REVIVE II se ingresaron 600 pacientes hospitalizados con falla cardíaca aguda FEVI

Tabla 4.
RESULTADOS ESTUDIO CASINO

Medicamentos	31 días	6 meses
Levosimendán	6%	18%
Placebo	8,1%	28,3%
Dobutamina	14%	42%

Tabla 5.
RESULTADOS ESTUDIO REVIVE

Resultado	Levosimendán	Dobutamina
RESULTADO PRINCIPAL		
Mejoría de los síntomas, disminución del BNP durante los primeros 5 días y el total de días de estancia hospitalaria.	58%*	44%*
RESULTADOS SECUNDARIOS DE INTERÉS		
Hipotensión	49,2%	35,5%
Cefalea	29,4%	14,6%*
Taquicardia ventricular	24,1 %	16,9%
Extrasístoles ventriculares	7,4%*	0,2%*
Fibrilación auricular	8,4%*	0,2%*
Mortalidad	15,1%	11,6%

< 35% y que permanecían sintomáticos tras 48 h de un adecuado tratamiento con diuréticos y vasodilatadores. Comparo carga de LVS a dosis de 12 µg/kg seguido de 0,2 µg/kg/min durante 24 h vs placebo; se observó mejoría de los síntomas, disminución del BNP durante los primeros 5 días tras la infusión del fármaco y el total de días de estancia hospitalaria, sin embargo se presentó mayor incidencia de efectos secundarios sin diferencia estadísticamente en la mortalidad (tabla 5) ¹³.

El estudio SURVIVE (*The Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support*) del año 2006, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, comparó la infusión de LVS y placebo vs DBT y placebo. El grupo de LVS recibió una dosis de carga de 12 µg/kg/min por 10 minutos y luego infusión de 0.1 µg/kg/min por 50 minutos y posteriormente 0.2 µg/kg/min por otras 23 horas según tolerancia; el grupo de DBT recibió 5 µg/kg/min y titulada a discreción del investigador hasta 40 µg/kg/min en promedio 6 µg/kg/min por 39 horas; se ingresaron pacientes hospitalizados por falla cardíaca aguda con FEVI ≤ 30% dentro de los 12 meses anteriores que requirieron soporte inotrópico intravenoso, demostrado con respuesta insuficiente a los diuréticos y/o vasodilatadores intravenosos y al menos 1 de los siguientes condiciones: disnea en reposo, ventilación mecánica por falla cardíaca, oliguria no como resultado de la hipovolemia, presión capilar pulmonar en cuña ≥ 18 mmHg o índice cardíaco de ≤ 2.2 l/min/m². Se excluyeron pacientes con obstrucción severa del flujo ventricular, la presión arterial sistólica persistentemente inferior a 85 mm Hg o la frecuencia cardíaca ≥ 130/min; historia de “torsade de pointes”, el nivel de creatinina sérica > de 5,1 mg / dl (450 mmol/L) o diálisis. No hubo diferencia significativas en cuanto a la mortalidad por cualquier causa y cardiovascular a los 180 días, presentado disminución de los niveles plasmáticos del péptido natriurético cerebral (BNP) en el grupo de LVS en comparación con DBT (tabla 6) ¹⁴.

En el análisis post-hoc publicado en el año 2009 (Levosimendán vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on b-blockers in SURVIVE) al estratificar la población según la presencia/ausencia de historia previa falla cardíaca y el uso o no de la beta-bloqueadores en su tratamiento de base. La mortalidad por todas las causas fue menor en el grupo de falla cardíaca crónica tratado con LVS vs DBT (tabla 7) ¹⁵.

En pacientes con falla cardíaca aguda con baja FEVI, y principalmente de origen isquémico los grandes estudios no fueron concluyentes en beneficio sobre de la mortalidad en comparación a DBT, sin embargo existe una tendencia a mejoría sintomática temprana y disminución del BNP, en el grupo de LVS. Sin embargo los pacientes con falla cardíaca crónica agudizada que

Tabla 6.
RESULTADOS ESTUDIO SURVIVE

Resultado	Levosimendán	Dobutamina
RESULTADO PRINCIPAL		
Mortalidad por cualquier causa a 180 días	26%	28%
RESULTADOS SECUNDARIOS DE INTERÉS		
Mortalidad a 31 días	12%	14%
Nivel del péptido natriurético cerebral	-631 pg / ml	-397 pg / ml
Número medio de días de supervivencia y fuera del hospital en 180 días	120.2	116.6
Disnea a las 24 horas	82%	83%
Valoración global a las 24 horas	80%	81%
Mortalidad de causa cardiovascular a los 180 días	24%	26%

vienen con uso crónico de beta-bloqueadores el LVS parece disminuir la mortalidad en comparación con DBT.

No existen grandes estudios que comparen LVS vs Milrinone, y es posible que estos nunca se realicen dado la evidencia de aumento de la mortalidad con el uso de Milrinone en pacientes cardiopatía isquémica ².

El LVS también se ha usado en el contexto de paciente peri operatorio de cirugía cardiovascular ¹⁶. En la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) para revascularización coronaria se ha evidenciado que el uso de LVS en pacientes con alto riesgo de disfunción ventricular izquierda post operatoria con FEVI < 30%, utilizado 1 hora antes a dosis de 24 µg/kg en infusión de 10 min reduce de manera significativa el tiempo de ventilación mecánica, el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), la necesidad de soporte inotrópico y los niveles de troponina I; asociado a un incremento del índice cardíaco ¹⁷.

En los pacientes en quienes se utilizó 24 horas antes de la cirugía a dosis de carga 10 µg/kg y luego infusión de 0.1 µg/kg/min durante 23 horas se redujo la mortalidad en el grupo de LVS comparado con placebo (3.9% vs. 12.8%; P < 0.05), disminuyó la liberación difícil de la CEC (3.9% vs. 12.8%; P < 0.05) y la incidencia de síndrome de bajo gasto pos-operatorio (7.1% vs. 20.8%; P < 0.05), se asociado además a menor requerimiento de otros inotrópicos (7.9% vs. 58.4%; P < 0.05), menor uso de vasopresores (14.2% vs. 45.6%; P < 0.05) y menor uso de balón de contrapulsación (6.3% vs. 30.4%; P < 0.05) ¹⁸.

El LVS se ha utilizado transoperatorio en otros 2 esquemas LVS bolo de 8 µg/kg inmediatamente se inicia la CEC o 8 µg/kg 5 minutos después CEC, demostrando aumento del gasto cardíaco y mejoría del flujo sanguíneo sin alteración en la mortalidad ¹⁹.

Tabla 7.
RESULTADOS ANÁLISIS POST-HOC DEL ESTUDIO SURVIVE

Mortalidad		5 días		14 días		31 días	
Falla cardíaca crónica previa		Beta-bloqueadores		Beta-bloqueadores		Beta-bloqueadores	
		Uso	No uso	Uso	No uso	Uso	No uso
	Si	1,3%	5,7%	3,9%	10,2%	6,6%	13,8%
No	9,3%	6,5%	9,3%	32,6%	12,5%	34,8%	

En pacientes sometidos además a remplazo de válvula aórtica de alto riesgo preoperatorio con FEVI < 50% y/o hipertrofia ventricular izquierda, se utilizó LVS 12 µg/kg y luego infusión de 0.2 µg/kg/min durante 24 horas antes de la cirugía, esto mejoró significativamente el índice cardiaco y el índice de volumen sistólico durante todo el posoperatorio ²⁰.

El meta análisis de Maharaj et al. mostró que el uso del LVS en los pacientes sometidos a revascularización electiva se asoció con disminución de la mortalidad (OR 0.36, 95% IC 0.18 - 0.72, P < 0.003) menor estancia hospitalaria, menor incidencia de fibrilación auricular y menores niveles de troponina I ⁹. Otro metaanálisis de 2014 mostró beneficio al disminuir la incidencia de lesión renal aguda, en pacientes utilizados antes de la cirugía ²¹.

La disfunción miocárdica por sepsis se asocia a una mortalidad cercana al 50%, no existen criterios estandarizados para el diagnóstico. La disfunción miocárdica hace referencia a alteraciones funcionales reversibles de las cavidades derechas o izquierdas que van a afectar el gasto cardiaco y la perfusión sistémica en pacientes con sepsis. En este grupo de pacientes se ha demostrado el beneficio en el uso de inotropia ²². La campaña sobreviviendo la sepsis recomienda el uso de DBT para pacientes con requerimiento de inotropia, los estudios que comparan LVS vs DBT son pequeños en este contexto. Un Meta análisis de 2015 reunió los resultados de 7 estudios aleatorizados, dobleciegos, 125 en el grupo de LVS y 121 en el grupo de DBT, el grupo de LVS mostró disminución de la mortalidad y en los resultados secundarios hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a la depuración del lactato y aumento del índice cardiaco sin diferencia en el uso de vasopresores. La DBT mostró beneficio en llevar el balance negativo de líquidos más temprano, las dosis comparadas son para LVS 0.2 µg/kg/min infusión de 24 sin dosis de carga, vs DBT 5-20 µg/kg/min en infusión de 24 horas ²³.

Conclusiones

El Levosimendán es un inotrópico con un mecanismo no dependiente del receptor beta, lo que le confiere una farmacodinamia diferente a la Dobutamina y el Milrinone. Su uso en falla cardíaca aguda sigue siendo controversial sin embargo es una opción válida en pacientes con poca tolerancia o respuesta a otro inotrópico y puede ser de primera elección en pacientes con falla cardíaca crónica descompensada y consumo crónico de beta-bloqueadores.

Su uso en el contexto peri operatorio de revascularización miocárdica con CEC y cambio valvular aórtico con baja FEVI tiene una evidencia moderada por falta de grandes estudios aleatorizados, sin embargo los metaanálisis recientemente publicados están a favor de su uso con disminución de la mortalidad, estancia en UCI y síndrome de bajo gasto post operatorio.

En pacientes sépticos con diagnóstico de disfunción miocárdica el LVS es una alternativa frente a DBT, con disminución de la mortalidad a favor del LVS, sin embargo, estos datos son extraídos de pequeños estudios en su gran mayoría retrospectivos por lo que falta evidencia para dar una recomendación fuerte en este contexto.

Recomendaciones para uso de Levosimendán en Falla cardíaca Aguda

1. Paciente con sospecha diagnóstica de Falla Cardíaca Aguda
2. Indicación de uso de inotrópico.
 - Paciente con shock cardiogénico (TAS < 85 mmHg).
 - Paciente con signos de hipoperfusión que se consideren secundarios a disfunción cardiaca.
 - Lactato > 2 mmol/L.
 - Saturación venosa < 65 mmHg.
 - Lesión renal aguda (Clasificación AKIN).
 - Alteración del sensorio.
3. Inicio inotrópico
 - Iniciar Dobutamina a dosis convencionales (5-20 µg/kg/min).

- Si la hipertensión pulmonar es una consideración, iniciar Milrinone a dosis convencionales ajustado a función renal (0,375-0,750 µg/kg/min), si la falla cardíaca aguda se considera de origen isquémico este medicamento está contraindicado.

4. Revisar Ecocardiograma transtorácico o transesofágico del último año o durante la hospitalización actual, si este muestra Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35% evaluar 1 de 3 puntos.

No tolerancia a Dobutamina por cualquiera de los siguientes puntos:

- Taquicardia sinusal considerada inapropiada > 100 latidos por minuto.
- Episodios de taquicardia auricular (incluyendo Fibrilación Auricular).
- Episodios de taquicardia ventricular (sostenida y no sostenida).

No respuesta a Dobutamina después de 6 horas de infusión a pesar de titulación evaluada por:

- Persistencia de signos de shock cardiogénico (TAS < 85 mmHg.)
- Persistencia de signos de hipoperfusión.
- Lactato > 2 mmol/L.
- Saturación venosa < 65%.
- Lesión renal aguda (Clasificación AKIN).
- Alteración del sensorio.
- Persistencia de disnea CF III-IV según NYHA.
- Paciente con antecedente de falla cardíaca crónica que venía con beta bloqueador y presenta descompensación aguda el LVS puede ser el inotrópico de elección al ingreso.

5. Si cumple el punto 4 + alguno de los mencionados en 4.1, 4.2 y 4.3, Iniciar el LVS a dosis de 0,05-0,2 µg/kg/min en infusión sin bolo, hasta completar 24 horas
6. No considerar repetir dosis antes de 17 días dado que la vida media de los metabolitos activos del LVS es de 80 horas, excepto en los cuadros en tratamiento paliativo de falla cardíaca crónica.

Recomendaciones para uso de Levosimendán en cirugía cardíaca

1. Pacientes con indicación de revascularización miocárdica con CEC y FEVI < 30%, de urgencia aplicar LVS a dosis de 24 µg/kg en infusión de 10 min 1 h antes de la intervención.
2. Pacientes programadas para revascularización miocárdica con CEC y FEVI < 35% administrar LVS 24 horas antes de la cirugía a dosis de carga 10 µg/kg y luego infusión de 0.1 µg/kg/min durante 23 horas.
3. Paciente programados para revascularización miocárdica con CEC y remplazo de válvula aórtica con FEVI < 50% y/o hipertrofia ventricular izquierda, utilizar LVS bolo de 12 µg/kg y luego infusión de 0.2 µg/kg/min durante 24 horas antes de la cirugía.
4. Paciente de alto riesgo quirúrgico con FEVI baja que no esté incluido en ninguno de los grupos anteriores probablemente se beneficie del uso de LVS en esquemas de 24 horas antes de la intervención.
5. Pacientes con síndrome de bajo gasto pos operatorio y FEVI disminuida pueden ser considerados candidatos a uso de LVS en infusión de 24h, sin dosis de carga.

Recomendaciones para uso de Levosimendán en Sepsis

1. Se recomienda uso de LVS en pacientes con disfunción miocárdica inducida por sepsis con FEVI disminuida que no toleren DBT por taquiarritmia. La dosis de LVS recomendada es en este contexto es 0.05- 0,2 µg/kg/min infusión de 24 sin dosis de carga.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G.** Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2015; 68(03):245-8.
2. **Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, LeJemtel TH, et al.** 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). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005; 46(1):57-64.
3. **Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Nikolaou M, Boas FV, et al.** Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Medicine*. 2010; 37(2):290-301.
4. **Pierrakos C, Velissaris D, Franchi F, Muzzi L, Karanikolas M, Scolletta S.** Levosimendan in Critical Illness: A Literature Review. *Journal of clinical medicine research*. 2014; 6(2):75-85.
5. **Lilleberg J, Antila S, Karlsson M, Nieminen MS, Penttinen PJ.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of simendan, a novel calcium sensitizer, in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1994;56(5):554-63.
6. **Nieminen MS, Cleland JGF, Eha J, Belenkov Y, Kivikko M, Pöder P, et al.** Oral levosimendan in patients with severe chronic heart failure—The PERSIST study. *European Journal of Heart Failure*. 2008; 10(12):1246-54.
7. **Antila S, Pesonen U, Lehtonen L, Tapanainen P, Nikkanen H, Vaahtera K, et al.** Pharmacokinetics of levosimendan and its active metabolite OR-1896 in rapid and slow acetylators. *Eur J Pharm Sci*. 2004; 23(3):213-22.
8. **Lilleberg J, Laine M, Palkama T, Kivikko M, Pohjanjousi P, Kupari M.** Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2007;9(1):75-82.
9. **Maharaj R, Metaxa V.** Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Critical Care*. 2011; 15(3):R140.
10. **Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, et al.** Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *The Lancet*. 2002; 360(9328):196-202.
11. **Moiseyev VS1 PP, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kobalava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI; RUSSLAN Study Investigators.** Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J*. 2002; Sep; 23(18):1422-32.
12. **Coletta AP, Cleland JGF, Freemantle N, Clark AL.** Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting: SHAPE, BRING-UP 2 VAS, COLA II, FOSIDIAL, BETACAR, CASINO and meta-analysis of cardiac resynchronisation therapy. *European Journal of Heart Failure*. 2004;6(5):673-6.
13. **Cleland JGF, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL.** Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *European Journal of Heart Failure*. 2006; 8(1):105-10.
14. **De Luca L, Proietti P, Celotto A, Bucciarelli-Ducci C, Benedetto G, Di Roma A, et al.** Levosimendan improves hemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *American Heart Journal*. 2005; 150(3):563-8.
15. **Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, et al.** Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on β -blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11(3):304-11.
16. **Toller W, Heringlake M, Guarracino F, Algotsson L, Alvarez J, Argyriadou H, et al.** Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *International journal of cardiology*. 2015; 184:323-36.
17. **Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Guarracino F, Pellegrini F, Pietropaoli P, et al.** Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery†. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;102(2):198-204.
18. **Levin R, Degrange M, Del Mazo C, Tanus E, Porcile R.** Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2012; 17(3):125-30.
19. **Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkilä L, Kuitunen A, Lehtonen L, et al.** Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *European Heart Journal*. 1998; 19(4):660-8.
20. **Leppikangas H, Järvelä K, Sisto T, Maaranen P, Virtanen M, Lehto P, et al.** Preoperative levosimendan infusion in combined aortic valve and coronary bypass surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2011; 106(3):298-304.
21. **Niu Z-Z, Wu S-M, Sun W-Y, Hou W-M, Chi Y-F.** Perioperative Levosimendan Therapy Is Associated With a Lower Incidence of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2014; 63(2):107-12.
22. **María Fernanda Cárdenas Montesino DRL, Jerson Quitián Moreno.** Disfunción miocárdica por sepsis: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Urgentia, Revista internacional de medicina de emergencias*. 2015; 1 N° 4: 36-9.
23. **Zangrillo A, Putzu A, Monaco F, Oriani A, Frau G, De Luca M, et al.** Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials. *Journal of Critical Care*. 2015; 30(5):908-13.
24. **Tariq S, Aronow WS.** Use of Inotropic Agents in Treatment of Systolic Heart Failure. *International journal of molecular sciences*. 2015; 16(12):29060-8.
25. **Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N.** Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. *European Journal of Pharmacology*. 1997; 333(2-3):249-59.
26. **Salgado-Pastor SJ M-RL, Arce-Salinas CA.** Levosimendán: farmacología, mecanismos de acción y usos actuales. Revisión. *Revista Mexicana de Cardiología*. 2015; S3:141-51.