

11205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"

"Estudio randomizado de levosimendan contra placebo en el manejo post-operatorio del cambio valvular aórtico"

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

C A R D I O L O G I A

P R E S E N T A:

Dra. Sandra María del Carmen García López



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ

ASESOR DE TESIS

Dr. Celso Agustín Mendoza González

MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

HOJA de Vos.Bos.

Dr. Fause Attie Kuri *Kuri*

Director General

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



Dr. Celso Agustín Mendoza González

Cardiólogo Adjunto en Consulta Externa

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Asesor de Tesis



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

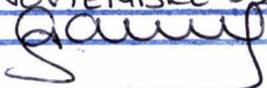
Índice

1. Introducción	1
1.1 Estadios de la Hipertrofia	3
1.2 Disfunción Diastólica	4
1.3 Causas de falla cardiaca de predominio diastólico	5
1.4 Condiciones clínicas en el posquirúrgico del cambio valvular aórtico por estenosis	7
1.5 Diferentes tipos de inotrópicos	11
1.6 Sensibilizadores del calcio	13
1.7 Otros efectos del levosimendan	16
2. Objetivo	19
3. Hipótesis	20
4. Material y Métodos	
4.1 Tipo de estudio	21
4.2 Pacientes	21
4.3 Monitorización hemodinámica	22
5. Análisis Estadístico	23
6. Resultados	24
7. Discusión	29
8. Conclusiones	32
9. Bibliografía	33

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: SANDRA MARIA DEL CARMEN GARCIA LOPEZ

FECHA: 12-NOVIEMBRE-2004

FIRMA: 

1. Introducción

Una de las causas más comunes de estenosis valvular aórtica en la edad adulta está relacionada con fiebre reumática inactiva¹, en la que la lesión valvular radica en la adhesión y fusión de las comisuras y valvas, lo que ocasiona una retracción de los bordes libres de las mismas. Además, existe presencia de nódulos calcificados que se depositan en las superficies, tanto de las comisuras, como bordes libres de las valvas; por lo tanto, el orificio se observa reducido en diámetro y además, presenta una apertura triangular; por esta razón el origen reumático de la estenosis lleva consigo datos de insuficiencia de la misma¹, además de que existe involucro de otras estructuras como lo es la válvula mitral.

Otra causa de estenosis aórtica es la degenerativa, siendo una de las causas más comunes en adultos y la razón más frecuente de reemplazo valvular aórtico por estenosis². Esta patología, se ha relacionado con el continuo estrés mecánico al que se ve sometido la válvula lo que provoca un respuesta inflamatoria con infiltración de macrófagos y linfocitos T. También se ve asociada a la infección por *Chlamydia pneumoniae*³. En 2% de las personas mayores de 65 años se encuentra franca calcificación, sin embargo, el 29% tiene esclerosis aórtica sin estenosis presente².

Los factores de riesgo que se han descrito para que la esclerosis se transforme en estenosis son: la presencia de Diabetes Mellitus, hipercolesterolemia, tabaquismo e hipertensión. Otras enfermedades que

contribuyen a la calcificación prematura son la enfermedad de Paget, los estadios terminales de la insuficiencia renal, artritis reumatoide, la ocronosis y la alcaptonuria son causas raras de estenosis aórtica⁴.

Cuando ocurre una disminución en el tracto de salida, el ventrículo izquierdo tiene como respuesta la hipertrofia que puede llegar a condicionar un peso del corazón de hasta 1000 gramos. La hipertrofia suele ser de tipo concéntrico abarcando cada una de las paredes, lo que condiciona una disminución de la cavidad con una respuesta de llenado poco efectiva o restrictiva como primera respuesta. Con el tiempo esa hipertrofia ventricular llega a ser no compensadora y el ventrículo entra en un siguiente proceso que es la dilatación con una consecuente disminución del volumen latido⁵.

Se ha determinado que la obstrucción al tracto de salida es importante teniendo las siguientes características:

- a) Un gradiente transvalvular máximo que excede los 50 mmHg en presencia de un gasto cardiaco normal.
- b) Un orificio aórtico efectivo calculado por la fórmula de Gorlin menor de 0.8 cm² en un adulto.
- c) Una velocidad transvalvular de 4.0 m/seg.

En base al tamaño del orificio efectivo, la estenosis se puede clasificar como severa cuando es menor de 0.8 cm², moderada con un orificio de 1.0 a 1.5 cm² y ligera de 1.5 a 2.0 cm².

Conforme la obstrucción la tracto de salida progresa, la contracción del ventrículo izquierdo se vuelve más isométrica, la presión ventricular aumenta (sobretudo la presión telediastólica) lo que refleja una alteración en la distensibilidad de la cavidad por la hipertrofia de sus paredes⁶.

La alteración que acompaña la restricción al llenado del ventrículo izquierdo es el aumento de presión y la combinación de la contracción energética de una aurícula izquierda hipertrofica de primera instancia y posteriormente dilatada.

Una consecuencia de la obstrucción mecánica al tracto de salida del ventrículo izquierdo es la hipertrofia ventricular izquierda, signo clínico fundamental en la estenosis aórtica debido al exceso de trabajo sostenido en el miocardio. Una vez desarrollada la hipertrofia, el incremento inicial de la tensión en el miocardio se corrige por el mecanismo de la Ley de *Laplace*, donde un incremento en el engrosamiento de la pared disminuye la tensión en la misma. Sin embargo, aparece restricción en el llenado de la cavidad ventricular que condiciona disfunción diastólica⁶.

1.1 Estadios de la Hipertrofia

Cualquier incremento sostenido en el trabajo hemodinámico del ventrículo, ya sea por fisiología normal (atletas), o por un estado patológico (estenosis aórtica), eventualmente provoca cambios en el grosor y diámetro de la cavidad ventricular

denominado hipertrofia (en algunos casos crecimiento), sin embargo en 1983 Meerson⁷ dividió a la hipertrofia en tres estadios :

- a) Estadio 1 denominado estadio de Sobrecarga.
- b) Estadio 2 denominado estadio de Hiperfunción
- c) Estadio 3 denominado estadio Cardioesclerosis y deterioro gradual.

En otras palabras el estadio uno, en la cual se va desarrollando la hipertrofia, la sobrecarga de presión excede pero permanece normal el gasto cardiaco. El segundo estadio, el cual se conoce como hipertrofia compensadora, un momento en el cual esa sobrecarga de presión induce crecimiento de la masa muscular misma que se ve compensada y aún la función se mantiene normal. Sin embargo en este estadio se acorta la velocidad de llenado, y se retrasa el tiempo de la relajación, por lo tanto disminuye la reserva coronaria. Y al último estadio, en la cual existe una insuficiencia cardiaca, donde el gasto cardiaco en este momento cae y la función ventricular se ve deteriorada no solo en su capacidad de relajación (falla diastolica) sino también la capacidad de contraerse (falla sistólica)⁸.

1.2 Disfunción Diastólica

Cuando el ventrículo ha sufrido una sobrecarga de presión de forma crónica, ya sea a causa de una obstrucción al tracto de salida o bien por el

aumento en la postcarga (hipertensión arterial), o bien ambas, comienzan a existir alteración en las diferentes fases de la función diástolica, primero , con enlentecimiento de la relajación isovolumétrica, posteriormente con la disminución en el llenado temprano, una fase de llenado tardío prolongada y por último un incremento en la contracción auricular.⁹ Todas estas alteraciones al fin de cuentas ocurren por el incremento en la masa ventricular; sin embargo en los diferentes estudios por varios métodos, se ha demostrado que la disfunción ventricular ocurre antes de la hipertrofia sobretodo en al estenosis aórtica, y evidentemente la falla diastólica precede la falla sistólica.¹⁰

1. 3 Causas de falla cardíaca de predominio diastólico

a) Sobrecarga de presión:

En presencia de un aumento sostenido de presión en el ventrículo izquierdo, el primer mecanismo de adaptación se logra con la hipertrofia concéntrica sin crecimiento de las cavidades (es decir sin modificar el radio de la cavidad), para mantener el estrés de la pared normal, a esto se le denomina hipertrofia compensadora. Pero el mantener esa sobrecarga por más tiempo, y la persistente presión sobre las paredes ventriculares, provocan que esa cavidad se dilate y entonces en ese momento, el estrés de la pared se incrementa y lleva a la claudicación del ventrículo con la presencia de falla sistólica.¹¹

Las causas descritas que causan falla cardiaca se pueden dividir en:

1) Sobrecarga de Presión

- ∞ Estenosis aórtica
- ∞ Hipertensión arterial

2) Sobrecarga de Volumen.

- ∞ Insuficiencia mitral y/o aórtica
- ∞ Tirotoxicosis
- ∞ Algunos tipos de cardiopatías congénitas

3) Enfermedades primarias de miocardio

- ∞ Cardiomiopatía hipertrofica obstructiva
- ∞ Cardiomiopatía dilatada
- ∞ Miocarditis

4) Alteraciones en el llenado ventricular.

- ∞ Estenosis mitral.
- ∞ Pericarditis constrictiva
- ∞ Cardiomiopatía restrictiva

1.4 Condiciones clínicas en el posquirúrgico del cambio valvular aórtico por estenosis

Es conocido, que uno de los manejos más complicados en el terreno de la terapia intensiva posquirúrgica cardiovascular, lo constituye el manejo del paciente que ha sido sometido a un cambio valvular aórtico, ya que el manejo se encontrará relacionado a las condiciones de función ventricular prequirúrgica, es decir, básicamente en la medición de la fracción de eyección; sin embargo, el mayor reto lo representa la disfunción ventricular diastólica, el control de la hipertensión, frecuencia cardíaca y evitar la presencia de taquiarritmias que pueda complicar la disfunción diastólica y por ende disminución del gasto cardíaco.

La relevancia hemodinámica posterior al cambio valvular aórtico, en cuanto al pronóstico posquirúrgico inmediato y mediano lo constituye la llamada recuperación de la presión, que se conoce como la disminución del gradiente que existe entre el ventrículo izquierdo y la aorta, que a su vez traduce una mejoría en la presión intraventricular al final de la diástole y la tensión de la pared (estrés parietal), sobretodo en los pacientes con estenosis aórtica severa; sin embargo, esto continúa aún en controversia¹².

Es bien sabido, que la agudización de la disfunción ventricular en la estenosis aórtica en la mayor parte de los casos se debe a taquiarritmias, que condicionan mayor disfunción diastólica y que otras condiciones tales como el

aumento de la poscarga o la falta de apoyo inotrópico pueden agravar la disfunción sistólica existente secundario al aturdimiento postcirculación extracorpórea; en esta situación el pronóstico del enfermo empeora¹³.

Los pacientes con una estenosis aórtica significativa y disfunción ventricular sistólica tienen peor pronóstico, en ellos el cambio valvular, es la opción ya que reduce la excesiva poscarga que se presenta y que complica la función ventricular aún más. La reducción de la precarga mejora de forma significativa la función ventricular¹⁴.

La cirugía del cambio valvular aórtico se recomienda en este tipo de pacientes, considerando que la morbi-mortalidad se incrementa en presencia de disfunción ventricular sistólica, con evidentemente un gradiente transvalvular disminuido por la reducción en el gasto cardíaco^{15 16}. *Cannon* y colaboradores¹⁷ fueron los primeros en plantear la posibilidad de utilizar vasodilatadores durante el estudio hemodinámico para el recálculo del gradiente de presión y el área valvular cuando se aumenta el gasto cardíaco. Esta intervención farmacológica hacia la diferencia entre una estenosis aórtica severa que está condicionando disfunción ventricular y una estenosis aórtica no severa que coincide con una disfunción ventricular que por alguna causa que no es el problema valvular (infarto previo, cardiopatía hipertensiva, etc.). Posterior a esto se intentó, que el recálculo del gradiente de presión, así como el cálculo del área valvular fuese por otro método no invasivo. De esta forma *DeFillipi* y colaboradores¹⁸ demostraron la seguridad y eficacia en el uso de la dobutamina durante la realización de un ecocardiograma transtorácico para determinar de una forma correcta los pacientes

son que son candidatos para cirugía. En 1997 se reportó en un estudio retrospectivo, una mortalidad mayor en estos pacientes (estenosis severa y disfunción ventricular sistólica) que fueron llevados a cirugía, de tal forma que el beneficio del cambio valvular fue cuestionado para este grupo. Por esa razón representa aun un gran reto la identificación de aquellos pacientes con estenosis severa y disfunción sistólica, que son realmente los que se benefician con la intervención¹⁹.

Una vez que se ha seleccionado al candidato que será llevado a un cambio valvular aórtico, con disfunción sistólica o sin ella, se debe tener el conocimiento de que cualquier paciente que es expuesto a circulación extracorpórea presenta cierto grado de aturdimiento miocárdico que durante las primeras horas del posquirúrgico requerirá en su momento de apoyo inotrópico. Dicho aturdimiento se traduce de forma clínica como falla sistólica y agudización de la falla diastólica, que se manifestará, como disminución en el gasto cardiaco, una vez que se haya logrado corregir cualquiera de los componentes que determinan el gasto cardiaco como son: precarga, poscarga, frecuencia cardiaca y contractilidad.²⁰

Para modificar la precarga, debe valorarse el estado previo del miocardio (que tanta hipertrofia existe, que grado de disfunción diastólica presente y si existiera disfunción sistólica; que tan severa); el comportamiento del miocardio durante la circulación extracorpórea y al ser retirado de la misma. Conocer las presiones de llenado de forma continua así como el adecuado manejo del volumen.²¹ Para el manejo de la poscarga, además del estado metabólico, se basa

en la corrección de las resistencias vasculares totales para mantener un gasto cardíaco efectivo, sin aumentar el consumo de oxígeno por el miocardio. La medición de la viscosidad sanguínea, la capacitancia y la impedancia de los vasos, es difícil de obtener, sin embargo, mantener la presión arterial sistémica adecuada, con presiones arteriales medias de 75-80 mmHg garantiza la perfusión miocárdica y sistémica adecuadas. Esto, permite un mejor control metabólico intramiocárdico, como es el aprovechamiento de la glucosa, equilibrio ácido-base, aprovechamiento de calcio, y del oxígeno para el miocardio, ya sea isquémico y/o aturrido secundario a la hipertrofia y la circulación extracorpórea; también, se logra una mejor respuesta al manejo de inotrópicos en el posquirúrgico inmediato.

Con respecto a la frecuencia cardíaca, se prefiere mantener en ritmo sinusal por el beneficio de la colaboración auricular en frecuencias oscilantes entre 80-100 por minuto para un adecuado tiempo diastólico sobretodo en este tipo de pacientes por la gran repercusión de la hipertrofia ventricular²².

El aturdimiento cardíaco que se presenta posterior a la circulación extracorpórea, es una condición que empeora la disfunción ventricular sobretodo de tipo sistólico, como ya fue mencionado con anterioridad . Esto se debe a la respuesta inflamatoria generalizada y al daño ocasionando por la isquemia y reperusión que se presentan durante el acto quirúrgico²³.

Habitualmente sin la presencia de otro tipo de complicaciones, la recuperación del aturdimiento debe reestablecerse al cabo de 48 horas, sin

embargo esta recuperación está dada por la ausencia de complicaciones posquirúrgicas como son el infarto perioperatorio, reintervención por sangrado, tiempo prolongado de circulación extracorpórea, tiempo prolongado de pinzamiento aórtico y falta de protección miocárdica.

El principal objetivo en el posquirúrgico de los pacientes de estenosis aórtica es mantener cifras de presión arterial con el uso de inotrópicos dentro de las primeras 6 a 24 horas del posquirúrgico, con la intención de mantener índices cardiacos por arriba de $3.0 \text{ lts/minuto/m}^2$ superficie corporal, lo cual ha demostrado un mejor pronóstico postoperatorio inmediato y mediato además de que es conocido que la recuperación se logra por completo posterior a las 48 horas de la intervención²⁴. El inotrópico ideal para este tipo de pacientes debe ser efectivo en el incremento de la contractilidad miocárdica, nulo efecto arritmogénico, sin efecto cronotrópico positivo acentuado, así como alguna aplicación en la mejoría de la disfunción diastólica.

1.5 Diferentes tipos de inotrópicos

Los agentes inotrópicos tienen diferentes mecanismos de acción. A largo plazo el uso de agentes dependientes de *adenosin-monofosfato cíclico* (AMPc) tienen efectos adversos en el pronóstico de la disfunción ventricular, con excepción de la digoxina, la cual tiene efecto neutral en la mortalidad²⁵.

Una de las ventajas de los inotropicos β adrenérgicos, es su rápido inicio de acción, con una vida media corta, sin embargo este tipo de agentes incrementan de forma importante el consumo miocárdico de oxígeno, lo cual complica la función de un miocardio previamente isquémico, y son promotores de la apoptosis del miocito.

Otro tipo de agentes son los inhibidores de la fosfodiesterasa III (amrinona, milrinona y enoximona) que incrementan la contractilidad mediante la reducción en la degradación del AMPc y además reducen tanto precarga como poscarga por medio de la vasodilatación. El uso de la milrinona a corto plazo no se ha relacionado con incremento en la mortalidad, y si se ha observado beneficio en la sintomatología en la insuficiencia cardiaca refractaria, así como facilitar la separación de la circulación extracorpórea en la cirugía cardiaca. También dentro de los efectos secundarios se mencionan trombocitopenia importante²⁵.

Con la finalidad de reducir el consumo miocárdico de oxígeno, abolir el efecto arritmogénico y alivio de la disfunción diastólica, con un efecto inotropico efectivo se ha introducido una nueva generación de inotropicos que son los sensibilizadores del calcio²⁶.

1.6 Sensibilizadores del calcio

Los sensibilizadores del calcio constituyen una nueva clase de drogas que actúan incrementando la contractilidad miocárdica sin incrementar la liberación de calcio citosólico²⁷.

El *levosimendan*, es un derivado de dinitrilo-piridazonona, que además del efecto inotropico, tiene un efecto vasodilatador, por medio de la activación de los canales de potasio K_{ATP} dependientes.

Al incrementar la sensibilidad de los miofilamentos al calcio, mediante la unión con la troponina C, fomenta un cambio conformacional de la misma cambiando la cinética de los puentes de actina-miosina, sin aumentar el consumo de ATP²⁸.

Como ya es sabido, en la disfunción ventricular se caracteriza por la disminución en la disponibilidad del calcio por la disminución en la recaptura por el retículo sarcoplásmico y la liberación deprimida transitoria en la sístole; sin embargo una ligera depresión en la relajación, también acompaña a la disfunción sistólica²⁹.

Se ha demostrado que el *levosimendan* mejora la función sistólica por el incremento a la afinidad de la troponina C al calcio en condiciones prevalentes de

bajas concentraciones durante la diástole, esto puede ser de importancia crítica para prevenir el agravamiento de la disfunción diastólica³⁰. El estudio de *Janssen*³¹ demostró que el tiempo de relajación mejoró significativamente en preparaciones con una relación fuerza-frecuencia negativa, concluyendo que el *levosimendan*, no sólo previene el agravamiento de la disfunción diastólica, sino que también la mejora la función sistólica.

Muchos estudios han demostrado el efecto benéfico del fármaco no sólo por su recomendable efecto inotrópico, sino también por las propiedades vasodilatadoras del mismo. Los efectos han demostrado disminución de la reducción de la presión capilar pulmonar y el incremento del gasto cardiaco no dependientes de aumento de la frecuencia cardiaca. En el mismo estudio de *Jansenn* se observó un incremento de 39% del índice cardiaco en el grupo de *levosimendan* y 22% de disminución de la presión capilar pulmonar (PCP)³¹.

Uno de los estudios más grandes donde se compara la efectividad de la dobutamina con el *levosimendan*, es el estudio LIDO³². Este estudio logró reclutar a 203 pacientes con insuficiencia cardiaca severa; se dividió en dos grupos, 103 fueron asignados al grupo de *levosimendan* y 100 al grupo de dobutamina. El objetivo principal desde el punto de vista hemodinámico (incremento del índice cardiaco) fue alcanzado en el 28% de los pacientes en el grupo de *levosimendan* y sólo en el 15% del grupo con dobutamina. El fármaco se proporcionó de la siguiente manera: 24 µg/kg que fue dado como dosis de carga en 10 minutos,

seguido de una infusión continua 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ durante 24 horas. La dosis de dobutamina se administró por un periodo similar de 24 horas con dosis de infusión de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$, sin dosis de carga, la dosis se fue aumentado cada 2 horas sin no había una respuesta adecuada. Se observó la eficacia y seguridad del *levosimendan* ya que se obtuvo que en el 28% de los pacientes en el grupo de *levosimendan* y sólo el 15% de los del grupo de dobutamina tuvieron incremento del índice cardiaco con un valor estadísticamente significativo con p 0.029 en pacientes con gasto cardiaco muy bajo. Además de que se acompañó de menor mortalidad a los 180 días.

Otro grupo de pacientes en los cuales el pronóstico es aún peor, son los pacientes con infarto agudo de miocardio que se complican con insuficiencia cardiaca, en quienes la mortalidad anual es de 20-40%. Una opción en la terapéutica lo constituye la administración de inotrópicos intravenosos³³.

El estudio RUSLAN³⁴ mostró que el *levosimendan* a diferentes dosis (0.1-0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$), producía hipotensión e isquemia la cual fue similar con los otros grupos, sin embargo, los pacientes en el grupo de *levosimendan* tuvieron menor riesgo de muerte y empeoramiento de la insuficiencia aguda durante 6 horas (2.0% vs. 5.9% con una $p=$ 0.033) y después de 24 horas (4.0% vs. 8.8% $p=$ 0.44). Se concluyó pues, que el *levosimendan* a dosis de 0.1-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ no induce hipotensión o isquemia y reduce el riesgo de empeoramiento de pacientes con infarto agudo al miocardio complicado con insuficiencia cardiaca.

En cuanto a su efecto vasodilatador, principalmente aumenta la capacitancia venosa en humanos y de arterias coronarias en cerdos. Con dosis de 6.5-25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ administrado en bolo hay una reducción significativa de las resistencias vasculares periféricas y pulmonares, en la presión capilar pulmonar y presiones de aurícula derecha en pacientes con disfunción ventricular³⁵.

1.7 Otros efectos del levosimendan

Se han descrito otras propiedades poco conocidas del *levosimendan* entre las que se incluyen efecto antiisquémico. Es bien conocido que la sensibilidad al calcio de la miofibrilla se encuentra disminuida, principalmente por el ambiente intracelular (acidosis). Los efectos antiisquémicos del calcio han sido demostrados en estudios con animales. Se ha descrito que a una concentración sérica mínima disminuye significativamente el tamaño del infarto, primero por el aumento en el flujo coronario por medio de la apertura de canales K_{ATP} y segundo por un efecto de respaldo para el oxígeno en la miofibrilla con sensibilización para el calcio³⁶.

Se ha demostrado *in vitro*, que el aturdimiento miocárdico (que es la disfunción contráctil reversible secundaria a isquemia), es causada, al menos en una proporción, por la homeostasis anormal del calcio, además de la disminución de la sensibilidad de los miofilamentos al calcio³⁷. *Sonntag* y cols estudiaron 16 pacientes quienes fueron llevados a reperfusión mecánica de forma exitosa, y se

les dio una dosis de *levosimendan* de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ en bolo con la intención de mejorar el aturdimiento miocárdico, con lo cual se observó una mejoría en la función ventricular, evidenciado por una reducción significativa en el número de segmentos hipocinéticos comparado con el placebo, con valor de $p 0.0111$. No se observó influencia en la distensibilidad del ventrículo³⁸.

De forma teórica, cuando existe incremento de la contractilidad, no necesariamente se incrementa el potencial arritmogénico intracelular por las concentraciones de AMPc, o calcio, por lo tanto no debe de incrementarse la predisposición miocárdica a las arritmias³⁹.

En los estudios controlados contra placebo, se observó que los pacientes tratados con *levosimendan* en un periodo de 6-24 horas a dosis de 0.05-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, el intervalo QT corregido no se prolongó comparado con placebo, de hecho el QT medido se acortó con *levosimendan*⁴⁰. Tampoco se ha observado que hubiese un incremento en la frecuencia de taquicardia ventricular monomorfa no sostenida, taquicardia supraventricular y taquicardia helicoidal en un análisis de 10 estudios, en donde se estudiaron 386 pacientes en cuyos electrocardiogramas de base no se observaron esas alteraciones⁴¹.

Recientemente se han descrito las modificaciones que ocurren durante y posterior a la infusión del *levosimendan* sobre los efectos neurohumorales de gran importancia hoy en día en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca cualquiera

que sea su etiología; de tal modo, que se han comprobado en estudios aleatorizados que posterior a una dosis en infusión (0.1-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) estos se presentan; no así con la dosis de carga, ya que únicamente después de dos horas de que la infusión se hubo iniciado, se documentó que existió una disminución de los niveles de noradrenalina y adrenalina circulantes hasta de un 27% de lo inicial⁴⁰.

En resumen, en el contexto de la cirugía cardíaca, es importante recordar que a pesar de la protección miocárdica que se otorga con la solución cardioplegica y con la hipotermia, existe un cierto grado de aturdimiento en la fibra miocárdica, para lo cual se requiere de apoyo inotrópico en algún momento de la evolución postoperatoria, de esta forma se contribuye a la recuperación. Por otro lado, este nuevo mecanismo de acción en la sensibilización del calcio que ha sido propuesto con fármacos como el levosimendan el cual no incrementa las concentraciones de calcio intracelular, así como induce vaso dilatación coronaria por la propiedad que tiene de activar los canales de potasio, de la misma forma que ocurre a nivel pulmonar y periférico, teniendo como resultado final que ocurre vasodilatación sistémica y pulmonar, de otra forma entendido, disminuyendo la postcarga ventricular izquierda y derecha, mejorando la función ventricular, que tiene como manifestación el incremento del gasto cardíaco, control de las cifras de presión arterial, y el no incremento del consumo miocárdico de oxígeno generado por taquicardia sinusal o taquiarritmias que pudiesen complicar la evolución.

2. Objetivo

Conocer la efectividad y seguridad del uso de Levosimendan, en el periodo postoperatorio inmediato y mediato de pacientes llevados a cambio valvular aórtico, por estenosis aórtica, mediante la medición de variables hemodinámicas, registro directo de gasto cardiaco, indice cardiaco; así como la observación de arritmias o complicaciones por su administración, en comparación con el uso de otros fármacos inotrópicos.

3. Hipótesis

3.1 Hipótesis Nula

El uso de levosimendan en el postoperatorio del cambio valvular aórtico por estenosis, no disminuyen el uso de otros inotrópicos como la dobutamina o la milrinona después de 24 horas de uso y no mejora los parámetros hemodinámicos.

3.2 Hipótesis alterna

El uso de levosimendan en el postoperatorio del cambio valvular aórtico por estenosis, disminuyen el uso de otros inotrópicos como la dobutamina o la milrinona después de 24 horas de uso y mejora los parámetros hemodinámicos.

4. Material y Métodos

4.1 Tipo de Estudio

Estudio prospectivo, longitudinal, ciego controlado con placebo de seguimiento intra hospitalario con análisis de intervención aleatorizado, en el cual, se incluyeron 20 pacientes llevados a cambio valvular aórtico por estenosis ingresados a la unidad de terapia posquirúrgica cardiovascular, en un periodo de tiempo comprendido entre Enero a Diciembre del 2003.

4.2 Pacientes

Se dividieron en dos grupos :

Grupo 1- Diez pacientes a quienes se administró *levosimendan* sin dosis de carga y sólo dosis de infusión en un tiempo de 24 horas, a diferentes dosis iniciando con 0.05 µg/k/min, la cual se fue incrementado hasta una dosis total de 0.2 - 0.4 µg/k/min.

Grupo 2- Diez pacientes a quienes se les administró solución salina como placebo.

Los 20 pacientes recibieron el manejo convencional post quirúrgico aplicable al caso, que incluía otro u otros inotrópicos como dobutamina y/o milrinona a dosis convencionales.

4.3 Monitorización hemodinámica

Las variables medidas en ambos grupos se realizaron mediante la utilización de medios invasivos como catéter de flotación pulmonar y línea arterial.

- **Parámetros:**

- ∞ Presión capilar pulmonar
- ∞ Gasto cardiaco
- ∞ Índice cardiaco
- ∞ Presión arterial sistémica
- ∞ Presiones de arteria pulmonar
- ∞ Resistencias vasculares.
- ∞ La presencia de complicaciones cardiovasculares como dolor precordial, alteraciones electrocardiográficas y/o la presencia de arritmias.

Durante la infusión de *levosimendan* además de la observación de las variables ya descritas, se reportaron los cambios en la dosificación de los otros inotrópicos 24 horas antes y durante la infusión del *levosimendan*.

5. Análisis Estadístico

- ∞ Las características generales de la población se expresaron con medidas de tendencia central (medias, desviación estándar, valor mínimo y máximo).
- ∞ Las variables continuas se analizaron con la prueba de t de student con valor significativo < 0.05 .
- ∞ Las variables discontinuas se analizaron por medio de Chi^2 con un valor significativo < 0.05 .

6. Resultados

Las características demográficas de la población se detallan en la *Tabla 1*. La edad promedio en el Grupo 1 (*levosimendan*) fue de 67.7 ± 7.9 y la del Grupo 2 (sin *levosimendan*) fue de 63.4 ± 8.57 años.

	Levosimendan Grupo 1	Placebo Grupo 2
Edad	67.7±7.9	63.4±8.57
Sexo		
M	8(80%)	9(90%)
F	2(20%)	1(10%)
Válvula		
Área	0.83±0.30	0.90±0.16
G-med	47±17.2	46.30±9.7
G-max	73.7±23.6	69.9±13.2

Tabla 1: Características demográficas

La distribución de los grupos en cuanto a género fue: Grupo 1 masculino 8 pacientes que representó el 80% del grupo y femenino de 20% (2 pacientes). En el Grupo 2 la distribución muy similar del masculino 90% y femenino 10%.

Las características de la estenosis valvular se compararon entre los dos grupos: el área valvular y los gradientes (máximo y medio) obtenidos mediante la medición por ecocardiografía, bidimensional y modo doppler. No existió diferencia

significativa en estas mediciones. Para el Grupo 1, el área valvular fue de $0.83 \pm 0.30 \text{ cm}^2$ comparado con el Grupo 2 de $0.90 \pm 0.16 \text{ cm}^2$. Los gradientes tanto medio como máximo para el Grupo 1 fueron; 47 ± 17.2 y máximo de $73.7 \pm 23.6 \text{ mmHg}$, para el Grupo 2; medio de $46.7 \pm 9.7 \text{ mmHg}$, máximo $69.9 \pm 13.2 \text{ mmHg}$.

Los resultados de las variables hemodinámicas se muestran en la *Tabla 2*, donde se observa que en el Grupo 1 que existió diferencia significativa en el incremento del índice cardiaco basal, y el índice cardiaco con el inicio de la dosificación del fármaco, en comparación con el Grupo 2, con una diferencia estadísticamente significativa de 0.02.

El índice cardiaco basal en el Grupo 1 fue: $2.58 \pm 0.43 \text{ lt/minuto}$, a las 24 horas de la infusión se observó un incremento de $3.29 \pm 0.48 \text{ lt/minuto}$. En el Grupo 2 el índice cardiaco basal fue de 3.29 ± 0.75 , con la infusión de los otros inotrópicos (dobutamina / milrinona) después de 24 horas se mantuvo en 3.25 ± 0.49 sin significancia estadística.

	<i>IC-pre</i>	<i>IC-post</i>	<i>Dif</i>	<i>p</i>
Levosimendan	2.58 ± 0.43	3.29 ± 0.48	0.71	0.02
Placebo	3.29 ± 0.75	3.25 ± 0.49	-0.04	0.88

Tabla 2: Comparación del grupo con levosimendan vs grupo con placebo en cuanto a índice cardiaco

Con respecto a la variación en las cifras de presión arterial, las mediciones se reportaron en la presión arterial media observándose que en el grupo de *levosimendan* se disminuyó en 11.6 mmHg de la basal, sin repercusión hemodinámica permaneciendo con medias adecuadas para perfusión coronaria, con una significancia estadística manifestada por un valor de $p = 0.03$ (Tabla 3).

	<i>PAM-pre</i>	<i>PAM-post</i>	<i>Dif</i>	<i>p</i>
Levosimendan	84.20 ± 13.68	72.60 ± 7.63	-11.6	0.03
Placebo	78.20 ± 8.55	79.50 ± 7.72	1.3	0.72

Tabla 3: Comparación de la presión arterial media (PAM)

En la presión en pulmonar se observó nuevamente que en el Grupo 1 hubo una disminución significativa con un valor de $p = 0.001$, que en comparación con los resultados obtenidos en el Grupo 2, en donde la disminución fue menor (Tabla 4).

	<i>PCP-pre</i>	<i>PCP-post</i>	<i>Dif</i>	<i>p</i>
Levosimendan	15.90 ± 2.18	11.90 ± 2.42	-4	0.001
Placebo	12.80 ± 2.86	12.16 ± 3.70	-0.64	0.67

Tabla 4: Comparación en la presión capilar pulmonar (PCP)

Si comparó la necesidad del uso de dobutamina entre los grupos encontrando que el grupo que recibió *levosimendan* disminuyó de forma estadísticamente significativa la dosis de infusión del inotrópico como se muestra en la Tabla 5.

	Levosimendan	Placebo	p
Pre-intervención	10.3 ± 2.21	7.4 ± 3.13	0.014
Post-intervención	3.17 ± 3.11	5.8 ± 3.16	0.038

Tabla 5: Requerimientos de dobutamina entre los grupos

Se reportaron la muerte de dos pacientes dentro del Grupo 1, una secundaria a infarto postoperatorio de ventrículo y auricular derecho complicado con disfunción ventricular irreversible (secundario a ligadura de coronaria derecha como complicación quirúrgica), aún con el uso de dosis altas de tres inotrópicos en el cual se incluyó el *levosimendan* y el segundo paciente por una causa no cardíaca, que fue un evento vascular cerebral del tipo hemorrágico. Cabe mencionar que en ninguno de los dos casos se pudo atribuir las causas de muerte al uso del fármaco.

No hubo diferencia en cuanto al uso o no de mayores dosis de inotrópicos, ni de complicaciones o tiempo de estancia en la unidad coronaria al compararse con el gradiente medio prequirúrgico.

Ningún paciente requirió del uso de balón de contra pulsación intraórtico. Tampoco hubo diferencia por el tiempo de circulación extracorpórea, ya que todos se encontraron dentro de los tiempos permitidos.

Sólo un paciente (1%) del Grupo 1, requirió previo al *levosimendan* el uso de otro inotrópico (milrinona) a dosis iniciales al fármaco de 0.7µg/kilo/minuto, para

después reducir la dosificación a 0.5 $\mu\text{g}/\text{kilo}/\text{minuto}$. En el Grupo 2, el 3% de los pacientes utilizaron dos inotrópicos (dobutamina y milrinona) esta última a dosis promedio de 0.6 $\mu\text{g}/\text{kilo}/\text{minuto}$ sin lograrse disminuir la dosificación en las 24 horas de la medición.

Otras complicaciones observadas fueron la incidencia de arritmias ya sean supraventriculares o ventriculares, en el Grupo 1. El 2% presentaron Fibrilación auricular de respuesta ventricular rápida, y en el Grupo 2 un 4% que en ambos casos obligó al uso de antiarrítmicos, en este caso amiodarona. No hubo diferencia significativa, entre los dos grupos.

El tiempo de estancia dentro de la unidad de cuidados posquirúrgicos cardiovasculares (UCPC), en el Grupo 1, tuvo como promedio 4.0 ± 1.4 días y para el Grupo 2, los días de estancia fueron 6.40 ± 4.84 . La estancia intrahospitalaria una vez egresados de la UCPC para el grupo de levosimendan fue de 5.60 ± 3.95 días y para el Grupo 2 de 10.20 ± 6.29 días. Tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa.

7. Discusión

Los pacientes portadores de estenosis aórtica cualquiera que se la etiología representan pacientes con un alto riesgo de muerte súbita, por esta razón se ha intentado a nivel mundial encontrar el tiempo óptimo en el que se debe llevar al paciente a un cambio valvular. En la actualidad, la tendencia se encuentra orientada a que el tiempo óptimo quirúrgico, es cuando existe la presencia de alguno de los síntomas conocidos: angina, síncope o insuficiencia cardíaca; otros criterios son apoyados en los hallazgos ecocardiográficos, como el gradiente medio, área valvular y velocidad transvalvular mayor de 4 m/seg, siendo este último uno de los parteaguas en los criterios que se conocían con anterioridad. Por otro lado otros autores más aventurados se han inclinado a decir que el tiempo óptimo es cuanto se detecta su existencia.

No obstante, no sólo la patología de base es compleja sino también los cambios en la anatomía y fisiología cardíaca que son generados por esta entidad, lo que hace que el manejo transoperatorio sea laborioso y detallado. Desde la vigilancia de la poscarga, como preservar la contractilidad miocárdica sin olvidar que la mayor parte presentan una falla diastólica que se exagera con la bomba de circulación extracorpórea, y no sólo eso, sino que se puede complicar con una falla sistólica por daño estructural miocárdico preexistente por el grado y tiempo de la hipertrofia ventricular.

Es ahí donde el dilema y la dificultad en el manejo comienzan, la decisión de el uso de un inotropico que manetenga la contractilidad, sin incrementar la falla diastólica y sobretodo que no incremente tanto el consumo miocárdico de oxígeno, ni la frecuencia de taquiarritmias, ya sean supraventriculares y/o ventriculares. Por esta razón es que con el avance de la investigación se ha buscado la forma de que cada vez los inotropicos tengan menos efectos adversos y más efectos benéficos.

El *levosimendan* es un inotropico que se conoce como vasodilatador sistémico y pulmonar, y por sus efectos sensibilizadores en calcio con gran eficacia en el efecto de inotropismo sin consumo miocárdico de oxígeno y no arritmogénico. Además de un efecto en la distensibilidad miocárdica, mejorando así la disfunción diastólica.

Este fármaco inicialmente descrito en insuficiencia cardiaca crónica agudizada con resultados favorables sobretodo en cuanto a síntomas y posteriormente en pacientes isquemicos con también buenos resultados. Poco o casi nada descrito en pacientes posquirúrgicos por lo que resulta atractivo conocer los resultados sobretodo en pacientes llevados a cambio valvular aórtico.

Las limitantes de este estudio, fue el número de pacientes que se recopilaron, además de que no se llevó acabo el análisis de la diferencia entre el uso de otros inotrópicos y vasopresores (milrinona, vasopresina, norepinefrina y

dopamina), ya que el número de pacientes que tenían uno o varios estos fármacos eran pocos.

Por otro lado, la diferencia que existió entre los índices cardíacos basales de el grupo con *levosimendan* y el grupo que lo recibió, se observó que los del grupo de *levosimendan* iniciaron con índice menor ya que posiblemente eran pacientes en condiciones más graves, inferido por que fueron pacientes en quienes la dosis de dobutamina se encontraba a dosis máxima previo el inicio de *levosimendan*.

Otra limitante es que no se reportaron resultados a mediano y largo plazo aún, y por último que se requiere de la medición de la función cardíaca mediante otros estudios como el ecocardiograma.

8. Conclusiones

El *levosimendan* es un medicamento de reciente generación con un mecanismo de acción muy útil y seguro para mejorar la función cardíaca en los pacientes durante el periodo postoperatorio de cambio valvular aórtico. Esto se refleja en mediciones tales como el índice cardíaco, tensión arterial y presión capilar pulmonar, disminuyendo también las dosis altas de otros inotrópicos (dobutamina).

Es importante que como complemento del uso del *levosimendan*, no sólo se encuentre limitado a la valoración postoperatoria e intrahospitalaria, sino también conocer el efecto de la mortalidad a mediano y largo plazo.

Se requerirá de la realización de estudios más grandes en este tipo de población en el cual comparen los efectos hemodinámicas en el uso de otros inotrópicos como dobutamina y/ o milrinona con *levosimendan*.

Se requiere de estudios más grandes para corroborar estos resultados.

9. Bibliografia

- ¹ Dare J ,Veinot JP, Edwards WD: New observations on the etiology of aortic valve disease. Hum Pathol 24:1330,1993.
- ² Otto Cm, Lind BK, Kitzman DW. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Eng. J Med.341:142,1999.
- ³ Juvonen J, Juvonen T, Laurilia a. Can degenerative aortic valve stenosis be related to persistent Chlamydia pneumoniae infection ? An Intern Med 128:741,1998.
- ² Otto Cm, Lind BK, Kitzman DW. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Eng. J Med.341:142,1999.
- ⁴ Hangaishim, Taguchij, Ikari Y. aortic valve stenosis in alkaptonuria.Circulation 98:1148,1998.
- ⁵ Carabello BA: Aortic stenosis. Cardiol Rev 1:59,1993.
- ⁶ Hess OM, Villari B, Krayenbuehl H: Diastolic dysfunction in aortic stenosis. Circulation 87:IV-73,1993.
- ⁷ Meerson FZ .The mailing Heart.In Katz AM,ed. Adaptation and deadadaptation. New Cork 1983.
- ⁸ SWYNGHEDAUW b, Moalic JM, Delcayre C. The origins of cardiac hypertrophy. In : Swynghedauw B, ed. Research in cardiac and failure.London :INSERM/John Libbey Eurotext 1990:23-50.
- ⁹ Douglas PS, Berko B, Lesh M, Reichek N.Alterations in diastolic function in response to progressive left ventricular hypertrophy. J Am Coll Cardiol 1989;13:461-467.

-
- ¹⁰ Krayenbuehl HP, Hess OM, Schneider J. Physiologic or pathologic hypertrophy. Eur Heart J 1983;4 (suppl A):29-34.
- ¹¹ Vanoverschelde JL, Rápale DA, Robert AR, Cosyns JR. Left Ventricular filling in dilated cardiomyopathy:relation to functional class and hemodynamics. J Am Coll Cardiol 1990;15,1288-1295.
- ¹² Schöbel WA, Voelker W, Haase KK, Karsch KR.Extent, determinants and clinical importance of pressure recovery in patients with aortic stenosis. Eur Heart J 1999;20:1355-63.
- ¹³ Elgebaly SA, Houser SL, El Kerm AF. Evidence of cardiac inflammation after open heart operations. Ann Thorac Surg 1994;57:391-396.
- ¹⁴ Carabello BA, Green LH, Grossman W. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. Circulation 1980;62:42-48
- ¹⁵ Rahimtoola SH. Severe aortic stenosis with low gradient. Circulation 2000;101:1892-1894.
- ¹⁶ Brogan WC III, Grayburn PA, Lange RA. Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and low transvalvular pressure gradient. J Am Coll Cardiol 1993;21:1657-1666.
- ¹⁷ Cannon JD, Zile MR, Crawford FA. Aortic valve resistance as an adjunct to the Gorlin formula in assessing the severity of aortic stenosis in symptomatic patients. J Am Coll Cardiol 1992;20:1517-1523.
- ¹⁸ DeFillipi CR, Willet DL, Brickner E. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with

depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am j of Cardiol* 1995;75:191-194.

¹⁹ Powell DE, Tunick PA, Katz ES. Predictors of mortality of aortic valve replacement for severe aortic stenosis with severely reduced ejection fraction. *Circulation* 1997;96(suppl):I-431.

²⁰ González -Chon O. Complicaciones de la terapia posquirúrgica cardiovascular .1ª ed. Editorial Manual Moderno. Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco posoperatorio Cap 6 pag 97-107.2001.

²¹ Royster, RL Intraoperative administration of inotropes in cardiac surgery patients, *J Cardiothorac Anesth* 1990;4:17-28.

²² Aral A, Oguz M, ozbenak H: Hemodynamic advantages of left atrial epinephrine administration in open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1046-1049.

²³ Elgebaly SA, Houser SL, El Kerm AF. Evidence of cardiac inflammation after open heart operation. *Ann Thorac Surg* 1994;57:391-396.

²⁴ Carabello Ba, Stewart WJ, Crawford FA. Aortic valve disease In: Topol EJ, ed. *Textbook of cardiovascular medicine* Philadelphia PA: Lippincott-Raven, 1998:552.

²⁵ Lasse A, Salla Antila and Pentikäinen JP. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Inotropic Agents. *Clin Phramakinet* 2004;43(3):187-203.

²⁵ Ross MP, Allen-Webb EM. Amrinona associated thrombocytopenia :pharmacokinetic análisis . *Clin Pharmacol Ther* 1993 Jun,53(6):661-7.

²⁶ Felker GM, O'Connor CM. Rational use of inotropic therapy in Herat failure. *Curr Cardio Rep* . 2001,3(2):108-13.

-
- ²⁷ Haikala H, Nissinen E, Eteadzadeh E. Troponin C mediated calcium sensitization induced by levosimendan. *J Moll Cell Cardiol* 1995;27 :1859-1866.
- ²⁸ Haikala H, Nissinen E. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:794-801.
- ²⁹ Grossman W. Diastolic dysfunction and congestive Heart failure. *Circulation* 1990;SI (Suppl. III)-1-III-7.
- ³⁰ Gwadhmeij JK, Slawsky MT, Ajar RJ, Briggs GM, Morgan JP. Role of intracellular calcium handling in force-interval relationship of human ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1990;85:1599-1613.
- ³¹ Janssen LMP, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000;404:191-199.
- ³¹ Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000, 102:2222-7
- ³² Follath. F, Cleland JGF, Paap JGY, 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.
- ³³ Mahon NG, O'Rourke CO, Codd MB. Hospital Mortality of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Heart* 1999;81:478-82.
- ³⁴ Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N. et al. Safe and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2002, 23 : 1422-1432.
- ³⁵ Lilleberg J, Sundenberg S, Häyhä. Hemodynamic dose efficacy of levosimendan in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47(3):267-74.

-
- ³⁶ Givertz MM, Andreou C, Conrad CH. Direct myocardial effects of levosimendan , a novel calcium sensitizing agent, in human with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1998 Oct 27,98(suplm 17) I:579.
- ³⁷ Kusuoka H, Marban e. Cellular mechanism of myocardial stunning. *Annu Rev Physiol* 1992;54:243-56.
- ³⁸ Sonntag S, Opriz C, Wellnhofer E. Effects of the calcium sensitizer levosimendan on stunned myocardial after percutaneous transluminal coronary angioplasty . *Eur Heart J* 2000;21 Suppl Aug/Sep 2000:40
- ³⁹ Lubbe WF, podzuw2eit t, Opie LH. otential arrhythmogenic role of ciclyc adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload :implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll cardiol* 1992 June 19 (7): 1622-33.
- ⁴⁰ Orion Corporation. SIMDAX (levosimendan) :Griten summary to the clinical documentation. Espoo, Finland: Orion Corporation,2000 May.
- ⁴¹ Singh BN,Lilleberg J, Sandell. Effects of levosimendan on cardiac arrythmia:electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and Phase III clinical studies in cardiac failure.*Am J cardiol* 1999;83(12B):16(I)-20(I).