

Utilidad de levosimendán en la disfunción ventricular postoperatoria del injerto en el trasplante cardiaco

José L. Pérez Vela, María A. Corres Peiretti, Mercedes Rubio Regidor, Alberto Hernández Tejedor, Emilio Renes Carreño, Primitivo Arribas López, Julián Gutiérrez Rodríguez y Narciso Perales Rodríguez De Viguri

Servicio de Medicina Intensiva. Unidad de Postoperatorio Cardiaco. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

La disfunción ventricular del injerto en el postoperatorio inmediato del paciente trasplantado cardiaco es una complicación grave, que cursa con un síndrome de bajo gasto cardiaco y necesidad de soporte circulatorio, y es una de las causas más frecuentes de morbilidad inicial. Presentamos la experiencia clínica con 6 pacientes trasplantados en los que, tras un manejo hemodinámico habitual con aminas simpaticomiméticas, no se consiguió una adecuada situación hemodinámica y se utilizó levosimendán intravenoso, un fármaco sensibilizador al calcio con propiedades inodilatadoras. El uso de este fármaco fue bien tolerado y favoreció una mejoría hemodinámica que facilitó la retirada del soporte inotrópico con aminas y la recuperación clínica (con alta de UCI de 5 de los 6 pacientes).

Palabras clave: Trasplante cardiaco. Disfunción ventricular postoperatoria del injerto. Inotropos. Levosimendán.

Levosimendan for Postoperative Ventricular Dysfunction Following Heart Transplantation

The development of postoperative ventricular dysfunction immediately after heart transplantation is a serious complication that leads to low-output syndrome and which necessitates circulatory support. It is one of the most common causes of early morbidity and mortality. We present our experience with 6 heart transplant patients who were treated with intravenous levosimendan, a calcium sensitizer with inodilator properties, after regular hemodynamic therapy with sympathomimetic amines failed to result in a satisfactory hemodynamic status. Use of this drug was well tolerated and brought about hemodynamic improvements that were sufficient to enable patients to be weaned from inotropic support with amines and which led to clinical recovery, with 5 of the 6 patients being discharged from the intensive care unit.

Key words: Heart transplantation. Posttransplantation ventricular dysfunction. Inotropic agents. Levosimendan.

Full English text available from: www.revvespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La disfunción ventricular y su exponente más severo, el fracaso primario del injerto, en el postoperatorio inmediato del paciente adulto trasplantado cardiaco son una complicación grave que puede conducir a bajo gasto cardiaco, hipoperfusión, disfunción multiorgánica e incluso fallecimiento del paciente. De esta manera, en el Registro Internacional de Trasplante Cardiaco, se considera el fracaso primario del injerto como causa de hasta el 40% de la mortalidad en los primeros 30 días postrasplante¹. Cifras similares (43%) observamos en el Registro Español².

El manejo hemodinámico de estos pacientes es complejo y las opciones terapéuticas están limitadas a las medidas de soporte circulatorio farmacológico y/o mecánico. Habitualmente se utilizan las catecolaminas, fármacos de enorme utilidad en la mayoría de los pacientes pero no exentos de efectos secundarios, además de ser insuficientes para mantener una adecuada situación hemodinámica en algunas ocasiones. En los casos más graves se puede establecer soporte mecánico mediante balón de contrapulsación aórtico o, en raras ocasiones, dispositivos de asistencia ventricular^{3,4}. En muy escasas ocasiones, en pacientes especialmente seleccionados, se plantea la realización de retrasplante.

Levosimendán es un fármaco inotrope y vasodilatador, recientemente introducido en la práctica clínica, perteneciente al grupo de sensibilizadores al calcio. Ha mostrado su utilidad en diferentes situaciones de insuficiencia cardiaca aguda, incluido en el perioperatorio de cirugía cardiaca⁵ y en la insuficiencia ventricular

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez Vela.
Atardecer, 3. 28223 Pozuelo de Alarcón. Madrid. España.
Correo electrónico: perezvela@yahoo.es

Recibido el 19 de junio de 2007.

Aceptado para su publicación el 24 de octubre de 2007.

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Sexo	Mujer	Mujer	Varón	Varón	Varón	Mujer
Edad (años)	42	33	57	54	53	51
Diagnóstico	Miocardopatía hipertrofica	Miocardopatía restrictiva. Amiloide negativa	Miocardopatía dilatada isquémica	Miocardopatía dilatada idiopática	Miocardopatía dilatada valvular	Miocardopatía restrictiva. Amiloidosis
Clase funcional NYHA	IV	III	IV	IV	III	III
Trasplante urgente	No	No	Sí	No	No	No
PAP previa (mmHg), sistólica/diastólica; media	70/48; 60	74/29; 46	39/25; 30	65/23; 40	50/29; 35	69/33; 45
Test de reversibilidad	No realizado	Positivo (sildenafil)	No realizado	Positivo (sildenafil)	No realizado	No realizado
Gradiente transpulmonar	12	21 antes, 5 tras fármaco	9	15 antes, 5 tras fármaco	11	15
Tiempo de isquemia (min)	169	190	248	76	232	230

PAP: presión de arteria pulmonar; test de reversibilidad: test para valoración de componente pasivo o reversible de las presiones pulmonares, realizado con aporte de sildenafil en los dos casos.

derecha, con descenso de las presiones arteriales pulmonares⁶.

Presentamos la experiencia clínica y los resultados de nuestro centro en el manejo de 6 pacientes con disfunción ventricular del injerto inmediata tras el trasplante cardiaco, tratados con levosimendán tras el manejo habitual.

MÉTODOS

El estudio se realizó entre enero de 2006 y abril de 2007 en nuestro centro, un hospital terciario con programa multidisciplinario de trasplante cardiaco y posibilidad de asistencia ventricular.

Presentamos un estudio descriptivo, prospectivo y observacional, analizando el uso de levosimendán en 6 pacientes adultos trasplantados cardiacos que evolucionaron precozmente con disfunción ventricular postoperatoria moderada-grave del injerto.

Todos los pacientes presentaban una insuficiencia cardiaca crónica en fase terminal, con disfunción ventricular severa, en clase funcional III-IV de la NYHA en el momento del trasplante cardiaco. En su postoperatorio inmediato se desarrolló síndrome de bajo gasto cardiaco compatible con disfunción ventricular precoz del injerto. El manejo hemodinámico se realizó siguiendo los protocolos habituales de la unidad, con aporte de aminos. Se utilizó levosimendán cuando el paciente presentaba dependencia de inotropos más de 72 h, para retirar las aminos o agregado a ellas en los casos en que con dichos fármacos no se consiguiera una hemodinámica adecuada (esto es, índices cardiacos $> 2,5$ l/min/m² y saturaciones venosas mixtas $> 65\%$). Se excluyó del levosimendán a los pacientes que presentaban hipotensión arterial (sistólica ≤ 100 mmHg) en el momento de iniciar la aplicación del fármaco.

Se analizaron la hipertensión pulmonar previa y los tiempos de isquemia como posibles factores preoperatorios e intraoperatorios que pudieran influir en el desarrollo de la disfunción ventricular del injerto trasplantado. También se estudió la respuesta hemodinámica al aporte del fármaco y la evolución postoperatoria global de estos pacientes trasplantados, así como la tolerancia clínica, buscando los posibles efectos secundarios atribuibles al fármaco.

RESULTADOS

Se estudió en total a 6 pacientes, 3 varones y 3 mujeres. En la tabla 1 se exponen las características clínicas básicas de los pacientes.

Antes de la cirugía, todos ellos estaban en clase funcional de la NYHA III-IV. Uno fue trasplantado en situación de urgencia por deterioro hemodinámico cuyo manejo requirió ventilación mecánica y soporte circulatorio mecánico con balón de contrapulsación aórtico, además de soporte farmacológico con aminos. Todos los pacientes presentaban hipertensión pulmonar previa al trasplante, que en 5 de los 6 casos era hipertensión moderada-severa, con un gradiente transpulmonar (GTP) entre 9 y 21 mmHg. Los 2 pacientes con GTP > 15 mmHg presentaban un test de reversibilidad positivo con sildenafil, esto es, con un descenso significativo de las presiones pulmonares y el GTP tras la administración del vasodilatador (tabla 1).

En el postrasplante inmediato, todos los pacientes estudiados presentaron síndrome de bajo gasto cardiaco por disfunción ventricular postoperatoria del injerto, con índices cardiacos medidos mediante catéter de arteria pulmonar. En todos los pacientes se realizó ecocardiograma, que descartó un derrame pericárdico con deterioro hemodinámico en las cavidades cardiacas y mostró disfunción ventricular de predominio de-

TABLA 2. Evolución postoperatoria global de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Otros inotrópicos combinados con levosimendán	Dobutamina	Dobutamina, adrenalina	Dobutamina	No	Dobutamina, dopamina	Dobutamina, adrenalina
Retirada de inotrópicos tras aporte de levosimendán	Sí	Sí	Sí	Sólo levosimendán	Sí	No
Tiempo hasta retirada	48 h	Adrenalina 8 h; dobutamina 48 h	24 h	—	Dobutamina 12 h; dopamina 24 h	—
Otros tratamientos, hipertensión pulmonar	No	Epoprostenol, sildenafilo	No	No	No	Epoprostenol, sildenafilo, óxido nítrico
Evolución UCI						
Insuficiencia respiratoria	No	No	No	No	No	Sí
Tiempo de ventilación mecánica (h)	29	7	8	9	9	51 días
Insuficiencia renal aguda	No	Sí	No	No	No	Sí
Arritmias	Ritmo auricular	Ritmo nodal	no	Ritmo auricular	No	Aleteo
CK-MB máxima	84	77	99	63	142	115
Otros	No	Coagulopatía	Hiperglucemia	No	Rabdomiolisis	Fallo
Ecocardiograma*	VD dilatado hipocontráctil, VI normal	VD dilatado hipocontráctil, VI normal	Insuficiencia biventricular, VD dilatado	VD dilatado hipocontráctil, VI normal	VD hipocontráctil, no dilatado	multiorgánico Insuficiencia biventricular, VD dilatado
Efectos secundarios	No	No	Leve hipotensión inicial	No	No	Leve hipotensión inicial
Tiempo estancia UCI (días)	6	6	5	4	5	51
Alta a planta	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No, muerte

VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

*En todos los ecocardiogramas se comprueba normofuncionamiento valvular y ausencia de derrame pericárdico con compromiso en cavidades cardiacas.

recho (tabla 2). En su desarrollo pudieron influir la presencia de hipertensión pulmonar y el tiempo de isquemia prolongado, de 248 min, en el único paciente que presentaba hipertensión ligera.

Todos fueron manejados con la pauta de inmunosupresión habitual de nuestro centro, que incluye basiliximab (dos dosis, una a las 4-6 h de ingreso en UCI y otra el cuarto día de evolución postrasplante), esteroides (tres dosis de 125 mg de metilprednisolona, seguidas de prednisona a 0,5 mg/kg/12 h), micofenolato mofetilo (1-1,5 g/12 h) y ciclosporina (1-4 mg/kg/24 h). En el último paciente la dosis de ciclosporina se retrasó porque presentó insuficiencia renal en el postoperatorio inmediato.

La monitorización de todos estos pacientes fue multiparamétrica y el manejo hemodinámico se realizó según la práctica habitual, de manera que a todos los pacientes se les aportaron fluidos para adecuar la volemia (hasta conseguir precargas en rango de normalidad), se realizó estimulación epicárdica auricular y se usó soporte inotrópico con amins simpaticomiméticas. En la tabla 3 se expone la evolución de los parámetros hemodinámicos en los 6 pacientes en que se usó levosimendán. En 3 de ellos se comenzó tras 72 h de soporte catecolamínico; en 2, después de 96 h y en una paciente, al sexto día de evolución.

En un paciente (número 4) se utilizó el sensibilizador al calcio como único inotrópico tras 72 h de aporte de dobutamina y la necesidad de mantener un tratamiento inotrópico por caída franca del gasto cardíaco tras retirarla. De esta manera, tras la infusión de levosimendán mejoró la situación hemodinámica del paciente, que se pudo dar de alta 24 h después. En el resto de los pacientes, se aplicó levosimendán agregado a otros fármacos inotrópicos, para intentar optimizar la situación hemodinámica y suspender los demás inotrópicos catecolamínicos; todos estos pacientes tenían infusiones intravenosas de dobutamina y, además, de dopamina en 1 y adrenalina en 2. Asimismo, en 2 pacientes con hipertensión arterial pulmonar y claro predominio de insuficiencia ventricular derecha, para disminuir la poscarga, también se agregaron vasodilatadores arteriales pulmonares: óxido nítrico inhalado, epoprostenol y sildenafilo. En relación con el soporte farmacológico, 2 pacientes precisaron temporalmente soporte mecánico con balón de contrapulsación intraaórtico (pacientes 3 y 6). También se valoró la posibilidad de trasplante, pero ante la experiencia previa del grupo en situaciones similares, el escaso apoyo bibliográfico y la posibilidad de manejo médico adecuado, se decidió no realizarlo.

Excepto en una paciente que presentó una evolución clínica tórpida y desarrolló un síndrome de disfunción

TABLA 3. Evolución de los parámetros hemodinámicos

Parámetro	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Frecuencia (lpm)						
Antes	103	120	105	110	110	115
4 h	105	120	105	110	105	115
12 h	105	120	105	110	105	110
24 h	100	120	105	110	110	110
Presión arterial (mmHg), media						
Antes	100	93	100	88	90	82
4 h	100	93	100	90	90	75
12 h	103	95	95	90	85	75
24 h	100	95	95	95	85	75
Presión arteria pulmonar (mmHg), media						
Antes	25	28	31	20	28	38
4 h	22	28	25	20	26	32
12 h	22	28	22	18	24	32
24 h	21	28	22	16	24	30
Presión capilar pulmonar (mmHg), media						
Antes	16	13	15	14	16	ND
4 h	16	13	12	13	18	ND
12 h	15	13	12	12	14	ND
24 h	15	12	11	13	15	ND
Presión venosa central (mmHg), media						
Antes	26	20	14	18	11	14
4 h	24	21	12	17	11	13
12 h	23	18	9	16	9	13
24 h	20	19	11	14	10	13
Índice cardiaco (l/min/m ²)						
Antes	2,47	2,05	2,3	1,72	2,1	1,81
4 h	2,58	2,7	2,7	2,22	2,3	2,3
12 h	2,63	2,59	2,9	2,88	2,51	2,24
24 h	2,68	2,49	3	2,77	2,71	2,48
Saturación venosa O ₂ , %						
Antes	63	63	58	57	64	54
4 h	65	62	65	60	64	62
12 h	67	70	69	64	68	67
24 h	68	68	68	65	68	65

ND: no disponible.

multiorgánica de muy larga estancia en UCI y finalmente falleció, en el resto de los pacientes levosimendán contribuyó a la optimización hemodinámica y, probablemente, facilitó la retirada de los otros fármacos vasoactivos y el alta de la unidad. Si bien es cierto que, entendiendo la complejidad de estos enfermos, se comprende que la evolución depende de múltiples factores.

En los primeros 4 pacientes se utilizó un bolo inicial de levosimendán de 12 µg/kg, mientras que en los otros 2 no se infundió dosis de carga. Tras el bolo inicial, se comenzó una perfusión intravenosa continua a dosis de 0,1 µg/kg/min, que se incrementó hasta 0,15 µg/kg/min en 3 pacientes. Destaca que en todos los pacientes observamos una buena tolerancia al fármaco. Como efectos secundarios del levosimendán, sólo se objetivó una leve disminución de la presión arterial en 2 pacientes al inicio del tratamiento, pero no precisó la modificación en el aporte del fármaco.

La evolución global postoperatoria de los pacientes durante su estancia en la UCI se muestra en la tabla 2. Cabe destacar la mejoría clínica con el soporte hemodinámico aportado, lo que permitió la retirada de los inotrópicos y el alta de la UCI en 4-6 días de todos los pacientes menos el que tuvo disfunción multiorgánica y murió.

DISCUSIÓN

El trasplante cardiaco ortotópico es un tratamiento efectivo en pacientes seleccionados con insuficiencia cardiaca terminal⁷. A pesar de los avances en el manejo de los enfermos antes, durante y después del trasplante, la disfunción ventricular postoperatoria y su máximo exponente, el fracaso primario del injerto, siguen siendo una complicación severa potencial del postrasplante cardiaco, que se asocia a un peor pronóstico y causa la

mortalidad precoz en un elevado porcentaje de pacientes^{1,2}. Los factores que pueden contribuir al desarrollo del fallo agudo del corazón trasplantado son la inadecuada preservación del órgano, el tiempo prolongado de isquemia, el aturdimiento miocárdico secundario a la isquemia-reperfusión, el rechazo celular o humoral, diferentes factores dependientes del donante (como el sexo femenino, la discordancia de peso entre donante y receptor, la disminución de la contractilidad asociada a muerte cerebral o la contusión miocárdica) y otros factores dependientes del receptor, fundamentalmente la hipertensión arterial pulmonar preexistente y la etiología isquémica o valvular de base⁸⁻¹¹.

El manejo de los pacientes con disfunción ventricular del injerto se realiza habitualmente con soporte circulatorio farmacológico (con catecolaminas y/o inhibidores de la fosfodiesterasa) y, en algunas ocasiones, soporte mecánico con balón de contrapulsación intra-aórtico o asistencia ventricular.

En los últimos años, se ha introducido en el arsenal terapéutico el levosimendán, un fármaco con acción inotrópica y vasodilatadora. Este fármaco, a través de su actuación directa sobre la troponina C, aumenta la sensibilidad de las proteínas contráctiles del miofilamento al calcio. Esta acción proporciona un aumento de la contractilidad miocárdica, sin aumentar la cantidad de calcio intracelular y, por lo tanto, sin aumentar el consumo de oxígeno miocárdico (a diferencia de lo que ocurre en el tratamiento con catecolaminas). Por otro lado, el levosimendán estimula los canales de potasio dependientes del adenosintrifosfato, lo que produce vasodilatación arterial y venosa y disminuye la poscarga^{12,13}. Otros efectos atribuidos al fármaco son su actividad inhibidora de la fosfodiesterasa III a dosis altas, los efectos antiaturdimiento en el miocardio postisquémico^{14,15} y la inhibición de la apoptosis miocítica¹⁶.

Se han realizado con levosimendán numerosos estudios clínicos que reúnen un elevado número de pacientes. Estos estudios confirman la eficacia y la seguridad del fármaco cuando se usa en el contexto de la insuficiencia cardíaca aguda de múltiples orígenes¹⁷⁻²⁰. Las características del fármaco y los resultados clínicos de los estudios han conducido a que la Sociedad Europea de Cardiología considere el levosimendán como una opción terapéutica en los pacientes con insuficiencia cardíaca con bajo gasto sintomático secundaria a disfunción cardíaca sistólica sin hipotensión arterial grave. Esta recomendación es de clase IIa con nivel de evidencia B²¹. Buscando la posible utilidad del fármaco en diferentes situaciones clínicas que cursan con disfunción ventricular o bajo gasto cardíaco, se han realizado numerosos estudios en el contexto de episodios de descompensación aguda en insuficiencia cardíaca crónica y en episodios de insuficiencia cardíaca aguda de distinto origen, como en el perioperatorio de la cirugía cardíaca, el shock cardiogénico e incluso la disfunción ventricular del shock séptico²²⁻²⁶.

Debido a que el fármaco une propiedades vasodilatadoras pulmonares a su acción inotrópica, también ha sido utilizado en pacientes con disfunción ventricular derecha⁵, en el diagnóstico de un posible componente reversible del aumento de resistencias pulmonares y predecir adecuadamente las resistencias postrasplante cardíaco²⁷ e incluso en casos aislados de fracaso del injerto después de un trasplante cardíaco^{28,29}.

En el presente artículo analizamos la experiencia clínica en el uso de levosimendán en una serie de pacientes con disfunción ventricular del injerto en el postoperatorio inmediato del trasplante cardíaco. Aunque es un número de pacientes pequeño, corresponde a la más larga serie publicada. Cabe destacar la buena tolerancia, sin efectos adversos graves atribuibles al fármaco, y que tras aportarlo, se consiguió la mejoría hemodinámica en el paciente en el que levosimendán se utilizó como único inotrópico (tras la suspensión de dobutamina) y, en los demás pacientes, excepto el que presentó una evolución con fracaso multiorgánico, probablemente consiguió facilitar la retirada de las aminas (entendido como un factor que colabora en una compleja situación en la que participan múltiples factores).

Por tanto, podríamos concluir que este nuevo fármaco inodilatador, sensibilizador al calcio, muestra un buen perfil de seguridad y mejora la situación hemodinámica en este subgrupo de pacientes, que se caracterizan por un bajo gasto cardíaco con insuficiencia ventricular derecha predominante, con mayor o menor grado de hipertensión pulmonar.

No obstante, está claro que este estudio no es más que una corta experiencia que no permite establecer recomendaciones sólidas y pretende ser una semilla que facilite el inicio de un estudio con un elevado número de pacientes, multicéntrico, que sea capaz de establecer las indicaciones y pautas correctas y más adecuadas de utilización de este fármaco, así como el perfil del enfermo con más posibilidades de beneficiarse de su uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Walz DA, Keck BM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-third Official Adult Heart Transplantation Report-2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:869-79.
2. Almenar L. Registro Español de trasplante cardíaco. XVII informe oficial de la sección de insuficiencia cardíaca, trasplante cardíaco y otras alternativas terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1283-91.
3. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:923-31.
4. Minev PA, El-Banayosy A, Minami K, Kortke H, Kizner L, Korfer R. Differential indication for mechanical circulatory support following heart transplantation. *Intensive Care Med*. 2001;27:1321-7.

5. Follath F, Franco F, Silva-Cardoso J. European Experience on the practical use of levosimendan in patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:80-5.
6. Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V, Farmakis D, Panou F, Kourea K, et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98:1489-92.
7. Alonso-Pulpón L, Almenar L, Crespo M, Silva L, Segovia J, Manito N, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Trasplante cardíaco y de corazón-pulmones. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:821-39.
8. Jahania MS, Mollet TW, Sanchez JA, Narayan P, Lasley RD, Mentzer RM. Acute allograft failure in thoracic organ transplantation. *J Card Surg.* 2000;15:122-8.
9. Szabo G, Sebening C, Hackert T, Hoffmann L, Sonnenberg K, Hagl C, et al. Influence of brain death and cardiac preservation on systolic and diastolic function and coronary circulation in the cross-circulated canine heart. *World J Surg.* 1999;23:36-43.
10. Mitropoulos FA, Odim J, Marelli D, Karandikar K, Gjertson D, Ardehali A, et al. Outcome of hearts with cold ischemic time greater than 300 minutes. A case-matchet study. *Eur J Cardiol Thorac Surg.* 2005;28:143-8.
11. Martínez-Dolz L, Almenar L, Arnau MA, Osa A, Rueda J, Vicente JL, et al. Análisis de los factores que pueden influir en la aparición del fallo agudo del corazón trasplantado. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:168-74.
12. Parissis JT, Filippatos G, Farmakis D, Adamopoulos S, Paraskevaidis I, Kremasterinos D. Levosimendan for the treatment of acute heart failure syndromes. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6:2741-51.
13. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology.* 2006;104:556-69.
14. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2177-82.
15. De Luca L, Proietti P, Celotto A, Bucciarelli-Ducci C, Benedetti G, Di Roma A, et al. Levosimendan improves haemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Am Heart J.* 2005;150:563-8.
16. Maytin M, Colucci W. Cardioprotection: a new paradigm in the acute management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:26-31.
17. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, 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 randomized double-blind trial. *Lancet.* 2002;360:196-202.
18. Teerlink JR. Overview of randomized clinical trials in acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:59-67.
19. Colleta 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, BE-TACAR, CASINO and meta-analysis of cardiac resynchronisation therapy. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:673-6.
20. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. The SURVIVE randomized trial. *JAMA.* 2007;297:1883-91.
21. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J.* 2005;26:384-416.
22. Follath F, Franco F, Cardoso JS. European experience on the practical use of levosimendan in patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:80-5.
23. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghia-de M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J.* 2006;27:1908-20.
24. Raja SG, Rayen BS. Levosimendan in cardiac surgery: current best available evidence. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1536-46.
25. Álvarez J, Bouzada M, Fernández AL, Caruezo V, Taboada M, Rodríguez J, et al. Comparación de los efectos hemodinámicos del levosimendán con la dobutamina en pacientes con bajo gasto después de cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:338-45.
26. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005;31:638-44.
27. Schulze-Neick I, Luther YC, Ewert P, Lehmkuhl HB, Hetzer R, Lange PE. End-stage heart failure with pulmonary hypertension: levosimendan to evaluate for heart transplantation alone versus combined heart-lung transplantation. *Transplantation.* 2004;78:1237-8.
28. Petäjä LM, Sipponen JT, Amainen PJ, Eriksson HI, Salmenperä MT, Suojäranta-Ylinen RT. Levosimendan reversing low output syndrome after heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1529-31.
29. Beiras-Fernandez A, Weis F, Fuchs H, Meiser BM, Reichart B, Weis M. Levosimendan treatment after primary organ failure in heart transplantation: a direct way to recovery. *Transplantation.* 2006;82:1101-3.