

Experiencia clínica con levosimendán en un servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel

Pere Llorens-Soriano^a, José Carbajosa-Dalmau^a, José Fernández-Cañadas^a, José Murcia-Zaragoza^a, Vicente Climent-Payá^b, Fadoua Laghzaoui^a, Santiago Diéguez-Zaragoza^a y Rafael Carrasco-Moreno^c

^aServicio de Urgencias-UCE-UHD. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

^cUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

La eficacia y la seguridad de la administración de levosimendán en las unidades de cuidados intensivos en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda está bien establecida, pero no hay pruebas científicas de sus efectos favorables en los servicios de urgencias (SUH). Hemos estudiado a 40 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda con ausencia de mejoría o mejoría parcial tras tratamiento convencional a los que se administró levosimendán entre 2005 y 2006. La media de edad fue de 76 ± 9 años. La cardiopatía isquémica fue la etiología más frecuente; el 85% de los pacientes se encontraba en estadio III-IV de la New York Heart Association. La respuesta clínica fue favorable en un 82% de los pacientes y sólo un 18% presentó efectos adversos. El 70% de los pacientes ingresó en la unidad de corta estancia dependiente del SUH. Los resultados obtenidos indican que levosimendán puede utilizarse de forma segura y eficaz en los SUH.

Palabras clave: *Insuficiencia cardiaca aguda. Levosimendán. Servicios de urgencias hospitalarios.*

Clinical Experience With Levosimendan in the Emergency Department of a Tertiary Care Hospital

The efficacy and safety of levosimendan administration in patients with acute heart failure admitted to intensive care units has been well established. However, no information is available on the drug's beneficial effects in emergency departments. We studied 40 patients with acute heart failure who showed no or only partial improvement after conventional treatment and who received levosimendan during the period 2005-2006. The patients' mean age was 76 (9) years. The most common etiology was ischemic heart disease, and 85% of patients were in New York Heart Association (NYHA) class III or IV. The clinical response was favorable in 82% of patients, while adverse effects occurred in 18%. Some 70% were admitted to the emergency department short-stay unit. These findings indicate that levosimendan can be used safely and effectively in hospital emergency departments.

Key words: *Acute heart failure. Levosimendan. Hospital emergency department.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca descompensada (ICD) constituye la principal causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años que acuden a los servicios de urgencias hospitalarios (SUH)¹. Los tradicionales objetivos a corto plazo son la restauración de la función hemodinámica y el alivio sintomático, y a largo plazo, la reducción de la progresión de la enfermedad, la disminución en el número de readmisiones hospitalarias y la mejora de la supervivencia. Las actuales op-

ciones terapéuticas son los diuréticos, los vasodilatadores y los inotrópicos², y aunque éstos pueden ser de gran ayuda para estabilizar y brindar un eficaz alivio sintomático y hemodinámico a corto plazo, hay datos de que su uso puede incrementar la mortalidad³ y provocar la aparición de arritmias malignas, lo que hace que sean infrutilizados en la práctica clínica. Recientemente ha aparecido un nuevo grupo farmacológico, denominado sensibilizadores del calcio, cuyo principal exponente es el levosimendán, que ofrece beneficios hemodinámicos y sintomáticos a corto plazo, mejora el rendimiento cardiaco y el flujo coronario sin afectar negativamente a la supervivencia, e incluso disminuye la mortalidad en algunos estudios⁴. Las últimas guías de tratamiento de la ICD establecen su uso con un grado de recomendación IIa y un nivel de evidencia B². Sin embargo, su utilización en los SUH está siendo escasa y se reserva para pacientes más seleccionados incluidos en ensayos clínicos⁵, en unidades de cuidados in-

Correspondencia: Dr. P. Llorens-Soriano.
Servicio de Urgencias. Hospital General Universitario de Alicante.
Pintor Baeza, 12. 03010 Alicante. España.
Correo electrónico: llorens ped@gva.es

Recibido el 29 de diciembre de 2006.

Aceptado para su publicación el 11 de abril de 2007.

tensivos y de anestesia⁶, que no reflejan la realidad del paciente con ICD en el SUH. El objetivo de nuestro estudio es describir nuestra experiencia con la utilización de levosimendán en el SUH de un hospital terciario en pacientes con ICD.

MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo y descriptivo de los pacientes con ICD en los que se empleó levosimendán en el SUH de nuestro hospital. Elaboramos un protocolo de actuación ante el paciente con ICD en el SUH (tabla 1), y decidimos emplear levosimendán en pacientes con ICD con mejoría parcial o sin mejoría pese al tratamiento estándar (oxígeno, nitratos y diuréticos intravenosos), o en los que presentan una insuficiencia cardiaca clase funcional III-IV de la New York Heart Association refractaria al tratamiento adecuado. Se excluyó a los pacientes que se encontraban en situación de shock cardiogénico, hiperpotasemia ($K > 5,5$ mEq/dl), arritmia no controlada o estenosis valvular grave. El fármaco se administró según el protocolo adjunto. Durante su estancia en el SUH los pacientes fueron monitorizados de forma no invasiva (control de presión arterial [PA], frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno [SatO₂] y diuresis). Una vez estabilizado, el paciente era trasladado al área de hospitalización convencional con la toma de la PA y la frecuencia cardiaca cada 8 h. Se consideró que el tratamiento era eficaz cuando había

una mejoría subjetiva del grado de disnea, de la SatO₂ y radiológica. Se consideró que había empeoramiento o ausencia de mejoría cuando había necesidad de incrementar la dosis de diuréticos o nitratos, o de utilizar un nuevo fármaco para el control de la insuficiencia cardiaca, o si el paciente fallecía durante el ingreso. Se determinaron la frecuencia de efectos adversos relacionados –hipotensión sintomática, cefalea, dolor torácico, arritmias, taquicardia– y el porcentaje de éstos que causaba retirada del fármaco. Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas, analíticas, radiológicas y relacionadas con el destino en el momento del ingreso, y la estancia media.

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, y las categóricas, como número y porcentaje.

RESULTADOS

Desde julio de 2005 hasta julio de 2006 se ha utilizado el tratamiento con levosimendán en el SUH en 40 pacientes. Las características se describen en la tabla 2. Se trata de una población de edad elevada (media de 76 años), con una comorbilidad importante. La etiología más frecuente de la insuficiencia cardiaca fue la isquémica, y más del 80% se encontraba en clase funcional avanzada (NYHA III-IV). El 57% de los pacientes presentaba una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida. El tratamiento de mantenimiento se acercaba a los estándares propues-

TABLA 1. Protocolo de actuación ante un paciente con insuficiencia cardiaca aguda en el servicio de urgencias

Tratamiento inicial convencional	Oxigenoterapia: CPAP de Boussignac en el edema agudo de pulmón y ventimask en descompensación leve-moderada Diuréticos (furosemida) dosis según retención de líquidos: moderada, 20-40 mg i.v. en bolo; grave, 1 mg/kg i.v. en bolo y después perfusión a 10 mg/h Con/sin NTG
Uso de inotropos	Insuficiencia cardiaca aguda hipertensiva: NTG: en menos de 5 min, reducción de PAS o PAD de 30 mmHg y lentamente en horas hasta cifras previas. Si la respuesta no es favorable y las cifras de PA óptimas, valorar otras causas y valorar levosimendán Insuficiencia cardiaca aguda con hipotensión o normotensiva: inicio precoz del levosimendán, juntamente con tratamiento convencional
PAS > 100 mmHg: NTG con/sin levosimendán	Utilizar levosimendán en: EAP o ICA hipertensiva, ICA de novo, insuficiencia cardiaca crónica III-IV descompensada con mejoría parcial o ausencia de respuesta al tratamiento convencional y tras control de ritmo cardiaco y presión arterial Levosimendán: dosis de carga: con normotensión: dosis de carga a 6 µg/kg. Con hipertensión o grave empeoramiento: dosis de carga a 12 µg/kg. Seguir infusión continua a 0,1 µg/kg/min. Si disminuye la PA: disminuir dosis de NTG y valorar disminuir dosis de perfusión de levosimendán
PAS, 85-100 mmHg	Inicio de levosimendán conjunta y precoz al tratamiento convencional (oxigenoterapia, diuréticos, valorar NTG en dosis bajas). Sin dosis de carga (o valorar a 6 µg/kg) e infusión continua, iniciar a 0,05 µg/kg/min; si no existe mejoría clínica y existe estabilidad hemodinámica con la dosis previa: valorar aumento a 0,1 µg/kg/min
PAS < 85 mmHg, signos de shock	Valorar sobrecarga de volumen o transfusión sanguínea si precisa. Valorar intubación orotraqueal. Valoración UCI y laboratorio de hemodinámica Fármacos: noradrenalina asociada a levosimendán (sin dosis de carga)

CPAP: presión positiva continua en la vía respiratoria; EAP: edema agudo del pulmón; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; i.v.: por vía intravenosa; NTG: nitroglicerina; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; UCI: unidad de cuidados intensivos.

TABLA 2. Características generales de los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada en los que se administró levosimendán (n = 40)

	Número (%)	Media ± DE
Edad		76 ± 9
Sexo (varón)	22 (55)	
Comorbilidad		
Hipertensión arterial	33 (82,5)	
Diabetes mellitus	26 (65)	
Insuficiencia renal	12 (30)	
Neoplasia activa	2 (5)	
Índice de Charlson ≥ 3 puntos	28 (70)	
Etiología		
Isquémica	30 (75)	
Hipertensiva	16 (40)	
Dilatada	7 (17,5)	
Valvulopatía	9 (22,5)	
Clase funcional NYHA		
II	6 (15)	
III	26 (65)	
IV	8 (20)	
FEVI < 45%	23 (57,5)	
Tratamiento previo		
IECA/ARA-II	36 (90)	
Diuréticos	40 (100)	
Bloqueadores beta	24 (60)	

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina I; DE: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: New York Heart Association.

TABLA 3. Situación clínica y tratamiento administrado en el servicio de urgencias hospitalario

	Número (%)	Media ± DE
Presión arterial sistólica		129 (28)
Frecuencia cardiaca		140 (20)
Frecuencia respiratoria		28 (8)
SatO ₂ inicial		86 (6)
SatO ₂ a las 24 h		95 (6)
Radiografía de tórax		
Edema agudo de pulmón	13 (32,5)	
IC izquierda	27 (67,5)	
Electrocardiograma		
Ritmo sinusal	20 (50)	
Fibrilación auricular	15 (37,5)	
Ritmo marcapasos	5 (12,5)	
Tratamiento oxígeno		
CPAP	8 (20)	
Convencional	32 (80)	
Diuréticos i.v.	37 (92,5)	
Nitratos i.v.	35 (87,5)	
Bolo levosimendán		
6 µg/kg	9 (22,5)	
12 µg/kg	24 (60)	
24 µg/kg	2 (5)	
Sin bolo	5 (12,5)	
Dosis mantenimiento		
0,05 µg/kg/min	10 (25)	
0,1 µg/kg/min	30 (75)	

CPAP: presión positiva continua en la vía respiratoria; DE: desviación estándar; i.v.: por vía intravenosa; IC: insuficiencia cardiaca; SatO₂: saturación de oxígeno.

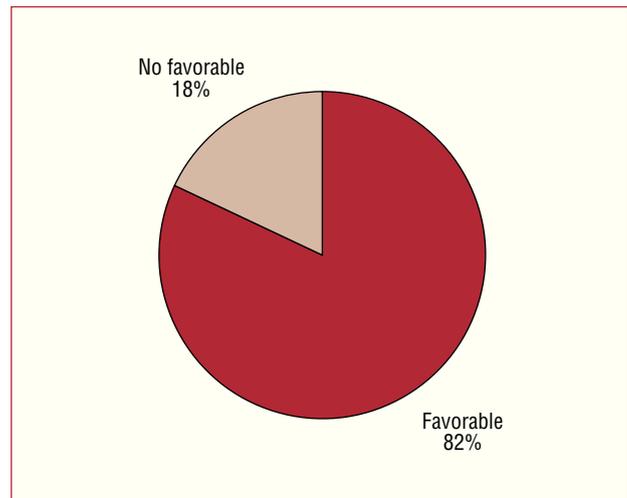


Fig. 1. Distribución de la eficacia clínica de los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada (ICD) tratados en el servicio de urgencias hospitalario (SUH) con levosimendán.

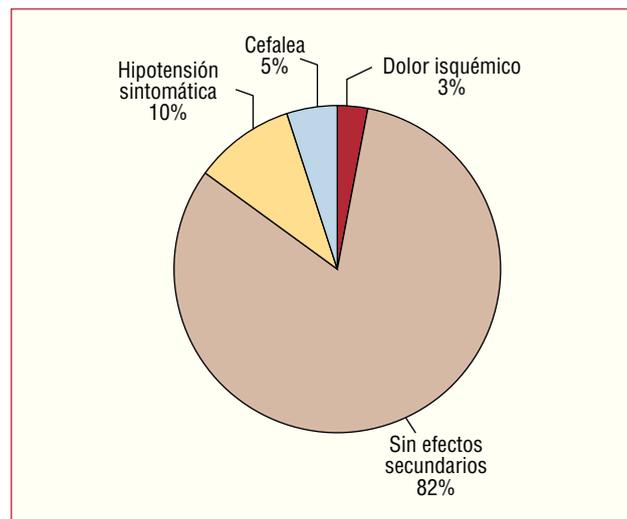


Fig. 2. Distribución de efectos adversos encontrados atribuibles a levosimendán.

tos, con una elevada proporción de pacientes tratados con bloqueadores beta.

Las características clínicas y relacionadas con el tratamiento se resumen en la tabla 3. Los pacientes permanecieron en el SUH entre 4 y 6 h. La respuesta clínica fue favorable en 33 pacientes; 4 pacientes fallecieron por fallo cardiaco refractario, tras un período prolongado de hospitalización y finalizada ya la perfusión del fármaco (fig. 1). Siete pacientes presentaron efectos adversos directamente relacionados con la administración del fármaco; aunque en 2 pacientes apareció hipotensión sintomática, sólo en uno hubo que retirar el fármaco (fig. 2). Veintiocho pacientes (70%) ingresaron en la unidad de corta estancia (UCE) vinculada al SUH y el resto, en los servicios de cardiología,

medicina interna, unidad de cuidados intensivos y en hospitales de larga estancia. La estancia media de los pacientes en la UCE fue de 3,5 días, con el posterior control por la unidad de hospitalización domiciliaria (UHD).

DISCUSIÓN

En este estudio observamos que el uso de levosimendán es efectivo en pacientes con ICD y produce mejoría clínica, tanto en los pacientes con ausencia de respuesta al tratamiento convencional como en los que presentan una leve mejoría. Así, levosimendán mejoró los síntomas y los parámetros radiológicos, aumentó la SatO_2 , sin agravamiento de la sintomatología ni necesidad de medicaciones de rescate. Estos hallazgos concuerdan con los de otros estudios⁷⁻¹⁰. El beneficio clínico se mantuvo después de finalizada la perfusión.

Levosimendán fue bien tolerado en la gran mayoría de los pacientes; la hipotensión fue el efecto secundario más frecuente (10%) aunque muy inferior al de otras series (50%)^{7,8}. Las razones de esta diferencia pueden ser dos: en primer lugar, las dosis de levosimendán fueron más flexibles ajustándolas a la situación hemodinámica del paciente¹¹, y en segundo lugar, con la utilización de levosimendán de forma precoz en el SUH evitamos situaciones de depleción excesiva de volumen por utilización de diuréticos.

A diferencia de otros estudios^{7,8}, el porcentaje de arritmias que encontramos fue bajo. Probablemente este hecho esté relacionado con la no utilización de monitorización continua no invasiva en las salas de hospitalización convencional, por lo que es posible que no se detecten ciertos efectos adversos, debiéndose utilizar con cautela en estas áreas, así como en régimen de hospital de día o UHD.

Un porcentaje importante de nuestros pacientes recibía tratamiento con bloqueadores beta; en estudios previos, la administración concomitante de levosimendán y bloqueadores beta no atenúa los efectos del fármaco, y es en este grupo de pacientes en el que se obtiene una menor mortalidad y se produce un mayor beneficio hemodinámico⁷⁻¹¹, lo que añade otro dato a favor de mantener el tratamiento con bloqueadores beta en pacientes con ICD en los SUH. Sin embargo, en pacientes que reciben bloqueadores beta, los efectos de la dobutamina se atenúan⁸ y, además, ésta provoca la aparición del fenómeno de regulación a la baja de los receptores beta, lo cual hace incompatible su utilización conjunta.

Nuestros pacientes presentan una media de edad superior respecto a la de otros estudios publicados, 76 frente a 68 o 58 años^{7,8}, y una mayor comorbilidad.

La mayor parte de los pacientes ingresó en la UCE vinculada al SUH y con una UHD adscrita; estas modalidades alternativas de hospitalización han demostrado disminuir la estancia media, mejorar el grado de

cumplimiento terapéutico, reducir los ingresos y mejorar la calidad de vida¹². Por otra parte, muchos de estos pacientes presentan insuficiencia cardiaca crónica en estadios avanzados o terminales, con situaciones de alta dependencia, por lo que el empleo de este fármaco con fines compasivos adquiere mayor importancia, haciéndolo atractivo por su eficacia, seguridad y su farmacocinética con un metabolito activo de larga vida media (80 h), que hace que persistan sus efectos incluso una semana después de la finalización de la perfusión¹³.

Nuestro trabajo presenta una serie de limitaciones importantes derivadas del diseño del estudio, al tratarse de un estudio meramente descriptivo y con ausencia de grupo control que permita contrastar nuestros resultados. Además, no se han evaluado los efectos a medio y largo plazo en la supervivencia, los reingresos ni las visitas a urgencias, así como en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de estas limitaciones, creemos que el levosimendán desempeña un papel muy importante en el control sintomático de pacientes con ICD en los que se busca un uso paliativo o compasivo de éste.

En conclusión, el levosimendán puede ser utilizado de forma segura y eficaz en los SUH en pacientes con ICD y debería incluirse en los protocolos de tratamiento en estos servicios para pacientes con insuficiencia cardiaca aguda o insuficiencia cardiaca crónica descompensada con respuesta parcial o sin respuesta tras el tratamiento convencional.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Artalejo J, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-70.
- Nieminen MS, Bohm 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.
- Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JGF. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in the patients with heart failure. *Eur J Heart Failure*. 2002;4:515-29.
- Parissis JT, Filippatos G, Farmakis D, Adamopoulos S, Paraskevaidis I, Kremastinos D. Levosimendan for the treatment of acute heart failure syndromes. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:2741-51.
- Delgado JF. Levosimendán en la insuficiencia cardiaca aguda: pasado, presente y futuro. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:309-12.
- 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 la cirugía. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:338-45.
- Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Schols H, Peuhjuri 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. *Lancet*. 2002;360:196-202.
- Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensiti-

- zer, 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;23:1422-32.
9. Bermejo J, Segovia J, Alfonso F. Resúmenes de los ensayos clínicos presentados en las Sesiones Científicas de la American Heart Association 2005 (Dallas, Texas, Estados Unidos, 13-16 noviembre 2005). *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:143-53.
 10. Cleland JGF, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, AS-TAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:105-10.
 11. Vilas-Boas F, Follath F. Current insights into the modern treatment of decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87:329-37
 12. Roig E, Pérez-Villa F, Cuppoletti A, Castillo M, Hernández N, Morales M, et al. Programa de atención especializada en la insuficiencia cardiaca terminal. Experiencia piloto de una unidad de insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:109-16.
 13. Maclean AS, Huang SJ, Nalos M, Ting I. Duration of the beneficial effects of levosimendan in the decompensated heart failure as measured by echocardiographic indices and B-typed natriuretic peptide. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46:830-5.