

## Levosimendán en el síndrome de bajo gasto cardiaco. ¿Disminuye realmente la mortalidad?

Julián Álvarez

Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

En 1977, Goldman decía que no se debería hacer cirugía electiva en pacientes con signos de insuficiencia cardiaca<sup>1</sup>. En los más de 30 años transcurridos desde la publicación de su célebre índice, las cosas han cambiado de forma significativa, hasta el punto de que la insuficiencia cardiaca no debe contraindicar de forma absoluta ningún procedimiento quirúrgico, aunque debe ser valorada cuidadosamente como un claro factor de riesgo de complicaciones<sup>2</sup>.

En España se realizan al año más de 4 millones de procedimientos quirúrgicos de cirugía no cardiaca. El riesgo relativo de complicaciones cardiacas peroperatorias oscila entre el 0,4 y el 11%, en función del tipo de cirugía y de la situación clínica preoperatoria del enfermo. Esta situación clínica preoperatoria puede valorarse teniendo en cuenta cinco parámetros fundamentales: presencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, disfunción renal y diabetes insulínica<sup>2</sup>.

Frente a estos 4 millones de pacientes operados de cirugía no cardiaca, con un riesgo total de morbimortalidad cardiovascular relativamente escaso, se realizan unas 15.000 intervenciones de cirugía cardiaca en adultos con circulación extracorpórea (CEC)<sup>3</sup>, en las que la situación cardiovascular previa constituye un factor pronóstico de primer orden y la mortalidad peroperatoria, mucho más alta, se considera el factor individual más importante a la hora de valorar la calidad general de un programa quirúrgico.

En 2006, la mortalidad de la cirugía cardiaca con CEC en adultos ha sido en España del 6,7%<sup>3</sup>; no obstante, hay diferencias muy importantes entre los diversos grupos de pacientes analizados y, aunque las cau-

sas de muerte son muy numerosas, en muchas de ellas está directamente implicado el síndrome de bajo gasto cardiaco (SBGC).

### El SBGC postoperatorio en cirugía cardiaca. ¿Hay insuficiencia cardiaca aguda en el postoperatorio de la cirugía cardiaca?

El SBGC podría ser considerado como una forma de insuficiencia cardiaca aguda (ICA); de la misma forma que la ICA produce una alta mortalidad en el paciente no quirúrgico<sup>4</sup>, el SBGC es una causa importante de muerte peroperatoria en el paciente sometido a cirugía cardiaca<sup>5,6</sup>.

Este SBGC, sin embargo, es una forma peculiar de ICA, puesto que tiene una etiología, un pronóstico y un tratamiento diferentes y claramente mediatizados por el binomio cirugía-anestesia.

No es éste el lugar adecuado para profundizar en el mencionado impacto, pero a nadie se le escapa que la respuesta inflamatoria motivada por la propia cirugía, el balance habitualmente positivo que sufren estos enfermos, las transfusiones y el efecto de los fármacos anestésicos en la frecuencia cardiaca, las resistencias periféricas y fundamentalmente la contractilidad nos permiten explicar, dentro de lo razonable, el deterioro que sufren estos enfermos al ser sometidos a cirugía cardiaca<sup>7</sup>.

Está claro que tanto en la ICA como en el SBGC hay una disfunción miocárdica de base; sin embargo, el término ICA es demasiado amplio y general y en las áreas quirúrgicas preferimos el término síndrome de bajo gasto, que define con enorme precisión la situación clínica del enfermo. Todo enfermo operado con un índice cardiaco  $< 2,2$  l/min/m<sup>2</sup> en ausencia de hipovolemia se encuentra en esta situación<sup>5,6</sup>.

El concepto hipovolemia puede ser discutible también, puesto que en el paciente con mala función ventricular una presión capilar pulmonar (PCP) normal puede estar indicando una hipovolemia relativa. De momento no hay acuerdo entre los autores sobre la cifra de PCP que permite descartar, dentro de lo razonable, esa hipovolemia relativa. Nosotros usamos los 15 mmHg<sup>5</sup>, Levin et al<sup>6</sup> usan los 16 mmHg. Se puede defender, sin embargo, que aun con mala

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 471-9

Correspondencia: Dr. J. Álvarez Escudero.  
Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.  
Av. Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.  
Correo electrónico: julian.alvarez.escudero@sergas.es

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

función del ventrículo izquierdo una PCP entre 15 y 18 mmHg permite descartar razonablemente la hipovolemia relativa. Una precisión mayor nos obligaría a realizar una observación por ecocardiografía transesofágica que nos permitiera cuantificar el llenado ventricular real.

Con estas premisas, el SBGC es sencillo de diagnosticar, y aunque su incidencia es variable en las distintas series publicadas, podemos afirmar que ronda el 10%, con una mortalidad que se aproxima al 20%<sup>5,6</sup>.

Aunque no todos los pacientes que fallecen tras cirugía cardiaca mueren por SBGC, no resulta frívolo afirmar que en la mayor parte de las muertes ha aparecido esta complicación. El SBGC prolonga el tiempo de monitorización invasiva y de ventilación mecánica, que son causa de un aumento importante de la tasa de infecciones y motivan en gran parte el deterioro de la función renal, lo cual justifica su impacto en el aumento de la mortalidad. Es, por así decirlo, una complicación causa directa de nuevas complicaciones.

### Tratamiento del SBGC. Papel del levosimendán

Aunque el tratamiento del SBGC sigue los principios generales del tratamiento de la ICA, las diferencias son evidentes. La oxigenación adecuada del paciente quirúrgico debe estar garantizada por la ventilación mecánica y los cuidados anestésicos habituales. En el paciente quirúrgico con bajo gasto, por otra parte, no hay hipertensión, de forma que la vasodilatación ha de ser prudente en pacientes generalmente ya vasodilatados.

Los agentes inotrópicos se utilizan en el quirófano y en el postoperatorio inmediato de forma mucho más precoz y en dosis mayores que en el enfermo no quirúrgico, puesto que la contractilidad está siempre afectada por la isquemia miocárdica debido al pinzamiento aórtico, la respuesta inflamatoria y algunos de los fármacos anestésicos.

Finalmente, en el paciente quirúrgico el uso de balón de contrapulsación intraaórtico o asistencias mecánicas ventriculares suele ser más precoz y frecuente que en el paciente no quirúrgico.

De los fármacos inotrópicos positivos, el levosimendán es el fármaco inotrópico del que hay mayor nivel de evidencia según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología en el tratamiento de la ICA<sup>8</sup>.

No se tiene en la actualidad este nivel de evidencia para el paciente quirúrgico, pues las series publicadas son generalmente de pocos enfermos, se han realizado en un solo hospital y no analizan la supervivencia<sup>7</sup>.

El estudio de Levin et al<sup>6</sup> es el primero que analiza supervivencia en una serie de más de 50 enfermos, pero a él volveremos más adelante.

Desde su introducción en la clínica y a pesar de la ausencia inicial de información sobre su uso en el pa-

ciente quirúrgico, el levosimendán se ha ido posicionando como una alternativa entre los fármacos capaces de mejorar la contractilidad en los enfermos sometidos a cirugía cardiaca.

La investigación clínica realizada en estos enfermos ha confirmado, como no podía ser de otra forma, un claro aumento del gasto cardiaco en pacientes con contractilidad tanto normal como deprimida, a pesar de usarse dosis muy variables<sup>7,9</sup>, y, puesto que se trata de un fármaco vasodilatador, una disminución significativa de las resistencias vasculares periféricas que conlleva una caída de la presión arterial media, ya que el aumento del gasto cardiaco no compensa la disminución de las resistencias.

A pesar de que esta hipotensión habitualmente es moderada, habida cuenta de que va acompañada de un aumento de la frecuencia cardiaca<sup>5-7,9</sup>, se consideró que su uso en el paciente coronario debía ser muy prudente, puesto que la disminución de la presión de perfusión coronaria podría comprometer el flujo sanguíneo coronario y en paralelo la taquicardia causaría una elevación del consumo miocárdico de oxígeno.

Tras las precauciones iniciales, se comprobó que el uso en pacientes coronarios era seguro tanto en enfermos no operados como en los que eran sometidos a revascularización coronaria, en los que Lilleberg et al<sup>9</sup>, en una pequeña serie, demostraron que el flujo coronario aumenta y el consumo miocárdico de oxígeno no se modifica en el grupo de enfermos tratados con levosimendán, lo que descarta la existencia de fenómenos del tipo del robo coronario.

Posteriormente, Tritapepe et al<sup>10</sup>, también en una serie reducida de enfermos, exploraron la posibilidad de que produjera preconditionamiento farmacológico, con lo que iniciaron un camino sin duda interesante, pero pendiente de nuevos estudios que confirmen esta hipótesis.

Si el preconditionamiento miocárdico farmacológico tiene un enorme interés en pacientes coronarios, la posibilidad de recuperar aunque sea parcialmente el miocardio «aturdido» no es menos importante en este tipo de enfermos. Esta recuperación del miocardio aturdido se demostró tanto experimental como clínicamente<sup>11</sup>.

Este cúmulo de publicaciones que indican un perfil de seguridad y eficacia del levosimendán en el paciente sometido a cirugía cardiaca ha propiciado que se usara en numerosas situaciones de alta gravedad, como son la revascularización miocárdica de urgencia, el shock cardiogénico y las dificultades de desconexión de la CEC<sup>7</sup>.

Todos estos estudios tienen en común el escaso número de enfermos y la ausencia de aleatorización y de estudios multicéntricos, lo que hace que su nivel de evidencia sea escaso y no se pueda realizar afirmaciones concluyentes sobre la conveniencia de su uso sistemático.

En el síndrome de bajo gasto postoperatorio, la información es afortunadamente un poco más concluyente, y hay series recientes que confirman su mejoría<sup>5,6</sup>.

Desde este punto de vista, el trabajo de Levin et al<sup>6</sup>, es una aportación más que confirma que el levosimendán mejora el gasto cardiaco en pacientes con bajo gasto postoperatorio. La importancia de ese estudio no deriva de esta aportación sino de los datos que aportan sobre morbilidad y supervivencia.

### **Levosimendán y supervivencia en cirugía cardiaca**

La introducción del levosimendán en la clínica se basó en los resultados favorables de los estudios LIDO<sup>12</sup> y RUSLAND<sup>13</sup>, y aunque los resultados del SURVIVE<sup>14</sup> no han confirmado esta tendencia, su uso en el paciente con empeoramiento de la insuficiencia cardiaca se basa en esa mejora de la supervivencia.

En la cirugía cardiaca, el uso de levosimendán no se ha basado hasta ahora en una clara mejora de la supervivencia<sup>7</sup>. La auténtica originalidad del trabajo de Levin et al<sup>6</sup> y su mérito más importante son, por lo tanto, la aportación que realiza sobre la supervivencia.

No hay estudios sobre diferencias en la supervivencia en pacientes quirúrgicos tratados con levosimendán, y aunque una serie de 137 enfermos (69 tratados con levosimendán frente a 68 tratados con dobutamina) se puede considerar insuficiente para valorar la mortalidad hospitalaria, no podemos dejar de tener en cuenta que, de momento, es la única serie que analiza la supervivencia<sup>6</sup>.

Estas diferencias en la mortalidad (el 8,7% en el grupo a levosimendán frente al 25% en el grupo a dobutamina) genera numerosas incógnitas que deben aclararse lo antes posible. La primera y más importante es si este efecto en la mortalidad se repite en un estudio multicéntrico (el de Levin et al<sup>6</sup> se realizó únicamente en dos hospitales) con un número de pacientes más importante. La segunda pregunta que este hipotético estudio debería contestar es si esta diferencia en la mortalidad hospitalaria se mantiene al menos a los 6 meses.

Además de esa mejora en la mortalidad, Levin et al demuestran una disminución significativa en algunas de las complicaciones que cuando se presentan en pacientes con SBGC conducen a la muerte. En concreto, hay una mejora significativa en el infarto perioperatorio, la vasoplejía, la insuficiencia renal aguda, las arritmias ventriculares, el síndrome de respuesta inflamatoria, la sepsis y la necesidad de asistencia ventilatoria prolongada, y no hubo diferencias significativas en la necesidad de diálisis, la fibrilación auricular, el síndrome de distrés respiratorio del adulto, la neumonía y el accidente cerebrovascular.

En estos datos, hay aspectos contradictorios como puede ser la disminución de las necesidades de venti-

lación prolongada, sin que disminuya la incidencia de neumonía o del distrés respiratorio del adulto. Sin embargo, estamos seguros de que estos detalles se aclararán en una serie con más enfermos. Entre los datos que Levin et al aportan, hay algunos muy sugerentes como la disminución del síndrome de respuesta inflamatoria, muy escaso en ambos grupos. Esta disminución en la respuesta inflamatoria puede justificarse en los datos aportados por Parissis et al<sup>15</sup>, que demuestran una disminución en los mediadores de inflamación de pacientes tratados con levosimendán. Sorprende que esta aportación no se haya traducido hasta el momento en ninguna recomendación útil en el paciente quirúrgico, a pesar de vivir una medicina peroperatoria en la que la respuesta inflamatoria se está convirtiendo en el nuevo becerro de oro.

### **Conclusiones**

El levosimendán sigue mostrando efectos beneficiosos en el paciente sometido a cirugía cardiaca; sin embargo, su utilidad real está sin definir totalmente, puesto que la puerta de la evidencia no está abierta, sino solamente entornada, y no estamos seguros de lo que hay al otro lado... Intuimos algo, pero no lo vemos con claridad.

Tenemos la primera evidencia de que puede mejorar la supervivencia, pero no es una evidencia definitiva. La puerta continúa entornada y es evidente que no se va a abrir hasta que se realice un estudio aleatorizado, multicéntrico y con bastantes más pacientes que analice como objetivos primarios la mortalidad hospitalaria y al menos la mortalidad a los 6 meses; como posible objetivo secundario, la respuesta inflamatoria, y el efecto de acondicionamiento farmacológico y el efecto antiaturdimiento en pacientes sometidos a revascularización miocárdica.

En España, algunos grupos hemos publicado sobre el tema<sup>5,11</sup>. Tal vez a nosotros corresponda la responsabilidad de realizar este estudio. Se lo debemos a nuestros enfermos, pero todos conocemos lo sencillo que es realizar un estudio con pocos enfermos y en un único hospital y lo complejo que es realizar un estudio multicéntrico con muchos pacientes, estudios que hasta ahora prácticamente sólo se pueden realizar con el apoyo de la industria... Mientras tanto, la puerta continúa entornada y las evidencias siguen siendo escasas.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med.* 1977;297:845-50.
2. Howell S. Epidemiology of perioperative cardiac complications. En: Howell S, Pepper C, Spahn DR, editores. *Heart disease and the surgical patient.* New York: Informa Healthcare; 2007. p. 1-14.

3. Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular. Actividad 2006. Disponible en: <http://www.sectcv.es>
4. Delgado JF. Levosimendán en la insuficiencia cardíaca aguda: pasado presente y futuro [editorial]. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:309-12.
5. Álvarez J, Bouzada M, Fernández AL, Cauezo 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.
6. Levin RL, Degrange MA, Porcile R, Salvagio F, Blanco N, Botbol AL, et al. Superioridad del sensibilizante al calcio levosimendán comparado con dobutamina en el síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:471-9.
7. Raja SG, Rayen B. Levosimendan in cardiac surgery: Current best available evidence. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1536-46.
8. 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: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:384-416.
9. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkilae L, Kuitunen A, Lehtonen L, et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J.* 1998;19:660-8.
10. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Santulli M, Morelli A, Nofroni I, et al. Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting, a pilot study. *Br J Anaesth.* 2006;96:694-700.
11. García González JM, Domínguez Rodríguez A. Efectos del levosimendán en el tratamiento del aturdimiento miocárdico y del síndrome de bajo gasto después de cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:851-2.
12. 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 randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002;360:196-202.
13. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 2002;23:1422-32.
14. 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;97:1883-91.
15. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, Kostakis G, Rigas A, Kyzopoulos S, et al. Effects of levosimendan on circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93:1309-12.