

Levosimendán en la insuficiencia cardiaca aguda: pasado, presente y futuro

Juan F. Delgado

Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Tras el diagnóstico de ICA y durante el primer año de seguimiento, un 45% de los pacientes reingresarán al menos una vez y la mortalidad puede alcanzar hasta el 40%¹.

Por ello, necesitamos estrategias terapéuticas que alivien los síntomas, estabilicen la situación hemodinámica, y mejoren la calidad de vida y la supervivencia de nuestros pacientes.

El interés y la investigación clínica en el terreno de la ICA son muy recientes. Por eso, y a diferencia de la insuficiencia cardiaca crónica, la evidencia científica que soporta la actuación terapéutica es menor. De hecho, hasta el año 2005 no se han publicado las primeras guías clínicas de actuación terapéutica para este síndrome¹.

Tratamiento inotrópico en la insuficiencia cardiaca aguda

Los fármacos inotrópicos positivos son una opción terapéutica en el tratamiento de ICA por disfunción sistólica. En las últimas décadas, estos fármacos se han consagrado por su uso. Y se han usado más los estimulantes adrenérgicos como la dobutamina que los inhibidores de la fosfodiesterasa III, como la milrinona. Sin embargo, la información clínica que disponemos de ambos grupos sobre su eficacia y seguridad es escasa y en ocasiones negativa^{2,3}.

El empleo de fármacos inotrópicos por vía intravenosa está indicado en pacientes con ICA e hipoperfusión periférica (hipotensión, deterioro de la función renal o signos cutáneos de mala perfusión periférica),

independientemente de que haya congestión pulmonar o sistémica y cuando esta situación sea refractaria a diuréticos y vasodilatadores⁴. Esta indicación tiene una recomendación IIa y un nivel de evidencia científica C¹.

Desarrollo clínico inicial de levosimendán

Recientemente ha aparecido un nuevo grupo farmacológico de inotrópicos positivos denominado sensibilizadores al calcio y cuyo principal exponente es el levosimendán. El desarrollo clínico de este fármaco ha despertado el interés de los clínicos por los aspectos de eficacia y seguridad del tratamiento inotrópico en la ICA.

El mecanismo de acción del levosimendán en el sistema cardiovascular es doble: mejora la contractilidad miocárdica por sensibilizar al calcio a la troponina C y produce una vasodilatación arterial y venosa mediante la activación de los canales del potasio sensibles al adenosintrifosfato (ATP) de la fibra muscular lisa vascular⁵.

Con este mecanismo de acción dual, los efectos hemodinámicos del fármaco son, por un lado, el aumento del gasto cardiaco y, por otro, la reducción de la presión capilar pulmonar, las resistencias vasculares pulmonares y las resistencias sistémicas. Asimismo, se le ha atribuido un efecto antiarrítmico y ciertas propiedades para revertir el aturdimiento miocárdico⁵⁻⁸.

Además, y sobre la base de un metabolito hemodinámicamente activo denominado OR-1896, el efecto hemodinámico del levosimendán es sostenido y podría persistir incluso más de una semana tras una única administración intravenosa⁹.

Los resultados obtenidos en los estudios clínicos publicados (LIDO⁸, RUSSLAN¹⁰) o comunicados (CASINO¹¹) apuntan a que, en la ICA, el levosimendán es más eficaz que la dobutamina^{8,11} y reduce la mortalidad respecto a la dobutamina^{8,11} y el placebo¹¹. Todos estos datos hacen de levosimendán el fármaco inotrópico de elección en el paciente con ICA y signos de hipoperfusión periférica (nivel de recomendación IIa, grado de evidencia B)¹.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 338-45

Correspondencia: Dr. J.F. Delgado.
Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: jdelgado.hdoc@salud.madrid.org

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Levosimendán también se ha utilizado en otras situaciones de fracaso circulatorio agudo, como el síndrome de bajo gasto tras la cirugía cardiaca¹². El trabajo de Álvarez et al¹³, publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA y que comentaremos más adelante, es un exponente del interés que ha despertado este nuevo fármaco en otras áreas de la medicina intensiva.

Situación actual: levosimendán tras los estudios REVIVE y SURVIVE

Dos importantes estudios en los que se emplea levosimendán para el tratamiento de la ICA (REVIVE II y SURVIVE) han sido recientemente presentados en el American Heart Association Meeting, en Dallas^{14,15}.

En el estudio REVIVE II se evaluaron los efectos de levosimendán más terapia convencional frente a terapia convencional sola en 600 pacientes hospitalizados con ICA severa (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35% y que permanecían sintomáticos tras 48 h de un adecuado tratamiento con diuréticos y vasodilatadores). El objetivo primario fue clínico y analizaba un parámetro combinado de mejoría o empeoramiento basado en la evolución clínica durante los primeros 5 días tras la infusión del fármaco. El beneficio clínico, aunque modesto, fue mayor en los enfermos tratados con levosimendán: en términos absolutos, un 6% más de enfermos mejoraba y un 7% menos empeoraba en el grupo de levosimendán respecto a los pacientes que fueron tratados de forma convencional ($p = 0,015$). Además, un 15% de los pacientes tratados con levosimendán precisó terapia de rescate, frente a un 26% en el grupo de terapia convencional.

Otros resultados que cabe reseñar son una reducción del péptido natriurético cerebral (BNP) de aproximadamente 250 g/ml y de 2 días de estancia hospitalaria en los enfermos tratados con levosimendán.

Por otro lado, es importante señalar que un 50% de los pacientes en el grupo levosimendán y un 36% en el grupo convencional presentaron hipotensión como efecto adverso. La aparición de arritmias auriculares y ventriculares también fue más frecuente en los pacientes del grupo de levosimendán respecto al grupo de tratamiento convencional. Aunque el estudio REVIVE II no fue diseñado para valorar la mortalidad, sí contempló la mortalidad a los primeros 90 días como objetivo secundario. A pesar de que no se encontraron diferencias significativas, el número de muertes fue de 45 en el grupo de levosimendán frente a 35 en el de tratamiento convencional.

El segundo estudio es el SURVIVE. Este estudio fue diseñado específicamente para conocer el efecto en la supervivencia, a los 6 meses de seguimiento, en 1.327 pacientes con ICA que requerían inotrópicos intravenosos. Se trató de una población con enfermedad muy avanzada, pues eran pacientes con fracción de eyección

de ventrículo izquierdo < 30% e ICA sintomática, que no respondían a tratamiento con diuréticos y/o vasodilatadores intravenosos y que presentaban oliguria, disnea de reposo o severo deterioro hemodinámico; este último debía ser confirmado mediante catéter en arteria pulmonar.

El estudio se basó en la hipótesis de que la aleatorización para recibir una dosis única de levosimendán reduciría la mortalidad a los 6 meses en un 25% respecto a la aleatorización para recibir dobutamina. Aunque no se cumplió este objetivo primario, hubo menos muertes en los pacientes tratados con levosimendán que en los tratados con dobutamina a los 5 días, 2 semanas, 1 mes y 6 meses tras la infusión del fármaco. Aunque no fue estadísticamente significativo, la reducción relativa de la mortalidad en esos períodos en el grupo de levosimendán fue del 27, el 14, el 13 y el 6,4%, respectivamente. Otros hallazgos que deben ser señalados son las diferencias regionales de mortalidad entre los países participantes, el mayor beneficio de levosimendán en la descompensación aguda de insuficiencia cardiaca crónica que en pacientes con ICA *de novo*, y la discreta mayor incidencia de fibrilación auricular en el grupo tratado con levosimendán respecto al tratado con dobutamina (el 9 frente al 6%).

Análisis crítico de los estudios REVIVE y SURVIVE

Los resultados de los estudios REVIVE II y SURVIVE han sido sorprendentes. Por un lado no reflejan la percepción clínica que se tiene en los países que han aprobado su uso¹⁶⁻¹⁸ y, por otro, contradicen en algún grado las tendencias mostradas en los estudios iniciales^{8,10,11}. Intentaremos explicar cómo se han podido producir estas discrepancias.

El síndrome clínico de ICA es un síndrome complejo, plurietiológico y con gravedad muy variable, que va desde una ligera descompensación de insuficiencia cardiaca crónica (ICC) con congestión en reposo hasta el shock cardiogénico. Entre esos dos extremos, hay un espectro continuo cuya gravedad no se refleja adecuadamente en los parámetros clínicos que se requieren en la inclusión en los ensayos clínicos. Por tanto, el primer argumento para explicar la discrepancia en los resultados de estudios previos respecto a los recientes se basa en la forma de seleccionar a la población. Probablemente, y tratándose de ICA en todos los estudios, no es la misma situación la que presentaban los enfermos del estudio LIDO (seleccionados con criterios hemodinámicos previos a la aleatorización) que la que presentaban los enfermos del estudio REVIVE (seleccionados con criterios clínicos).

En segundo lugar y a diferencia de la ICC, la ICA carece de un tratamiento estándar universalmente aceptado. Muchas de las pautas terapéuticas empleadas se apoyan sobre escasa evidencia (p. ej., dosis, vía

de administración, pauta y tipo de diurético) y, además, hay diferencias regionales en la práctica clínica (p. ej., en el empleo de bloqueadores beta). De hecho, las diferencias regionales en el uso de bloqueadores beta pueden justificar las diferencias en los resultados obtenidos en los distintos países participantes en el estudio SURVIVE, ya que se conoce la ventaja del levosimendán respecto a la dobutamina en el enfermo tratado con bloqueadores beta⁸.

El tercer aspecto que se debe tener en cuenta en el diseño de REVIVE y SURVIVE ha sido el empleo de dosis altas de levosimendán, tanto de carga como en el mantenimiento. El empleo de dosis de carga ha sido una exigencia de las autoridades sanitarias, ya que la evidencia disponible en el momento del diseño de los estudios pasaba por la administración de dosis de carga^{8,10}. Pero su uso puede haber sido un elemento negativo. Era conocido que el balance riesgo/beneficio (sobre todo por hipotensión) es más alto con dosis de carga y dosis de mantenimiento más elevadas¹⁰. Así, la administración de dosis de carga en los pacientes del estudio REVIVE, con una presión arterial sistólica de 85-130 mmHg, cursó con hipotensión hasta en un 50% de los pacientes tratados con levosimendán frente a un 36% de los que recibieron tratamiento estándar. Esto tiene una doble lectura: lógicamente, la administración de un vasodilatador potente como levosimendán a este grupo de pacientes produjo una mayor incidencia de hipotensión que su placebo; pero que se produzca en el 36% de los pacientes sin levosimendán, es decir, con su placebo, sólo puede explicarse porque el requisito previo a la inclusión en el estudio, por el que era necesario optimizar el tratamiento diurético intravenoso, produjo una elevada incidencia de depleción relativa del volumen intravascular en ambos grupos. Aquí es necesario recordar que en los estudios previos que demostraron el beneficio clínico y hemodinámico de levosimendán se objetivó una precarga adecuada mediante catéter en la arteria pulmonar antes de tratar al paciente⁸. Por tanto, la suma de ambos factores, depleción relativa de volumen intravascular junto con la administración de un vasodilatador en una dosis alta de carga favoreció sin duda la aparición de hipotensión. Y es bien conocido que la hipotensión tiene consecuencias deletéreas en el paciente con ICA y podría relacionarse con la aparición de arritmias auriculares y ventriculares, así como con la supervivencia.

Futuro

Es evidente que los resultados de los estudios iniciales con levosimendán no se han confirmado en los dos grandes estudios que han sido diseñados específicamente para ello (REVIVE y SURVIVE), o al menos no en la magnitud esperada. Aunque estas discrepancias pueden tener una explicación racional basada en

el diferente diseño de los estudios, otra explicación alternativa o complementaria es que el beneficio clínico real que aporta levosimendán es menor del esperado.

En cualquier caso, habría que concluir que el desarrollo clínico de levosimendán no se ha completado. Y no se ha completado a pesar de que es el fármaco para el tratamiento de la ICA que cuenta con mayor evidencia científica, tras incluir a más de 3.000 pacientes en ensayos clínicos aleatorizados.

Sin duda, son necesarios nuevos estudios clínicos que comparen levosimendán con placebo, dobutamina o vasodilatadores intravenosos. Pero estos nuevos estudios, basándonos en lo que ya hemos aprendido, deben cumplir algunas características: primero, deben incluir a grupos de pacientes mejor perfilados (severidad, etiología y situación clínica) dentro del amplio y complejo síndrome de ICA. En segundo lugar, deberían incluir a pacientes con ICA menos graves, en un segmento más alejado del shock cardiogénico. En tercer lugar, es necesario que aceptemos tratamientos concomitantes más rígidos, para que de esa forma se puedan objetivar mejor los efectos positivos o negativos de la intervención terapéutica que se está evaluando. Y por último, el diseño de los estudios debería permitir flexibilizar las dosis (de carga o de mantenimiento) de levosimendán para, de esa forma, estar más próximos a la realidad asistencial diaria de los fármacos cardiovasculares.

En esta línea, Álvarez et al¹³ presentan una modesta pero novedosa y elegante aportación al desarrollo clínico de levosimendán, en una indicación específica como es el síndrome de bajo gasto cardiaco tras la circulación extracorpórea (CEC). Es éste un síndrome plurietiológico (daño miocárdico en relación con la protección cardiopléjica, isquemia y reperfusión) que puede afectar al 10% de los pacientes que reciben CEC y que tiene una mortalidad que puede alcanzar hasta el 17%¹⁹. El estudio publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA es prospectivo, aleatorizado y de pacientes consecutivos, y compara la evolución hemodinámica bajo tratamiento con levosimendán o dobutamina en 41 pacientes con síndrome de bajo gasto tras CEC. El perfil clínico y hemodinámico (basal y evolutivo) permite pensar que los pacientes incluidos estaban en el rango de menor gravedad dentro de este síndrome. Un 16% de pacientes asignados a levosimendán fue excluido por hipotensión, en muy probable relación con una innecesaria dosis de carga. En el grupo de dobutamina (inotrópico control), ésta se empleó en dosis baja (7,5 g/kg/min), y ello probablemente justifica que un 20% de los pacientes asignados a este grupo fuera excluido por la persistencia del síndrome de bajo gasto. De los resultados hemodinámicos obtenidos en los pacientes tratados puede concluirse que en el síndrome de bajo gasto tras CEC, el levosimendán presenta cierta ventaja sobre la dobutamina en la mejoría del índice cardiaco, y que ambos fármacos presentan un perfil de seguridad similar.

Conclusión

Como conclusión, y sobre la base de lo que actualmente conocemos, no es posible recomendar el empleo de levosimendán a todo paciente con un síndrome clínico de ICA. Sin embargo, en aquellos pacientes en los que se considere la necesidad de tratamiento inotrópico, sobre todo si no hay hipotensión ni depleción relativa del volumen intravascular, levosimendán sigue siendo una excelente opción terapéutica.

A pesar de que levosimendán es un fármaco que goza de amplia evidencia científica, sería deseable que se pudiera completar su desarrollo clínico con nuevos estudios clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:389-429.
2. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure—a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:515-29.
3. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:1541-7.
4. Crespo Leiro M, Paniagua Martín M. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria o avanzada. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57:869-83.
5. Tamargo J, López-Sendón J. Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:447-64.
6. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Study Investigators. Circulation.* 2000;102:2222-7.
7. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, Vakharia KT, Jordan MV, Gerber IL, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress, and myocardial oxygen uptake. *Circulation.* 2005;111:1504-9.
8. 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.
9. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation.* 2003;107:81-6.
10. 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.
11. Coletta AP, Cleland JGF, Freemantle N, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Heart Failure meeting: SHAPE, BRING-UP 2 VAS, COLA II, FOSIDIAL, BETACAR, CASINO and meta-analysis of cardiac resynchronisation therapy. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:673-6.
12. Siirilä-Waris K, Suojaranta-Ylinen R, Harjola V-P. Levosimendan in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19: 345-9.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Silva Cardoso J, Ferreira J, Prazeres de Sá E, Martins de Campos J, Fonseca C, Lousada N, et al. O levosimendan na prática quotidiana de cuidados intensivos. Fundamentação, métodos e organização do Estudo Portland. *Rev Port Cardiologia.* 2004;23:1431-43.
17. 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.
18. 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.
19. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:38-51.