

Archivos de Cardiología de México

Volumen 75
Volume

Suplemento 3
Supplement

Julio-Septiembre 2005
July-September

Artículo:

Uso de levosimendan en enfermos con falla cardíaca aguda

Derechos reservados, Copyright © 2005
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)

Uso de levosimendan en enfermos con falla cardíaca aguda

Roberto de Jesús García Graullera,* Miguel Ángel Sánchez Mécatl,** Paul Cerda García,** Mario Torreblanca Marín,** Janet Silvia Aguirre Sánchez,*** Jesús Martínez Sánchez****

Resumen

Objetivo: Valorar el uso de levosimendan en el contexto de la falla cardíaca aguda. **Material y métodos:** Se incluyeron 25 pacientes que ingresaron o desarrollaron insuficiencia cardíaca aguda, con respuesta parcial al manejo habitual definida como la presencia de bajo gasto cardíaco a pesar de tratamiento inotrópico. Se inició levosimendan administrando una dosis de carga y se continuó con una infusión durante 24 horas, monitorizándose a los pacientes con un catéter de flotación pulmonar y registrándose los parámetros hemodinámicos, así como las variables clínicas de frecuencia cardíaca (FC) y presión arterial media (PAM). **Resultados:** Observamos mejoría clínica en todos los pacientes. Hemodinámicamente se documentó disminución de la presión capilar pulmonar (PCP) de 18 cmH₂O (11-30 cmH₂O) a 14 cmH₂O (8-15 cmH₂O) ($p = 0.3$) para las 12 horas de haberse iniciado la infusión y al final de 13 cmH₂O (8-12 cmH₂O) ($p = 0.2$). Igualmente se observó mejoría en cuanto al índice cardíaco (IC) 2.1 L/min/m² (1.8-3.5 L/min/m²), a 2.86 L/min/m² (2-4.3 L/min/m²) ($p = 0.03$) a las 12 h de la infusión y manteniéndose de 3.08 L/min/m² (2.4-3.9 L/min/m²) al término de la infusión ($p = 0.02$). Sólo 6 pacientes mostraron como complicación taquicardia con FC mayor de 120 x min, que fue transitoria y que no requirió manejo adicional. En ningún caso requirió iniciar infusión de algún vasopresor. La mortalidad hasta el momento es de 8 pacientes. **Conclusión:** El uso de levosimendan en pacientes con falla cardíaca aguda mejora las variables hemodinámicas y clínicas con pocos efectos adversos en esta población de estudio.

Summary

LEVOSIMENDAN IN PATIENTS WITH ACUTE CARDIAC FAILURE

Objective: To assess levosimendan efficacy in acute cardiac failure. **Methods:** We included 25 patients with acute cardiac failure and partial conventional therapy response defined as persistence of low cardiac output with inotropic support. We started levosimendan at loading dose and continuous infusion for 24 hours, recording hemodynamic data, as well as clinical variables. **Results:** All patients showed clinical and hemodynamic improvement. Pulmonary wedge capillary pressure (PWCP) decreased from 18 cmH₂O (11-30 cmH₂O) to 14 cmH₂O (8-15 cmH₂O) at 12 hours ($p = 0.3$) and to 13 cmH₂O (8-12 cmH₂O) at the end of the infusion period ($p = 0.2$). Cardiac index increased from 2.1 L/min/m² (1.8-3.5 L/min/m²) to 2.86 L/min/m² (2-4.3 L/min/m²) at 12 hours ($p = 0.03$) and to 3.08 L/min/m² at the end of the infusion period ($p = 0.02$). Tachycardia higher than 120 bpm was present in six patients. No major hypotensive events were present. Mortality to the present is of eight patients. **Conclusion:** Levosimendan infusion improved hemodynamics and clinical variables in acute cardiac failure with few side effects in this small series of patients. (Arch Cardiol Mex 2005; 75: S3, 55-60)

Palabras clave: Levosimendan. Falla cardíaca aguda. Parámetros hemodinámicos.

Key words: Levosimendan. Acute heart failure. Hemodynamics parameters.

* Médico adscrito.

** Médico residente.

*** Subjefe del Departamento.

**** Jefe del Departamento.

Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro". ABC Medical Center. México, D.F.

Correspondencia:

Sur 136, No. 116 Col. Las Américas. Deleg. Álvaro Obregón 01120, México, D.F. Tel. 52-30-82-88.

Introducción

La insuficiencia cardíaca es entendida actualmente como un espectro de alteraciones mecánicas, neuroendocrinas y humorales complejas pero que interactúan al mismo tiempo; y aunque nuestro conocimiento sobre este complejo síndrome es mayor, continúa siendo insuficiente. A pesar de no existir una definición universal de falla cardíaca aguda descompensada ésta puede ser el resultado del empeoramiento de una falla cardíaca crónica o insuficiencia cardíaca de reciente inicio ambas precipitadas por un evento agudo.² En Estados Unidos de América se tiene registrado que al menos el 5% de las camas utilizadas en hospitalización son ocupadas por pacientes con insuficiencia cardíaca, sin especificar la ocupación de esta patología en las unidades de terapia intensiva.¹ El manejo médico de la falla cardíaca varía de acuerdo a su causa y forma de presentación.¹ Aunque para analizar las determinantes del gasto cardíaco en forma académica se ha dividido su manejo en optimizar la precarga, con la utilización de diuréticos y vasodilatadores venosos; disminuir la postcarga, con el uso de vasodilatadores arteriales; y mejorar la contractilidad a través del uso de inotrópicos, tales como digital, dopamina, dobutamina, milrinona. Este armamento terapéutico, sin embargo, sigue siendo limitado e incluso se ha sugerido que puede ser deletéreo para la evolución del paciente.³ Esto ha llevado a la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas y como resultado ha surgido un inotrópico sensibilizador de canales de calcio, el levosimendan, el cual ha sido utilizado con éxito en episodios de agudización de pacientes con falla cardíaca crónica. Múltiples estudios han demostrado que el levosimendan mejora la hemodinamia y ofrece beneficios clínicos en pacientes con falla cardíaca grave.⁴ Pero su uso en eventos agudos no ha sido aún bien valorado, por lo que llevamos a cabo el presente estudio con el fin de observar en los pacientes con falla cardíaca aguda grave la respuesta al uso de este medicamento en infusión durante 24 horas, teniendo como meta inicial la mejoría en cuanto a variables hemodinámicas como índice cardíaco (IC), presión capilar pulmonar (PCP) y, como punto secundario, observar la presencia de efectos colaterales.

Material y métodos

Se realizó el presente estudio en el Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro" del

Centro Médico ABC de marzo a noviembre de 2003, en pacientes que ingresaron con cuadro de insuficiencia cardíaca aguda grave o la desarrollaron después, sin antecedente de evento de descompensación previo.

Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de falla cardíaca refractaria a tratamiento convencional (diurético, vasodilatadores, inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA), etc.) incluyendo alguna clase de inotrópico, y que persistieran con manifestaciones de bajo gasto a pesar de tratamiento.

Se excluyeron a aquellos pacientes que presentarían falla hepática aguda o crónica, obstrucción mecánica al flujo de salida del ventrículo izquierdo (VI), obstrucción mecánica al llenado cardíaco, hipotensión grave (que no respondiera adecuadamente al manejo con líquidos y/o vasopresores), o que tuviera presencia de arritmias no controladas farmacológicamente.

Se inició el protocolo administrando una dosis de carga de levosimendan de 12 µ/kg de peso a pasar en 10 minutos y se continuó con una infusión a dosis de 0.1 µ/kg/min durante 24 horas, se monitorizaron a los pacientes con un catéter de flotación pulmonar y se registraron los parámetros hemodinámicos antes de la dosis de carga, a los 30 minutos de la dosis y se continuó a 1 hora, 2, 4, 6, 12 y 24 horas de iniciada la infusión, cuando no fue posible el monitoreo invasivo, se registró frecuencia cardíaca FC y presión arterial media PAM.

Estadística

Los resultados se mostraron como medianas y rangos. El análisis estadístico se realizó por comparación de diferencias de medias con ANOVA y prueba exacta de Fisher.

Resultados

Se incluyeron 25 pacientes, 17 hombres y 8 mujeres, con edad promedio de 73.4 ± 3.5 años, con los siguientes antecedentes de importancia (Tabla I). Todos con un episodio de insuficiencia cardíaca, el estadio clínico y el motivo de esta agudización se observa en la Tabla II. En todos los casos previo a la infusión de levosimendan se había utilizado algún tipo de inotrópico solo o en combinación, incluso balón de contrapulsación. Dieciséis casos requirieron el uso de vasopresores desde antes de iniciar la infusión de levosimendan (Tabla III).

Se observó mejoría clínica en todos los pacientes. Hemodinámicamente se documentó mejoría en todos los parámetros, la presión capilar pulmonar (PCP) disminuyó de una mediana para las cifras basales de 18 cmH₂O (11-30 cmH₂O) a una mediana de 14 cmH₂O (8-15 cmH₂O) para las 12 horas de haberse iniciado la infusión de levosimendan $p = 0.3$ y al final de la misma se mantuvo con una mediana de 13 cmH₂O (8-12 cmH₂O) $p = 0.2$. Igualmente se observó mejoría en cuanto al índice cardíaco (IC) comparando la mediana basal 2.1 L/min/m² (1.8-2.5 L/min/m²), con la mediana 2.8 L/min/m² (2-4.3 L/min/m²) a las 12 h de la infusión $p = 0.03$ y manteniéndose una mediana de 3.08 L/min/m² (2.4-3.9 L/min/m²) al término de la infusión $p = 0.02$. Las varia-

bles clínicas evaluadas no se afectaron en forma importante, la mediana de la frecuencia cardíaca (FC) se mantuvo en 100 latidos por minuto (61-143 latidos por minuto) durante todo el protocolo; en cuanto a la presión arterial media (PAM) con una mediana basal de 75 mm Hg (59-92 mm Hg) presentó una disminución estadísticamente significativa en la primera hora 70.5 mm Hg (60-81 mm Hg) $p = 0.09$ sin presentarse diferencia al final del período de infusión 74 mm Hg (63-85 mm Hg) $p = \text{ns}$ (Fig. 1).

Al utilizar levosimendan en todos los casos que aún utilizaban otro tipo de inotrópico, éste fue disminuido e incluso en 2 casos se retiró sin requerir posteriormente ser utilizado nuevamente. Sólo 6 pacientes mostraron como complicación taquicardia con FC mayor de 120, que fue transitoria y que no requirió manejo adicional.

En ningún caso, requirió iniciar infusión de un vasopresor para mantener una adecuada presión arterial media, ni en quienes ya requerían del vasopresor fue necesario incrementar la dosis.

La mortalidad hasta el momento es de 8 pacientes, 5 enfermos presentaron muerte hospitalaria, el primero de ellos por fibrilación ventricular una semana después de haber terminado la infusión del medicamento aun estando en la unidad de cuidados intermedios, 4 enfermos fallecieron por choque cardiogénico refractario a manejo y, los 3 restantes fueron extrahospitalarios, 2 de ellos por síndrome coronario agudo 2 y 6 semanas respectivamente de haber sido egresados del hospital y el tercero por fibrilación ventricular en su domicilio.

Tabla I. Antecedentes.

Hombres	68% (17)
Mujeres	32% (8)
Edad	73.4 $\pm$ 3.5
Antecedentes	
Cardiopatía isquémica	85% (16)
HAS	60% (15)
DM2	30% (8)
ACFA	10% (3)

+HAS hipertensión arterial, Dm2 diabetes mellitus tipo 2, ACFA fibrilación auricular.

Tabla II. Estadio clínico y motivo de la agudización previo a la infusión.

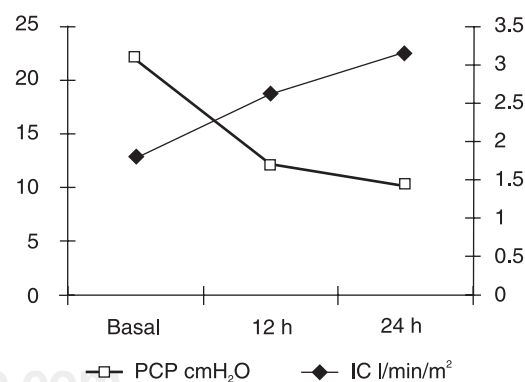
Estadio clínico III/IV al ingreso	100%
Motivo de la agudización	
Cardiopatía isquémica	80% (20)
CRVC	15% (4)
Arritmias (ACFA)	5% (1)
FEVI % (ECOTT)	23-42%

+ CRVC cirugía de revascularización coronaria; ACFA fibrilación auricular, FEVI% (ECOTT) fracción de expulsión por ecografía transtorácica.

Tabla III. Tratamiento previo a infusión.

Tratamiento previo a infusión	% / (n)
Dobutamina (8-20 μ g/kg/min)	100% (25)
Milrinona (0.35-0.75 μ g/kg/min)	15% (4)
Norepinefrina (3-10 μ g/min)	35% (9)
IECA	85% (21)
Diurético	100% (25)
Digoxina	65% (16)
Balón de contrapulsación	16% (4)

+ IECA inhibidor de enzima convertidora de angiotensina.



Hemodinamia

Fig. 1. Muestra el incremento significativo del índice cardíaco de forma progresiva con disminución de la presión capilar pulmonar desde las primeras horas manteniéndose así hasta el final de las 24 h de infusión.

Discusión

La terapia avanzada para la insuficiencia cardíaca aguda se basaba en gran parte en la infusión de los agentes inotrópicos positivos, tales como los beta agonistas, digital o inhibidores de la fosfodiesterasa III, que actúan primariamente a través del mecanismo ascendente; es decir, la mayoría de éstos alteran el tránsito de calcio intracelular.³ Sin embargo, cualquiera de estas familias actúa por medio del incremento del consumo de energía celular y por otro lado con incremento del calcio intracelular subsecuentemente aumentando la posibilidad de arritmias.² Además de que en algunas líneas de evidencia tanto en estudios en humanos como en animales apoyan que los inotrópicos positivos mejoran la contractilidad a corto plazo a expensas de acelerar la enfermedad subyacente, particularmente en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica.⁴

Aunque considerado dentro de la familia de vasodilatadores, el levosimendan forma parte de los llamados sensibilizadores de calcio y éstos al igual que el mecanismo de regulación dependiente de la distensión (mecanismo de Frank-Starling) se asocian con una relativamente pequeña alteración o ninguna en el tránsito de calcio; es decir actúan a través de un mecanismo central o de regulación descendente.⁵ El mecanismo descendente incluye dos procesos: 1) la interacción del complejo troponina-tropomiosina con la actina y 2) el ciclo de puentes cruzados por sí mismo.⁵ Posee un doble mecanismo de acción, el primero es unirse en forma reversible al complejo de troponinas, específicamente a la fracción de troponina C haciéndola más sensible al calcio dependiendo de su concentración de este último, de esta forma incrementa los efectos del calcio sobre los miofilamentos durante la sístole mejorando la contracción a un bajo costo de energía. Al disminuir la concentración de calcio durante la diástole, disminuye también la sensibilización

de la troponina a éste.^{1,8} Su otro mecanismo de acción es extracardíaco, mediante la apertura de los canales de potasio del músculo liso con lo cual hiperpolariza la célula y en consecuencia causa vasodilatación arterial.^{5,6}

Para valorar su efecto hemodinámico en el presente estudio se realizó el monitoreo invasivo. Hay que remarcar que todos los pacientes contaban con tratamiento convencional antes del inicio de la infusión de levosimendan, y este incluía el uso de diurético, vasodilatadores y en algunos casos otro tipo de inotrópicos. Así observamos en nuestro estudio una mejoría del IC a las 12 h de iniciada la infusión de levosimendan hasta de un 40% sobre los parámetros basales y una disminución de la PCP del 45% a las 12 h de iniciada la infusión. Datos muy similares a los reportados por el Dr. Nieminen⁷ en su estudio que fue diseñado para definir la dosis terapéutica de levosimendan, encontrando una respuesta que osciló entre el 50% con la dosis más baja y el 86% con la dosis más alta en comparación con placebo 14% de respuesta y dobutamina 79% de respuesta, tomando como definición de mejoría un incremento en el volumen sistólico mayor del 15% o una disminución de la PCP mayor al 50%. Siendo en este mismo estudio en donde se determinó que la dosis de carga podría ser entre 6 y 24 $\mu\text{g/kg}$ a pasar en 10 minutos seguida de una infusión a velocidad entre 0.05 y 0.2 $\mu\text{g/kg/min}$. Otro estudio que confirma lo anterior es el llevado a cabo por el Dr. Slawsky⁸ en el que probó la mejoría hemodinámica y clínica de los pacientes con clase funcional III o IV de la NYHA al cabo de 6 horas de infusión. En este estudio se tomó como punto final de mejoría hemodinámica un incremento > 25% del volumen sistólico respecto al basal, y una disminución > 25% de la PCP; encontrando tal mejoría en el 80% de sus pacientes en comparación de 17% del grupo control; así mismo el beneficio hemodinámico fue paralelo al clínico evaluado por el alivio de la disnea. Además su comportamiento farmacocinético complejo, con un metabolito de larga duración⁹ que es activo al igual que la fórmula original, hace que persista su efecto hasta una semana después de haberse administrado.^{6,9} Otra ventaja potencial es no tener antagonismo al utilizar otros fármacos en algunos casos de falla cardíaca como serían los beta-bloqueadores, ya que no interfiere con ningún paso de la estimulación de los receptores beta de la membrana celular ni con la fosforilación del ADP; por el contrario, se po-

Tabla IV. Complicaciones.

Complicaciones	
Hipotensión severa	0%
Arritmias durante infusión	0%
Defunciones	
Hospitalarias	62% (5) +
Extrahospitalaria	37% (3) ++

+ Hospitalaria un enfermo fallece por FV 1 semana después de haber terminado con infusión de levosimendan y 4 por progresión a choque cardiogénico refractario. ++ Extrahospitalaria 2 por SICA y 1 por FV.

tencializa el efecto farmacológico de ambos,^{1,9} como se observó en el estudio LIDO,^{1,11} diseñado para evaluar el tratamiento con levosimendan vs dobutamina en pacientes con insuficiencia cardíaca severa descompensada, confirmando nuevamente la mejoría hemodinámica al disminuir la PCP en más del 25% e incrementar el volumen sistólico VS en más del 30% de los pacientes que recibieron levosimendan en comparación a los que recibieron dobutamina.

Por otro lado, los efectos adversos que se presentaron con este fármaco fueron menores, ya que a diferencia del resto de los inotrópicos los cuales incrementan el calcio intracelular y por lo tanto predisponen a la presencia de arritmias, el levosimendan no incrementa la cantidad de calcio citoplasmático ni incrementa el consumo miocárdico de oxígeno y por lo tanto no facilita la producción de arritmias.² Entre su efecto adverso más frecuente se encuentra la taquicardia sinusal, muy seguramente asociado, a su mecanismo vasodilatador arterial. En nuestro estudio sólo se presentó en 4 casos, en los cuales la frecuencia cardíaca fue mayor de 120 latidos por minuto pero no requirió la suspensión del tratamiento ni alteró el comportamiento hemodinámico de ellos. La hipotensión que es el segundo efecto adverso importante que puede presentarse con el uso de levosimendan no fue significativa y no fue mayor a la que se presenta con el resto de inotrópicos utilizados habitualmente. Nuevamente en el estudio LIDO^{1,11} al comparar los efectos adversos de levosimendan vs dobutamina, se observó una incidencia de arritmias cardíacas del 3.9% para el primero y 13% para el último. Además que al analizar la mortalidad a 30 días fue del 8% para levosimendan y 17% para el grupo de dobutamina, manteniendo esta

tendencia en el análisis a los 180 días después del tratamiento. Otra publicación que apoya la seguridad y baja incidencia de complicaciones graves es el estudio RUSSLAN¹⁰ que evaluó el uso de levosimendan en pacientes con falla cardíaca posterior a un infarto agudo del miocardio, y en el cual además de su mejoría hemodinámica se demostró no tener mayor incidencia de hipotensión o isquemia en comparación a placebo, así como, tampoco empeorar la sintomatología o falla cardíaca en estos pacientes. Pero, el punto más destacado fue la reducción en la mortalidad a los 7 y 14 días postinfarto, misma que se extendió hasta 6 meses después del estudio con una reducción neta del 8.8% (22.6% para el grupo de levosimendan vs 31.4% para el grupo placebo).^{10,13}

Para nuestro estudio la mortalidad global es del 32%, de ésta el sesenta y dos por ciento dentro de los primeros 7 días debido a progresión del choque cardiogénico y fibrilación ventricular, y el restante 37.5% dentro del octavo al treintavo día. En ningún caso se asoció la mortalidad al uso inmediato del fármaco y más bien se relacionaron a complicaciones propias de la enfermedad.

Por último Lilleberg¹² demostró que a pesar de incrementar gasto cardíaco, levosimendan no incrementa el consumo de oxígeno miocárdico o cambios en la utilización de sustratos energéticos por parte del miocardio en pacientes sometidos a cirugía de revascularización.

Conclusión

La asociación de levosimendan al manejo de los enfermos con falla cardíaca aguda, no indujo hipotensión severa, no favoreció la presencia de arritmias ofreciendo mejoría clínica y hemodinámica al menos en esta pequeña serie de casos.

Referencias

1. FOLLATH JG, CLELAND F, JUST JG, PAPP Y, SCHOLZ H, PEUHKURINEN K, ET AL: *Efficacy and 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.
2. GREENBERG B, BORCHI C, PERRONE S: *Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: role for the calcium sensitizer levosimendan?* Eur J Heart Failure 2003; 5(1): 13-21.
3. THACKRAY S, EASTAUGH J, FREEMANTLE N, CLELAND JGF: *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 Failure 2002; 4(4): 515-529.
4. FELKER M, O'CONNOR M: *Inotropic therapy for Heart failure: An evidence-based approach*. Am Heart J 2001; 142: 393-401.
5. MASAO E: *Regulation of myocardial contractility by a downstream mechanism*. Circ Res 1998; 83: 230-232.
6. CLELAND JGF, MCGOWAN J: *Levosimendan: a new era for inodilator therapy for heart failure*. Curr Opin Cardiology 2002; 17: 257-265.
7. NIEMINEN MS, AKKILA J, HASENFUSS G: *Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous in-*

- fusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1903-12.
8. SLAWSKY MT, COLUCCI WS, GOTLIEB SS, GREENBERG BH, HAEUSSLEIN E, HARE J, ET AL: *Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Circulation* 2000; 102: 2222-2227.
 9. KIVIKKO M, LEHTONEN L, COLUCCI WS: *Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. Circulation* 2003; 107: 81-89.
 10. MOISEYEV VS, PODER P, ANDREJEVS N, RHUDA MY, GOLICOV AP, LAZEBNIK LB, ET AL: *RUSSIAN investigators: Randomize study on safety and effectiveness of levosimendan in patients with left ventricular failure after an acute myocardial infarction. Eur Heart J* 2002; 23(18): 1422-1432.
 11. CLELAND JG, TAKALA A, APAJASALO M, ZETHRAERUS N, KOBELT G: *Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial. Eur J Heart Failure* 2003; 5(1): 101-108.
 12. LILLEBERG J, NIEMINEN S, AKKILA J, KUITUNEN A, LEHTONEN L, VERKKALA K, ET AL: *Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on hemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. Eur J Heart Failure* 1998; 19(4): 660-668.
 13. GREENBERG B, BORCHI C, PERRONE S: *Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: role for the calcium sensitizer levosimendan? Eur J Heart Failure* 2003; 5(1): 13-21.

