

El uso de inotrópicos debe ser una práctica cuidadosa seleccionando el paciente y el contexto adecuado. El Levosimendán es un fármaco ampliamente usado por muchos especialistas en Cardiología, Medicina interna, Cuidados intensivos, Anestesia, Cirugía cardiovascular y urgencias entre otros, sin embargo al igual que con todos los fármacos disponibles debe usarse con el adecuado racional, y usando la mejor evidencia científica disponible para indicarlo correctamente. A continuación presentamos esta nueva Puesta al día en la que se resume un reciente artículo del Critical Care que pone la opinión de expertos internacionales que han recogido la evidencia más actual.

*Esta sección ha crecido de forma importante en participación y esperamos continúe en aumento.
"La actualización en Cardiología es un trabajo y una responsabilidad de todos".*

PUESTA AL DÍA EN CARDIOLOGÍA- 02 de Enero de 2020- Boletín 135

Levosimendán su uso a la luz de la evidencia según los resultados de los recientes estudios controlados y aleatorizados: un artículo de opinión de expertos

Levosimendan in the light of the results of the recent randomized controlled trials: an expert opinion paper

Autores de la puesta:

Dr. Osmar Alberto Pérez S. MD. Especialista en Medicina Interna y Cardiología- Cardiólogo Clínico de la Fundación Clínica Shaio-- Bogotá, Colombia, Máster en proceso en Insuficiencia cardíaca Universidad Rey Juan Carlos, Madrid -España, IMAS y Sociedad Española de Cardiología (SEC). Miembro de Número de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular e-mail: osmar.perez@shaio.org

Levosimendán es un fármaco creado en 1991 en Finlandia y su prescripción inicia a nivel mundial en 2001. Este fármaco combina los efectos inotrópicos y vasodilatadores (inodilatador) y un efecto protector miocárdico casi único (entre los inotrópicos).

Mecanismo de acción:

1. El efecto inotrópico = mayor afinidad de la troponina C por el calcio cuando el fármaco está presente prolonga la duración de los puentes cruzados de actina / miosina
2. Mayor contractilidad que no está asociada con un aumento en la concentración de calcio intracitoplasmático
3. No genera un aumento directo significativo en el consumo de oxígeno del miocardio. (La mayor parte del gasto de energía del miocardio está relacionado con la absorción de calcio en el retículo sarcoplásmico)
4. Levosimendán y su metabolito inhiben la fosfodiesterasa III una acción que puede participar en el efecto inotrópico positivo a través de la vía c-AMP, pero que a su vez puede aumentar el consumo de oxígeno por el miocardio.
5. Potente vasodilatador a través de la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP en los músculos lisos vasculares

Se ha planteado a través de los años que podría ser mejor que dobutamina u otras catecolaminas que son proarritmicas y que como la mayoría de inotrópicos conllevan a aumento de la mortalidad y deben usarse por periodos cortos de tiempo.

El estudio SURVIVE (2007) es un gran ensayo controlado aleatorizado (ECA) multicéntrico internacional, que comparó levosimendán con dobutamina en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada que no pudo mostrar una diferencia entre los dos fármacos en cuanto a mortalidad a 180 días de seguimiento.

De allí en adelante se han publicado múltiples estudios con resultados no muy alentadores si bien es cierto que un metaanálisis parecía sugerir que pacientes que son llevados a cirugía cardíaca con FEVI reducida mejoraban la mortalidad. **Sin embargo en 2017 se publican 3 grandes estudios aleatorizados: LEVO-CTS, LICORN, y CHEETAH**

Los dos primeros fallaron en demostrar que levosimendán sirve como tratamiento profiláctico (administración en el momento de la inducción de la anestesia: preacondicionamiento farmacológico) para el desarrollo del síndrome de bajo gasto cardíaco posoperatorio, en pacientes con FEVI reducida sometidos a cirugía cardíaca con bomba y en el caso del estudio CHEETAH falló en demostrar su efectividad para reducir la mortalidad en el día 30 en pacientes que desarrollan bajo gasto postoperatorio (post cirugía cardíaca) independientemente de la FEVI del paciente.

Por tanto después de estos 3 estudios quedo mucha incertidumbre sobre quienes podrían realmente beneficiarse del uso de este fármaco y mas teniendo en cuenta que en países como USA no se usa porque la FDA no lo aprobó tras conocerse el resultado del SURVIVE.

De aquí en adelante se describirán las indicaciones no rutinarias del uso de este fármaco basados en la recomendación de expertos internacionales, tras la mas reciente evidencia científica disponible.

Levosimendán para pacientes con insuficiencia cardíaca que reciben betabloqueadores (BB)

En este punto los cardiólogos, internistas y muchos intensivistas tenemos mucha experiencia con este fármaco y en general en Colombia se tiene la experiencia con el uso de este fármaco (y se tiene el aval).

Los contextos clínicos relevantes son los siguientes:

1. Pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) que reciben BB profilácticamente y que posteriormente desarrollan shock cardiogénico y requieren apoyo inotrópico
2. Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que están bajo terapia crónica de BB y tienen una descompensación aguda
3. Pacientes con intoxicación accidental / intencional con BB.

Cuando el número y / o la función de los receptores beta-adrenérgicos disminuyen, el levosimendán aparece como un fármaco de elección porque sus mecanismos de acción son independientes de este receptor.

Hay varios estudios experimentales y clínicos que soportan su uso en este contexto, pero la evidencia mas importante es quizás la recogida en los estudios LIDO y SURVIVE en los subgrupos de pacientes que venían recibiendo betabloqueadores si hubo beneficio con Levosimendán.

Bajo todo la anterior las guías dan una recomendación clase IIb, nivel de evidencia C para este contexto.

Infusiones repetidas de levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada

Para este contexto los cardiólogos y sobre todo en clínicas donde se maneje pacientes con Insuficiencia cardíaca avanzada cuentan con bastante experiencia.

Hay un grupo de pacientes que tienen IC avanzada y que por el grado de disfunción ventricular y su evolución clínica (Estadio D) no toleran el destete de inotrópicos, son generalmente pacientes en lista de espera de trasplante de corazón o en espera de una asistencia ventricular mecánica.

las infusiones repetidas de levosimendán pueden ofrecer la ventaja de un efecto inotrópico prolongado con la posibilidad de mejorar la sintomatología clínica y permitir el alta hospitalaria. Existen datos muy limitados sobre la efectividad de las infusiones repetitivas de levosimendán.

- Actualmente se cuenta con la evidencia aportada por:

El estudio LevoRep fue el primer ECA multicéntrico que evaluó el **efecto de 4 inyecciones de levosimendán** (0.2 µg/ kg/ min) durante intervalos de 2 semanas, no logro mejoría en la prueba de caminata de 6 minutos (resultado primario), y la razón de riesgo para la supervivencia libre de eventos fue de 0.50 (IC 95% 0.25–1.05) a favor del grupo que recibió levosimendán versus placebo (p = 0.069).

El estudio LION-HEART, otro ECA multicéntrico que involucró a 69 pacientes con IC avanzada crónica, comparó el efecto de las infusiones de levosimendán de 6 h (0.2 µg/ kg /min) repetidas cada 2 semanas **durante 12 semanas** contra infusiones de placebo. Los autores observaron que las infusiones de levosimendán redujeron significativamente el NT-proBNP, pero también la tasa de reingreso por IC aguda a los 12 meses (20% versus 65%, P <0.001) y atenuaron la disminución de la calidad de vida (20% versus 63%, P = 0,022).

Es importante mencionar que aunque las tasas de mortalidad y de reingreso disminuyeron con levosimendán, se mantuvieron mucho más altas en comparación con las observadas cuando se podían realizar trasplantes de corazón o implantar dispositivos de asistencia circulatoria mecánica. **Por lo tanto, la estrategia de las infusiones repetidas no puede considerarse como una alternativa a ellas, solo son una alternativa para mejorar los síntomas** para esos pacientes en lista de trasplante o en aquellos que no son elegibles para enfoques más invasivos y que por tanto quedan en manejo paliativo.

En general esta forma de uso de Levosimendán debe usarse por cortos períodos de tiempo, y el real impacto lo tienen las terapias de destino, e intentar al máximo la titulación de la terapia oral, (que es la que realmente condiciona el pronóstico en ICFer) . **Por tanto se debe seleccionar adecuadamente al paciente (FEVI menor al 30% y demás criterios de IC avanzada).**

Actualmente se está llevando a cabo el estudio LevoDOR, que intentara confirmar la utilidad de las infusiones repetidas de levosimendán en esta población de pacientes.

Levosimendán en shock cardiogénico debido a insuficiencia ventricular izquierda

En este contexto las mas usadas son las catecolaminas como la dobutamina, sin embargo el levosimendán aumenta el consumo de oxígeno miocárdico en una menor proporción, no altera la función diastólica y tiene menos efectos pro-arritmicos directos. Por su efecto vasodilatador si se llega a usar Levosimendán en este contexto podría producir hipotensión y podría resultar en un aumento de los requerimientos de vasopresores; Por otro lado también se ha descrito un aumento en el índice cardíaco y la potencia cardíaca, una disminución en la presión ventricular izquierda y un aumento en la SVO2.

Actualmente, el levosimendán se recomienda como terapia de "rescate" en el shock cardiogénico después de evidenciar persistencia de shock con dobutamina y antes de instaurar ECMO.

Actualmente no existe un estudio de alta calidad sobre el uso de levosimendán en el shock cardiogénico. En curso el LevoHeartShock trial.

Levosimendán en pacientes con Síndrome de Takotsubo

El síndrome de Takotsubo (también conocido como balonización apical del ventrículo izquierdo, síndrome del corazón roto, o Cardiomiopatía por estrés) es una forma de aturdimiento miocárdico agudo en el que las catecolaminas parecen tener un papel central en la fisiopatología, y hay ausencia de enfermedad coronaria oclusiva que explique la disfunción temporal del VI. Algunos de estos pacientes presentan deterioro hemodinámico, falla cardíaca e incluso shock cardiogénico.

Hasta la fecha, no se han realizado ensayos aleatorios para definir el manejo óptimo de pacientes con sospecha de síndrome de Takotsubo.

Levosimendan ha sido defendido como el soporte inotrópico de primera elección cuando no hay dispositivos mecánicos de asistencia circulatoria disponibles. Este enfoque se apoya principalmente en reportes de casos y por justificación fisiopatológica. De hecho el uso de inotrópicos adrenérgicos o inhibidores de la fosfodiesterasa debe considerarse como contraindicado en esta situación, ya que una mayor activación de los receptores de catecolaminas o sus vías moleculares posteriores podrían empeorar el estado clínico y el pronóstico de los pacientes con síndrome de Takotsubo y shock cardiogénico.

Levosimendán en pacientes con hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular derecha

En este contexto existe evidencia experimental que evidencia la capacidad de levosimendán para revertir, en parte, la vasoconstricción pulmonar y que podría mejorar la función ventricular derecha en varios modelos animales de hipertensión pulmonar. Sin embargo, los datos de los pacientes aún son muy escasos y heterogéneos, e involucran a pacientes con varios tipos de hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha, y en algunos artículos con resultados contradictorios. Podría haber indicación en Hipertensión pulmonar del grupo 2.

El beneficio observado podría deberse al efecto del fármaco sobre la vasculatura pulmonar, también por la mejoría en la contractilidad del VD o también podría ser secundaria a la mejoría en la función del VI que resulta en una menor congestión pulmonar.

Finalmente se debe ser cuidadoso porque podría producir disminución de la presión arterial sistémica y la consiguiente reducción de la presión de perfusión coronaria y esto a su vez precipitar aún mas la insuficiencia ventricular derecha y provocar shock cardiogénico.

Levosimendán para facilitar el destete de la oxigenación de la membrana extracorpórea venoarterial (ECMO)

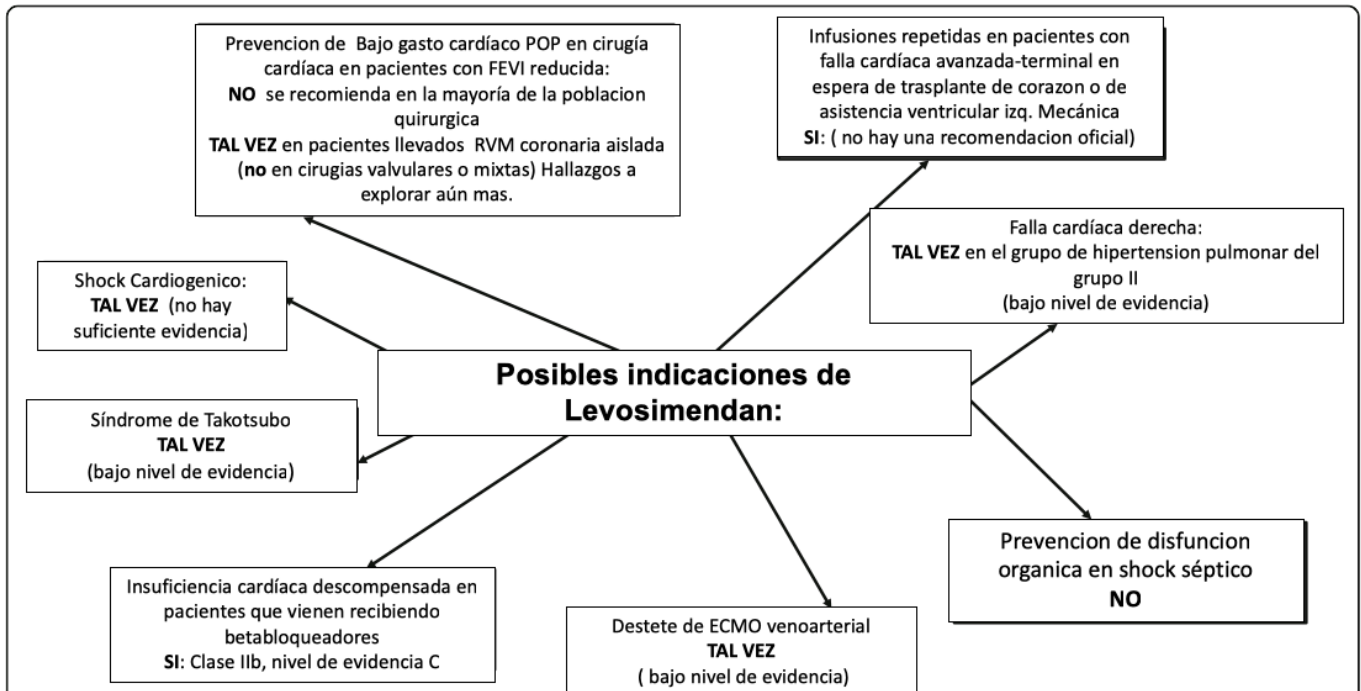
Durante el soporte con ECMO se puede aumentar la poscarga y desencadenar varios mecanismos que afecten el VI y lleven a edema pulmonar. Para evitar esta complicación se ha promovido el uso de inotrópicos que mantengan la contractilidad del VI, siendo de primera línea la dobutamina. Levosimendán por sus efectos fisiológicos descrito pareciera ser una opción atractiva en este contexto, sin embargo solo se cuenta con estudios retrospectivos. Se conoce que iniciara un estudio clínico para facilitar el destete de ECMO.

Levosimendán en pacientes con shock séptico

Para este contexto conocemos el resultado Un gran ensayo controlado aleatorio multicéntrico (publicado en el NEJM 2019 por Gordon et al) que evaluó el efecto de levosimendán en la disfunción orgánica en pacientes adultos con shock séptico con seguimiento a 28 días pero no pudo mostrar una reducción en la disfunción orgánica o la mortalidad cuando se agregó a la atención estándar, además hubo mayor dificultad para destetar del soporte ventilatorio y mas taquicardias supraventriculares. En general en sepsis hay poca evidencia y en algunos análisis de subgrupos también podrían beneficiarse aquellos que reciben betabloqueadores crónicamente.

Levosimendán profiláctico en pacientes de cirugía cardíaca con FEVI reducida

Con toda la evidencia disponible y descrita anteriormente, en general no hay evidencia para recomendarlo como medida de prevención de síndrome de bajo gasto posoperatorio, y tampoco es una medida que reduzca la mortalidad en los pacientes que son llevados a cirugía cardíaca. Hay un metaanálisis reciente (Van Diepen et al, 2019 en The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery) en el que se describe que podría haber un mayor beneficio en la población que solamente va a ser llevada a revascularización coronaria, **pero no tiene evidencia en cirugía valvular** o mixta.



. Potenciales indicaciones de Levosimendán. Traducido y adaptado de: la figura 1 del Crit Care. 2019 Nov 29;23(1):385.

Referencia:

Crit Care. 2019 Nov 29;23(1):385. doi: 10.1186/s13054-019-2674-4.

Levosimendan in the light of the results of the recent randomized controlled trials: an expert opinion paper.

Cholley B, Levy B, Fellahi JL, Longrois D, Amour J, Ouattara A, Mebazaa A.

EDITOR:

- Osmar Alberto Pérez Serrano. MD.
- Especialista en Cardiología, y Medicina Interna, Universidad el Bosque, Fundación Clínica Shaio, Bogotá
- Médico y cirujano de la Universidad el Bosque, Bogotá
- Miembro de Número de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
- Miembro del Capítulo de Falla Cardíaca, Trasplante Cardíaco e Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Colombiana de Cardiología
- ESC (European Society of Cardiology) Professional Member
- Miembro Asociado de la Sociedad Española de Cardiología (SEC).
- Master- Postgrado Universitario en proceso en Insuficiencia Cardíaca, Universidad Rey Juan Carlos , Madrid España, IMAS y Sociedad Española de Cardiología (SEC).
- Master Universitario en proceso Epidemiología y Salud Pública, Universidad Internacional de Valencia, España
- Cardiólogo clínico, Fundación Clínica Shaio
- Cardiólogo del Instituto de Investigación Clínica Endocare, Bogotá
- Miembro del grupo de Investigación clínica, Fundación Clínica Shaio
- Coordinador de la Sección: “Puesta al Día” de la SCC
- Profesor asociado de la Universidad El Bosque (Bogotá)
- Profesor asociado de la Universidad de La Sabana (Bogotá)