

Eficacia de la administración precoz de levosimendán en urgencias en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda: un ensayo clínico piloto aleatorizado

PERE LLORENS¹, ÒSCAR MIRÓ², FRANCISCO ROMÁN¹, PEDRO ZAPATER³, JOSÉ CARBAJOSA-DALMAU¹, LUCÍA LLANOS³

¹Servicio de Urgencias-UCE, Hospital General Universitario de Alicante, España. ²Área de Urgencias, Hospital Clínic. Grupo de investigación "Urgencias: procesos y patologías" IDIBAPS, Barcelona, España. ³Servicio de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante, España.

CORRESPONDENCIA:

Pere Llorens
Servicio de Urgencias-UCE
Hospital General de Alicante
C/ Pintor Baeza, 12
03010 Alicante, España
Email: llorens_ped@gva.es

FECHA DE RECEPCIÓN:

20-4-2012

FECHA DE ACEPTACIÓN:

20-5-2012

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. Cristina Fernández Pérez del Hospital Clínico San Carlos de Madrid y Profesora de la Facultad de Matemáticas de la Universidad Complutense de Madrid por su asesoramiento en el análisis estadístico.

Objetivo: Comparar la eficacia y la seguridad de la administración precoz de levosimendán junto con la terapia convencional en pacientes con síntomas graves de insuficiencia cardiaca aguda (ICA) atendidos en un servicio de urgencias (SU).

Método: Estudio piloto de intervención controlado con placebo, aleatorizado, triple ciego, unicéntrico, y que incluyó 45 pacientes con ICA avanzada atendidos en un SU. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir levosimendán o placebo añadido al tratamiento convencional. El objetivo primario fue la mejoría de la disnea basal las primeras 24 horas. También se registró la mejoría de la ortopnea, la ingurgitación yugular, el edema periférico, la diuresis acumulada, las modificaciones en la presión arterial sistólica y diastólica y en la frecuencia respiratoria y cardiaca. Se recogió los eventos adversos durante la administración del tratamiento. Se realizó un seguimiento de todos los pacientes a los 7 días, y en el primer y sexto mes tras el alta hospitalaria, y se registró la mortalidad y los reingresos hospitalarios por cualquier causa o su combinación.

Resultados: La disnea mejoró más rápido y en más pacientes con la administración de levosimendán ($p < 0,05$). Resultados similares se encontraron con la ortopnea ($p < 0,05$), sin diferencias significativas en el resto de las variables. Aparecieron efectos adversos en el 20% y en el 25% de los pacientes con levosimendán y placebo respectivamente ($p = NS$), pero en ningún caso motivó la retirada del paciente del estudio. No se observó diferencias respecto al reingreso, la mortalidad o la variable combinada.

Conclusiones: El tratamiento precoz con levosimendán no produce diferencias estadísticamente significativas respecto al reingreso o la mortalidad, aunque sí se asocia con un beneficio clínico significativo en términos de mejoría de la disnea y la ortopnea comparado con placebo. [Emergencias 2012;24:268-276]

Palabras clave: Levosimendán. Insuficiencia cardiaca aguda. Servicio de urgencias.

Introducción

El tratamiento farmacológico actual de la insuficiencia cardiaca aguda (ICA) se basa en el uso de diuréticos, vasodilatadores y agentes inotrópicos^{1,2}. Estos últimos han demostrado eficacia en la mejoría de la función miocárdica, y de algunas variables hemodinámicas y marcadores neurohormonales. Sin embargo, ciertas cuestiones relacionadas con un mayor riesgo de efectos adversos, como son las arritmias potencialmente mortales³, han limitado su uso en los diferentes escenarios clínicos. El levosimendán es un fármaco inotrópico

relativamente reciente, que actúa en la troponina C cardiaca. Sensibiliza la unión del Ca^{2+} , lo que prolonga la interacción entre la actina y la miosina, y por tanto mejora la contractilidad cardiaca. También produce una vasodilatación mediante la activación de los canales de potasio sensibles al adenosintrifosfato (ATP)⁴. Como resultado, el levosimendán aumenta el gasto cardiaco, el flujo coronario y renal, y la frecuencia cardiaca (FC) al reducir la precarga y la postcarga cardiaca. Además, también tiene un efecto antiarrítmico e incrementa la contractilidad cardiaca sin aumentar el riesgo de isquemia⁵⁻⁷, lo que podría aportar efectos adi-

cionales favorables en términos de mortalidad a largo plazo⁸⁻¹¹.

Por estas razones, desde el año 2005¹², la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) incluyó el levosimendán en el arsenal terapéutico para la insuficiencia cardiaca sintomática y, en las guías clínicas del 2008, el levosimendán fue considerado como el agente inotrópico de primera elección para el tratamiento de los síntomas en los pacientes con ICA con disfunción sistólica, signos de congestión o hipoperfusión y presión arterial sistólica (PAS) por encima de 100 mmHg, cuando los síntomas persisten tras el tratamiento con diuréticos y vasodilatadores (recomendación IIa, nivel de evidencia B)².

Sin embargo, la experiencia con levosimendán en los servicios de urgencias (SU) se limita a un caso clínico o a series de pocos casos sin evidencia actualmente disponible de estudios controlados¹³. Además, los beneficios potenciales de la administración precoz de levosimendán en pacientes seleccionados no han sido tampoco evaluados. Por lo tanto, nos planteamos la hipótesis que el tratamiento con levosimendán, iniciado al mismo tiempo que los diuréticos y los vasodilatadores, podría tener valor en la mejora de los síntomas y los signos de ICA y, consecuentemente, en el pronóstico a corto plazo. En el presente estudio, se analizó la eficacia y la seguridad del tratamiento precoz con levosimendán en los pacientes con ICA con enfermedad cardiaca avanzada (*New York Heart Association* –NYHA– clases III y IV) atendidos en un SU.

Método

Se trata de un estudio piloto de intervención aleatorizado, controlado con placebo, triple ciego, con inclusión consecutiva de pacientes en un centro único. Fue un estudio independiente, diseñado y promovido por los propios investigadores, sin financiación externa pública ni privada, y que se llevó a cabo únicamente con los recursos del Hospital General de Alicante. El protocolo se registró en *European Clinical Trial Database* (EudraCT 2007-002447-25). El protocolo fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General de Alicante y se realizó según los principios de la Declaración de Helsinki y las guías de Buena Práctica Clínica de la Unión Europea. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito previamente a la entrada en el estudio.

Este estudio se llevó a cabo en el SU del Hospital General de Alicante. Se trata de un hospital urbano, terciario y universitario, que proporciona atención a una población de referencia de

300.000 habitantes. El centro dispone de 816 camas generales, 19 camas en unidad de cuidados intensivos y atiende aproximadamente a 100.000 urgencias por año.

Los sujetos del estudio se incluyeron de forma consecutiva entre los pacientes ingresados desde el SU por un episodio de ICA. El diagnóstico se realizó según los criterios de Framingham¹⁴. Para considerar la participación de un paciente en el estudio, tenía que cumplir todos los criterios siguientes de inclusión: tener 18 o más años de edad, clase funcional III o IV según la NYHA, presentar ICA descompensada con síntomas y signos de congestión pulmonar y sistémica con necesidad de tratamiento intravenoso e ingreso hospitalario, y cifra de PAS mayor o igual a 90 mmHg a la llegada al SU. Se consideraron los siguientes criterios de exclusión: inclusión previa en este protocolo, antecedentes de fibrilación ventricular, taquicardia ventricular sostenida, episodios múltiples de taquicardia ventricular o *torsade de pointes*, o bien presencia de síndrome de distrés respiratorio del adulto, *shock* séptico, taponamiento cardiaco, miocardiopatía restrictiva o hipertrófica, estenosis valvular moderada-grave, insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave definida como un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/minuto, hipersensibilidad al levosimendán o a cualquiera de sus excipientes y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Se excluyeron también los pacientes con inestabilidad hemodinámica que requirieron soporte mecánico a la llegada.

Los pacientes se estratificaron en función de la PAS y fueron aleatorizados 1:1 según una lista de randomización para recibir levosimendán intravenoso (grupo de estudio) o solución de glucosa al 5% (grupo placebo). La asignación de cada paciente fue generada y mantenida de forma enmascarada por la unidad de farmacología clínica, y no estaba disponible a los *urgenciólogos* responsables del estudio. Se informó a todos los *urgenciólogos* del protocolo en 2 reuniones previas al inicio del estudio con el fin de asegurar la presencia de un médico conocedor del mismo, 24 horas al día los 7 días a la semana. El estudio se inició en junio del 2007. Los médicos que atendían a los pacientes en el SU realizaron el cribado de los sujetos potencialmente candidatos al estudio, y cuando detectaba uno elegible contactaban con el investigador principal (IP). Al mismo tiempo, si el IP comprobaba que se cumplían todos los criterios de selección, autorizaba el poder solicitar al paciente su inclusión en el estudio. Si el paciente finalmente otorgaba su consentimiento, el *urgenciólogo* contactaba con un farmacólogo de la unidad de

farmacología clínica con el fin de aleatorizar al paciente y proporcionar el fármaco asegurando el ciego. Con este fin, los sistemas de perfusión se protegieron con papel de aluminio para prevenir la identificación por parte de evaluador del color amarillo del levosimendán. El tiempo máximo permitido desde la llegada del paciente al SU hasta la aleatorización fue de 2 horas. En todos los casos, el paciente recibió el tratamiento convencional, que incluyó al menos, oxigenoterapia a una concentración entre el 28-40%, furosemida intravenosa (bolos de 20 mg/6 h) y vasodilatadores (perfusión continua de nitroglicerina a una dosis de inicio de 10-20 µg/min y ajuste progresivo para alcanzar una PAS entre 100 y 140 mmHg, con una dosis máxima permitida de 200 µg/min). El resto de tratamiento fue prescrito a criterio del médico que atendió al paciente según las recomendaciones de las guías clínicas de la SEC de 2005¹². En los pacientes con PAS > 120 mmHg, se inició el levosimendán con una dosis de carga de 6 µg/Kg administrado en 10 minutos, seguido de una perfusión continua a 0,1 µg/Kg/min durante 24 horas. En los pacientes con PAS entre 90 y 120 mmHg, no se administró el bolo inicial de carga. En el grupo placebo se administró de la misma manera los bolos con solución de glucosa al 5%. En los pacientes que experimentaron un descenso de la PAS por debajo de 90 mmHg, la dosis de perfusión se reducía a la mitad, y la nitroglicerina se disminuía progresivamente hasta retirarse si era necesario. En aquellos casos en los que hipotensión era sintomática o persistente tras la implementación de esta estrategia, se retiraba al paciente del estudio y se abría el ciego. Con el fin de asegurar el enmascaramiento, cada paciente aleatorizado fue controlado por dos médicos adjuntos distintos: uno era el responsable de llevar a cabo el tratamiento y el control clínico del paciente, y el otro de realizar la valoración de todas las variables resultado. Los pacientes tratados con placebo que no mostraron mejoría a las 24 horas recibieron el tratamiento según las guías clínicas del manejo de la insuficiencia cardíaca¹². Se permitió el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), digoxina, betabloqueantes, antagonistas de la aldosterona, amiodarona, y antiagregantes. Los pacientes se ubicaron en la unidad de corta estancia dependiente del SU, tras el inicio de la perfusión, sin monitorización invasiva para guiar el tratamiento. Por otra parte, no se planteó realizar una evaluación mediante ecocardiografía durante el estudio. Sin embargo, si al paciente se le había practicado una ecocardiografía en los previos 12 meses, se etiquetó el tipo de in-

suficiencia cardíaca (IC) en función de los criterios de Swedberg *et al*⁵.

Se obtuvo datos demográficos y clínicos, de la analítica de sangre que incluyó troponina-T y NT-proBNP y de la radiografía de tórax en momento de la inclusión del paciente. Se obtuvieron también datos de la creatinina y de los electrolíticos en plasma al finalizar la perfusión del fármaco.

Se consideró como variable principal de resultado la mejoría de la disnea. La disnea se cuantificó según la respuesta del paciente en una escala tipo Likert de 7 puntos¹⁶, que iba desde "marcadamente mejor" hasta "marcadamente peor" y se comparó con el grado de disnea que presentaba en el momento de iniciar la administración del tratamiento del estudio. El resultado se consideró alcanzado cuando el paciente refirió una mejoría de dos puntos con respecto a la disnea al inicio del estudio.

Se consideraron también otras ocho variables secundarias de resultado relacionadas *a priori* con aspectos de eficacia y seguridad de levosimendán: dos se manejaron como categóricas [ortopnea (no/sí) e ingurgitación yugular (no/sí)], y otras seis se manejaron como cuantitativas [edema periférico (categorizada como una escala de seis puntos en función del nivel alcanzado por el edema: 0: no edema, 1: pies, 2: tobillos, 3: rodillas, 4: muslos 5: anasarca), diuresis acumulada (volumen en ml), PAS diastólica (en mmHg) y FC y respiratoria (por minuto)].

La valoración de las variables resultado primaria y secundarias se llevó a cabo al inicio del estudio, y a las 1, 2, 6, y 24 horas tras el inicio del tratamiento.

Además de los datos de la creatinina y los electrolitos en plasma, se registró cualquier efecto adverso tanto referido por el paciente como observado por un investigador al final de la perfusión. Esta información se basó en un interrogatorio semiestructurado de los sistemas cardiovascular, respiratorio, neurológico y metabólico. Finalmente, también se realizó un seguimiento de los pacientes a través de la consulta de las historias clínicas electrónicas y/o llamadas telefónicas para conocer el porcentaje de reingreso y mortalidad por cualquier causa en la primera semana, y al primer y sexto mes tras el alta del paciente.

Dado el desconocimiento de la existencia de algún estudio previo que permitiera estimar los efectos de la introducción precoz de levosimendán para tratar la ICA en el SU se consideró como un estudio piloto y se planeó la inclusión de 45 pacientes.

Las variables cuantitativas fueron descritas como media \pm desviación estándar (se utilizó el test Kolmogorov-Smirnov para comprobar que la distribución era normal) y las variables cualitativas como

frecuencias o porcentajes. Para el análisis de las características basales entre los grupos se utilizó el test de ANOVA de un factor para los datos cuantitativos y el test de la ji al cuadrado o la prueba exacta de Fisher para los datos cualitativos. La ANOVA de dos factores se empleó para las variables continuas (edema periférico, PAS y diastólica (PAD), FC y respiratoria, y diuresis acumulada) a la hora de comparar los efectos de tratamiento durante el tiempo, mientras que se usó un modelo de regresión logística condicional multivariado para las variables categóricas (disnea y ortopnea). Todos los análisis se planificaron por pacientes en tratamiento por intención de tratar. Todos los valores de p se calcularon al asumir la bilateralidad y se consideraron significativos cuando fueron inferiores a 0,05. Todos los cálculos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 15.0 y STATA versión 11.

Resultados

El proceso de reclutamiento para este ensayo clínico fue de 12 meses (junio 2007-mayo 2008) y se representa en la Figura 1. Veinticinco pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con levosimendán y veinte para recibir placebo. Un 32% y 35% de los pacientes, respectivamente, tenían cifras de PAS entre 90 y 120 mmHg. Los grupos fueron similares respecto a la edad, el sexo, la causa de la IC y las características clínicas y de laboratorio (Tabla 1).

La mejoría de la disnea en las primeras 24 horas (1, 3, 6 y 24 horas tras el inicio del tratamiento) fue significativamente mayor en los pacientes tratados con levosimendán en comparación con los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,05$) (Figura 2). Al finalizar el tratamiento, la disnea había mejorado en 22 pacientes tratados con levosimendán. En el resto del grupo, 2 no sufrieron cambios y 1 empeoró de la disnea. En el grupo placebo, sólo 11 pacientes mejoraron de la disnea, 7 no mostraron cambios y 2 empeoraron. La mejoría de la disnea a las 24 horas en los pacientes que recibieron tratamiento con levosimendán se documentó en 86%, 50%, 90% y 100% de los pacientes con IC diastólica, sistólica, mixta o desconocida respectivamente. Estos porcentajes siempre fueron inferiores en el grupo placebo (63%, 25%, 50% y 50%, respectivamente), aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,31$, $p = 0,54$, $p = 0,09$, $p = 0,19$, respectivamente).

En la valoración inicial, 22 pacientes tratados con levosimendán (88%) y 16 con placebo (80%) tenía ortopnea, y tras 24 horas de tratamiento, 16

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes del estudio

	Grupo Levosimendán (N = 25)	Grupo Placebo (N = 20)	P
PAS < 120 mmHg [n (%)]	8 (32)	7 (35)	0,83
Edad (media ± DE)	80,8 ± 7,9	77,6 ± 9,9	0,24
Sexo (hombre/mujer)	6/19	7/13	0,42
Índice de Barthel (media ± DE)	81,8 ± 19,5	84,3 ± 19,7	0,79
Índice de Charlson (media ± DE)	3,7 ± 1,8	2,4 ± 1,0	0,15
Enfermedad coronaria primaria [n (%)]	5 (20)	4 (20)	0,71
Enfermedad valvular primaria [n (%)]	7 (28)	5 (25)	0,91
Tipo de insuficiencia cardiaca [n (%)]*			0,36
Sistólica	2 (8)	4 (20)	
Diastólica	7 (28)	8 (40)	
Mixta	10 (40)	4 (20)	
Desconocida	6 (24)	4 (20)	
Diabetes mellitus [n (%)]	14 (56)	7 (35)	0,16
Hipertensión [n (%)]	24 (96)	17 (85)	0,19
Fumador (activo o exfumador) [n (%)]	3 (12)	3 (15)	0,77
Creatinina (mg/dL) (media ± DE)	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	0,96
Pacientes > 1,3 mg/dL [n (%)]	9 (36)	9 (45)	0,76
Sodio (mEq/L) (media ± DE)	137 ± 5	138 ± 2	0,41
Pacientes < 135 mEq/L [n (%)]	3 (12)	1 (5)	0,62
Potasio (mEq/L) (media ± DE)	4,5 ± 0,5	4,4 ± 0,8	0,61
Pacientes < 3,5 mEq/L [n (%)]	2 (8)	5 (25)	0,21
Pacientes > 5,5 mEq/L [n (%)]	2 (8)	2 (10)	1,00
Hemoglobina (g/L) (media ± DE)	11,9 ± 1,8	12,4 ± 1,5	0,26
Troponina T (ng/mL) (media ± DE)	0,023 ± 0,017	0,017 ± 0,011	0,18
Pacientes > 0,1 ng/mL [n (%)]	0 (0)	0 (0)	-
NT-proBNP (pg/mL) (media ± DE)	5482 ± 4711	5988 ± 6027	0,65
Tratamiento concomitante [n (%)]			
Betabloqueante	13 (52)	12 (60)	0,59
IECA o ARA	18 (72)	12 (60)	0,40
Furosemida	24 (96)	19 (95)	0,87
Espironolactona	4 (16)	2 (10)	0,68
Digoxina	4 (16)	6 (30)	0,32

*Clasificación realizada según los criterios de Swedberg *et al*⁵. PAS = presión arterial sistólica; DE = desviación estándar; IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA = bloqueador de los receptores de angiotensina.

pacientes en cada grupo continuaron con dicho hallazgo presente. De forma sorprendente, 4 de los pacientes tratados con placebo sin ortopnea en la valoración inicial desarrollaron manifestaciones de ortopnea después de la primera y tercera hora de tratamiento. Por otro lado, el número de pacientes sin ortopnea en el grupo de tratamiento con levosimendán fue menor tras el inicio y el mantenimiento del tratamiento como muestra la Figura 3. El análisis de los datos evolutivos mostró un mejor patrón de mejoría de la ortopnea en el tiempo en los pacientes tratados con levosimendán (Figura 3).

Respecto a las otras siete variables secundarias de resultado (Figura 3), se documentó cambios significativos en el tiempo respecto a la ingurgitación yugular (descenso, $p < 0,001$), el edema periférico (descenso, $p < 0,001$), la PAS (descenso, $p = 0,01$), la frecuencia respiratoria (descenso, $p < 0,001$) y la diuresis (incremento, $p < 0,001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables resultado durante

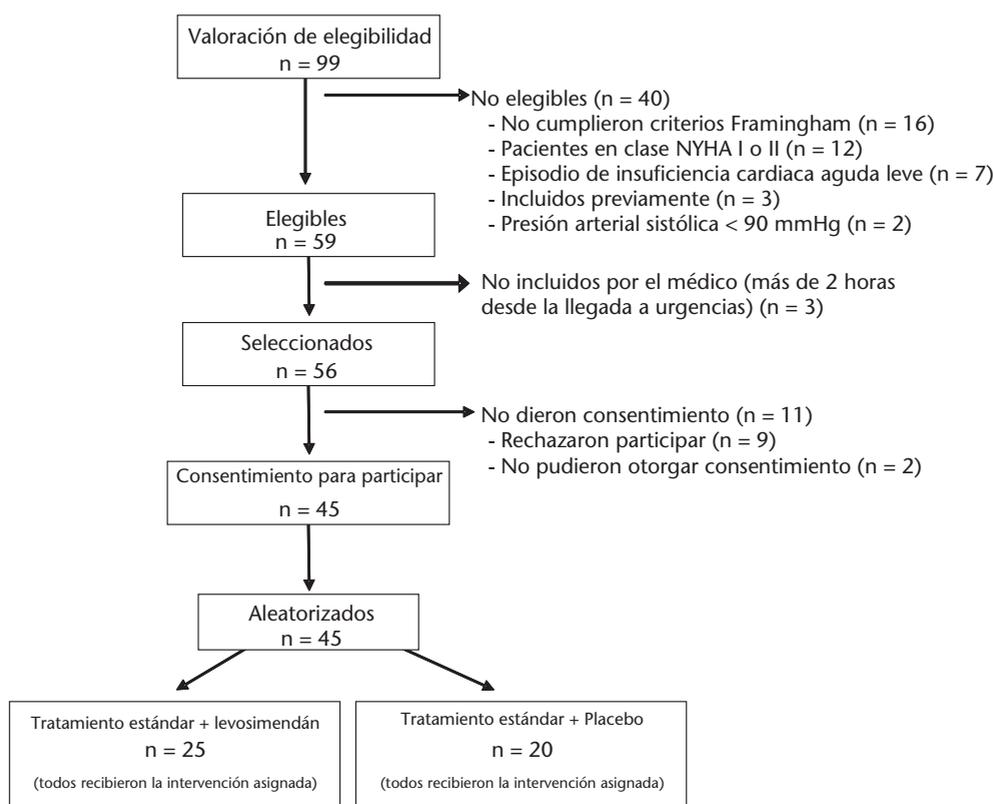


Figura 1. Flujograma de los pacientes incluidos en el estudio.

las 24 horas del periodo de evaluación entre los grupos de levosimendán y placebo.

Durante las primeras 24 horas tras el inicio de la perfusión del tratamiento en estudio, se registró efectos adversos clínicos en el 20% de los pacientes que recibieron levosimendán y el 25% de los pacientes del grupo placebo, mientras que las alteraciones hidroelectrolíticas ocurrieron el 40% y el 35%, respectivamente. Destacar, que ocurrió una disminución transitoria de la PAS por debajo de 90 mmHg en 2 pacientes del grupo de levosimendán y en 3 pacientes del grupo placebo. La Tabla 2 se refleja los efectos adversos clínicos e hidroelectrolíticos que ocurrieron en ambos grupos.

La mediana de la estancia hospitalaria fue la misma en ambos grupos de pacientes (mediana: 3 días, percentil 25 y 75: 2-4 días; $p = 0,72$). No se documentó diferencias entre ambos grupos en términos de reingreso y mortalidad por cualquier causa a los 7 días, y al primer y al sexto mes. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas para la variable de resultado combinada de reingreso y mortalidad (Tabla 3). La descompensación de la IC fue la principal causa de reingreso hospitalario en los dos grupos de tratamiento (14 casos en los tratados con levosimendán y 10 en los tratados con placebo).

Discusión

Los resultados del presente ensayo clínico apuntan hacia la utilidad, desde un punto de vista sintomático, de la administración precoz de levosimendán en pacientes seleccionados con ICA atendidos en un SU. El añadir levosimendán al tratamiento convencional produjo una mejor y más rápida mejoría de la disnea en las primeras 24 horas tras el inicio de la perfusión, y también permitió aliviar de la ortopnea a un mayor porcentaje de pacientes.

Nuestros hallazgos están en consonancia con estudios previos que consideraron la mejoría de la disnea como una variable de resultado secundaria. En el estudio americano de escalada de dosis¹⁷, la mejoría de la disnea a las 6 horas tras el inicio del tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes tratados con levosimendán (29%) en comparación con aquellos que recibieron placebo (15%). En el estudio REVIVE-2, el levosimendán produjo una mejoría de la disnea a las 6 y las 24 horas y a los 5 días del tratamiento en los pacientes con IC descompensada (fracción de eyección < 35%) con disnea de reposo a pesar de tratamiento previo con diuréticos intravenosos¹⁸. Este rápido efecto podría ser debido al efecto de la do-

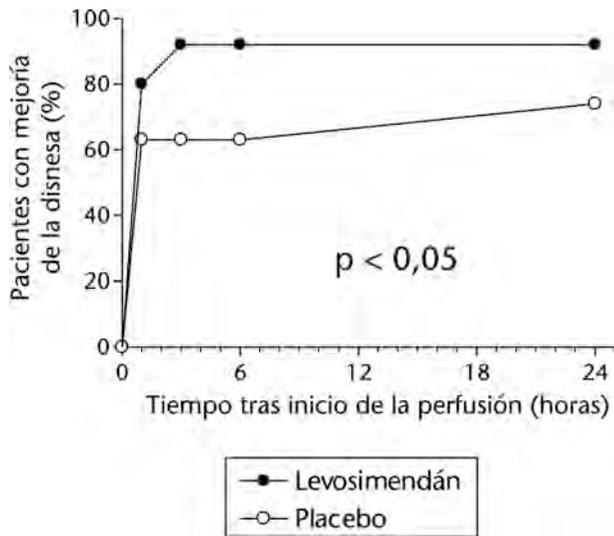


Figura 2. Análisis de la mejoría de la disnea en el tiempo. El valor de la p indica la comparación entre ambos grupos mediante un modelo de regresión logística condicional multivariada.

sis de carga, ausente en muchos de los estudios previos¹⁹, o a un efecto sumatorio del levosimendán a los diuréticos intravenosos^{20,21}. Nuestros datos también indican que este efecto se observó indistintamente del tipo de IC, y esto está en línea con los resultados de estudios previos que encontraron que levosimendán mejora tanto la función sistólica como diastólica^{7,22}. Un hallazgo significativo de nuestro estudio es que la mejoría en la escala de la disnea y de la ortopnea se documentó en pacientes con una edad media elevada (80,8 ± 7,9 años en el grupo de levosimendán y

Tabla 2. Efectos adversos clínicos y alteraciones hidroelectrolíticas durante la perfusión del tratamiento en estudio

Efectos adversos	Levosimendán (N = 25)	Placebo (N = 20)	P
Pacientes con efectos adversos clínicos [n (%)]	5 (20%)	5 (25%)	0,73
Disminución transitoria de PAS < 90 mmHg	2	3	
Síndrome coronario agudo	–	1	
Dolor torácico	1	–	
Mareo	–	1	
Dolor abdominal	1	–	
Deterioro de la función renal	1	–	
Hematuria macroscópica	–	1	
Pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas [n (%)]	10 (40%)	7 (35%)	0,77
Incremento de creatinina > 0,3 mg/dL	5	1	
Desarrollo de hiponatremia (< 135 mEq/L)	4	2	
Desarrollo de hipopotasemia (< 3,5 mEq/L)	1	4	
Desarrollo de hiperpotasemia (> 5,5 mEq/L)	1	4	

PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 3. Reingreso y mortalidad a los 7 días, y al primer y al sexto mes tras el alta hospitalaria

	Levosimendán (N = 25)	Placebo (N = 20)	P
Reingreso por cualquier causa			
En los siete días	2 (8%)	2 (10%)	0,77
En el primer mes	6 (24%)	5 (25%)	0,79
En los seis meses	18 (72%)	13 (65%)	0,32
Mortalidad por cualquier causa			
En los siete días	1 (4%)	1 (5%)	0,57
En el primer mes	2 (8%)	1 (5%)	0,84
En los seis meses	5 (20%)	5 (25%)	0,73
Combinada (mortalidad o reingreso)			
En los siete días	3 (10%)	2 (12%)	0,36
En el primer mes	7 (28%)	5 (25%)	0,36
En los seis meses	19 (76%)	13 (65%)	0,52

77,6 ± 9,9 en el grupo placebo). La mayoría de los pacientes con IC atendidos en los SU son ancianos²³⁻²⁵ mientras que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos tienen una edad media menor (RUSSLAN, 67,2 años; REVIVE-II, 63 años; SURVIVE, 67 años; LIDO, 59 años)²⁶. Curiosamente, el perfil de seguridad de levosimendán en los pacientes ancianos incluidos en nuestro estudio fue similar al observado en pacientes más jóvenes incluidos en estudios previos. Bien es cierto que, dado el pequeño tamaño muestral de nuestro estudio, no es posible ser concluyentes a este respecto.

Hay que tener en cuenta que no se ha documentado diferencias estadísticamente significativas en términos de PAS, PAD y FC entre los dos grupos de pacientes, en contraposición con varios estudios previos que publicaron un mayor porcentaje de hipotensión y episodios de fibrilación auricular en los pacientes que recibieron levosimendán^{5,6}. En nuestro estudio, una disminución transitoria de la PAS por debajo de 90 mmHg se observó sólo en 2 y 3 pacientes tratados con levosimendán y placebo, respectivamente. Una posible explicación para este bajo número de episodios de hipotensión podría ser el uso de una estrategia de evitar altas dosis de carga (se usó bolo inicial a dosis baja 6 µg/kg, la mitad de la indicada inicialmente en ficha técnica para levosimendán), así como la disminución de la dosis de perfusión continua a la mitad durante el episodio de hipotensión. Las dosis altas de levosimendán se han relacionado con porcentajes superiores de episodios de hipotensión y arritmias y otros efectos adversos^{27,28}.

La mediana de la estancia hospitalaria fue similar en los dos grupos de pacientes (3 días; p = 0,72). Los resultados del estudio REVIVE-II¹⁸ mostraron una menor estancia hospitalaria en el grupo levosimendán (7 ± 4,6 días) en comparación con el grupo control (8,9 ± 8,6 días; p = 0,003). En un estudio de Parissis *et al*²⁹ que in-

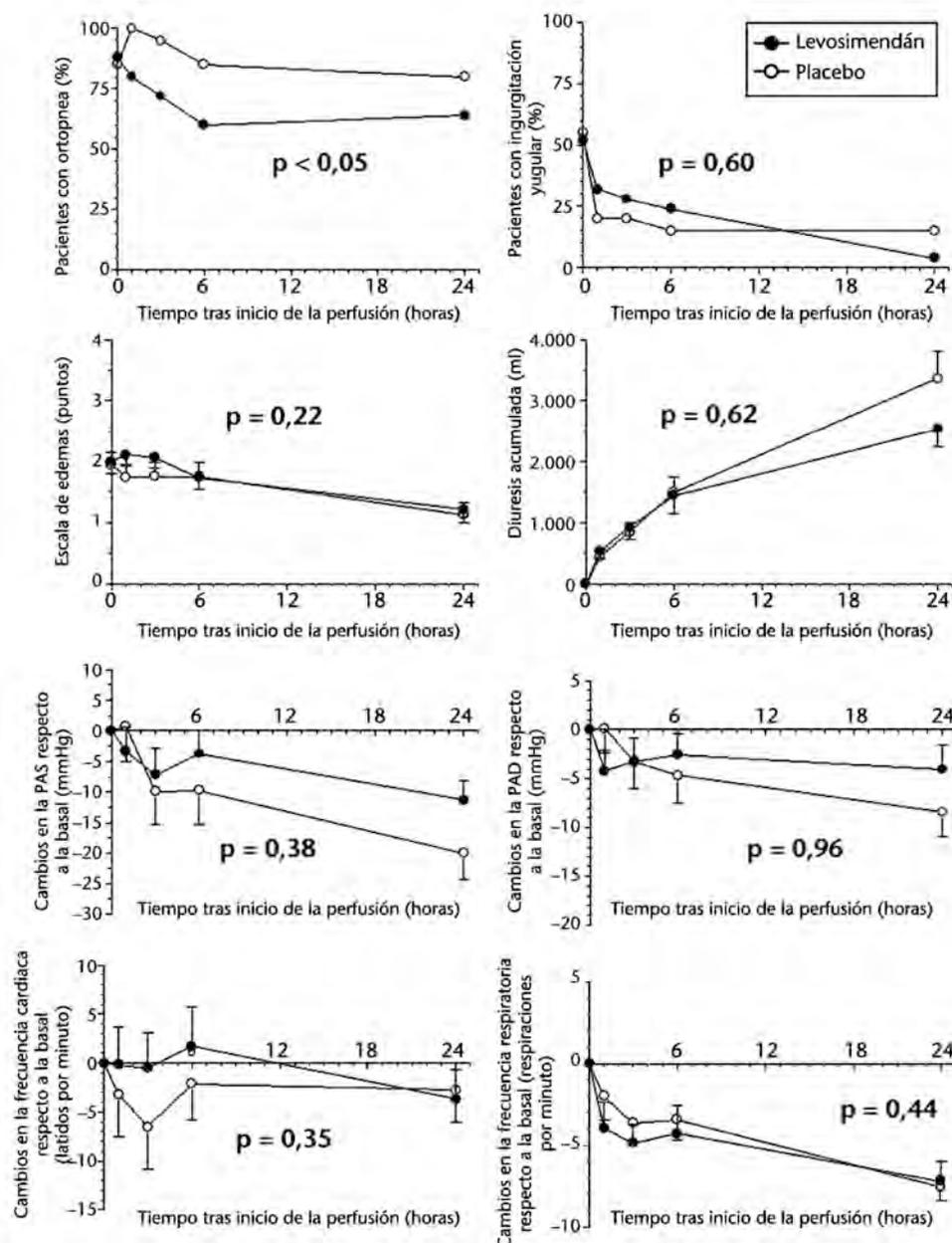


Figura 3. Análisis de los cambios en los porcentajes de los pacientes con ortopnea e ingurgitación yugular (superior), edema periférico y diuresis acumulada (medio superior), presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD, medio inferior), y frecuencia cardíaca y respiratoria (inferior) en el tiempo. El valor de la p indica la comparación entre ambos grupos mediante un modelo de regresión logística condicional multivariada para la ortopnea y la ingurgitación yugular, y mediante la ANOVA de 2 factores para el resto de las variables. Las barras representan el error estándar.

cluyó 63 pacientes, el levosimendán, en comparación con el placebo, disminuyó de forma significativa el tiempo de estancia hospitalaria de $5,8 \pm 2,1$ a $3,2 \pm 1,7$ días ($p < 0,01$). En nuestro estudio, la mediana de la estancia hospitalaria fue menor en comparación con los estudios previos. Esto pudo ser debido, en parte, al hecho que los pacientes incluidos en la mayoría de estos estudios ingresa-

ban en el hospital con disfunción sistólica severa refractaria al tratamiento con diuréticos y vasodilatadores^{8-10,18} en comparación con nuestra serie que incluyó pocos pacientes con disfunción sistólica y sin criterios de resistencia al tratamiento.

En un ensayo clínico previo que incluyó un total de 34 pacientes, que fue similar al nuestro en el hecho que los pacientes incluidos no eran can-

didatos *per se* a fármacos inotrópicos, y que consideró la variable combinada de muerte y reingreso hospitalario a los 5 meses, observó dicho resultado en el 89% de los pacientes del grupo placebo y en el 71% de aquellos en el grupo de levosimendán⁷. En nuestro estudio, se documentó para esta variable resultado combinada a los 6 meses un resultado ligeramente inferior (65% y 76%, respectivamente). Sin embargo, es muy complicado responsabilizar cualquier diferencia eventual encontrada en los resultados a largo plazo al tratamiento administrado durante la estancia del paciente en el SU, ya que la mortalidad y el reingreso hospitalario de los pacientes con IC depende de una multitud de factores, además de los fármacos prescritos en la fase aguda de descompensación de la enfermedad³⁰⁻³³. Según la opinión de los autores, es difícil vincular los eventos que ocurren más allá de una semana tras la intervención farmacológica a los fármacos en sí mismos, y por dicha razón evaluaron los resultados a corto plazo (7 días). Sin embargo, al considerar este punto de vista en lo referente al pronóstico, tampoco se pudo demostrar ningún beneficio a favor del levosimendán. Por otro lado, los porcentajes de mortalidad por cualquier causa tanto a corto como a largo plazo en nuestro estudio fueron similares en los grupos de levosimendán y placebo. Estos hallazgos están en consonancia con los resultados de un reciente metanálisis de 6 ensayos clínicos controlados y aleatorizados que incluyen un total de 1.578 participantes. Al comparar levosimendán con placebo en términos de mortalidad con un seguimiento de 1 a 180 días, se obtuvo una *odds ratio* para la mortalidad de 0,83 (95% IC 0,62 a 1,10, $p = 0,20$) en los pacientes tratados con levosimendán. Por tanto, parece que el levosimendán no es mejor que placebo a la hora de reducir la mortalidad en los pacientes con ICA²⁸.

En este sentido, la administración precoz del tratamiento no permite una reducción de la estancia hospitalaria o una mejoría en el pronóstico a corto plazo. Estos hallazgos, junto con el hecho que levosimendán sólo mejoró los síntomas subjetivos y los elevados costes del tratamiento (aproximadamente 600 € en el tratamiento de 24 horas), limitan su uso en los SU y no debería ser usado de forma rutinaria en los pacientes con ICA descompensada.

El estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, la variable resultado principal fue la disnea, que al ser una variable subjetiva, está sujeta a sesgos de evaluación. Dicha limitación se intentó controlar, al menos en parte, con el diseño del estudio triple ciego. Además, nuestro método para valorar la disnea ha sido utilizado satisfactoriamente

en recientes estudios por otros autores¹⁶. En segundo lugar, la ausencia de una monitorización continua e invasiva, podría haber dejado inadvertidos algunos episodios de arritmias cardíacas o hipotensión arterial. En cualquier caso, estos episodios fueron asintomáticos o con mínima repercusión clínica, ya que no fueron evidenciados durante el periodo de seguimiento. En tercer lugar, el tipo de disfunción cardíaca fue desconocida. Esto es un hecho, por otra parte, relativamente común en un elevado porcentaje de pacientes en los SU. En este escenario, es importante tener en cuenta que la mejoría precoz observada en nuestro estudio con levosimendán parece ser independiente del tipo de disfunción cardíaca. Por último, este trabajo fue un estudio piloto y de pequeño tamaño muestral, lo que implica un alto riesgo de error tipo II para algunas estimaciones, especialmente en los referente a las conclusiones en los problemas de seguridad.

Los resultados del presente estudio muestran que el añadir de forma precoz el levosimendán al tratamiento convencional no parece que tenga ningún efecto en los resultados a corto o largo plazo en los pacientes atendidos en el SU por un episodio de ICA moderado grave. Sin embargo, el levosimendán puede ser de utilidad para conseguir una mejoría de los síntomas más rápida. Los presentes resultados son de interés en la generación de una hipótesis, pero levosimendán debería ser estudiado en un ensayo clínico con un mayor número de pacientes previa a su amplia utilización.

Bibliografía

- Llorens P, Miró O, Martín Sánchez FJ, Herrero Puente P, Jacob Rodríguez J, Gil V, et al. Guidelines for emergency management of acute heart failure: consensus of the Acute Heart Failure Working Group of the Spanish Society of Emergency Medicine (ICA-SEMES) in 2011. *Emergencias*. 2011;23:119-39.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
- 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.
- 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.
- Antila S, Sundberg S, Lehtonen LA. Clinical pharmacology of levosimendan. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46:535-52.
- De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghiadu M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical setting. *Eur Heart J*. 2006;27:1908-20.
- Parissis JT, Panou F, Farmakis D, Adamopoulos S, Filippatos G, Paraskevaidis I, et al. Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2005;96:423-6.
- Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. 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 Moiseyev VS, Pöder P, Andrejčevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. RUSSLAN Study Investigators. 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.
- 10 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 resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:673-6.
- 11 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.
- 12 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. *Eur Heart J*. 2005;26:384-416.
- 13 Llorens-Soriano P, Carbajosa-Dalmau J, Fernández-Cañadas J, Murcia-Zaragoza J, Climent-Payá V, Laghzaoui F, et al. Clinical Experience With Levosimendan in the Emergency Department of a Tertiary Care Hospital. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:878-982.
- 14 Framingham McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285:1441-6.
- 15 Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
- 16 O'Connor CM, Starling RC, Hernández AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32-43.
- 17 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.
- 18 Cleland JGF, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:105-10.
- 19 Lilleberg J, Laine M, Palkama T, Kivikko, Pohjanjousi P, Kupari M. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:75-82.
- 20 Goebel JA, Van Bakel AB. Rational use of diuretics in acute decompensated heart failure. *Current Heart Failure Reports*. 2008;5:153-62.
- 21 Felker GM. Diuretic Management in Heart Failure. *Congestive Heart Fail*. 2010;16(supl):S68-S72.
- 22 Branzi G, Malfatto G, Villani A, Ciambellotti F, Revera M, Giglio A, et al. Acute effects of levosimendan on mitral regurgitation and diastolic function in patients with advanced chronic heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11:662-8.
- 23 Jacob J, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Álvarez A, Pérez-Durá MJ, et al. Prognostic value of emergency department testing for N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. The PICASU-1 study. *Emergencias*. 2011;23:183-92.
- 24 Miró O, Jacob J, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Pavón J, Pérez-Durá MJ, et al. Prognostic implications on the possibility to urgent testing for N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in emergency department in patients with acute heart failure: the PICASU-2 study. *Emergencias*. 2011;23:437-46.
- 25 Miró O, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Pavón J, Pérez-Durá MJ, et al. Short-term prognostic factors in elderly patients seen in emergency department for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:757-64.
- 26 Delaney A, Bardford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2010;138:281-9.
- 27 Mebazaa A, Gheorghide M, Piña I, Harjola VP, Hollenberg S, Follath F, et al. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med*. 2008;36(supl):S129-39.
- 28 Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297:1883-91.
- 29 Parisis JT, Papadopoulos C, Nikolaou M, Bistola V, Farmakis D, Paraskevaidis I, et al. Effects of Levosimendan on quality of life and emotional stress in advanced heart failure patients. *Cardiovasc Drug Ther*. 2007;21:263-8.
- 30 Miró O, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Jacob J, Pérez-Durá MJ, et al. Predicting the risk of reattendance for acute heart failure patients discharged from Spanish Emergency Department observation units. *Eur J Emerg Med*. 2010;17:197-202.
- 31 Teerlink JR, Metra M, Zacà V, Sabbah HN, Cotter G, Gheorghide M, et al. Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndromes. Traditional agents and beyond. *Heart Fail Rev*. 2009;14:243-53.
- 32 Parisis JT, Rafouli-Stergiou P, Paraskevaidis I, Mebazaa A. Levosimendan: from basic science to clinical practice. *Heart Fail Rev*. 2009;14:265-75.
- 33 Holley AD, Ziegenfuss M. Levosimendan: A new option in acute cardiac failure. *Emerg Med Australas*. 2006;18:505-9.

Efficacy of early administration of levosimendan in emergency department in patients with acute heart failure: a randomized pilot clinical trial

Llorens P, Miró O, Román F, Zapater P, Carbajosa-Dalmau J, Llanos L

Objective: To compare the efficacy and safety of early levosimendan administration in addition to standard treatment in patients with severe symptoms of decompensated heart failure attended in the emergency department (ED).

Methods: A single-center, prospective, third-party blinded, randomized, placebo controlled, pilot study was performed in 45 patients with advanced heart failure attended in the ED. Patients were randomized 1:1 to receive intravenous levosimendan or placebo in addition to standard care. The primary endpoint was improvement in baseline dyspnea over 24 hours. Improvement of orthopnea, jugular ingurgitation and peripheral edema, cumulated diuresis and changes in systolic and diastolic blood pressure and in heart and respiratory rates were also registered. Adverse events during treatment were recorded. Patients were followed for 7 days and at 1 and 6 months after hospital discharge for all causes of hospital readmission, mortality or both.

Results: Dyspnea improved faster and in more patients with the use of levosimendan ($P < 0.05$). Similar findings were found for orthopnea ($P < 0.05$), with no differences for the remaining variables. Adverse effects were observed in 20% and 25% of patients in the levosimendan and placebo groups, respectively ($P = NS$), with no patients withdrawn from the protocol. No differences were seen with respect to readmission, mortality or both outcomes in combination.

Conclusion: Early treatment with levosimendan produces no significant differences in readmission or mortality rates, although it is associated with a significant clinical benefit in terms of improvement in dyspnea and orthopnea compared with placebo. [*Emergencias* 2012;24:268-276]

Key words: Levosimendan. Acute heart failure. Emergency Department.