

NOVEDADES DE ESTUDIOS MULTICENTRICOS

Levosimendan vs dobutamina en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada

Estudio randomizado SURVIVE

(The Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support)

Sergio V. Perrone*

La insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) continúa siendo una causa altamente frecuente de hospitalización, ya sea como diagnóstico primario o secundario de internación¹⁻⁶. Aun así, no está claro cómo debemos manejar a pacientes admitidos por agravamiento o aparición aguda de insuficiencia cardíaca descompensada.

Generalmente, los pacientes son tratados con diuréticos⁷ (la mayoría de las veces en dosis elevadas) y vasodilatadores (cada vez de aplicación más frecuente), mientras que los pacientes con evidencia de hipoperfusión periférica también suelen recibir inotrópicos positivos (más habitualmente dopamina, dobutamina o milrinona)^{3,7,8}.

Estos agentes inotrópicos positivos mejoran el perfil hemodinámico y los síntomas, mediante el incremento del adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) intracelular en el miocito, pero también han sido asociados con un riesgo aumentado de muerte y otros eventos cardiovasculares⁹⁻¹¹.

Es así que es constante el intento por aplicar nuevas terapéuticas al tratamiento de los episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que permitan una rápida y persistente mejoría clínica con mínimos, o nulos efectos adversos.

El levosimendan es un agente farmacológico, sensibilizador al calcio, que ejerce efectos inotrópicos positivos ligando a la troponina C cardíaca calcio-dependiente, y sensibilizando los miofilamentos al calcio intracelular, sin necesidad de incrementar su concentración a este nivel. El levosimendan también tiene propiedades vasodilatadoras debido a la facilitación

de una apertura de un canal de potasio de adenosina trifosfato-dependiente y de efectos antiisquémico^{12,13}.

En estudios clínicos, el levosimendan aumentó el gasto cardíaco y redujo las presiones de llenado cardíaco y se asoció con una reducción en los síntomas cardíacos, el riesgo de muerte, y la hospitalización.

A diferencia de otros agentes inotrópicos positivos, las acciones primarias del levosimendan son independientes de interacciones con receptores beta adrenérgicos. Comparado con la dobutamina, un agonista beta adrenérgico, en el Estudio LIDO¹⁴ (*Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure -the LIDO study-: a randomised double-blind trial*), el levosimendan tuvo mayor efecto hemodinámico, y, en un análisis secundario y *post hoc*, se asoció con una reducción en el riesgo de mortalidad luego de los 31 y 180 días.

El estudio de la sobrevida de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en necesidad de soporte inotrópico endovenoso, el estudio SURVIVE¹⁵ (*The Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support*) fue el primer ensayo de sobrevida realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada. El estudio SURVIVE evaluó el efecto de las infusiones intravenosas de levosimendan (n=664) durante un corto período de tiempo en la sobrevida a largo plazo y las comparó con una infusión similar de dobutamina (n=663).

El estudio de la sobrevida de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que necesitan de soporte inotrópico endovenoso: SURVIVE, es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, a doble ciego, que comparó la eficacia y seguridad del levosimendan en 1.327 pacientes hospitalizados con ICAD que precisaron soporte inotrópico endovenoso (EV). Los pacientes incluidos fueron randomizados entre el mes de Marzo de 2003 y Diciembre de 2004.

El **objetivo primario** del estudio fue la evaluación de la mortalidad por todas las causas a los 180 días, posteriores a la randomización. Los **objetivos secundarios** incluyeron: mortalidad por todas las causas a los 31 días, cambios en el nivel de

* Jefe de Servicio de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de Organos Intratorácicos. Instituto FLENI. Buenos Aires. Rep. Argentina.

Correspondencia: Dr. Sergio V. Perrone
Montañeses 2325
C1428AQQ. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
República Argentina.
E-mail: svperrone@intermedia.com.ar
Teléfono: (54-11) 5777-3200
Fax: (54-11) 5777-3209

Trabajo recibido: 30/05/2007
Trabajo aprobado: 25/06/2007

BNP (niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral), número de días vivo y fuera del hospital durante 180 días, cambios en la clínica del paciente (disnea) a las 24 horas, valoración general del paciente a las 24 horas, y la mortalidad cardiovascular durante los 180 días.

El estudio SURVIVE se llevó a cabo en 75 centros de 9 países (Austria, Finlandia, Francia, Alemania, Israel, Letonia, Polonia, Rusia, y el Reino Unido). El protocolo del estudio fue aprobado por los comités de ética independiente y, como es lógico de suponer, se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y

los requisitos aplicables de regulación. Este ensayo fue diseñado, implementado, ejecutado, y observado por el patrocinador del estudio y el comité de dirección. Un comité independiente de monitoreo de datos y seguridad que tenía acceso a los datos y, periódicamente revisaba los resultados de seguridad.

El estudio randomizó un total de 1327 pacientes que se encontraban hospitalizados con diagnóstico de ICAD. Los pacientes fueron randomizados en dos grupos, el grupo del levosimendan (n=664) y el grupo de la dobutamina (n=663). Las poblaciones incluidas en los grupos no mostraron diferencias significativas en sus datos basales (clínicos o de medicación pre tratamiento y concomitante). La gran mayoría de los pacientes incluidos (n=1171; 88%) tenía previamente insuficiencia cardíaca y todos tenían niveles elevados de BNP.

Después de la administración de una dosis de carga de levosimendan (12 µg/kg en 10 min) o placebo, el levosimendan fue infundido en forma continua a una dosis media de $0,2 \pm 0,02$ µg/kg/min por minuto durante $23,4 \pm 2,9$ horas, mientras que la dobutamina fue infundida a una velocidad de $5,9 \pm 2,6$ µg/kg/min durante $39,3 \pm 44,4$ horas.

En el grupo del levosimendan, los niveles de BNP fueron significativamente menores a las 24 horas y persistieron así durante 5 días, comparados con los del grupo de la dobutamina ($p < 0,001$), pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los otros desenlaces secundarios (mortalidad a los 31 días, días vivo fuera del hospital, valoración clínica general, valoración de la disnea por el paciente a las 24 horas o mortalidad cardiovascular a los 180 días). Se registró una mayor presentación de insuficiencia cardíaca en el grupo dobutamina. Mientras que en el grupo levosimendan, se observó una mayor incidencia de fibrilación auricular, hipokalemia y cefalea.

Con respecto al punto final primario, la mortalidad por todas las causas observada a los 180 días ocurrió en 173 pacientes (26%) en el grupo del levosimendan y en 185 pacientes (28%) en el grupo de la dobutamina (HR 0,91; IC 95% 0,74-1,3; P =

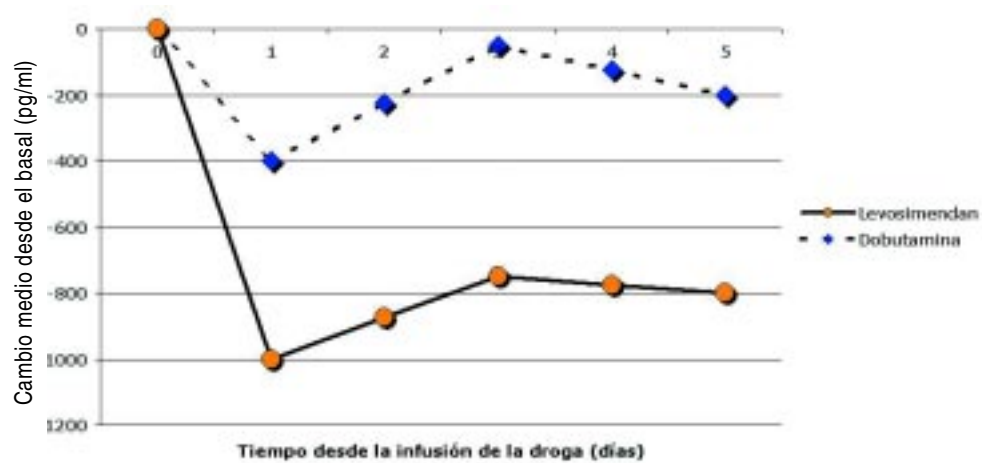


Figura 1. Cambios medios de los niveles de BNP desde el basal¹⁵. Existe una significativa disminución de los niveles plasmáticos del péptido natriurético tipo-B en el grupo que recibió levosimendan, comparado con el grupo que recibió dobutamina a los 1, 3 y 5 días luego del inicio de la infusión de las drogas ($P < 0,01$ en las tres mediciones). La significancia estadística fue determinada usando el *test* Kruskal-Wallis con el efecto del tratamiento.

0,40). Llamativamente, las diferencias numéricas en la supervivencia entre las 2 drogas se vieron tempranamente en el ensayo, a los 5 días en un análisis *post hoc* (i.e.: la proporción de riesgo: 0,72 [95% el intervalo de confianza; 0,44-1,16], pero estas diferencias se disiparon, posiblemente, en la ausencia de una terapia más prolongada en el tiempo.

Los investigadores concluyeron que a pesar de una reducción inicial en el nivel plasmático del péptido B natriurético en los pacientes del grupo del levosimendan, comparado con los pacientes del grupo que recibió dobutamina, los pacientes bajo tratamiento con levosimendan no vieron reducida su mortalidad por todas las causas en forma significativa a los 180 días, ni vieron afectado ninguno de los puntos finales secundarios (excepto los niveles de BNP referidos).

El estudio SURVIVE ha demostrado que el tratamiento con levosimendan produjo una marcada disminución en los niveles de BNP, comparado con los pacientes tratados con dobutamina, a los 5 días (Figura 1), lo cual avalaría el buen pronóstico de su utilización dada la relación de los niveles elevados de BNP en la admisión con una mayor morbilidad¹⁶.

El posible efecto observado en la supervivencia de los primeros días a favor del levosimendan, tenga posiblemente una relación directa con la farmacocinética de ambas drogas. Como es conocido, el pico del metabolito activo del levosimendan se presenta aproximadamente a los 3 días después del inicio de la infusión y una vida media aproximada de 80 horas¹⁷⁻¹⁹. Por el contrario, la dobutamina tiene una vida media más corta y no se conoce metabolito activo^{20,21}.

Otro hecho que sobresale en el estudio se relaciona con la diferencia de mortalidad observada en aquellos pacientes con historia de insuficiencia cardíaca. Específicamente, las diferencias del tratamiento a favor del levosimendan a los 31 días están más claras en los pacientes con una historia anterior de insuficiencia cardíaca que en aquellos con insuficiencia cardíaca reciente, posiblemente debido al mayor uso de beta bloqueantes en los pacientes con antecedentes históricos y su mejor respuesta a las drogas que evitan la vía de la proteína Gs (levo-

simendan) vs aquellas que estimulan los receptores beta (dobutamina). Los antagonistas del receptor beta pueden interferir con los beneficios hemodinámicos de la dobutamina o potenciar las acciones circulatorias del levosimendan o ambos. Otra posible explicación podría radicar en una estrategia diferente en la dosificación de la dobutamina. En el estudio SURVIVE, la dosificación de la dobutamina era diferente de la utilizada en el estudio LIDO, en que los pacientes con dobutamina recibían inicialmente 5 µg/kg por minuto y eran titulados a 10 µg/kg/min, si las metas hemodinámicas no eran logradas. En el estudio SURVIVE, la dosis de dobutamina podría ser incrementada a 40 µg/kg/min para lograr los objetivos clínicos; sin embargo, fue administrada a una dosis relativamente baja de 6 µg/kg/min y por un promedio de 39 horas. La dosificación de dobutamina fue determinada por el médico tratante conforme a las necesidades del paciente. Adicionalmente, la infusión de dobutamina fue discontinuada después de 24 horas, en el estudio LIDO. La estrategia de dosificación individualizada adoptada para la dobutamina en el estudio SURVIVE pudo haber producido una mortalidad menor (28% a los 180 días) comparada con la del estudio LIDO (38% para el mismo período). En contraste, el levosimendan se administró de una manera fija en ambos estudios SURVIVE y LIDO, con una proporción de mortalidad de todas las causas a los 180 días del 26%.

Otro hecho clave a destacar en el estudio SURVIVE radica en la presentación más frecuente de hipotensión arterial inicial en los pacientes que recibieron levosimendan. Este hecho está, seguramente, relacionado con el modo de administración del levosimendan, sobre todo con la aplicación rutinaria del bolo, el cual podría ser responsable, no sólo de la caída de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, sino, consecuentemente, de los episodios de fibrilación auricular y posiblemente otros efectos perjudiciales como la muerte.

La hipokalemia fue otro hecho en el cual debemos ubicar nuestra atención y, si bien sus mecanismos deben ser elucidados, el incremento de la diuresis y el efecto de este sensibilizador del calcio sobre los canales de potasio ATP-sensitivos de las células musculares lisas y de las mitocondrias podrían justificar esta caída en los niveles de K⁺.

Los estudios futuros deberán considerar dosificaciones individualizadas de bolo y mantenimiento de acuerdo a la patología, estado del paciente y cronicidad o no de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Fonarow GC. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl 7:S21-30.
2. Fonarow GC, Corday E. Overview of acutely decompensated congestive heart failure (ADHF): a report from the ADHERE registry. *Heart Fail Rev* 2004;9(3):179-85.
3. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149(2):209-16.
4. Zannad F, Adamopoulos C, Mebazaa A, Gheorghiadu M. The challenge of acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev* 2006;11(2):135-9.
5. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):76-84.
6. Francis GS. Acute heart failure: patient management of a growing epidemic. *Am Heart Hosp J* 2004;2(4 Suppl 1):10-4.
7. Vats V, DiDomenico RJ, Wojtynek JE, Theobald JC, Schumock GT. Hospital policies for treatment of acute decompensated heart failure. *Ann Pharmacother* 2007;41(4):562-7.
8. Peacock WF, Emerman CL. Emergency department management of patients with acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev* 2004;9(3):187-93.
9. Fonarow GC, Adams KF, Jr., Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *Jama* 2005;293(5):572-80.
10. Dec GW. Management of acute decompensated heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2007;32(6):321-66.
11. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005;46(1):57-64.
12. Perrone SV, Kaplinsky EJ. Calcium sensitizer agents: a new class of inotropic agents in the treatment of decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2005;103(3):248-55.
13. Greenberg B, Borghi C, Perrone S. Pharmacotherapeutic approaches for decompensated heart failure: a role for the calcium sensitizer, levosimendan? *Eur J Heart Fail* 2003;5(1):13-21.
14. Follath F, Cleland JG, Just H, 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(9328):196-202.
15. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297(17):1883-91.
16. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(19):1943-50.
17. Sandell EP, Hayha M, Antila S, et al. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26 Suppl 1:S57-62.
18. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40(10):465-71.
19. Cavusoglu Y. The use of levosimendan in comparison and in combination with dobutamine in the treatment of decompensated heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(5):665-77.
20. Fitton A, Benfield P. Dopexamine hydrochloride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute cardiac insufficiency. *Drugs* 1990;39(2):308-30.
21. Costa R, De Marino V, Marino A. Physiological bases and therapeutic uses of inodilator drugs. *Clin Ter* 1991;136(2):85-94.