

Levosimendan: Una nueva opción en el manejo farmacológico de la insuficiencia cardíaca

Oscar E. Del-Razo,* Julio C. Carballal-Sanjurjo,** María G. Campos Lara,* José Antonio Palma-Aguirre*

Resumen

La insuficiencia cardíaca congestiva es un proceso patológico caracterizado por la incapacidad del corazón para mantener un gasto cardíaco adecuado para el metabolismo tisular, y que puede ser secundaria a causas diversas, que dan como resultado alteraciones en el lusitropismo, inotropismo o en el cronotropismo. La prevalencia en Estados Unidos de Norteamérica es de 4.6 casos por cada mil personas con una tasa de mortalidad del 35% a 5 años. En los últimos años, han existido importantes avances en el tratamiento farmacológico de esta enfermedad en estadios terminales. El incremento en los conocimientos sobre la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca ha llevado al uso de nuevos esquemas de tratamiento, donde sobresalen las aminas vasoactivas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de los receptores AT₁ para angiotensina, etc; sin embargo, nos encontramos con que la mayoría de estos fármacos que presentan una respuesta favorable, tienen el inconveniente de aumentar el consumo tisular de oxígeno por el propio miocardio. El levosimendan tiene un mejor perfil de seguridad que sus antecesoras como la amrinona o la milrinona, mejora los parámetros hemodinámicos de forma significativa, en especial el gasto cardíaco, la presión sistólica de la arteria pulmonar y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, sin aumentar significativamente el consumo miocárdico de oxígeno, lo cual lo convierte en un nuevo y relevante calcio-sensibilizador desarrollado para el tratamiento intravenoso a corto plazo de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Palabras clave: *Levosimendan, insuficiencia cardíaca, lusitropismo, inotropismo, cronotropismo.*

Summary

The congestive heart failure is a pathological process characterized by the incapacity of the heart to maintain an adequate cardiac perfusion for the tissue metabolism, and that can be secondary to diverse causes, that give as result, alterations in the lusitropism, inotropism or in the cronotropism. Over 4,6 persons per hundred in the United States alone carry this diagnosis, and it is the cause of death in several hundred thousand patients each year, with a 35% mortality over 5 years.

In the last years, have existed important advances in the pharmacological treatment of this disease in it's terminal stages. The increase in the knowledge on the physiopathology of the heart failure, has taken place for the use of new schemes of treatment, where it excels the use of vasoactive amines, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, angiotensin II receptor AT₁ antagonists, etc; nevertheless we whereupon that most of these drugs that at the present display a favorable answer to the disease, has the disadvantage of increasing the consumption of oxygen by the own myocardium tissue.

Levosimendan has a better profile of security than its predecessors (amrinone and milrinone), improves the haemodynamics parameters of special significant form in the cardiac output, the systolic pressure of the pulmonary artery and the telediastolic pressure of the left ventricle, without significantly increasing the consumption of oxygen by the myocardium. Levosimendan is a new and relevant calcium sensitizer developed for the short-term intravenous treatment of congestive heart failure.

Key words: *Levosimendan, heart failure, lusitropism, inotropism, cronotropism.*

* Unidad de Investigación Médica en Farmacología. Centro Médico Nacional Siglo XXI Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México.

** Servicio de Cardiología. Hospital Español de México, Distrito Federal, México.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Oscar E. Del-Razo, Unidad de Investigación Médica en Farmacología. Centro Médico Nacional Siglo XXI Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México.

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es un proceso patológico caracterizado por la incapacidad del corazón para mantener un gasto cardíaco adecuado para el metabolismo tisular, o lograrlo a expensas de presiones de llenado elevadas.¹ Ésta puede ser secundaria a causas diversas (arritmias, cardiopatía isquémica, alteraciones metabólicas, entre otras), ya sea por alteraciones en el lusitropismo, inotropismo o en el cronotropismo. Habitualmente se instaura de forma progresiva, aunque también se presenta de forma súbita. La prevalencia en Estados Unidos de Norteamérica es de 4.6 casos por cada mil de personas con una tasa de mortalidad de 35% a 5 años (25% hombres y 38% mujeres).¹ La ICC se puede agudizar en el 40 % de los casos.²

En los últimos años, han existido importantes avances en el tratamiento farmacológico de la ICC en estadios terminales, así como en los agudos. El incremento en los conocimientos sobre la fisiopatología de la ICC, en especial sobre fisiología neurohumoral, han llevado al uso de nuevos esquemas de tratamiento, donde sobresale el uso de b-bloqueadores, antes proscritos y actualmente una de las medidas que ha demostrado mejoría en la calidad de vida y en la sobrevida de los pacientes. Como lo demuestra el estudio CIBIS II que incluyó pacientes en clases funcionales III y IV de la New York Heart Association (NYHA), con fracción de expulsión (FE) del 35 %, donde disminuyó la mortalidad por todas las causas con bisoprolol en comparación con el grupo placebo.³

En este inciso es obligado hoy en día incluir a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), terapia que ha demostrado efectividad clínica en pacientes con ICC severa, en un estudio llamado CONSENSUS.³ El uso de bloqueadores específicos de los receptores de angiotensina II (AT_1), han demostrado beneficios semejantes a los obtenidos con IECAS, siendo una opción a considerar en los pacientes con intolerancia a estos últimos.³

Dentro de los medicamentos tradicionalmente usados, la digital no ha demostrado disminución en la mortalidad, pero disminuye de forma significativa la morbilidad de la enfermedad, en especial el número de hospitalizaciones, como fue demostrado en el estudio DIG.³

Para exacerbaciones de la enfermedad se prefiere por su eficacia el tratamiento endovenoso. En este apartado destacan los agonistas b-adrenérgicos como la dobutamina y la dopamina, aunque presentan el inconveniente de ser arritmogénicos e incrementar el consumo de oxígeno especialmente a dosis altas, así como tener el potencial de generar taquifilaxia.³

Otro importante grupo son los inhibidores de la fosfodiesterasa III, que se han ganado un lugar en el tratamiento de la ICC, aunque algunos fármacos de este grupo como la vesnarrinona y la milrinona, han demostrado un

incremento en la mortalidad, especialmente muerte súbita, probablemente por sus efectos arritmogénicos.⁴

En la búsqueda de un medicamento que pudiera ser utilizado en las etapas agudas y tuviera menor incidencia de efectos adversos, se desarrolló un grupo de los inhibidores de la fosfodiesterasa III con actividad sensibilizadora al calcio. En un principio se desarrolló el pimobendan, el cual tuvo una débil acción como sensibilizador al calcio, con predominio de su acción como inhibidor de fosfodiesterasa III, sin embargo, a pesar de haber demostrado una mejoría sintomática en los pacientes, se observó un incremento en su mortalidad, lo cual hace que su uso actual esté justificadamente limitado.³

En los últimos años, se ha desarrollado el levosimendan, un inhibidor de la fosfodiesterasa III que promueve sensibilización de la miofibrilla cardiaca por el calcio intracelular: El levosimendan tiene un mejor perfil de seguridad que sus antecesores como la amrinona o la milrinona, mejora los parámetros hemodinámicos de forma significativa, en especial el gasto cardíaco, la presión sistólica de la arteria pulmonar y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, sin aumentar significativamente el consumo miocárdico de oxígeno, lo cual lo convierte en un nuevo y relevante calcio-sensibilizador desarrollado para el tratamiento intravenoso a corto plazo de la insuficiencia cardiaca congestiva.⁵

En el estudio realizado por Slawsky y colaboradores,⁶ que incluyó la administración de levosimendan en 146 pacientes con estadios III y IV de la NYHA, los cuales estaban en tratamiento con IECAs y diuréticos, tenían fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE) menores al 30% y presiones de oclusión de la arteria pulmonar mayores a 15 mm/Hg e índices cardíacos menores a 2.5 L/min/m². Destacan dentro de los resultados un incremento en el volumen latido (VL) del 28% y en el índice cardíaco del 39%, disminución de las presiones telediastólicas de ambos ventrículos, con una mejoría en la disnea y la fatiga, y sin aumento en la incidencia de efectos adversos.

Otro estudio realizado por Nieminen y colaboradores,⁷ incluyó 151 pacientes con clase funcional II – IV de la NYHA, que tuvieron FE menor al 40% sin infarto agudo del miocardio. Los pacientes se distribuyeron en tres grupos principales: placebo, dobutamina a dosis de 6 mg/kg/min constante sin dosis de carga, y levosimendan con dosis inicial de carga de 3, 6, 12, 24 o 36 mg/kg administrado en 10 minutos según subgrupo de estudio, seguido por infusión continua de 0.05, 0.1, 0.2, 0.4 o 0.6 mg/kg/min, respectivamente. Se realizaron mediciones con catéter de Swan-Ganz de las presiones de la aurícula derecha, de la arteria pulmonar y de enclavamiento pulmonar (PEP), además de cuantificar gasto cardíaco, VL, frecuencia cardíaca (FC) y presión arterial sistémica. Las variables consideradas como éxito del tratamiento

fueron un incremento del 15% del VL, una disminución del 25% en la PEP a las 23-24 h o del 50% en dos mediciones consecutivas, y un incremento mayor al 40% en el gasto cardiaco con una disminución de 20 latidos en la frecuencia cardiaca. Dentro de los resultados destacan una respuesta hemodinámica favorable en más del 50% de los pacientes en el grupo de dosis bajas y mayor al 88% en el de dosis altas, comparado con respuestas del 14% en el grupo placebo y 70% en el grupo con dobutamina. Se presentó hipotensión en el 5% sin evidencia de exacerbación de la isquemia miocárdica en ningún paciente. Asimismo, se presentó cefalea en un 9% y náusea en un 5% en los pacientes del grupo de dosis altas. Se concluyó que la dosis inicial de carga que fue mejor tolerada y produjo efectos hemodinámicos favorables osciló entre 6 a 24 mg/kg en 10 minutos, y que la velocidad de infusión osciló entre 0.05 y 0.2 mg/kg/min.

Recientemente se ha publicado un estudio comparativo entre levosimendan y dobutamina, llamado LIDO,⁸ donde el levosimendan mejoró significativamente la función hemodinámica en pacientes con ICC severa de bajo gasto en un 28% comparado con un 15% con dobutamina. El beneficio incluyó una mortalidad del 26% en el grupo tratado con levosimendan (n = 103) comparada con 38% del grupo tratado con dobutamina (n = 100) en un plazo de 6 meses de tratamiento. En general, la terapia farmacológica para la disfunción ventricular izquierda ha sido severamente limitada por los efectos adversos que conlleva, incluyendo en ello la exacerbación de la isquemia miocárdica por aumento en el consumo tisular de oxígeno y con ello aumento en la mortalidad cardiovascular. El levosimendan presentó ventajas farmacológicas en el paciente, por ejemplo, no tuvo efectos proarrítmicos y mostró un efecto protector directo de larga duración sobre el miocardio.

Conclusión

El papel que juega el levosimendan en la terapéutica actual no está aún determinado, pues se trata de un fármaco poco conocido en nuestro medio, y que representa un costo superior al del resto de los fármacos utilizados en estas entidades. Sin embargo, dados los resultados clínicos de efectividad obtenidos en estudios clínicos

controlados, se pueden inferir los beneficios farmacoeconómicos que este medicamento conlleva, ya que el uso de este fármaco aunque más costoso, disminuiría los costos finales al paciente o a la institución por reducción de la estancia hospitalaria en las unidades de cuidados intensivos.

El levosimendan tiene un mejor perfil de seguridad que sus antecesores y los agentes inotrópicos clásicos utilizados en la ICC agudizada, ya que mejora los parámetros hemodinámicos de forma significativa en especial el gasto cardiaco, la presión sistólica de la arteria pulmonar y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Sin embargo, se requieren estudios clínicos a gran escala con pacientes que presenten las diferentes etiologías de la ICC para comprobar las ventajas clínicas a largo plazo.

Referencias

1. **American Heart Association.** 2000 Heart and Stroke Statistical Update, A.H.A. Dallas, 1999.
2. **Jaagosid P, Dawson NV, Thomas C, et al.** Outcomes of acute exacerbation of severe congestive heart failure: quality of life, resources use, and survival. *Arch Intern Med* 1998; (158): 1081-1089.
3. **Ooi H, Colucci WS.** Pharmacological treatment of Heart failure. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG, Limbrid LE, Goodman GA. (eds) McGraw-Hill. 10th edition, 2001, pp 901-932..
4. **Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, et al.** Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation* 1998; 98(20): 2141-2147.
5. **Bowman P, Haikala H, Paul R.** Levosimendan, a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitization. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 288(1): 316-325.
6. **Slawski MT, Wilson CS, Gottlieb SS, et al.** Acute hemodynamic and clinical effects of Levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102:2222-2227.
7. **Nieminen, M.S., Akkila, J., Hasenfuss, G., et al.** Hemodynamic and Neurohumoral Effects of Continuous Infusión of levosimendan in Patients with Congestive Heart Failure. *J Amer Coll Cardiol* 2000; 36: 1903-1912.
8. **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 randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360(9328): 196-202.