



## Carta al editor

## Levosimendán y el síndrome de bajo gasto cardiaco poscardiotomía: ¿evidencia indiscutible o mera coincidencia estadística?

### Levosimendan and postcardiotomy low cardiac output syndrome: indisputable evidence or mere statistical coincidence?

W Samir Cubas<sup>1,a,\*</sup>, Jean Pierre Carrion-Arcela<sup>2,b</sup>; Luz Gabriela Rosadio-Portilla<sup>3,a</sup>, Luis Murillo-Pérez<sup>4,b</sup>, Christian Soplopuco-Palacios<sup>5,c</sup>, Fabrizio Quiroz-Sánchez<sup>5,c</sup>.

Recibido 11 de febrero 2021  
Aceptado 01 de marzo 2021

Sr. Editor:

#### Filiación de los autores

<sup>1</sup> Departamento de Cirugía de Tórax y Cardiovascular, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

<sup>2</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, Chiclayo, Perú.

<sup>3</sup> Departamento de Cirugía de Tórax y Cardiovascular, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú.

<sup>4</sup> Servicio de Cardiología Clínica, Instituto Nacional Cardiovascular INCOR, Lima, Perú.

<sup>5</sup> Servicio de Cardiología Perioperatoria, Instituto Nacional Cardiovascular INCOR, Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico residente de Cirugía de Tórax y Cardiovascular.

<sup>b</sup> Médico residente de Cardiología.

<sup>c</sup> Médico Cardiólogo.

#### \*Correspondencia

Departamento de Cirugía de Tórax y Cardiovascular, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

#### Correo

wsamircubas@gmail.com

#### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

#### Financiamiento

Autofinanciado

#### Citar como:

Cubas Lalle WS, Carrion-Arcela JP, Rosadio-Portilla LG, Murillo-Pérez L, Soplopuco-Palacios C, Quiroz-Sánchez F. Levosimendán y el síndrome de bajo gasto cardiaco poscardiotomía: ¿Evidencia indiscutible o mera coincidencia estadística? Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2021;2(1):74-76. doi: 10.47487/apcycv.v2i1.115

El síndrome de bajo gasto cardiaco (SBGC) y la disfunción ventricular poscardiotomía son las principales complicaciones que afectan al 20-40% de pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea (CEC), elevando 10-17 veces el riesgo de falla multiorgánica y mortalidad posquirúrgica<sup>(1,2)</sup>. El manejo de esta condición se basa fundamentalmente en un óptimo soporte hemodinámico con medicamentos inopresores y, en ciertos casos, con dispositivos de asistencia circulatoria como el balón contrapulsación intraórtico y la oxigenación por membrana extracorpórea. Pese a ello, se ha descrito que el uso prolongado de fármacos inotrópicos, que eficientemente mejoran la contractibilidad cardiaca a expensas del consumo oxígeno del miocardio, están paradójicamente relacionadas con una mayor morbilidad posoperatoria a mediano y largo plazo<sup>(2)</sup>.

La búsqueda incesante de nuevas líneas de tratamiento para contrarrestar esta condición y sus complicaciones, han conllevado a replantear nuevos usos del tan ya conocido levosimendán. Este medicamento inotrópico positivo, promueve la unión de la troponina C con el calcio, mejorando la contractibilidad cardiaca y no interfiriendo con los procesos de la relajación miocárdica y consumo oxígeno. Asimismo, se han descrito una variedad de propiedades que incluyen la cardioprotección, vasodilatación y antiapoptosis; todo esto debido a una actividad farmacodinámica excepcional sobre los canales de potasio y los procesos mitocondriales (**Figura 1**)<sup>(3)</sup>.

Desde el primer momento de su administración endovenosa (0,01-0,2 µg/kg/min), sus efectos farmacodinámicos son progresivos y logran una estabilidad durante las primeras 3 a 6 h con un tiempo de vida media de 75-80 h<sup>(3,4)</sup>. Clásicamente, sus indicaciones incluyen el choque cardiogénico, falla cardiaca avanzada, síndrome de Takotsubo, entre otras; sin embargo, se le atribuye, además, propiedades de precondicionamiento en pacientes con SBGC y disfunción ventricular izquierda que fueron sometidos a cirugía cardiaca con CEC<sup>(5)</sup>. El principio farmacodinámico que propone este uso se basa en la administración de la infusión 24-48 h previas a la cirugía, permitiendo que los metabolitos activos sean efectivos durante el lapso de tiempo en donde el aturdimiento miocárdico producto de la CEC es mayor; es decir, en las primeras 24 h del posoperatorio inmediato<sup>(6,7)</sup>.

Recientemente se ha descrito que el precondicionamiento con levosimendán reduce la incidencia de SBGC poscardiotomía ( $p < 0,01$ ), la estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI) ( $p = 0,03$ ) y los costos asociados a la atención hospitalaria<sup>(8)</sup>. Sin embargo, al hablar sobre el levosimendán y su función en el SBGC, no podemos evitar hablar y remontarnos a los tres principales ensayos clínicos que nos han aportado una serie de premisas aún por dilucidar: LICORN, CHEETAH y LEVO-CTS.

El estudio LICORN evaluó el precondicionamiento con Levosimendán en pacientes con SBGC (fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FEVI  $\leq 40\%$ ) previo a la cirugía de revascularización

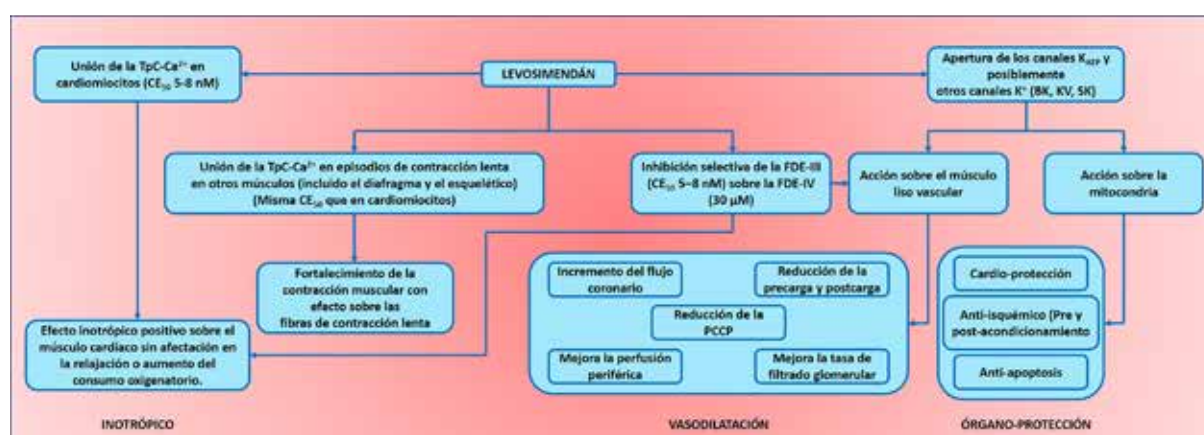
miocárdica con CEC, evidenciándose una reducción no significativa del SBGC poscardiotomía (reducción absoluta del riesgo, RAR: -7%; IC95%: -17 a +3%; p=0,157), significativa en cuanto a la duración de la terapia con catecolaminas (p=0,021) y sin ninguna relación estadística en la estancia hospitalaria y mortalidad en UCI. Lamentablemente, el LICORN no presentó una potencia estadística suficiente para poder demostrar significativamente su efecto beneficioso sobre el placebo; pese a ello, el estudio LEVO-CTS también evaluó el precondicionamiento perioperatorio con resultados considerablemente alentadores en pacientes con SBGC poscardiotomía<sup>(3,4)</sup>. Este estudio realizado en 70 ciudades de Canadá y Estados Unidos, describió una reducción significativa del SBGC poscardiotomía (p=0,007), menor soporte inotrópico (p=0,02) y mejoría en el índice cardiaco posoperatorio (p=0,001); además, en un análisis de subgrupos se determinó una reducción significativa de la mortalidad en pacientes posoperados de revascularización coronaria con CEC (Hazard Ratio, HR: 0,259; IC95%: 0,105-0,640; p=0,0016)<sup>(3,4)</sup>.

A diferencia de los trabajos previos, el estudio CHEETAH evaluó el posacondicionamiento con levosimendán en pacientes con SBGC y falla ventricular izquierda poscardiotomía (FEVI ≤35%), mostrando hallazgos estadísticamente no significativos sobre la mortalidad a 30 días (RA: 0,1%; IC95%: -5,7 a +5,9%; p=0,97). La principal observación realizada a este último estudio estuvo relacionada con la preparación de la infusión del levosimendán, 12,5 mg, puesto que este se diluyó en 100 mL de dextrosa 5%, estando fuera de las indicaciones recomendadas para la preparación del fármaco (12,5 mg en 250 mL de dextrosa 5%). Este detalle en la dilución farmacológica condiciona un elevado riesgo de precipitación, debido al bajo volumen del diluyente y, además, una dosis aportada menor a la prevista en el paciente<sup>(3,4)</sup>.

Dejando de lado estos tres emblemáticos *trials*, recientes revisiones sistemáticas y metaanálisis han retomado la búsqueda de evidencia que respalde el uso del levosimendán como pre y posacondicionamiento en pacientes con SBGC (FEVI ≤35%), destacando entre ellos el de Weber *et al.*, quienes evaluaron 27 ensayos clínicos (3198 pacientes) y describieron una contundente reducción significativa de la mortalidad posoperatoria (p=0,0087), incidencia de SBGC (p<0,0001), falla renal aguda (p=0,0039) y terapia sustitutiva renal (p=0,0332)<sup>(2)</sup>. Asimismo, Hua Qiang *et al.* (25 ensayos clínicos, 3247 pacientes) ratificaron los resultados previos y, además, describieron una reducción de soporte ventilatorio mecánico y estancia en UCI (p=0,002)<sup>(7)</sup>. Ambos trabajos comparten conclusiones similares y plantean indiscutiblemente las propiedades benéficas del levosimendán en pacientes con SBGC y disfunción ventricular izquierda (FEVI ≤35%) que serán sometidos a una cirugía cardiaca, principalmente en revascularización coronaria sobre la valvular.

Actualmente, diversos argumentos y modelos farmacológicos buscan discernir mecanismos adicionales sobre la administración del levosimendán en este tipo de condiciones, una de ellas que ha ganado gran expectativa postula que existiría una reducción de las presiones elevadas de las cámaras cardiacas derechas en el contexto de falla izquierda avanzada, ocasionando una reducción significativa de la presión de la arteria pulmonar en pacientes con disfunción del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar. Siendo esta última considerada como un importante predictor de morbimortalidad y SBGC poscardiotomía<sup>(5,6)</sup>.

Son muchos los estudios que respaldan al levosimendán, así como otros que sencillamente lo descartan sin ningún efecto posoperatorio significativo; ¿realmente estamos frente a evidencia indiscutible o simplemente mera coincidencia estadística? Por el momento es una pregunta



**Figura 1.** Mecanismos farmacológicos del levosimendán sobre el sistema cardiovascular. Tpc= troponina C; CE<sub>50</sub> = concentración efectiva media; FDE= fosfodiesterasa; PCCP= presión de cuña capilar pulmonar, nM= nanomol; µM= micromol; Ca<sup>+2</sup>= calcio; K<sup>+</sup>= potasio.

muy difícil de responder, la evidencia disponible no apoya su uso generalizado en pacientes con ventrículo izquierdo disfuncional sometidos a cirugía cardíaca; sin embargo, toda la evidencia sumada de innumerables estudios posiciona al levosimendán como un medicamento seguro y posiblemente eficiente en pacientes coronarios estables. Esto último debido a que actuaría como terapia puente, debido a su efecto prolongado, hacia la mejoría de la función ventricular pos-CEC.

Finalmente, urge la necesidad de mayores estudios con suficiente potencia estadística y metodología apropiada

que permitan esclarecer esta gran interrogante; mientras tanto, este fármaco podría ser considerado en los centros cardiovasculares de nuestro medio que no cuenten con disponibilidad de dispositivos de asistencia ventricular en el contexto de pacientes con SBGC y disfunción ventricular postcardiotomía.

#### Contribuciones de los autores

Todos los autores participaron en la idea de investigación, búsqueda bibliográfica, redacción y aprobación del manuscrito

## Referencias bibliográficas

1. Pérez Vela JL, Jiménez Rivera JJ, Alcalá Llorente MÁ, González M, Torrado H, García LC. *et al.* Síndrome de bajo gasto cardiaco en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Perfil, diferencias en evolución clínica y pronóstico. Estudio ESBAGA. *Medicina Intensiva*. 2018;42(3):159-67. doi: 10.1016/j.medin.2017.05.009.
2. Weber C, Esser M, Eghbalzadeh K. Levosimendan Reduces Mortality and Low Cardiac Output Syndrome in Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(5):401-9. doi: 10.1055/s-0039-3400496
3. Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, Bettex D, Bouchez S, Brito D, *et al.* Levosimendan Efficacy and Safety: 20 years of SIMDAX in Clinical Use. *Card Fail Rev*. 2020;6:19. doi: 10.15420/cfr.2020.03.
4. Guarracino F, Heringlake M, Cholley B, Bettex D, Bouchez S, Lomivorotov VV, *et al.* Use of Levosimendan in Cardiac Surgery: An Update After the LEVO-CTS, CHEETAH, and LICORN Trials in the Light of Clinical Practice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;71(1):1-9. doi: 10.1097/FJC.0000000000000551.
5. Van DS, Mehta RH, Leimberger JD, Shaun GG, Stephen F, Rachael JR, *et al.* Levosimendan in patients with reduced left ventricular function undergoing isolated coronary or valve surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2020;159(6):2302-9.e6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.06.020.
6. Qi HC, Rui QZ, Hua L, Jun S, Jiang-quan Y, Hua LW, *et al.* Effect of levosimendan on prognosis in adult patients undergoing cardiac surgery: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Critical Care*. 2017;21(1):1-11. doi: 10.1186/s13054-017-1848-1.
7. Qiang H, Luo X, Huo JH, Wang ZQ. Perioperative Use of Levosimendan Improves Clinical Outcomes in Patients After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;72(1):11-18. doi: 10.1097/FJC.0000000000000584.
8. Jiménez RJ, Álvarez CA, Ferrer RJ, Iribarren SJ, García GM, Jorge PP, *et al.* Preconditioning with levosimendan reduces postoperative low cardiac output in moderate-severe systolic dysfunction patients who will undergo elective coronary artery bypass graft surgery: a cost-effective strategy. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):108. doi: 10.1186/s13019-020-01140-z.