

Original

# Levosimendán preoperatorio en cirugía coronaria con disfunción ventricular severa: ¿tiene sentido?



Elena Roselló-Díez<sup>a,\*</sup>, Eduardo Astrosa<sup>a</sup>, Sandra Casellas<sup>a</sup>, Manel Tauron<sup>a</sup>, Josefina Galán<sup>b</sup>, Antonino Ginel<sup>a</sup> y José Montiel<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 3 de julio de 2020

Aceptado el 22 de octubre de 2020

On-line el 15 de diciembre de 2020

### Palabras clave:

Simendán

Precondicionamiento isquémico miocárdico

Citoprotección

Revascularización miocárdica

Disfunción ventricular

### Keywords:

Simendan

Ischemic preconditioning myocardial

Cytoprotection

Myocardial revascularization

Ventricular dysfunction

## R E S U M E N

**Introducción y objetivos:** Numerosos estudios han demostrado los beneficios del levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y aguda; sin embargo, los resultados son contradictorios cuando se analiza el uso de levosimendán previo a cirugía de revascularización miocárdica y disfunción ventricular severa. El objetivo de este estudio es valorar el rendimiento del acondicionamiento con levosimendán en cirugía de revascularización coronaria en pacientes con disfunción ventricular severa.

**Métodos:** Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo emparejado por escala de propensión. Participantes: pacientes intervenidos desde enero de 2009 a octubre de 2019 de cirugía de revascularización coronaria, asociada o no a cirugía mitral de etiología isquémica/funcional con FEVI  $\leq$  a 35%. Se dividieron en dos cohortes, según si recibieron levosimendán (Levo) o no (NoLevo) previamente a la intervención, quedando tras el emparejamiento 64 pacientes por cohorte. Variables analizadas: morbimortalidad postoperatoria, reingreso y mortalidad en el seguimiento. Análisis estadístico: los datos categóricos se compararon mediante  $\chi^2$  o test de Fisher, y los cuantitativos mediante *t* de Student o *W* de Wilcoxon. Se estimó el RR/HR para valorar la asociación entre el uso de levosimendán preoperatorio y las variables resultado.

**Resultados:** El uso de levosimendán preoperatorio no disminuyó la mortalidad (RR = 0,86, *p* = 0,770), ni la estancia hospitalaria, ni tampoco las complicaciones postoperatorias. La supervivencia libre de reingreso cardiológico, mortalidad en seguimiento por cualquier causa y de causa cardíaca fue similar entre cohortes.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos no apoyan el uso extendido de levosimendán previo a la cirugía de revascularización miocárdica en pacientes con disfunción ventricular severa.

© 2020 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## A B S T R A C T

**Introduction and objectives:** Numerous studies have demonstrated the benefit of levosimendan in patients with chronic and acute heart failure. However, when it comes to its preoperative use in coronary bypass surgery in patients with severe ventricular dysfunction, there are some contradictory results. The objective of this study is assessing preconditioning efficiency with levosimendan in surgical myocardial revascularization in patients with severe ventricular dysfunction.

**Methods:** We design a propensity score-matched cohort study. The study included patients with a LVEF less or equal to 35% who underwent isolated coronary artery by-pass grafting or associated to ischemic/functional mitral surgery from January 2009 to October 2019. They were split into two cohorts whether they received levosimendan preoperatively (Levo) or not (NoLevo); after matching there were 64 patients *per* cohort. Outcome variables were postoperative morbi-mortality, readmission and follow-up mortality. Statistical analysis: categorical data were compared with a Chi-square or Fisher exact test, and quantitative data with a *t*-Student or *W*-Wilcoxon tests. RR/HR were estimated for assessing the association between preoperative use of levosimendan and outcomes.

**Results:** Preoperative levosimendan use did not decreased in-hospital mortality (RR = 0,86, *p* = 0,770), and neither do hospital stay, nor postoperative complications. Event-free survival was similar between cohorts in terms of cardiological readmissions, all-cause and cardiological follow-up mortality.

**Conclusions:** Our results do not support the widespread use of levosimendan previously to myocardial revascularization surgery in patients with severe ventricular dysfunction.

© 2020 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [erosello@santpau.cat](mailto:erosello@santpau.cat) (E. Roselló-Díez).

## Introducción

El levosimendán forma parte de los estimulantes cardíacos, aunque también tiene otros efectos. Este fármaco y su metabolito activo actúan aumentando la sensibilidad al calcio de diferentes proteínas: troponina C –de lo que deriva su inotropismo sin alterar la relajación– y canales de potasio sensibles a ATP tanto de la musculatura lisa –lo que conduce a la vasodilatación, sobre todo a nivel de la circulación pulmonar y coronaria–, como de la membrana mitocondrial –lo que le proporciona un efecto cardioprotector<sup>1</sup>. *In vitro* se conoce un efecto inhibitorio de la fosfodiesterasa III, pero no está clara su importancia *in vivo* a concentraciones terapéuticas<sup>2</sup>.

Su concentración plasmática máxima se alcanza a los dos días, y la semivida de los metabolitos activos es de 75–80 horas<sup>2</sup>. Esta farmacocinética suscitó a empezar a utilizarlo en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica descompensada, y los resultados iniciales fueron prometedores. En los ensayos clínicos LIDO<sup>3</sup> y SURVIVE<sup>4</sup>, el levosimendán producía mayor aumento de gasto cardíaco, y mayor disminución de la PCP, mejoraba la disnea y presentaba menor mortalidad temprana que la dobutamina. En los estudios REVIVE I y II<sup>5</sup>, el levosimendán produjo mayor mejoría clínica, mayor disminución del ntBNP, y mortalidad ligeramente mayor, aunque no significativa, que el placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.

La incidencia de síndrome de bajo gasto cardíaco poscardiotomía varía del 3 al 14% en pacientes operados de revascularización miocárdica, y este riesgo se duplica si la fracción de eyección es menor del 40%<sup>6</sup>. Por todo esto, diversos grupos comenzaron a usarlo previamente a la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC), en pacientes con disfunción ventricular, pero los resultados fueron contradictorios. Los primeros estudios observaron menor mortalidad y necesidad de vasoactivos, con una mayor probabilidad de éxito en el primer intento de desconexión de CEC<sup>7,8</sup>. En cambio, otros grupos no encontraron diferencias, en comparación con el placebo respecto a mortalidad, necesidad de catecolaminas, o infarto perioperatorio<sup>9–12</sup>. Además, se ha observado mayor riesgo de fibrilación auricular (FA) postoperatoria<sup>13</sup>.

El objetivo de este estudio es valorar el rendimiento del uso preoperatorio de levosimendán en pacientes revascularizados quirúrgicamente con disfunción ventricular severa.

## Métodos

Se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo con emparejamiento 1:1 por escala de propensión.

### Participantes

Se recogieron los datos de los pacientes intervenidos en nuestro hospital de revascularización miocárdica, asociada o no a cirugía sobre la válvula mitral de origen isquémico o funcional, y con FEVI  $\leq$  a 35%, desde enero de 2009 a octubre de 2019, con un seguimiento hasta diciembre de 2019. Se dividieron en dos cohortes, según habían recibido levosimendán preoperatoriamente (Levo) o no (NoLevo-control).

### Incorporación de levosimendán preoperatorio en cirugía cardíaca y criterios de administración

A raíz de los resultados de levosimendán en insuficiencia cardíaca y de los primeros estudios que observaban un beneficio del uso de levosimendán en cirugía cardíaca, en 2014 llegamos al consenso en nuestro centro de usar levosimendán preoperatoriamente en pacientes tributarios a revascularización miocárdica  $\pm$  cirugía mitral de origen isquémico o funcional con disfunción ventricular severa.

Inicialmente, los pacientes ingresaban 24–48 h antes en la UCI. Conforme adquirimos experiencia con el manejo clínico de estos pacientes, el ingreso preoperatorio pasó a tener lugar en la sala de hospitalización, con control por telemetría. Sin embargo, la estrategia no fue uniforme, y no todos los pacientes candidatos *a priori* a levosimendán pudieron realmente recibirlo, a veces por motivos logísticos (falta de cama en UCI o en sala con telemetría), y otras por mala tolerancia hemodinámica por hipotensión; esta última situación fue más frecuente en pacientes que ingresados en la Unidad Coronaria. De esta manera, el tamaño de las cohortes no emparejadas fue de 65 pacientes en grupo Levo y 118 en NoLevo (grupo control), y tras el emparejamiento, de 64 en ambas cohortes (fig. 1).

### Consideraciones éticas

Este estudio respeta los principios establecidos en la Declaración de Helsinki (2000), en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina (BOE, 20 de octubre de 1999). Así mismo, se ajusta a los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación médica (Ley 14/2007 de 3 de julio, BOE 4 de julio) y la protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 3/2018, BOE de 5 de diciembre). Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

### Variables resultado

La variable principal es la mortalidad operatoria, definida como aquella que ocurre durante el ingreso hospitalario, o durante los primeros 30 días tras la cirugía, aunque el paciente haya sido dado de alta.

Las variables secundarias son: complicaciones perioperatorias, estancia en UCI y postoperatoria total, y en el seguimiento: ingresos por causa cardíaca (que incluye insuficiencia cardíaca, angina, arritmias, necesidad de implantación de marcapasos, taponamiento cardíaco diferido, etc.) y mortalidad por todas las causas y de origen cardiológico.

La insuficiencia renal aguda postoperatoria se definió según los criterios AKIN<sup>14</sup>.

### Algunas definiciones

Dentro de las variables procedimentales, no disponemos del tiempo real de desconexión de CEC. De esta manera, se calculó como la diferencia entre el tiempo de CEC y de isquemia, y se le restó el tiempo en CEC prepinzamiento aórtico utilizado para marcar las coronarias y purgado de cardioplejía (estimado en siete minutos). En el caso de uso de vena safena y de realización de la anastomosis proximal en aorta después del despinzamiento aórtico, también se descontó el tiempo de realización de la anastomosis, estimado en nueve minutos.

### Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el paquete estadístico de datos Stata (Stata/IC 13.1 para Mac de StataCorp). Las variables continuas se presentan como mediana y rango intercuartílico (IQR); las variables categóricas se muestran en forma de porcentaje.

Para evitar el sesgo de confusión, se emparejaron las cohortes por medio de una escala de propensión, que fue determinada por las siguientes covariables: edad, sexo, IMC, FA permanente preoperatoria, accidente cerebrovascular (ACV) previo, FEVI preoperatoria, grado de hipertensión pulmonar (categorizada en no, ligera, moderada y severa), EuroSCORE II, enfermedad renal crónica (filtrado glomerular menor a 60 mL/min y/o necesidad de diálisis), diálisis preoperatoria y tipo de intervención (CABG aislada vs.

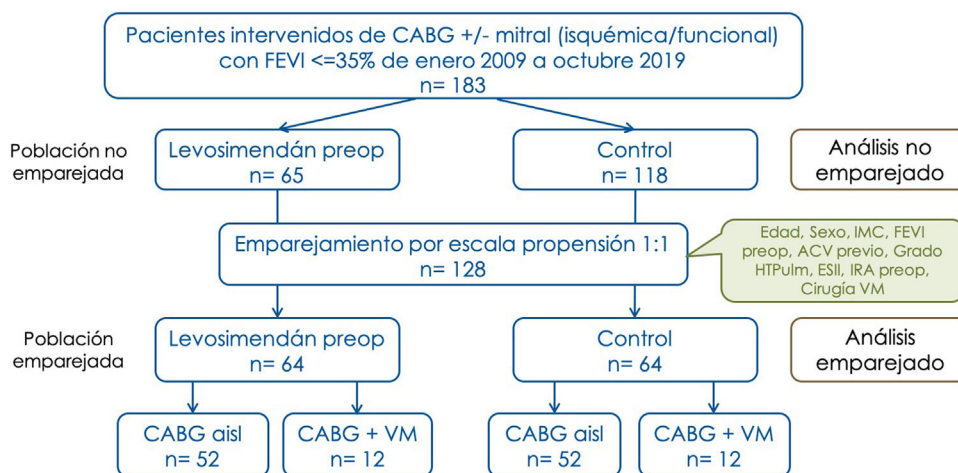


Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión de los pacientes.

CABG + mitral). Posteriormente, se realizó el emparejamiento con el comando *psmatch2* por el vecino más cercano con una ratio 1:1. Se estableció el calibre máximo en 0,2.

Para evaluar la comparabilidad entre cohortes de las variables preoperatorias y procedimentales, se utilizó el comando *ptest*, que estima la diferencia estandarizada absoluta de las medias de los valores de la escala de propensión entre cohortes (valor *B* de Rubin), y la ratio entre varianzas de los valores de la escala de propensión de las cohortes (valor *R* de Rubin). Un valor *B* mayor a 25, o un valor *R* fuera del rango (0,5-2), determina que las cohortes no están adecuadamente balanceadas<sup>15</sup>.

Para comparar las diferencias entre las variables intra (tiempos de CEC, isquemia y desconexión de CEC y eventos hemodinámicos) y postoperatorias, se usó la prueba *W* de Wilcoxon para las continuas, y la prueba de  $\chi^2$ , o prueba exacta de Fisher en el caso de las categóricas. Para valorar la asociación entre el uso de levosimendán

preoperatorio y las variables postoperatorias se estimó el RR. Para las variables de seguimiento, se estimó la HR –siendo la cohorte NoLevo el grupo control–, se calcularon las curvas de supervivencia acumulada libre del evento, y dichas curvas se compararon con la prueba de Mantel-Cox (log rank test). El análisis se realizó tanto en toda la población no emparejada como en la muestra emparejada.

## Resultados

### Características preoperatorias

Las tablas 1 y 2 muestran las características preoperatorias y procedimentales de los pacientes. La distribución de las comorbilidades fue similar en ambas cohortes. Respecto al estado cardiológico, en el análisis emparejado la cohorte NoLevo presentó una tendencia a mayor prevalencia de IAM previo que no alcanzó la

Tabla 1  
Características preoperatorias de los pacientes

	Población no emparejada				Población emparejada			
	Total (n = 183)	Levo (n <sub>L</sub> = 65)	NoLevo (n <sub>NL</sub> = 118)	Valor p	Levo (n <sub>L</sub> = 64)	NoLevo (n <sub>NL</sub> = 64)	B	R
<i>Sexo femenino</i>	29 (15,8)	11 (16,9)	18 (15,3)	0,767	11 (17,2)	10 (15,6)	0	1
<i>Edad</i>	66,6 ± 9,4	67,7 ± 7,8	65,9 ± 10,2	0,230	67,0 ± 7,6	68,5 ± 9	17,5	0,72
<i>IMC</i>	26,7 [24,4-30,1]	27,1 [24,4-30,5]	26,6 [24,4-29,6]	0,590	27,2 [24,4-30,6]	26,4 [24,3-29,1]	19,6	1,07
<i>Comorbilidades</i>								
HTA	136 (74,3)	52 (80)	84 (71,2)	0,192	51 (79,7)	49 (76,6)	7,5	0,9
DM	107 (58,5)	37 (56,9)	70 (59,3)	0,753	36 (56,3)	37 (57,8)	3,1	1,01
DLP	130 (71,0)	49 (75,4)	81 (68,4)	0,336	48 (75,0)	49 (76,6)	3,6	1,04
Tabaquismo activo	41 (22,4)	19 (29,2)	22 (18,6)	0,100	19 (29,7)	13 (20,3)	21,6	1,29
EPOC	32 (17,5)	12 (18,5)	20 (17,0)	0,797	11 (17,2)	14 (21,9)	11,8	0,83
Arteriopatía periférica	66 (36,1)	24 (36,9)	42 (35,6)	0,982	24 (37,5)	28 (43,8)	14,1	0,86
Insuficiencia renal	68 (37,2)	25 (38,5)	43 (36,4)	0,787	24 (37,5)	28 (43,8)	12,7	0,95
Diálisis preoperatoria	4 (2,2)	1 (1,5)	3 (2,6)	1,000	1 (1,6)	2 (3,1)	10,3	0,51
ACV previo	22 (12,0)	4 (6,2)	18 (15,3)	0,096	4 (6,3)	4 (6,3)	0	1
<i>Antecedentes cardiológicos</i>								
FA permanente	9 (4,9)	1 (1,5)	8 (6,8)	0,162	1 (1,6)	1 (1,6)	0	1
Cirugía cardíaca previa	1 (0,6)	0 (0)	1 (0,9)	1,000	0 (0)	0 (0)	–	–
IAM previo	101 (55,2)	30 (46,2)	71 (60,2)	0,068	30 (46,9)	38 (59,4)	25	1,03
< 1 semana <sup>§</sup>	8 (7,9)	1 (3,3)	7 (9,9)	0,430	1 (3,3)	2 (5,3)	9,4	0,65
< 1 mes <sup>§</sup>	60 (59,4)	20 (66,7)	40 (56,3)	0,334	20 (66,7)	22 (57,9)	17,9	0,92
Estado crítico	29 (15,8)	7 (10,8)	22 (18,4)	0,163	7 (10,9)	6 (9,4)	5,1	1,15
Shock cardiogénico	6 (3,3)	1 (1,5)	5 (4,2)	0,425	1 (1,6)	1 (1,6)	0	1
BCIAo preoperatorio	11 (6,0)	5 (7,7)	6 (5,1)	0,524	5 (7,8)	1 (1,6)	29,7*	4,68*
IOT preoperatoria	7 (3,8)	2 (3,1)	5 (4,2)	1,000	2 (3,1)	1 (1,6)	10,3	1,97
<i>EuroSCORE II</i>	4,36 [2,32-11,12]	4,36 [2,47-10,96]	4,48 [2,09-12,31]	0,664	4,33 [2,47-11,04]	5,42 [2,83-12,54]	6,7	0,87

B: valor *B* de Rubin; R: ratio *R* de Rubin. Cohortes balanceadas si *B* < 25 y *R* en rango (0,5-2).

\* Valores *B* o *R* que indican cohortes no balanceadas.

ACV: accidente cerebrovascular; BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IOT: intubación orotraqueal. <sup>§</sup> Porcentajes calculados sobre los pacientes que presentaron IAM previo.

**Tabla 2**

Características cardiológicas y procedimentales de los pacientes

	Total	Población no emparejada			Población emparejada			
		Levo (n <sub>L</sub> = 65)	NoLevo (n <sub>NL</sub> = 118)	Valor p	Levo (n <sub>L</sub> = 64)	NoLevo (n <sub>NL</sub> = 64)	B	R
Ecocardiográficas								
FEVI	30 [27-35]	30 [27-34]	30 [27-35]	0,441	30 [26,5-34]	30 [25,5-34]	2,7	0,94
Insuficiencia mitral								
No/Ligera/ Moderada/Severa	75 (41,0)/45 (24,6)/41(22,24)/22 (12,0)	24 (36,9)/18 (27,7)/13 (20,0)/10 (15,4)	51(43,2)/27 (22,9)/28 (23,7)/12 (10,2)	0,571	24 (37,5)/18 (26,6)/13 (20,3)/10 (15,6)	21 (32,8)/17 (26,6)/18 (28,1)/8 (12,5)	19,5	0,86
Grado HTPulm								
No/Ligera/Moderada/Severa	142 (78,5)/7 (3,9)/22 (12,1)/10 (5,5)	49(75,4)/ 2 (3,1)/9 (13,9)/5 (7,7)	93 (80,2)/5 (4,3)/13 (11,2)/5 (4,3)	0,694	49 (76,6)/1 (1,6)/9 (14,1)/5 (7,8)	46 (71,9)/4 (6,3)/10 (15,6)/4 (6,3)	25,4*	0,3*
Cirugía urgente	117 (63,9)	43 (66,1)	74 (62,7)	0,793	42 (65,6)	39 (60,9)	8,5	0,95
Procedimentales								
Núm. anastomosis	2,9 ± 0,1	3 ± 0,9	2,8 ± 1,0	0,434	3 ± 0,9	3 ± 1,0	0	0,83
Cirugía mitral	31 (16,9)	12 (18,5)	19 (16,1)	0,684	12 (18,8)	12 (18,8)	0	1
Anillo	26 (83,9)	10/12 (83,3)	16/19 (84,2)	0,948	10/12 (83,3)	11/12 (91,7)	24,3	1,82
CEC-Global	134 (73,2)	58 (89,2)	76 (64,4)	0,000	57 (89,1)	42 (65,6)	57,9	0,43
Tiempo CEC*	105,5 [84-127]	101,5 [84-119]	110,5 [84,5-127,5]	0,231	102 [85-119]	114,5 [92-147]	0,106	
Tiempo isquemia*	65 [50-81]	61 [50-75]	68,5 [50,5-83,5]	0,161	61 [50-75]	53 [51-96,5]	0,051	
Tiempo desconexión*	27 [17-41]	25,5 [17-36]	29 [14-46]	0,616	26 [17-36]	27 [13-42]	0,929	
CEC-CABG aislada	103 (67,8)	46 (86,8)	57 (57,6)	0,000	45 (86,5)	30 (57,7)	67,3	0,48
Tiempo CEC*	98 [79-115]	98 [81-114]	103 [79-117]	0,612	98 [82-114]	103,5 [78-119]	0,402	
Tiempo isquemia*	56 [47-71]	54 [47-69]	59 [47-74]	0,416	54 [47-69]	61,5 [48,5-76,5]	0,259	
Tiempo desconexión*	24 [14-37]	23 [17-35]	26 [13-41,5]	0,907	23 [17-35]	26 [12-41]	0,723	

CABG: coronary artery bypass grafting; CEC: circulación extracorpórea; HTPulm: hipertensión pulmonar.

\* En los tiempos de CEC, isquemia y desconexión de CEC se aporta el valor de p en el análisis emparejado.

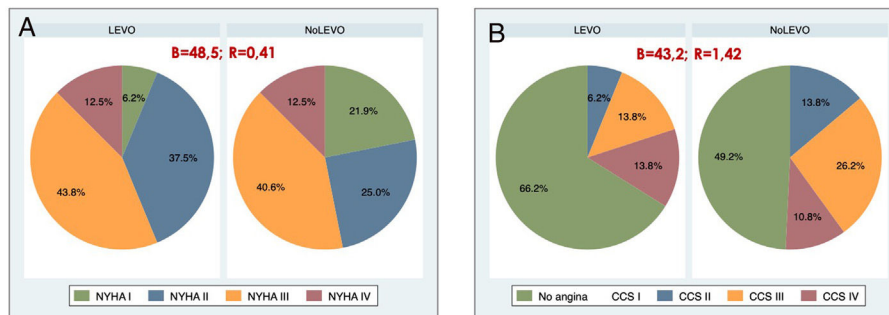
significación (B = 25; R = 1,03). La frecuencia de pacientes con balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo) preoperatorio fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron levosimendán (B = 29,7; R = 4,68). La cohorte Levo presentó una mayor proporción de pacientes en clase funcional II-III de la *New York Heart Association* (NYHA) (B = 48,5; R = 0,41) (fig. 2A); la distribución de la clase funcional de angina CCS también fue diferente (B = 38,4; R = 1,41), destacando que en la cohorte Levo había un mayor porcentaje de pacientes sin angina, en los cuales la clínica predominante fue de fallo cardíaco (fig. 2B).

Desde el punto de vista quirúrgico, la cohorte Levo presentó mayor prevalencia de uso de CEC (global: B = 57,9; R = 0,43; y CABG aislada: B = 67,3; R = 0,48). El número medio de anastomosis distales fue similar en ambas cohortes (3 ± 0,9 vs. 3 ± 1,0, B = 0; R = 0,83). Ambos grupos presentaron frecuencias similares de intervención sobre la válvula mitral. No hubo diferencias en los tiempos de CEC, de isquemia, ni de desconexión de CEC.

### Morbimortalidad postoperatoria

La tabla 3 muestra las complicaciones postoperatorias. No hubo diferencias significativas en la mortalidad operatoria (9,4 vs. 10,9%, RR = 0,86, IC 95% 0,30-2,41; p = 0,770). En cuanto a las variables resultado secundarias, la cohorte Levo presentó mayor riesgo de insuficiencia renal aguda (IRA) postoperatoria en el análisis no emparejado (RR = 1,75, IC 95% 1,10-2,76, p = 0,012), sin ser significativo en el análisis emparejado (RR = 1,47, IC 95% 0,88-2,45, p = 0,132); la necesidad de terapia de reemplazo renal postoperatorio fue similar (RR = 1,45, IC 95% 0,73-2,86, p = 0,279). No hubo diferencias en la necesidad de soporte circulatorio perioperatorio (RR no estimable, p = 0,244).

La estancia en UCI fue similar en ambas cohortes (5 d [IQR 3,5-8,5] vs. 5 d [IQR 3-7], p = 0,473), mientras la estancia postoperatoria total tendió a ser mayor, aunque de forma no significativa, en la cohorte Levo (10 d [IQR 8-15] vs. 9 d [IQR 6-13], p = 0,072).

**Figura 2.** Distribución clase funcional de la NYHA y de angina CCS preoperatorias.



**Tabla 4**  
Seguimiento de supervivientes

	Total (n = 183)	Población no emparejada			Población emparejada		
		Levo (n <sub>L</sub> = 65)	NoLevo (n <sub>NL</sub> = 118)	HR (IC 95%) / Valor p	Levo (n <sub>L</sub> = 64)	NoLevo (n <sub>NL</sub> = 64)	HR (IC 95%) / Valor p
Tiempo seguimiento*	32 [10,6-60,9]	27,6 [9,4-40,7]	39,4 [10,6-72,2]	0,010	27,9 [11,7-40,7]	39,5 [12,2-69,3]	0,004
Reingreso cardiológico	27/158 (17,1)	5/57 (8,8)	22/101 (21,8)	0,68 (0,25-1,83) / 0,444	5/58 (8,6)	15/57 (26,3)	0,50 (0,18-1,40) / 0,187
Tiempo de reingreso*	32,7 [18,6-68,6]	28,2 [18,6-32]	43,9 [22,5-71,6]	0,261	28,2 [18,6-32]	32,7 [22,5-67,4]	0,359
Mortalidad seguimiento							
Cualquier causa	53 (29)	11 (16,9)	42 (35,6)	0,62 (0,31-1,21)/0,160	11 (17,2)	23 (35,9)	0,60 (0,29-1,25)/0,175
CABG aislada	37/152 (24,3)	5/54 (9,4)	32/99 (32,3)	0,38 (0,15-0,99)/0,047	5/52 (9,6)	16/52 (30,8)	0,39 (0,14-1,08) / 0,069
Cardiológica	24 (13,1)	6 (9,2)	18 (15,3)	0,73 (0,29-1,87) / 0,512	6 (9,4)	9 (14,1)	0,75 (0,26-2,12) / 0,584

\* Meses. Valor p de prueba de W de Wilcoxon para variables continuas.  
CABG: coronary artery bypass grafting.

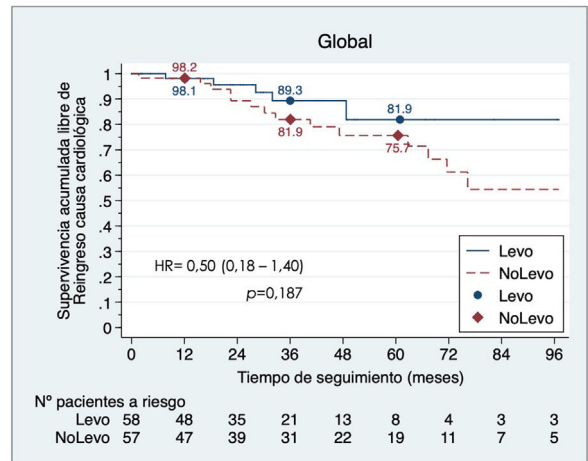
**Seguimiento**

La **tabla 4** refleja los datos de seguimiento. La cohorte Levo presentó un tiempo de seguimiento menor (27,9 m [IQR 11,7-40,7] vs. 39,5 m [IQR 12,2-69,3], p = 0,004). La supervivencia libre de reingreso por causa cardíaca fue mayor en la cohorte Levo, aunque no significativa (HR = 0,50, IC 95% 0,18-1,40, p = 0,187) (**fig. 3**).

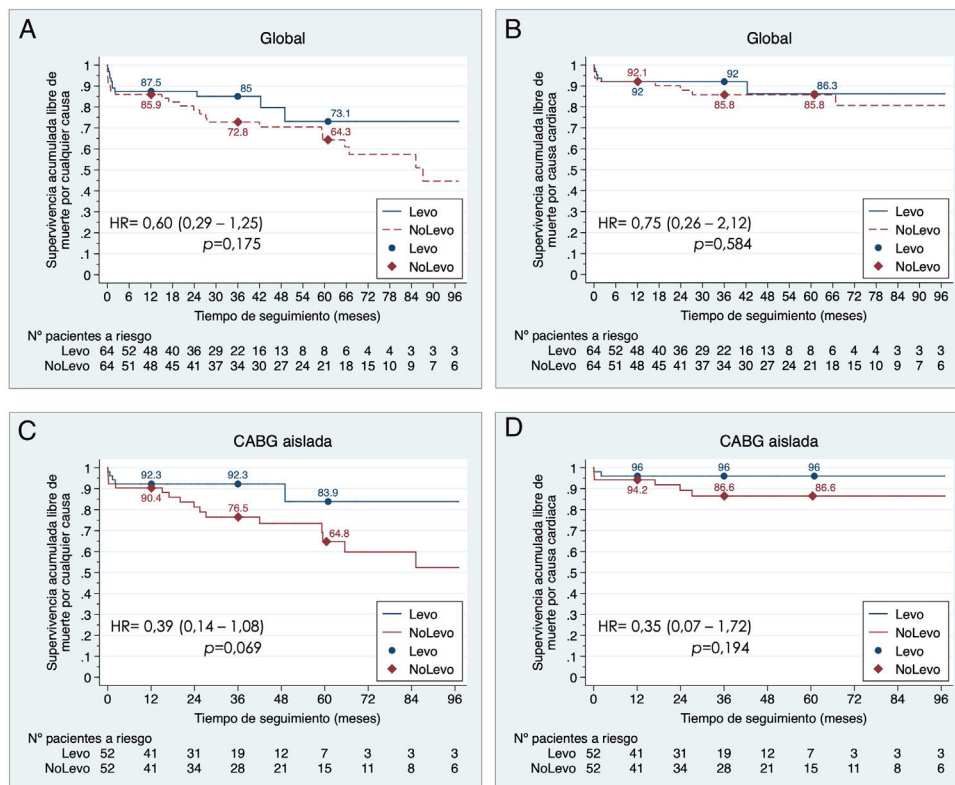
La supervivencia libre de muerte por cualquier causa y de origen cardiológico tendió a ser mayor en la cohorte Levo, pero no significativa (HR = 0,60, IC 95% 0,29-1,25, p = 0,175 y HR = 0,75, IC 95% 0,26-2,12, p = 0,584, respectivamente) (**fig. 4 A** y **fig. 4 B**). En el subgrupo de cirugía coronaria aislada la cohorte Levo presentó tendencia casi significativa a mejor supervivencia libre de muerte por cualquier causa (HR = 0,39, IC 95% 0,14-1,08, p = 0,069) (**fig. 4 C**).

**Discusión**

El uso de levosimendán está altamente estudiado y avalado en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica descompensada<sup>3-5</sup>. Se



**Figura 3.** Curva de supervivencia libre de reingreso por causa cardíaca.



**Figura 4.** Curva de supervivencia libre de muerte: A) por cualquier causa, global; B) por cualquier causa, CABG aislada; C) por causa cardíaca, global; D) por causa cardíaca, CABG aislada.

ha visto que la administración periódica de levosimendán en algunos pacientes en lista de espera de trasplante cardiaco les permite soportar clínicamente mejor la espera<sup>16</sup>.

Sin embargo, la eficacia del preconditionamiento con levosimendán, previo a la cirugía cardiaca, no ha sido suficientemente demostrada. El *Levosimendan in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass (LEVO-CTS) trial* es el ensayo clínico aleatorizado con mayor número de pacientes por rama (más de 800), que compara el uso de levosimendán vs. placebo en pacientes con disfunción ventricular severa ( $FEVI \leq 35\%$ ), candidatos a cirugía cardiaca con CEC<sup>11</sup>. En dicho estudio no se observaron diferencias en el efecto compuesto de mortalidad operatoria, necesidad de diálisis postoperatoria, incidencia de IAM perioperatorio o necesidad de soporte circulatorio<sup>11</sup>.

Nuestro trabajo se trata de un estudio retrospectivo de cohortes emparejado, con el objetivo de valorar el rendimiento del levosimendán preoperatorio en pacientes intervenidos de revascularización miocárdica, con o sin cirugía mitral isquémica o funcional, con  $FEVI \leq 35\%$ . El emparejamiento disminuyó el tamaño muestral (64 por cohorte), y por tanto, la potencia estadística, pero aseguró que las características preoperatorias y procedimentales fueran similares en ambas cohortes, a excepción de mayor frecuencia de pacientes con BCIAo preoperatorio y mayor prevalencia de procedimientos con CEC en la cohorte Levo. La cohorte NoLevo presentó tendencia a mayor frecuencia de IAM previo, aunque no fue significativo en el análisis emparejado.

De acuerdo con los resultados de Cholley et al.<sup>9</sup> y del LEVO-CTS<sup>11</sup>, no hallamos diferencias en la mortalidad operatoria, en la incidencia de IAM perioperatorio y *shock* cardiogénico, ni en la necesidad de soporte circulatorio. Al contrario que Mehta et al.<sup>11</sup>, en nuestro estudio se observó una tendencia a mayor incidencia de IRA y necesidad de diálisis postoperatoria, que fue significativa en el análisis no emparejado, pero no significativa tras el emparejamiento. Esto contrasta con otros estudios, que han demostrado un efecto nefroprotector del levosimendán preoperatorio, probablemente en relación con la mejora del gasto cardiaco y vasodilatación de la arteria renal aferente<sup>13,17</sup>. El motivo por el que en nuestro estudio se observó esa tendencia de fallo renal en la cohorte Levo no está claro y requeriría un análisis más profundo: una hipótesis podría ser la hipoperfusión renal secundaria a una posible mayor vasoplejía asociada al uso de levosimendán.

Previamente al LEVO-CTS, De Hert et al.<sup>7</sup> y Eriksson et al.<sup>8</sup> publicaron los resultados de otros ensayos clínicos aleatorizados de levosimendán vs. placebo en cirugía cardiaca, aunque con menor número de pacientes por rama (15 y 30, respectivamente), en los que observaron mejora de la supervivencia hospitalaria en favor del levosimendán.

En nuestro estudio no disponemos del número de intentos de desconexión de CEC; no obstante, no hubo diferencias en el tiempo estimado de desconexión de CEC, lo que parece indicar que el número de intentos de desconexión exitosa fue similar, en contraposición con lo reportado por Eriksson et al.<sup>8</sup>.

Tampoco observamos menor incidencia de síndrome de bajo gasto cardiaco, al contrario que en un estudio reciente de cohortes publicado por Jiménez-Rivera et al.<sup>18</sup>, con cohorte histórica como control (levosimendán  $n = 13$  vs. control  $n = 41$ ), en que los pacientes que recibieron levosimendán presentaron menor incidencia significativa de bajo gasto cardiaco postoperatorio. En el subanálisis del grupo de cirugía coronaria aislada del ensayo clínico LEVO-CTS, publicado por Van Diepen et al.<sup>12</sup> (283 levosimendán vs. 280 placebo), también se observó una disminución del síndrome de bajo gasto cardiaco.

En nuestro estudio, el uso de levosimendán preoperatorio no disminuyó la estancia en UCI. De hecho, Grieshaber et al. obser-

varon mayor estancia en UCI en el grupo con levosimendán preoperatorio<sup>13</sup>. La estancia postoperatoria total tendió a ser discretamente más larga en el grupo Levo, probablemente por mayor incidencia de IRA postoperatoria y necesidad de diálisis, pero la diferencia no alcanzó la significación, probablemente por la baja potencia estadística.

En cuanto a la incidencia de arritmias auriculares, algunos estudios han reportado mayor incidencia de fibrilación auricular con el uso de levosimendán<sup>4,13</sup>, hecho que no se observó en nuestro estudio.

El tiempo de seguimiento a medio-largo plazo fue significativamente mayor en la cohorte NoLevo, lo que concuerda con el hecho de que el uso de levosimendán preoperatorio se extendió en nuestro hospital a partir de 2014.

Diversos estudios han analizado la mortalidad a largo plazo en pacientes que recibieron levosimendán profiláctico, previo a cirugía cardiaca, pero hasta el momento no existen publicaciones respecto a la necesidad de reingreso de causa cardiológica. En nuestro estudio no hubo diferencias en la supervivencia libre de reingresos de causa cardiológica. La supervivencia libre de muerte en el seguimiento, tanto por causa cardiológica como por todas las causas, fue similar en ambas cohortes. En el subanálisis por procedimientos, la cohorte Levo presentó una tendencia no significativa a mejor supervivencia libre de muerte, por cualquier causa, en cirugía coronaria aislada, contrariamente a lo observado por Grieshaber et al.<sup>13</sup>, pero consistente con los hallazgos observados por Van Diepen et al. en el subanálisis del LEVO-CTS<sup>12</sup>; este último grupo demostró menor mortalidad a 90 días en cirugía coronaria aislada con disfunción ventricular severa en la rama que recibió levosimendán.

#### Limitaciones

Al tratarse de un estudio retrospectivo, la comparabilidad de las cohortes se ve dificultada. Por ello se utilizó emparejamiento por escala de propensión, pero este método redujo la muestra a analizar y, en consecuencia, disminuyó la potencia estadística.

No se recogió la necesidad de vasoactivos en el postoperatorio, ni sus dosis (aparte de levosimendán). Tampoco se dispone de datos de resistencias sistémicas o pulmonares, ni el índice cardiaco, por lo que no se puede analizar el efecto de levosimendán sobre la vasoplejía ni sobre la hemodinámica cardiaca.

Por último, el seguimiento de pacientes procedentes de otros hospitales es inconstante y podrían existir otros factores que influyan en la supervivencia, y que no podemos controlar, por lo que los resultados de seguimiento podrían estar sesgados. Además, en la causa de la muerte no está consignada en un número significativo de pacientes.

#### Conclusiones

Los resultados obtenidos en este estudio no apoyan el uso extendido de levosimendán, previo a la cirugía de revascularización miocárdica, en pacientes con disfunción ventricular severa. No se encontraron diferencias en la mortalidad postoperatoria ni en ninguna de las complicaciones estudiadas.

#### Financiación

Este estudio no precisó financiación.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- O'Rourke B. Evidence for mitochondrial K<sup>+</sup> channels and their role in cardioprotection. *Circ Res.* 2004;94:420–32.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica levosimendán. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2017. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64154/FT\\_64154.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64154/FT_64154.pdf).
- Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, 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;360:196–202.
- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007;297:1883–91.
- Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1:103–11.
- Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1678–84.
- De Hert SG, Lørsomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg.* 2007;104:766–73.
- Eriksson HI, Jalonen JR, Heikkinen LO, Kivikko M, Laine M, Leino KA, et al. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:448–54.
- Cholley B, Caruba T, Grosjean S, Amour J, Ouattara A, Villacorta J, et al. Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass: The LICORN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:548–56.
- Caruba T, Hourton D, Sabatier B, Rousseau D, Tibi A, Hoffart-Jourdain C, et al. Rationale and design of the multicenter randomized trial investigating the effects of levosimendan pretreatment in patients with low ejection fraction (</=40%) undergoing CABG with cardiopulmonary bypass (LICORN study). *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:127.
- Mehta RH, Leimberger JD, Van Diepen S, Meza J, Wang A, Jankowich R, et al. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2017;376:2032–42.
- Van Diepen S, Mehta RH, Leimberger JD, Goodman SG, Frenes S, Jankowich R, et al. Levosimendan in patients with reduced left ventricular function undergoing isolated coronary or valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;159:2302–9.
- Grieshaber P, Lipp S, Arnold A, Goriach G, Wollbruck M, Roth P, et al. Impact of prophylactic administration of Levosimendan on short-term and long-term outcome in high-risk patients with severely reduced left-ventricular ejection fraction undergoing cardiac surgery - a retrospective analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11:162.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
- Rubin DB. Using Propensity Scores to Help Design Observational Studies: Application to the Tobacco Litigation. *Health Serv Outcomes Res Methodol.* 2001;2:169–88.
- Hubner T, Nickel T, Steinbeck G, Massberg S, Schramm R, Reichart B, et al. A single German center experience with intermittent inotropes for patients on the high-urgent heart transplant waiting list. *Clin Res Cardiol.* 2015;104:929–34.
- Oliveros H, García H, Rubio C, Navarrete J. Uso perioperatorio de levosimendán en pacientes sometidos a cirugía cardíaca: revisión sistemática de la literatura y metaanálisis. *Rev Col Anest.* 2019;47:142–53.
- Jiménez-Rivera JJ, Álvarez-Castillo A, Ferrer-Rodríguez J, Iribarren-Sarrías JL, García-González MJ, Jorge-Pérez P, 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;15:108.





**BIOMED**



unidix

# Especialistas en cirugía cardiovascular

*desde 1977 al cuidado de tu salud*



91 803 28 02



info@biomed.es