



LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULO

Meta-análisis de los efectos del Levosimendan en la mortalidad y estancia hospitalaria

Artículo original: Giovanni Landoni, Guiuseppe Biondi-Zoccai, Massimiliano Greco, Elena Bignami, Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. Crit Care Med 2012 Vol 40(2):634-46. ([PubMed](#))

Castaño Moreira B, Paredes Astillero I.

Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Resumen

Tras múltiples publicaciones (recientemente unas 200/año) acerca de los beneficios del tratamiento con levosimendan, por fin se presenta un riguroso y amplio meta-análisis que confirma que levosimendan es capaz de reducir la mortalidad en adultos no sólo en cirugía cardíaca, sino también en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca.

Este meta-análisis incluye 45 ensayos clínicos randomizados con un total de 5.480 pacientes (2.915 tratados con levosimendan y 2.565 en el grupo control, tratados bien con placebo o Dobutamina). De estos 45 estudios, 23 se realizaron en pacientes hospitalizados en cardiología, 17 en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, 2 en pacientes sépticos, 2 en cardiología intervencionista y 1 en cirugía vascular; 16 de estos estudios son multicéntricos.

La pauta de administración (empleo de dosis bolo y duración de la perfusión) también es heterogénea para los distintos estudios.

Introducción

Tras múltiples publicaciones (recientemente unas 200/año) acerca de los beneficios del tratamiento con levosimendan, por fin se presenta un riguroso y amplio meta-análisis que confirma que levosimendan es capaz de reducir la mortalidad en adultos no sólo en cirugía cardíaca, sino también en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca.

Estudio

Este meta-análisis incluye 45 ensayos clínicos randomizados con un total de 5.480 pacientes (2.915 tratados con levosimendan y 2.565 en el grupo control, tratados bien con placebo o Dobutamina). De estos 45 estudios, 23 se realizaron en pacientes hospitalizados en cardiología, 17 en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, 2 en pacientes sépticos, 2 en cardiología intervencionista y 1 en cirugía vascular; 16 de estos estudios son multicéntricos.

La pauta de administración (empleo de dosis bolo y duración de la perfusión) también es heterogénea para los distintos estudios.

A diferencia de otros meta-análisis previamente publicados, en éste se recogen los resultados de los ensayos



clínicos más amplios: SURVIVE, LIDO, RUSSLAN, CASINO Y REVIVE. Además añade la valoración de la estancia hospitalaria y separa los estudios que comparan levosimendan con dobutamina de los que comparan levosimendan con placebo.

Resultados

El resultado principal que se encuentra es la reducción de mortalidad global en el grupo de pacientes tratados con levosimendan, tanto en estudios con seguimiento a 30, 90 como 180 días.

- Mortalidad global en el grupo de levosimendan 17,4% vs control 23,3%, RR: 0,8 (0,72-0,89%), p<0,001, NNT 17.
- Mortalidad en el grupo de levosimendan 14,7% vs placebo 18,7%, RR 0,82 (0,69-0,97%), p<0,02, NNT 25.
- Mortalidad en el grupo de levosimendan 15% vs dobutamina 27,7%, RR:0,68 (0,52-0,88), p<0,03, NNT 13.

cirugía cardiaca como de la hospitalizada en cardiología. Los resultados se mantienen cuando ambos grupos de estudian en conjunto o por separado.

El segundo objetivo de esta publicación es valorar la estancia hospitalaria. Se estimó que la reducción de la estancia hospitalaria fue de 1,31 días en promedio (-1,95-0,31), p<0,07.

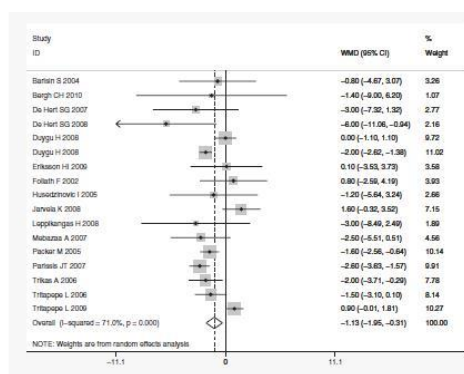


Figure 3. Forest plot for the length of hospital stay. Length of hospital stay was reduced in the levosimendan group (weighted mean difference (WMD) -1.13 [-1.95, -0.31], p for effect = .007, I² = 70.3%, p for heterogeneity < .0001, p = 71% with 17 studies included), 95% confidence interval.

Otros resultados

- En los estudios que emplean dosis menores de perfusión $\leq 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ los beneficios sobre la mortalidad parecen más pronunciados, aunque no llegan al nivel de significación estadística.

- Los episodios de hipotensión se han evidenciado sólo con dosis altas del fármaco o con la administración de bolo.

- En los dos estudios en pacientes sépticos no se encuentra reducción de mortalidad de levosimendan vs placebo.

- Otros subanálisis muestran por ejemplo, la reducción de la mortalidad en el grupo de pacientes tratados con levosimendan sometidos a ventilación mecánica (NNT 17, con datos obtenidos de 17 ensayos).

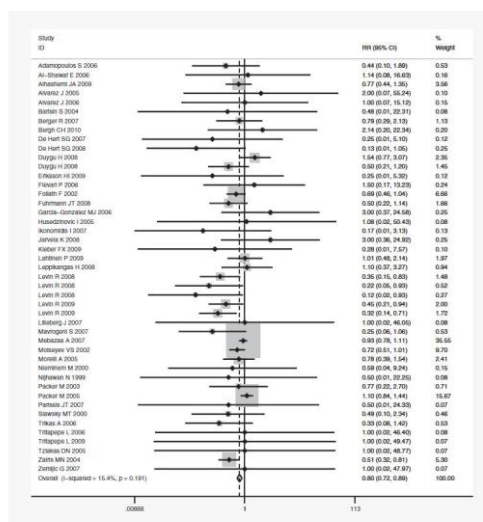


Figure 2. Forest plot for the risk of mortality. The use of levosimendan was associated with a significant reduction in mortality at the longest follow-up available (0.82 [0.69, 0.97] in the levosimendan group vs. 0.99 of 2560 [0.76, 1.26] in the control arm, risk ratio (RR) 0.82 [0.69, 0.97], p for effect = .001, I² = 51.9%, p for heterogeneity = .191, I² = 15.4%, NNT = 17 with 5,450 patients and 45 studies included), 95% confidence interval.

Levosimendan reduce la mortalidad tanto de la población intervenida de

Comentario

A pesar de que dos de los ensayos que incluyen mayor número de pacientes (Mebazaa A. 2.007 en el estudio SURVIVE con N: 664 y Packer 2.005 en el estudio REVIVE II con N: 600) no son concluyentes a favor de la reducción de la mortalidad con el uso del levosimendan, el resultado final de este extenso meta-análisis sí llega a afirmar dicho beneficio. Por tanto, estaríamos hablando del primer agente inotrópico con impacto positivo sobre la supervivencia.

Los resultados en cuanto a mortalidad son mejores cuando se compara con dobutamina (NNT 25) que frente a placebo (NNT 13).

En cuanto a las limitaciones de este trabajo, el propio autor destaca que en el caso de los pacientes sépticos el número de datos obtenidos es pequeño como para extraer conclusiones, de la misma manera ocurre con la aplicación en cardiología intervencionista.

Es llamativo que a pesar de que el Levosimendan se emplea en más de 50 países y que está incluido en las guías de tratamiento de la insuficiencia cardiaca de la Sociedad Europea de Cardiología, aún no está aprobado su uso en EEUU.

Dado que el beneficio sobre la mortalidad es mayor en los pacientes de cirugía cardiaca, el autor sugiere que estos resultados se pueden extrapolar a otras áreas de pacientes críticos.

En cuanto a la reducción de la estancia hospitalaria es más notable en planta de hospitalización de cardiología, y no así en cirugía cardiaca. Entendiéndose este resultado paradójico como consecuencia del aumento de la supervivencia de los

pacientes tratados con levosimendan, que a su vez son los más graves y los que prolongarán por este motivo su estancia hospitalaria en el postoperatorio de cirugía cardiaca.

Estos resultados refuerzan los ya obtenidos en un trabajo previo del mismo autor y nos animan al uso de este fármaco en la insuficiencia cardiaca no sólo en el campo de la cirugía cardiaca.

Bibliografía

- 1.- Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G et al: Levosimendan reduces mortality in critically ill patients. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Minerva Anestesiol* 2010; 76:276-386. ([PubMed](#)) ([pdf](#))
- 2.- Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al: Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297:1883-1891. ([PubMed](#)) ([pdf](#))
- 3.- Packer M, Revive II Trial Investigators: REVIVEII: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 112:3363. ([pdf](#))
- 4.- Levin RL, Degrange MA, Porcile R, et al. Preoperative use of calcium sensitizer levosimendan reduces mortality and low cardiac output syndrome in patients with aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2008; 118:E217. ([pdf](#))

Correspondencia al autor

Beatriz Castaño Moreira
beatrizmoreira@yahoo.es
 Unidad de Cirugía Cardiaca. Servicio de Anestesiología y Reanimación.
 Hospital Virgen de la Salud. Toledo

[Publicado en AnestesiaR el 13 de junio de 2012](#)