

Efectos Agudos de Levosimendana y Dobutamina en la Duración del QRS en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Osman Can Yontar, Mehmet Birhan Yilmaz, Kenan Yalta, Alim Erdem, Izzet Tandogan
Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Sivas - Turkey

Resumen

Fundamento: La levosimendana es un nuevo agente inotrópico que aumenta la contractibilidad cardíaca sin aumentar la captación celular de calcio, de forma de no causar sobrecarga de calcio y arritmias relacionadas. En pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), la duración prolongada del QRS está asociada a un aumento en el riesgo de mortalidad y muerte súbita cardíaca. Cambios estructurales en el ventrículo izquierdo pueden llevar a la contracción asíncrona, causando atraso de conducción y un QRS prolongado en el ECG de superficie.

Objetivo: EL objetivo del presente estudio fue comparar los efectos agudos de levosimendana y dobutamina en la duración del QRS en pacientes con IC grave y ritmo sinusal.

Métodos: 60 pacientes consecutivos con IC isquémica fueron incluidos en el estudio y randomizados en dos grupos para infusión de levosimendana (n=37) o dobutamina (n=23). 67,2 % eran hombres; la media de la edad era $66,4 \pm 9,2$ para todos los pacientes. La duración basal del QRS en los grupos levosimendana y dobutamina fue $120,44 \pm 23,82$ vs. $116,59 \pm 13,80$ respectivamente. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) estaba disminuida en ambos grupos ($23,15 \pm 8,3$ vs. $24,56 \pm 7,5$).

Resultados: En el grupo levosimendana, la duración del QRS disminuyó del valor basal para $116,47 \pm 24,56$ ms ($p=0,006$), en cuanto no hubo diferencia significativa en el grupo dobutamina ($p=0,605$). Ambos medicamentos causaron un aumento en la FEVI, pero este fue significativo apenas en el grupo levosimendana ($27,95 \pm 8,9$ $p=0,003$ vs. $26,67 \pm 7,6$, $p=0,315$).

Conclusión: El estudio sugiere que la administración de levosimendana, pero no de dobutamina, acorta la duración del QRS en el ECG de superficie, posiblemente por causar una contracción colectiva en las fibras del músculo del ventrículo izquierdo. La base molecular de ese efecto aun precisa ser aclarada. (Arq Bras Cardiol 2010; 95(6): 738-742)

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, cardiotónicos, Levosimendana, Dobutamina / efectos adversos.

Introducción

Levosimendana es un nuevo agente inotrópico que mejora la contractibilidad cardíaca sin aumentar el consumo miocárdico de oxígeno. A diferencia de otros agentes inotrópicos, la levosimendana no aumenta la captación celular de calcio, de forma que no causa sobrecarga de calcio intracelular y arritmias relacionadas¹. La levosimendana se liga al dominio N-terminal de la troponina C y estabiliza la molécula de troponina con subsecuente prolongación de su efecto en las proteínas contráctiles². Estudios han demostrado que la infusión de 24 horas de levosimendana en pacientes con disfunción grave del ventrículo izquierdo mejora la función cardíaca y alivia síntomas, así como reduce morbilidad y mortalidad de corto plazo³⁻⁵.

Ha sido demostrado que la duración del complejo QRS es de importancia pronóstica en pacientes con insuficiencia cardíaca. En ese grupo de pacientes, la duración prolongada del complejo QRS está asociada con aumento del riesgo de mortalidad y muerte cardíaca súbita⁶. Un aumento gradual en mortalidad fue correlacionado con aumentos crecientes de prolongación del QRS. El aumento en la duración del QRS también fue correlacionado con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI)⁷. Cambios estructurales en el VI pueden llevar a la contracción asíncrona, que resulta en atraso en la conducción y un QRS prolongado en el electrocardiograma (ECG) de superficie. En nuestro estudio, procuramos comparar los efectos agudos de la levosimendana y de la dobutamina en la duración del QRS, en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) grave y ritmo sinusal.

Material y métodos

Población del estudio

Un total de sesenta pacientes consecutivos en ritmo sinusal normal y IC isquémica, que presentaban síntomas de clase funcional III o IV (NYHA) y disfunción sistólica del VI fueron

Correspondencia: Osman Can Yontar •
Sivas Numune Hastanesi, Kardiyoloji, Sivas-Turkiye - 58070 - Sivas
E-mail: drcanyontar@gmail.com
Artículo recibido em 15/12/09; revisado recibido em 06/03/10;
aceito em 26/05/10.

incluidos en el presente estudio después de obtención de su consentimiento libre e informado y divididos en dos grupos, con administración de levosimendana o dobutamina a criterio del médico responsable.

Los criterios de exclusión fueron gravidez y lactancia; infección aguda o crónica o enfermedades inflamatorias, infarto de miocardio reciente (< 8 semanas) o isquemia miocárdica activa; presión arterial sistólica <85 mmHg, hipersensibilidad a la levosimendana o cualquiera de sus metabolitos, insuficiencia renal grave (creatinina >2,5 mg/dl), insuficiencia hepática, bloqueo atrioventricular de 2º o 3º grado, bloqueo evidente de rama, historia de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, insuficiencia cardíaca debido a cardiomiopatía restrictiva o hipertrófica o a enfermedad estenótica valvar no corregida. La investigación siguió los principios recomendados por la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron su consentimiento libre e informado para participar del estudio.

Los pacientes recibieron una dosis inicial de impregnación de levosimendana (3-6 µg/kg), y entonces una infusión continua de 0,1 µg/kg por minuto por 50 minutos; la tasa fue aumentada para 0,2 µg/kg por minuto por un período adicional de 23 horas, como tolerado. La dobutamina fue administrada a una dosis de 2.5 µg/kg; la tasa fue aumentada para 5 µg/kg, como tolerado, hasta completar 24 horas. Los pacientes también recibieron dosis similares y eficientes de inhibidores de ECA, betabloqueantes, furosemida y espironolactona antes de la admisión.

Durante la admisión, la dosis de furosemida fue fijada en 80 mg por día y no fue aumentada; además de eso, las dosis de los otros medicamentos no fueron alteradas.

El médico responsable por cada paciente decidió administrar el agente inotrópico. Todos los pacientes fueron sometidos a electrocardiografía (ECG) y ecocardiografía, antes y 24 horas después del inicio de la administración. Los pacientes estaban hospitalizados en la Unidad Coronaria y eran monitoreados a través de ECG, débito urinario de 24 horas y presión arterial. Además de eso, los exámenes de bioquímica de todos los pacientes fueron hechos antes y después de la administración del inotrópico. Durante las infusiones, ningún agente nefrotóxico fue permitido (la nesiritida no está disponible en el país), así como aumento en la dosis de diuréticos de alza (solamente la furosemida está disponible en el país) y alteración en la administración de fluidos intravenosos, a menos que el paciente presentase hipotensión. Otras terapias medicamentosas y decisión de alta hospitalaria, determinadas por las condiciones de los pacientes, fueron decididas por el médico responsable, que estaba totalmente "ciego" para el desenlace del estudio, incluyendo los parámetros clínicos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional y consentimiento libre e informado fue obtenido antes de la randomización.

Electrocardiografía

El examen electrocardiográfico de los pacientes fue realizado en el equipamiento de ECG disponible (ELI-250, Mortara Instruments, Wisconsin, EUA) a nivel basal y 24

horas después del inicio de la administración. Los ECGs fueron registrados a una velocidad de 50 mm/segundo. La duración del complejo QRS fue medida manualmente con un paquímetro digital utilizando una lupa, en el ECG realizado en la admisión. La duración del QRS fue determinada en el único electrodo que presenta el más largo QRS. El ancho máximo del QRS en cualquier electrodo fue medido del primero al último vector agudo cruzando la línea isoeletrica. Los datos electrocardiográficos fueron analizados por dos observadores independientes "ciegos" para todos los otros datos de los pacientes y una media de dos medidas fue aceptada como el resultado final.

Ecocardiografía

El examen ecocardiográfico de los pacientes fue realizado con equipamiento de ultrasonido disponible (GE-Vivid 4 con transductor de 3,5 MHz, Wisconsin, EUA). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue medida a través de la regla de Simpson⁸. El examen fue realizado por dos ecocardiografistas, "ciegos" para otros datos del estudio, 30 minutos antes y 24 después del inicio de la administración y una media de dos valores fue obtenida en cada examen.

Análisis estadístico

Los datos paramétricos fueron expresados como medias (desvío-estándar) y datos categóricos como porcentajes. El software SPSS versión 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, EUA) fue utilizado en todos los cálculos estadísticos. Los datos paramétricos independientes fueron evaluados por el test U de Mann Whitney. Alteraciones temporales de los datos paramétricos fueron evaluados por el Test de Puestos con Señales de Wilcoxon y los datos categóricos por el test de Chi-cuadrado. La correlación fue evaluada por el test de correlación de Spearman. Un valor de $p \leq 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados

Sesenta pacientes incluidos en el estudio fueron randomizados en dos grupos. Dos pacientes murieron (debido a falla en el sistema de bombeo) durante las infusiones de inotrópico, uno en cada grupo. Los 58 pacientes remanecientes (levosimendana n=36, dobutamina n=22) fueron sometidos a tratamiento completo y evaluación estadística. Todos los pacientes presentaban síntomas de clase funcional IV (NYHA) antes de las infusiones. En el grupo total, 67,2 % eran del sexo masculino (n=39) y 32,8 % eran del sexo femenino (n=19). La edad media de los pacientes era de 66,4±9,2 años (66,1±10,5 para levosimendana y 67,0±6,9 para dobutamina). Todos los pacientes presentaban ritmo sinusal basal antes de la administración de inotrópico y no hubo alteración después de la infusión. En el grupo levosimendana, la media de la duración basal del QRS era de 120,44±23,82 ms. Después de la infusión, la media de la duración del QRS disminuyó significativamente para 116,47±24,56 ms ($p = 0,006$) en la 24ª hora. Por otro lado, la infusión de dobutamina no tuvo efecto significativo en la duración del QRS (Tabla 1 y 2, Figura 1).

Tabla 1 - Comparación de ambos grupos

	Dobutamina (n=22)	Levosimendana (n=36)	P
Edad (años)	67,0±6,9	66,1±10,5	0,721
Betabloqueante	22/22	36/36	1,000
Inhibidor de ECA o Bloqueador de Receptor de Angiotensina	22/22	36/36	1,000
Digoxina	11/22	14/36	0,309
Espironolactona	22/22	36/36	1,000
Mediana de la Dosis de furosemida (mg/día)	80	80	1,000
PAS antes (mmHg)	112,9±15,7	120,3±22,5	0,240
PAS después (mmHg)	109,0±15,4	112,8±17,3	0,464
PAD antes (mmHg)	70,5±9,6	72,8±9,3	0,441
PAD después (mmHg)	69,0±9,7	71,2±10,6	0,484
Peso antes de la infusión (kg)	68,6±2,5	67,2±12,0	0,698
Peso después de infusión (kg)	65,0±1,7	65,3±11,8	0,923
Pérdida de peso absoluta (kg)	2,8±1,8	2,9±2,5	0,862
Nitrógeno ureico sanguíneo antes de la infusión (mg/dl)	25,0±9,5	25,7±8,4	0,909
Nitrógeno ureico sanguíneo después de infusión (mg/dl)	23,0±16,9	33,4±17,7	0,538
Creatinina antes de la infusión (mg/dl)	1,0±0,3	1,1±0,2	0,566
Creatinina después de infusión (mg/dl)	1,1±0,3	1,2±0,3	0,718
Hemoglobina antes de la infusión (mg/dl)	11,2±2,0	12,1±2,1	0,513
Hemoglobina después de infusión (mg/dl)	12,0±2,8	11,8±1,8	0,957

ECA - enzima conversora de angiotensina; PAS - presión arterial diastólica; PAD - presión arterial sistólica.

Después de ambas infusiones, la FEVI en ambos grupos aumentó. Los diámetros sistólico y diastólico del VI no mostraron alteración significativa en ninguno de los dos grupos (Tabla 1). Ninguna correlación significativa fue detectada entre la fracción de eyección y la duración del QRS ($r:0,398$, $p=0,082$) en el grupo levosimendana. Además de eso, la frecuencia cardíaca (FC) aumentó levemente en el grupo levosimendana, pero no mostró alteración significativa cuando fue comparada con los valores basales (Tabla 1). El peso corporal basal de los pacientes era bastante similar y ninguna diferencia ocurrió entre los grupos después de la administración del medicamento. Además de eso, la pérdida absoluta de peso, que es un sustituto (surrogate) para la mejora del estado edematoso, fue similar en los dos grupos (Tabla 1). Ningún paciente presentó anomalía electrolítica antes o después de las infusiones.

Discusión

La insuficiencia cardíaca es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en escala global. A pesar de los avances en las terapias médicas y métodos quirúrgicos, su prevalencia continúa a subir⁹. Ha sido demostrado que la duración del complejo QRS es de importancia pronóstica en pacientes con IC. En ese grupo de pacientes, la duración prolongada del complejo QRS está asociada con aumento del riesgo de mortalidad y muerte cardíaca súbita. Bode-Schnurbus et al¹⁰ demostraron diferencia significativa en mortalidad y muerte cardíaca súbita en pacientes con IC que portaban cardioversor desfibrilador implantable (CDI) cuando fueron comparados por la prolongación del QRS, definido como ≥ 150 ms¹⁰. En su estudio retrospectivo, Xiao et al¹¹ observaron que la conducción anormal, demostrada como un intervalo PR y duración del QRS prolongados en pacientes con cardiomiopatía dilatada parece ofrecer un alto riesgo de mortalidad¹¹. Iuliano et al⁶ condujeron un análisis retrospectivo de 669 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica de acuerdo con la duración del QRS < 120 ms o ≥ 120 ms. Demostraron un aumento significativo en la mortalidad y muerte súbita en pacientes con duración del QRS prolongado. En un subgrupo de pacientes con FEVI $< 30\%$, el prolongación del QRS fue asociado con aumento significativo

Tabla 2 - Alteración temporal de los parámetros en ambos brazos

Parámetro	Levosimendana			Dobutamina		
	Antes de la administración	24h después de administración	P	Antes de la administración	24h después de administración	P
FC (bpm)	73±6,7	77±5,5	0,182	68±3,0	67±2,3	0,184
FEVI (%)	23,15±8,3	27,95±8,9	0,003	24,56±7,5	26,67±7,6	0,315
DDFVI (mm)	64,95±9,2	64,53±9,5	0,504	62,00±6,2	63,33±5,1	0,184
DSFVI (mm)	62,29±9,5	62,29±9,0	1,0	61,00±8,4	62,00±7,0	0,5
Duración QRS (ms)	120,44±23,82	116,47±24,56	0,006	116,59±13,80	115,59±12,24	0,605

FC - frecuencia cardíaca; FEVI - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DDFVI - diámetro diastólico final de ventrículo izquierdo; DSFVI - diámetro sistólico final de ventrículo izquierdo.

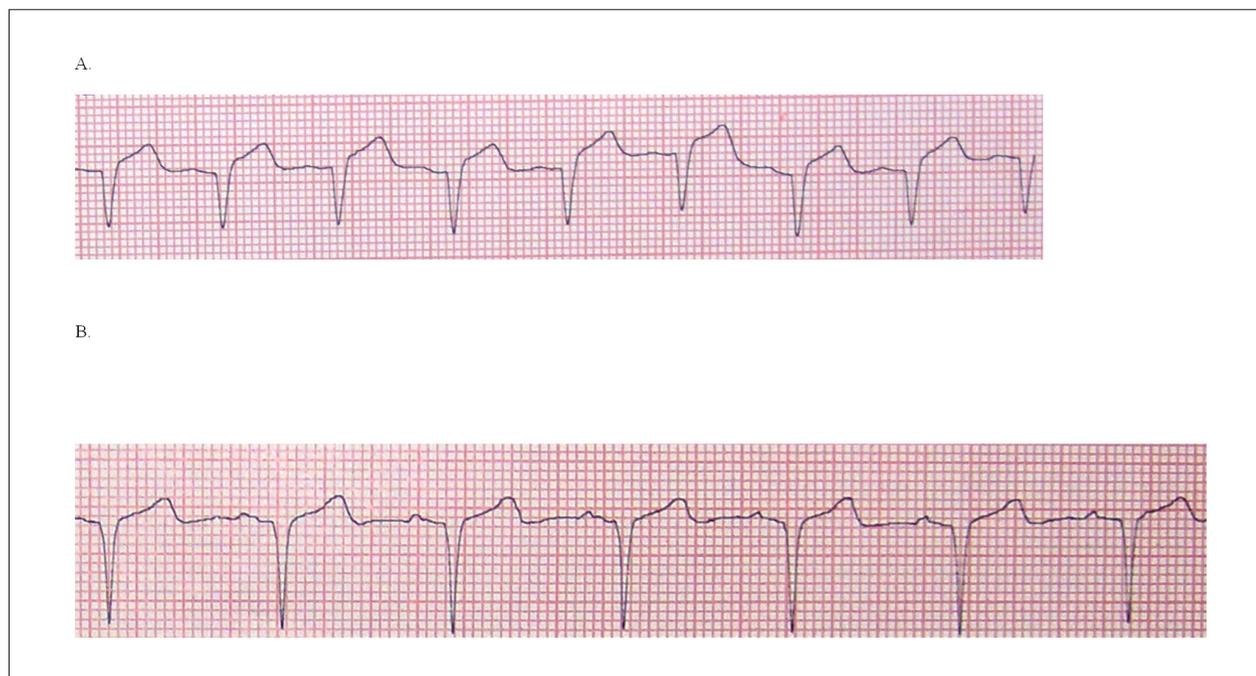


Figura 1 - Acortamiento de la duración del QRS en el electrocardiograma de superficie, A: 102 ms antes de la administración de levosimendan; B: 93 ms después de la administración de levosimendan.

en la mortalidad (51,6% versus 41,1%, $p < 0,01$) y muerte súbita (28,8% versus 21,1%, $p < 0,02$)⁴. Esos resultados fueron confirmados por otro estudio, conducido por Shenkman et al⁷, en el cual un total de 3.471 pacientes con IC crónica fueron incluidos en el estudio. La duración prolongada de QRS de 120 a 149 ms fue asociada al aumento en la mortalidad de 60 meses ($p < 0,001$)⁷.

Considerando los estudios anteriores mencionados encima, decidimos investigar los efectos agudos de la levosimendana en la duración del QRS medido en el ECG de superficie, en un grupo de pacientes con función ventricular izquierda gravemente comprometida. El medicamento causó un aumento en la FEVI, como esperado ($p = 0,003$), con leve disminución en el diámetro diastólico del VI, sin significación. La duración del QRS, medida a partir del ECG de superficie, también disminuyó después de la administración ($120,44 \pm 23,82$ vs $116,47 \pm 24,56$, $p = 0,006$). Una posible explicación para ese nuevo efecto puede ser una propiedad singular de la levosimendana, que permite al miocardio contraerse como un sincio a través de la mejora de la utilización del calcio. En nuestro grupo de estudio, no observamos ninguna arritmia o efecto hipotensivo, en su mayoría asociados con una dosis de impregnación que resulta en arritmia y posiblemente, en complicaciones fatales después de la infusión¹². Creemos que ese hallazgo aun no fue investigado en su totalidad¹³ y que podría valer la pena una investigación más profunda dentro de ese concepto.

En el estudio SURVIVE¹², la levosimendana mostró ser más benéfica para pacientes recibiendo terapia con betabloqueante. Pacientes con IC descompensada aguda presentan mayor riesgo de mortalidad y se sugiere utilizar agentes betabloqueantes. Hay una controversia en relación

al uso de inotrópicos betaadrenérgicos, como la dobutamina. En relación a esa cuestión, un estudio conducido en el Brasil¹⁴ mostró que pacientes beta-adrenérgico-agonista resistentes respondieron bien (55,8% de los pacientes) a la administración de levosimendana. Esos datos son importantes para el uso de agentes inotrópicos en pacientes que reciben terapia con betabloqueante y son beta-adrenérgico-agonista resistentes.

En términos de limitación, es posible especular una ligación causal entre la disminución relativa en el tamaño del VI y el acortamiento de la duración del QRS. Entre tanto, no observamos tal alteración en la duración del QRS entre pacientes recibiendo dobutamina, los cuales también exhibieron mejoras casi iguales asociadas con el VI. De esa forma, sugerimos que este hecho pueda estar asociado con las propiedades moleculares de la levosimendana. Otra limitación es que, el ancho basal del QRS es mayor en el grupo levosimendana que en el grupo dobutamina. El diámetro diastólico medio basal del VI también es mayor en el grupo levosimendana, de forma que podemos afirmar que los pacientes recibiendo levosimendana presentaban IC levemente más grave, a cierta extensión, y eso puede estar relacionado a la diferencia entre las duraciones basales del QRS. Por otro lado, en un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica, el efecto de la dobutamina puede haber tenido dos aspectos. Por otro lado, en un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica, el efecto de la dobutamina puede tener dos fases. El efecto en la fase inicial poder ser en dirección al acortamiento del complejo QRS durante los primeros pocos minutos u horas, debido al hecho de que regiones miocárdicas isquémicas y no isquémicas probablemente contraerían de forma similar. Entre tanto, regiones isquémicas no consiguen mantener tiempo aumentado de contracción debido a la estimulación beta-mimética prolongada; por lo tanto, el efecto de la fase tardía

puede resultar en respuesta inadecuada, exactamente como aquellas observadas (respuesta bifásica) durante la ecocardiografía de estrés con dobutamina. Eso llevaría al atraso de la contracción entre regiones miocárdicas. Entre tanto, esa cuestión permanece siendo una limitación. En este estudio, las duraciones de PR y QT no fueron mencionadas, no debido a la falta de datos, mas por que está fuera del objetivo de este estudio; por lo tanto, esos podrían ser utilizados en otro estudio, ya que nuestro objetivo fue examinar la posible relación entre contracción celular miocárdica y despolarización, no la conducción. Por eso, excluimos aquellos con bloqueo de rama evidente, en los cuales no es presumible esperar la reversión de la duración del QRS después de intervención terapéutica, debido a la destrucción del sistema de conducción.

En conclusión, sugerimos que la administración de levosimendan, pero no de dobutamina, acorta la duración del QRS en el ECG de superficie, posiblemente al proveer

contracción colectiva en las fibras del músculo del VI. El mecanismo molecular responsable por ese efecto aun precisa ser aclarado en estudios futuros, con un número suficiente de pacientes.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. McBride B, White M. Levosimendan: implications for clinicians. *J Clin Pharmacol.* 2003; 43 (10): 1071-81.
2. Endoh M. The therapeutic potential of novel cardiotoxic agents. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003; 12 (5): 735-50.
3. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 2002; 23 (18): 1422-32.
4. Cavusoglu Y, Tek M, Birdane A, Ata N, Demirustu C, Gorenek B, et al. Both levosimendan and dobutamine treatments result in significant reduction of NT-proBNP levels, but levosimendan has better and prolonged neurohormonal effects than dobutamine. *Int J Cardiol.* 2008; 127 (3): e188-91.
5. Tavares M, Andrade AC, Mebazaa A. Levosimendan use in several scenarios of acute heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 90 (3): 231-5.
6. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002; 143 (6): 1085-91.
7. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest.* 2002; 122 (2): 528-34.
8. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006; 7 (2): 79-108.
9. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J.* 1997; 18 (2): 208-25.
10. Bode-Schnurbus L, Böcker D, Block M, Gradaus R, Heinecke A, Breithardt G, et al. QRS duration: a simple marker for predicting cardiac mortality in ICD patients with heart failure. *Heart.* 2003; 89 (10): 1157-62.
11. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1996; 53 (2): 163-70.
12. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. SURVIVE Investigators. Levosimendan vs Dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA.* 2007; 297 (17): 1883-91.
13. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36 (6): 1903-12.
14. Bocchi EA, Bilas-Boas F, Moreira M, Barreto AC, Lage S, Albuquerque D, et al. e Grupo de estudos de insuficiência cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Study BELIEF et al. Levosimendan in decompensated heart failure patients: efficacy in a Brazilian cohort. Results of the BELIEF study. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 90 (3): 182-90.