

Ciclos ambulatorios y repetitivos de levosimendán en insuficiencia cardíaca avanzada. Revisión y presentación de casos clínicos

Repetitive and ambulatory infusions of levosimendan in the management of advanced heart failure. Review and presentation of clinical cases

Florencia Noutary¹, Sandra Swieszkowski²

RESUMEN

Se define como insuficiencia cardíaca avanzada al cuadro clínico caracterizado por la persistencia de síntomas en FC III-IV (NYHA) a pesar del tratamiento médico óptimo, incluida la terapia de resincronización cardíaca, cuando está indicada, en un paciente con deterioro grave de la función ventricular. Son pacientes con elevada mortalidad y alta tasa de reinternaciones¹.

En el último tiempo se ha propuesto una nueva droga para este estadio de la enfermedad: el levosimendán. Las infusiones intermitentes de levosimendán demostraron varios beneficios clínicos en estos pacientes, como la mejora de los biomarcadores cardíacos, los síntomas, la calidad de vida, las tasas de rehospitalización y la reducción de la mortalidad relacionada con la insuficiencia cardíaca.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca avanzada, levosimendán.

ABSTRACT

ABSTRACT

Advanced heart failure is defined as the clinical condition characterized by the persistence of symptoms in FC III-IV (NYHA) despite optimal medical treatment, including cardiac resynchronization therapy, when indicated, in a patient with severe impairment of ventricular function. The prognosis of this patients is poor, with high mortality and a high rate of re-hospitalizations¹.

Recently, a new drug has been proposed for this stage of the disease: levosimendan. Intermittent infusions of levosimendan demonstrated several clinical benefits in these patients, including improved cardiac biomarkers, symptoms, quality of life, reduction of the rate of admissions, and reduced mortality related to heart failure.

Keywords: heart failure, advanced heart failure, levosimendan.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2021;12(2):74-81. <https://doi.org/10.30567/RACI/202102/0074-0081>

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca avanzada constituye un tema de gran interés en la actualidad, ya que es una patología de creciente incidencia, debido en parte al envejecimiento de la población, a la mayor supervivencia en lo que respecta a comorbilidades de los pacientes y a los avances que han surgido en los últimos años en cuanto a su tratamiento; Además de que es un motivo de consulta cada vez más frecuente en las unidades coronarias de nuestro país y del mundo, constituye un gran problema para la salud pública, por el presupuesto que demanda, y para los propios pacientes, ya que implica numerosas y prolongadas hospitalizaciones para paliar los síntomas y un marcado deterioro en cuanto a la calidad de vida de los pacientes en fase terminal^{2,3}.

En los últimos años, ha emergido una nueva droga muy prometedora para este estadio de la insuficiencia cardíaca: el levosimendán. Este fármaco demostró buenos resultados para el manejo de descompensaciones agudas, y actualmente se propone como inotrópico de administración intermitente y ambulatoria para manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, ya que disminuiría el número de reinternaciones

y mejoraría la calidad de vida de pacientes con estas características. Además, es una droga segura y económicamente rentable para el sistema de salud⁴.

El propósito de esta revisión es responder a los siguientes interrogantes, en base a los datos que se encuentran hasta el momento publicados:

¿Se trata de una droga segura para el uso intermitente en estos pacientes? ¿Es eficaz y eficiente? ¿Es económicamente rentable? ¿Cada cuánto tiempo deben realizarse los ciclos? ¿Qué efectos adversos podría provocar? ¿Cómo es su mecanismo de acción? ¿Qué estudios han probado su utilidad en este tipo de pacientes?

MATERIAL Y MÉTODOS

Se consultaron estudios randomizados, revisiones bibliográficas, artículos originales y consensos médicos publicados en revistas internacionales. Se realizó a través de portales de internet de PubMed (base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos). Además, se recurrió a bibliografía no indexada, como consensos de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), por considerarse necesario el conocimiento de la experiencia en nuestro medio.

Se utilizaron los siguientes términos, aislados o en combinación, para limitar dicha búsqueda: “advanced heart failure”, “intermittent use of levosimendan”, “treatment of chronic heart failure”, “levosimendan”, “ambulatory inotropic infusions”, “insuficiencia cardíaca avanzada”.

Luego de la selección del material bibliográfico, se procedió a clasificarlo por fecha y relevancia. Se incluyeron traba-

1. Servicio de Cardiología Clínica. Sanatorio Otamendi. CABA.

2. Subjefe de unidad coronaria Hospital de Clínicas José de San Martín UBA. CABA

✉ Correspondencia: Florencia Noutary. flo.noutary@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses

Recibido: 030/3/21 | Aceptado: 11/05/2021

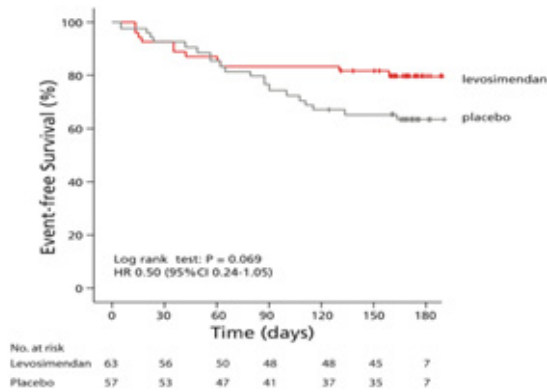


Figura 1. Sobrevida libre de eventos durante 24 semanas de seguimiento. Se muestran las curvas de Kaplan-Meier para el endpoint secundario consistente en ausencia de muerte, trasplante de corazón o insuficiencia cardíaca aguda durante los primeros 180 días después de la aleatorización (según el análisis por intención de tratar). HR: hazard ratio. 95%CI: intervalo de confianza de 95%.

jos publicados en revistas de mayor impacto y publicaciones en español o inglés. Se excluyeron aquellas publicaciones de bajo impacto con insuficiente número de pacientes enrolados (reporte de casos) y publicaciones en otros idiomas diferentes de los mencionados.

LEVOSIMENDÁN

Mecanismo de acción

El levosimendan es un fármaco enantiómero activo del simendan, derivado de la dinitrilo-piridazinona. Para su función, requiere la acción del levosimendan mismo y la de su metabolito activo, el OR-1896. Tiene 3 principales mecanismos de acción: inotropismo positivo, al sensibilizar a la troponina C en su afinidad por el calcio en el mecanismo contracción-relajación; vasodilatación y efecto cardioprotector en la isquemia y en el daño miocárdico por isquemia-reperusión, debido a que participa en la apertura de los canales de K ATP dependientes de la membrana mitocondrial.

Una de las características más destacadas es su vida media, que si bien para el levosimendan es de 1 a 1,5 hs, para su metabolito activo es de aproximadamente 80 hs, por lo que sus efectos pueden observarse hasta aproximadamente 1 semana después de la suspensión del goteo endovenoso, lo que la convierte en una droga atractiva para pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

Con respecto a la eliminación en casos de pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia hepática, se sabe que solo se encuentra prolongada la eliminación del metabolito OR-1896, sin que se hayan observado alteraciones farmacológicas ni hemodinámicas⁵.

POSOLÓGIA

Los pacientes candidatos a recibir infusiones intermitentes de levosimendan son aquellos que tengan diagnóstico de insuficiencia cardíaca avanzada, con clase funcional (CF) III-IV (NYHA) y fracción de eyección (FEy) <35%, o que hayan tenido hospitalizaciones frecuentes por insuficiencia cardíaca en el último año y que todo lo anteriormente mencionado haya ocurrido a pesar del tratamiento farmacológico óptimo. Y no serán candidatos aquellos que tengan antecedentes de intolerancia al fármaco, que tengan diagnóstico

de obstrucción severa del TSVI, o enfermedad valvular severa no corregida con compromiso hemodinámico significativo, o TAS <90 mmHg.

Si bien en casos de descompensaciones agudas de insuficiencia cardíaca son útiles las dosis iniciales de carga en bolo, se observó en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada que esta estrategia predispone a mayor incidencia de efectos adversos ya que, en general, son pacientes con menor tolerancia a ella por su estado hemodinámico inicial. Por lo tanto, se cree que el bolo de levosimendan solo debe administrarse si se requieren efectos inmediatos y si la presión arterial sistólica excede los 100 mmHg.

La dosificación inicial, entonces, dependerá de las características y necesidades de cada paciente. Se recomienda iniciar con dosis bajas de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y puede aumentarse gradualmente hasta los 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ si es bien tolerada. En el caso de que la dosis inicial no sea tolerada, se puede reducir a 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y reevaluar su efecto. Si esa dosis tampoco es tolerada, entonces la infusión debe ser suspendida. La duración de cada infusión es de 24 horas, y se recomienda que la misma se repita cada 2-4 semanas⁶⁻⁸.

MONITOREO INTRAFUSIÓN

Previo a la infusión se recomienda controlar la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el peso corporal, los niveles séricos de sodio y potasio y los niveles de creatinina.

El estado volémico del paciente debe evaluarse cuidadosamente, ya que en caso de hipovolemia podría ser necesaria la reposición de líquidos durante la infusión de levosimendan. En el caso de hipotensión (TAS <90 mmHg), es posible que sea necesario reducir temporalmente la dosis de levosimendan y/o añadir un vasopresor (por ejemplo, noradrenalina).

En algunos pacientes se puede observar un aumento en la diuresis como resultado del tratamiento con levosimendan. Por tanto, se debe considerar la eliminación o reducción del diurético habitual el día del tratamiento y administrar líquidos adicionales según sea necesario. La evaluación de la función renal es importante en pacientes con falla renal conocida y en aquellos en tratamiento con diuréticos. Si bien la disfunción renal secundaria no es contraindicación para el tratamiento con levosimendan, se debe tener precaución. Debido a la naturaleza individual del curso de la IC avanzada crónica, no puede haber recomendaciones universales relativas a un límite de la tasa de filtración glomerular con respecto al uso repetido de levosimendan; sin embargo, una tasa de filtrado glomerular de 30 ml/min podría constituir un cierto umbral de seguridad. Si se administra furosemida al mismo tiempo, se deben ajustar las dosis del diurético el día de la infusión del levosimendan⁹.

EFFECTOS ADVERSOS

Si bien el levosimendan es una droga bien tolerada por la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca, pueden presentarse efectos adversos como hipotensión arterial, cefalea y mareos secundarios a su efecto vasodilatador. También, en la mayoría de los estudios, se observó una mayor incidencia de fibrilación auricular y taquicardia ventricular (aunque se evidenciaron menos arritmias en los estudios clínicos que compararon levosimendan y dobutamina con placebo, la taquicardia ventricular [25% frente a 17%] y la fibrilación auricular [8% frente a 2%] fueron más frecuentes en el grupo de

levosimendán en comparación con el grupo de tratamiento estándar en REVIVE II y otros estudios; en el estudio SURVIVE, la fibrilación auricular [9,1% frente a 6,1%] y la taquicardia ventricular [7,9% frente a 7,3%] fueron más frecuentes en el grupo de levosimendán en comparación con el grupo de dobutamina).

Entre los parámetros de laboratorio se ha observado, en algunos estudios, una ligera disminución del recuento de glóbulos rojos, el hematocrito y la hemoglobina (10%) y, particularmente en pacientes que recibían dosis altas, se ha observado una ligera disminución de los niveles séricos de K. Los niveles de creatinina sérica se vieron reducidos incluso en los pacientes con deterioro de la función renal basal¹⁰.

En general, los estudios demostraron que el levosimendán no deterioró ni desencadenó isquemia miocárdica. Sin embargo, las reducciones excesivas de la presión arterial pueden disminuir la presión de perfusión coronaria y provocar isquemia en algunos casos^{11,12}.

RENTABILIDAD

La insuficiencia cardíaca es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años en países desarrollados. Es un trastorno progresivo y letal aun con el tratamiento médico óptimo.

En las últimas décadas, la prevalencia y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca han aumentado de manera considerable en los países desarrollados, lo cual se debe a que, por ejemplo, hay cada vez más personas ancianas en el mundo por las mejoras en los nuevos tratamientos que se desarrollaron y el mejor control de comorbilidades. De este modo, aumenta la supervivencia de los enfermos con infarto agudo de miocardio, por ejemplo, y que a su vez, por la mayor sobrevivencia, aumenta la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca¹³.

También hay evidencias de que los mejores tratamientos de la insuficiencia cardíaca, fundamentalmente gracias a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los bloqueadores beta, los inhibidores de la neprilisina (sacubitrilo-valsartán) y las últimamente agregadas gliflozinas, están teniendo algún impacto en la población, al mejorar la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, cuanto mayor es la sobrevivencia de la población, mayor será la prevalencia de la insuficiencia cardíaca¹⁴.

La insuficiencia cardíaca, principalmente en estadios avanzados, lleva indefectiblemente a numerosos reingresos hospitalarios, y esto es un gran problema para la salud pública por los costos (directos e indirectos) que ello conlleva.

Los gastos directos incluyen los servicios hospitalarios, el personal sanitario, medicaciones, dispositivos y los cuidados y seguimientos ambulatorios y domiciliarios que precise el paciente. Los gastos indirectos son aquellos atribuibles a la pérdida de la productividad como resultado de la morbilidad y la mortalidad, la prestación por enfermedad y la asistencia social. Existen datos sobre el impacto económico de la insuficiencia cardíaca en 197 países, donde se vio que en el año 2012 el gasto global anual atribuible a la insuficiencia cardíaca fue de 108 billones de dólares, de los cuales el 60% correspondía a costos directos y el restante 40% a gastos indirectos.

Por todo lo mencionado, los ciclos ambulatorios de levosimendán en este tipo de pacientes resultan de gran interés, ya

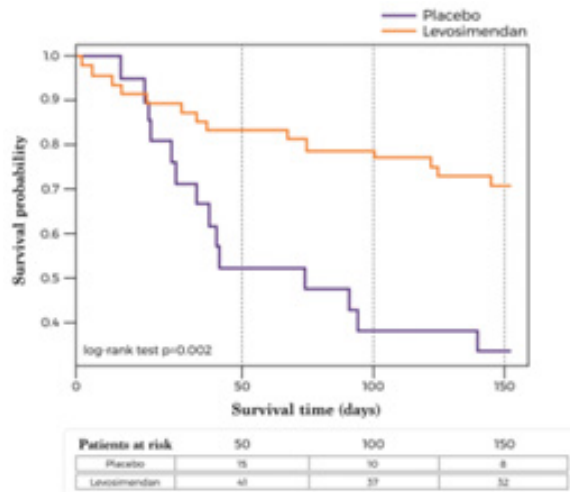


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia (tiempo hasta el primer evento) para el evento compuesto de muerte por todas las causas u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

que reducirían el número de hospitalizaciones y ello conllevaría un ahorro de costos para el sistema de salud¹⁵.

Según los resultados observados en el estudio *LION HEART*, los pacientes asignados al grupo levosimendán experimentaron una reducción significativa en la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca (*hazard ratio* = 0,25; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,11-0,56; $p=0,001$) en comparación con los pacientes asignados a placebo. Y la mejora en la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca también se tradujo en una reducción significativa de la hospitalización cardiovascular, la hospitalización por cualquier causa y los criterios de valoración combinados entre la hospitalización (todas las causas, etiología cardiovascular o insuficiencia cardíaca) y muerte u otros eventos terminales.

En el año 2020, en la *Revista Española de Cardiología* se publicó un artículo denominado “Análisis económico del tratamiento ambulatorio intermitente con levosimendán de la insuficiencia cardíaca avanzada en España”, donde se evidenció que se podían ahorrar aproximadamente 700 euros por paciente/mes utilizando ciclos ambulatorios de levosimendán con el esquema utilizado en el estudio *LION HEART* (6 ciclos en total) en pacientes en estadio avanzado de insuficiencia cardíaca, concluyendo en que la probabilidad de que se produzcan ahorros con levosimendán en comparación con la opción de no tratar sería del 94,8%¹⁶.

Por lo tanto, los ciclos ambulatorios y repetitivos de levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada no solo mejoran la calidad de vida de los pacientes sino que también, al disminuir el número de reinternaciones, pueden reducir el gasto sanitario. De este modo, constituyen un esquema que además de eficaz es también eficiente¹⁷.

CICLOS AMBULATORIOS DE LEVOSIMENDÁN EN INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA: EVIDENCIA ACTUAL

Hasta el momento se publicaron principalmente 3 estudios que demostraron beneficios de la droga en pacientes con insuficiencia cardíaca estadio D. Uno de los estudios es el *LAI-CA study*. Se trata de un estudio español publicado en el año 2013, multicéntrico, randomizado, doble ciego, prospectivo

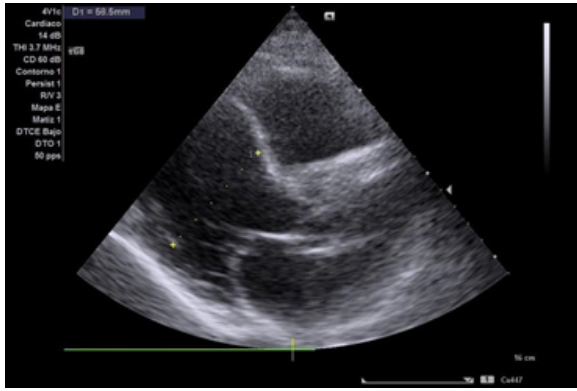


Figura 3. Ecodoppler. Se evidencia dilatación del ventrículo izquierdo. FEy severa, estimada <20%.

vo, controlado con placebo, que incluía a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada de cualquier etiología, que en los últimos 6 meses hubieran presentado al menos un episodio de descompensación con requerimiento de hospitalización, pero que se encontraran estables al momento de ingresar al estudio. La duración del estudio fue de 24 meses en total, 12 meses de tratamiento y 12 meses de seguimiento. Todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento estándar para insuficiencia cardíaca. Los pacientes seleccionados para recibir tratamiento con levosimendán recibían una dosis de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sin dosis de carga, durante 24 horas una vez cada 30 días.

El punto final primario era determinar la incidencia de la combinación de muerte por cualquier causa y admisiones hospitalarias o empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Los puntos finales secundarios eran el tiempo desde la administración del tratamiento hasta la próxima admisión hospitalaria, la mortalidad a los 1, 6 y 12 meses, modificaciones de la CF según NYHA, cambios en proBNP antes y después del tratamiento y calidad de vida medida según KCCQ a los 1, 6 y 12 meses.

Si bien el estudio tuvo que suspenderse por no conseguir los 261 pacientes necesarios, que fue el tamaño muestral calculado para verificar la hipótesis, 97 pacientes fueron finalmente analizados. Los resultados obtenidos fueron alentadores. Con respecto a la tasa de reingreso por descompensación aguda en los pacientes tratados con levosimendán, se vio que la proporción de pacientes que reingresaban fue inferior. Sin embargo, cabe remarcar que hubo significación estadística en las diferencias entre los dos grupos a lo largo de los 3 primeros meses del tratamiento pero, posteriormente, aun persistiendo la diferencia en la incidencia de ingreso por descompensación aguda, las proporciones no fueron estadísticamente significativas. Lo mismo se observó en el análisis de la mortalidad de los pacientes¹⁸.

Otro estudio importante es el *LevoRep trial*. Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, publicado en el año 2014, en el que un total de 120 pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos, 63 al grupo levosimendán y 57 al grupo placebo. Todos los pacientes tenían diagnóstico de insuficiencia cardíaca avanzada al menos 3 meses previos a la inclusión en el estudio, con una CF III-IV (NYHA), con una FEy $\leq 35\%$ y un test de caminata de 6 minutos con un resultado < 350 m, y se encontraban bajo tratamiento estándar neurohormonal. Los criterios de exclusión eran TAS ≤ 100

mmHg, potasio sérico $< 3,5$ o $> 5,5$ mmol/l, y *clearance* de creatinina < 30 ml/kg/m².

El estudio constaba de 2 etapas, la primera de administración del tratamiento cuya duración era de 6 meses, donde los pacientes recibían en total 4 ciclos de levosimendán con dosis de 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (sin dosis de carga) durante 6 horas, cada 2 semanas, y luego una fase de seguimiento médico por 18 meses.

El punto primario era el combinado de mejoría del 20% o más en el test de caminata por 6 minutos y el incremento de al menos un 15% en el *score* KCCQ a las 24 semanas. El punto secundario era el estado "libre de eventos" a corto y largo plazo (8 y 24 semanas, respectivamente). El porcentaje de pacientes que alcanzaron el compuesto del punto final primario después de 24 semanas de seguimiento no fue estadísticamente significativo entre el grupo de levosimendán (19%) y el grupo placebo (15,8%) (*odds ratio* [OR]=1,25; IC95%: 0,44-3,59; $p=0,810$). Asimismo, no hubo diferencias entre los grupos a las 8 semanas (OR=1,17; IC95%: 0,48-3,02; $p=0,823$).

Con respecto al punto final secundario, luego de 24 semanas, se analizó a 11 pacientes en el grupo levosimendán (17,4%) y a 20 pacientes en el grupo placebo (35,1%). El primer grupo, murió 1 paciente (1,6%), 1 paciente fue a trasplante cardíaco (1,6%) y 9 sufrieron descompensaciones por insuficiencia cardíaca (14,2%), comparado con el grupo placebo, que presentó 4 (7%), 2 (3,5%) y 14 (24,5%), respectivamente.

Por lo tanto, si bien este estudio no demostró diferencias significativas en el punto final primario, sí lo hizo en el punto final secundario, demostrando disminución de muerte de causa cardíaca, descompensaciones por ICC y necesidad de trasplante cardíaco a las 24 semanas¹⁹.

Finalmente, se encuentra el *LION-HEART trial*, un estudio publicado en el año 2018, multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, que reunió 69 pacientes, de los cuales 48 pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo levosimendán y 21 al grupo placebo. Los principales criterios de inclusión eran edad mayor a 18 años, FEy $< 35\%$ y diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca avanzada.

A los pacientes del grupo levosimendán se les administró una infusión intravenosa de 6 horas (0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sin bolo) cada 2 semanas durante 12 semanas (6 ciclos), con una dosis total acumulada promedio de 31,5 mg. El punto final primario fue el efecto sobre las concentraciones séricas del péptido natriurético N-terminal pro tipo-B (NT-proBNP) durante todo el período de tratamiento en comparación con el placebo, mientras que el punto final secundario incluyó la evaluación de la seguridad, eventos clínicos y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). El área bajo la curva de los niveles de NT-proBNP a lo largo del tiempo de tratamiento para los pacientes que recibieron levosimendán fue significativamente menor que para el grupo de placebo ($p=0,003$). Además, en comparación con el grupo placebo, los pacientes tratados con levosimendán experimentaron una reducción en la frecuencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca ($p=0,001$). También se observó que los pacientes tratados con levosimendán tenían menos probabilidad de experimentar un deterioro significativo de la calidad de vida a lo largo del tiempo ($p=0,02$). Con respecto a las tasas de eventos adversos relacionados con el levosimendán fueron similares en ambos grupos de tratamiento. Por lo tanto, este pequeño estudio (69 pacientes en total) de-

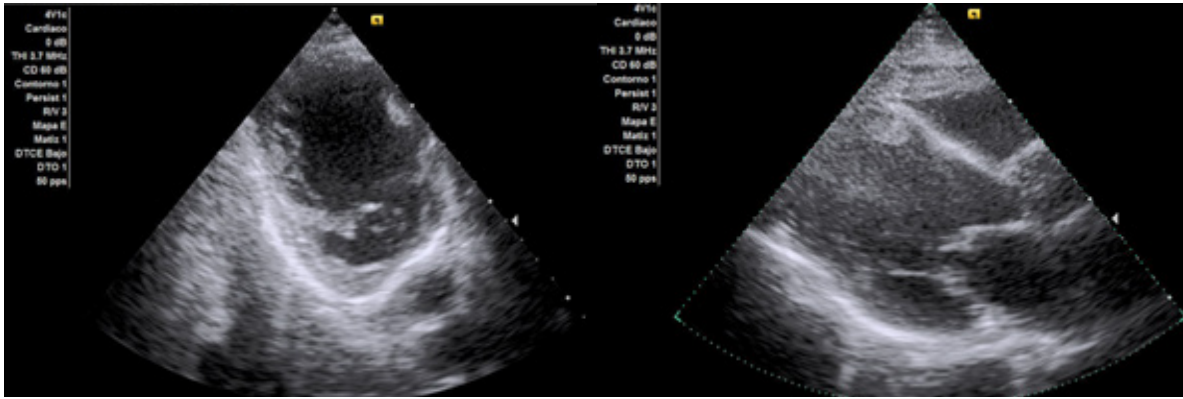


Figura 4. Ecocardiograma Doppler. Eje corto (izquierda) y eje longitudinal (derecha). Se observa dilatación del ventrículo izquierdo, con deterioro severo de la función sistólica.



Figura 5. Cinecoronariografía. En la imagen de la izquierda se observa arteria coronaria derecha dominante, con stent previo a nivel proximal permeable, con circulación colateral hacia territorio de arteria circunfleja. En la imagen de la derecha, se observa arteria descendente anterior de fino calibre con stent en tercio proximal a medio permeable con reestenosis del 30% y arteria circunfleja ocluida 100%.

mostró que la administración intermitente y ambulatoria de levosimendán es segura y mejora significativamente el valor de NT-proBNP tras 12 semanas de tratamiento, y que además redujo el número rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca²⁰.

El *RELEVANT-HF* es un estudio multicéntrico, publicado en el año 2018, que se creó con el fin de obtener información sobre la efectividad y la seguridad de las infusiones de levosimendán de 24 horas, repetitivas y programadas en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Se incluyeron 185 pacientes, con clase funcional III-IV NYHA, con ≥ 2 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los últimos 6 meses y con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, a los cuales se los trató con levosimendán en dosis entre 0,05-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, sin bolo previo, cada 3-4 semanas. Se compararon datos sobre hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los 6 meses antes y después del inicio del tratamiento.

Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes: con respecto a los eventos adversos relacionados con la infusión, ocurrieron en 23 (12,4%) pacientes, siendo los más comunes las arritmias ventriculares 16 (8,6%). Durante el seguimiento, 37 pacientes (20%) requirieron ajustes del tratamiento por inestabilidad clínica (disminuciones en la dosis de infusión, la velocidad de infusión o el intervalo de la misma). Desde los 6 meses antes hasta los 6 meses después del inicio del tratamiento, se evidenció una reducción de los días de hospitalización (9,4 [8,2]% vs. 2,8 [6,6]%; $p < 0,0001$) y

menor duración de los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca (17,4 [15,6] frente a 21,6 [13,4] días; $p = 0,0001$). La supervivencia a un año fue del 86% en general y del 78% libre de muerte, dispositivo de asistencia ventricular o trasplante cardíaco urgente.

Sin embargo, este estudio es un estudio observacional, por lo que los resultados necesitan ser validados con ensayos clínicos controlados, aleatorizados y doble ciego, que son los más precisos y confiables para evaluar la eficacia de un fármaco²¹. Actualmente existen estudios en marcha, como el *LeoDOR*, que es un ensayo multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo que estudiará la eficacia y seguridad de la terapia intermitente con levosimendán, además de la terapia estándar optimizada, en pacientes que recientemente salieron de una hospitalización por descompensación de insuficiencia cardíaca.

Los criterios de inclusión son: pacientes mayores de 18 años; con insuficiencia cardíaca diagnosticada al menos 6 meses antes del inicio del estudio; con tratamiento médico óptimo y con dispositivos; con $\text{FEVI} \leq 30\%$ evaluada mediante ecocardiografía, ventriculografía o angiografía con contraste durante la hospitalización; actualmente hospitalizado o con hospitalizaciones dentro de los 12 meses previos al estudio por insuficiencia cardíaca descompensada y requerimiento de diuréticos, vasodilatadores o inotrópicos endovenosos; niveles de NT-proBNP luego de una compensación de $\geq 2500 \text{ ng/l}$ y/o CF III-IV (NYHA) al ingresar al estudio. Y los criterios de exclusión son: cirugía cardíaca o angio-

plastia coronaria dentro de los 30 días anteriores al inicio del estudio; síndromes coronarios agudos en los 30 días anteriores al estudio; historia de las *torsades de pointes*; presión arterial sistólica <90 mmHg al inicio, frecuencia cardíaca ≥ 120 latidos/min al inicio, potasio sérico <3,5 mmol/l; tasa de filtrado glomerular ≤ 30 ml/min/1,73 m²; administración de levosimendan dentro de los 14 días anteriores al inicio del fármaco del estudio, hipersensibilidad al levosimendan, entre otros.

Se sabe que los pacientes asignados al grupo levosimendan, podrán recibirlo de dos formas distintas: como infusión continua durante 6 horas a una velocidad de infusión de 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ cada 2 semanas (recibiéndola los días 0, 14, 28, 42, 56, 70 y 84), o como infusión continua durante 24 horas a una velocidad de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ cada 3 semanas (los días 0, 21, 42, y el día 84), con controles para seguimiento a los 14 y 180 días desde la primera infusión.

El objetivo principal del estudio es comparar los efectos de los pulsos intermitentes de levosimendan *versus* placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada durante un período vulnerable de 14 semanas después de una hospitalización reciente en un criterio de valoración de rango global, en el que todos los participantes se clasifican en tres grupos jerárquicos (en orden ascendente): el tiempo hasta la muerte o trasplante de corazón urgente o implantación de un DAV; el tiempo hasta un evento de insuficiencia cardíaca no fatal que requiera tratamiento vasoactivo; y el cambio proporcional promediado en el tiempo en NT-proBNP desde el inicio del tratamiento hasta las 14 semanas.

Los objetivos secundarios es determinar los efectos de los pulsos intermitentes de levosimendan sobre los componentes individuales del criterio de valoración principal a las 14 y 26 semanas (el cambio proporcional promediado en el tiempo en el NT-proBNP se determinará desde el inicio hasta las 14 semanas solamente), más los cambios en los síntomas y el estado funcional a las 14 semanas y el número acumulado de episodios de insuficiencia cardíaca aguda y los días acumulados de vida y fuera del hospital a las 14 y 26 semanas.

Los objetivos adicionales del estudio son determinar los efectos de la administración intermitente de levosimendan sobre los cambios en la medicación de base y los biomarcadores, así como la relación entre costo y efectividad.

Suponiendo que se incluya un total de 264 pacientes (grupo de infusión 6 horas: n=88 levosimendan y n=44 placebo; grupo infusión 24 horas: n=88 levosimendan y n=44 placebo), este estudio tendrá una potencia simulada de $\approx 90\%$ para detectar una diferencia entre los grupos combinados de levosimendan y placebo a un nivel de significación bilateral del 5% mediante la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Si bien se esperaba concluir el estudio en febrero del 2020, se extendieron los tiempos y todavía está pendiente la publicación de los resultados²⁷.

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Paciente femenina de 67 años, con antecedentes de miocardiopatía dilatada por miocarditis viral en la infancia, deterioro severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo (<20%), con implante de CDI por prevención primaria y múltiples internaciones por insuficiencia cardíaca descompensada, medicada con tratamiento médico completo para dicha patología de base, consulta nuevamente por cuadro de

insuficiencia cardíaca descompensada. Al ingreso, la paciente refería disnea progresiva de CF II/III a IV y aumento de peso de aproximadamente 4 kg. Al examen físico, presentaba signos claros de sobrecarga hídrica. En el laboratorio, como datos positivos presentaba: urea 65 mg/dl, creatinina 1,45 mg/dl, BNP 2000 pg/ml y lactato 3,5 mmol/l.

Además de iniciar tratamiento sintomático con diuréticos de asa endovenosos para balance negativo por signos de sobrecarga de volumen, a la paciente se le administró un ciclo de levosimendan durante 24 horas, sin dosis de carga, manteniendo una infusión endovenosa de 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, con buena tolerancia a la misma, sin necesidad de reducción de dosis por hipotensión ni otros efectos adversos vinculados a la droga. A las 24 horas de finalizada la infusión, la paciente presentaba una clara mejoría sintomática, con mejoría de los parámetros de laboratorio, tanto de la función renal como del ácido láctico y de los niveles séricos de BNP. A las 72 horas de la infusión de levosimendan, la paciente es dada de alta.

Posteriormente, se decidió continuar con ciclos ambulatorios de levosimendan, cada 4-6 semanas, como tratamiento paliativo de insuficiencia cardíaca avanzada. La paciente posterior a cada ciclo presentaba mejoría de la CF, además de una reducción significativa de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca descompensada, lo cual le brindó una mejor calidad de vida.

Caso clínico 2

Paciente masculino de 74 años, con antecedentes de enfermedad coronaria (IAM a los 40 años: 3 *bypass*: LIMA a DA, PV a CX y PV a CD), Deterioro severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo (25%) de etiología isquémica necrótica, implante en el año 2010 de CDI + resincronizador por prevención primaria, y enfermedad renal crónica (creatinina habitual 2,5-3 mg/dl). Sin tratamiento médico óptimo por falla renal e intolerancia. Consulta a su médico de cabecera por astenia, adinamia, mayor deterioro de la función renal (creatinina 4 mg/dl) y aumento de peso de 5 kg, sin respuesta a diuréticos vía oral por ambulatorio, motivo por el cual se decide internar en unidad coronaria. Al examen físico el paciente presentaba signos de sobrecarga de volumen, con RHY+, edemas de miembros inferiores 3/6, crepitantes bilaterales, sin signos de bajo gasto cardíaco. En el laboratorio no presentaba otra alteración más que la falla renal crónica reagudizada y BNP de 1890 pg/ml.

Se decide administrar diuréticos endovenosos y se inicia bomba de infusión continua de furosemida a 500 mg con buena respuesta; no se pueden titular otras drogas por estar contraindicadas por su falla renal y por intolerancia hemodinámica del paciente. El paciente presenta mejoría de la disnea, de los signos de congestión y retorno a su creatinina habitual con el balance negativo.

Previo al egreso sanatorial, se decide realizar un ciclo de levosimendan por 48 horas, sin dosis de carga, manteniendo una velocidad de infusión de 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (máxima tolerada). Finalmente el paciente es dado de alta, con posteriores controles por ambulatorio con cardiólogo de cabecera, quien decide continuar con el mismo plan de infusiones ambulatorias y repetitivas de levosimendan cada 8 semanas aproximadamente, mejorando de esta manera la calidad de vida del paciente en su fase terminal de insuficiencia cardíaca.

Caso clínico 3

Paciente femenina de 79 años, con antecedentes de enfermedad coronaria (IAM a los 60 años, donde se le realizó angioplastia primaria con implante de 4 *stents* (2 BMS a DA + 2 BMS a CD), miocardiopatía dilatada isquémico-necrótica, deterioro severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo (<20%), implante de CDI + resincronizador por prevención primaria, enfermedad renal crónica (creatinina habitual 2,5-3 mg/dl - requerimiento de diálisis trisemanal), múltiples internaciones por insuficiencia cardíaca. Medicada por cardiólogo de cabecera con diuréticos de asa (80 mg/8 hs), espironolactona (12,5 mg/día), sacubitrilo-valsartán (50 mg/12 hs).

Consulta por progresión de su disnea habitual en CF III a CF IV y aumento de 5 kg de peso. Al ingreso presentaba TA 90/60 mmHg, FC 60 lpm, SAT 94%, y evidenciaba claros signos de sobrecarga de volumen, sin signos clínicos de bajo gasto cardíaco, en el laboratorio presentaba creatinina de 2,7 mg/dl y BNP >5000 pg/ml y lactato de 3 mmol/l. Se comienza a realizar balance negativo con bomba de infusión continua de furosemida a 500 mg, se decide suspender medicación (sacubitrilo-valsartán y antagonistas de la aldosterona por tener contraindicaciones). Al presentar mejoría hemodinámica tras el ajuste de la medicación, se indica un pulso de levosimendán a dosis máxima tolerada (0,05 µg/kg/min). La paciente presenta mejoría sintomática y es dada de alta con seguimiento ambulatorio por cardiólogo de cabecera; continúa con su plan de diálisis trisemanal.

La paciente posteriormente presenta numerosas reinternaciones (tras un seguimiento a 3 años) para paliar sus síntomas y recibir ciclos repetitivos con levosimendán en su estadio final de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El levosimendán, es un inotrópico válido para administrar de forma intermitente y ambulatoria, en infusiones durante 24 horas cada 2 o 4 semanas, en pacientes en estadio final de insuficiencia cardíaca, con el objetivo de mejorar la sintomatología y disminuir el número de hospitalizaciones.

Si bien la evidencia actual mencionada en esta revisión comprobó estos beneficios, muchos estudios presentaban una cantidad de pacientes enrolados bastante pequeña, tanto en el caso del *LION HEART* (n= 69), *LAICA* (n= 97) y *Levo-Rep* (n=120).

Por ejemplo, en el caso del *LION HEART*, el estudio no tuvo el poder estadístico suficiente para evaluar las diferencias en eventos clínicos, síntomas y resultados informados por el paciente. Dado el tamaño de muestra calculado, todas las evaluaciones se planearon como “exploratorias”. Sin embargo, los hallazgos para estos puntos finales secundarios fueron consistentes con los resultados para el criterio de va-

loración principal y fueron estadísticamente significativos a pesar del tamaño limitado de la muestra. O en el caso del *LAICA*, el estudio tuvo que suspenderse por no conseguir los 261 pacientes necesarios, que fue el tamaño muestral calculado para verificar la hipótesis. Por lo tanto, será necesario seguir estudiando la eficacia y seguridad del levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada en estudios randomizados, doble ciego, con un mayor reclutamiento de pacientes.

Con respecto a la rentabilidad de la droga para este tipo de pacientes, se demostró en diversos estudios que la misma es eficiente y rentable, ya que reduce los costos al sistema de salud al disminuir significativamente el número de hospitalizaciones. Sin embargo, los estudios que tratan este tema se llevaron a cabo en países desarrollados, donde si bien se supone que hay más prevalencia de esta patología, los recursos económicos destinados a la salud son diferentes a los de nuestro medio. Por lo tanto, debería evaluarse la rentabilidad en nuestro país, donde además existen dos realidades paralelas, el sistema de salud público y el privado.

CONCLUSIÓN

Las infusiones intermitentes de levosimendán demostraron varios beneficios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, como la mejora de los biomarcadores cardíacos, los síntomas, la calidad de vida, las tasas de rehospitalización y la reducción de la mortalidad relacionada con la insuficiencia cardíaca.

El levosimendán se distingue de otros inotrópicos (catecolaminérgicos), por sus tres mecanismos de acción: inotropismo positivo, vasodilatación y cardioprotección. Además, su farmacocinética permite una mayor duración de la acción del metabolito OR-1896, que hace posible efectos cardiovasculares terapéuticos adicionales durante varios días después de la interrupción de la infusión del fármaco, lo que significa una gran ventaja frente a otros inotrópicos.

Los datos que respaldan el uso de levosimendán muestran que, en general, el medicamento es bien tolerado y tiene escasos efectos adversos, en su mayoría reversibles, tales como hipotensión, cefalea y mareos.

Los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca avanzada son indefectiblemente inestables y su descompensación comienza mucho antes de ser hospitalizados; por tal motivo, se propone la administración intermitente y ambulatoria de levosimendán con el objetivo de mejorar los síntomas, lo que conlleva mejoría de la calidad de vida de estos pacientes y sobre todo disminución del número de reinternaciones. Sin embargo, se deberán realizar estudios con mayor cantidad de pacientes y evaluar la eficacia y eficiencia del levosimendán en nuestro medio para confirmar o rechazar la hipótesis de esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Altenberge J, Finn G, Veli-Pekka H, Kristjan K, Detlef K, Kivikko M, et al. Levosimendan in Acute and Advanced Heart Failure: An Appraisal of the Clinical Database and Evaluation of Its Therapeutic Applications. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2018;71:129-136.
2. Januzzi J, Mann D. *Tratado de cardiología Braunwald*. Décima edición. Vol 1. Cap 23. pp. 473-4.
3. Miguel Ángel Imizcoz. Insuficiencia cardíaca, definición, fisiopatología y cambios estructurales. *Cir. Cardiov.* 2008;15:15-20.
4. Consenso de insuficiencia cardíaca crónica. Sociedad Argentina de cardiología. Buenos Aires, Argentina. 2016; Vol 84, Suplemento 3.
5. Salgado Pastor S, Martínez Ramírez L, Arce Salinas C. Levosimendan: farmacología, mecanismos de acción y usos actuales. *Rev Mex Cardiol* 2015;26:142-5.

6. Bouchez S, Fedele S, Giannakoulas G, Gustafsson F, Harjola V, Karason K, et al. *Levosimendan in Acute and Advanced Heart Failure: an Expert Perspective on Posology and Therapeutic Application*. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018;32:617-24.
7. Enjuanes Grau C, Comin Colet J, Manito Lorite N. *Administración intermitente de levosimendan en insuficiencia cardíaca avanzada*. Guía práctica. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona 2017.
8. Oliva F, Comin-Colet J, Fedele S, Friedrich Fruhwald F, Gustafsson F, Kivikko M, et al. *Repetitive levosimendan treatment in the management of advanced heart failure*. *European Heart Journal Supplements* 2018;20:111-120.
9. Pashkovetsky E, Aggarwal Gupta C, Aronow W. *Use of levosimendan in acute and advanced heart failure: short review on available real-world data*. *Ther Clin Risk Manag* 2019;15:765-72.
10. Follat F, Franco F, Silva Cardoso J. *European Experience on the Practical Use of Levosimendan in Patients with Acute Heart Failure Syndromes*. *J Am Coll Cardiol* 2005;19:80-5.
11. Akhan Kasikcioglu H, Cam N. *A review of levosimendan in the treatment of heart failure*. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:389-400.
12. Nieminen M, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber F, Lehtonen L, Mitrovic V, et al. *Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure*. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1903-12.
13. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. *The epidemiology of heart failure*. *Eur Heart J* 1997;18:208-25.
14. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas J, Guallar-Castillón P. *Epidemiología de la insuficiencia cardíaca*. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:163-70.
15. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. *The annual global economic burden of heart failure*. *Int J Cardiol* 2014;171:368-76.
16. Manito Lorite N, Rubio-Rodríguez D, González Costello J, Díez López C, Enjuanes Grau C, Segovia-Cubero J, y col. *Análisis económico del tratamiento ambulatorio intermitente con levosimendán de la insuficiencia cardíaca avanzada en España*. 2020;73:361-367.
17. Dobarro D, Ribera-Solé A. *Infusiones ambulatorias de levosimendán: ¿eficaces y eficientes en la insuficiencia cardíaca avanzada?* *Rev Esp Cardiol* 2020;73:345-7.
18. García-González M, Mora-Martín M, López-Fernández S, López-Díaz J, Martínez-Sellés M, Romero-García J, et al. *Rationale and Design of a Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Multicenter Trial to Study Efficacy, Security, and Long Term Effects of Intermittent Repeated Levosimendan Administration in Patients with Advanced Heart Failure: LAICA study*. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013;27:573-9.
19. Altenberger J, Parissis J, Costard-Jaeckle A, Winter A, Ebner C, Karavidas A, Sihorsch K. *Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial*. *European Journal of Heart Failure* 2014;16:898-906.
20. Comin-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, García Pinilla JM, Almenar L, et al. *Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial*. *European Journal of Heart Failure* 2018.
21. Oliva F, Perna E, Marini M, Nassiacos D, Cirò A, Malfatto G. *Scheduled intermittent inotropes for Ambulatory Advanced Heart Failure. The RELEVANT-HF multicentre collaboration*. *Int J Cardiol* 2018;272:255-9.
22. Pözl G, Allipour Birgani S, Comin-Colet J, Delgado J, Fedele F, García-González M, et al. *Repetitive levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure in the vulnerable post-discharge period*. *ESC Heart Failure* 2018.