

Martínez Ruslender, Ignacio Daniel

Uso de levosimedán intermitente en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada

2022

Instituto: Ciencias de la Salud

Carrera: Especialización en Cardiología



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons.
Atribución 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Martínez Ruslender, I. D. (2022). *Uso de levosimedán intermitente en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada* [tesis de especialización, Universidad Nacional Arturo Jauretche]

Disponible en RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital UNAJ

<https://biblioteca.unaj.edu.ar/rid-unaj-repositorio-institucional-digital-unaj>

CARRERA DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL ARTURO JAURETCHÉ

TRABAJO FINAL INTEGRADOR:

USO DE LEVOSIMEDÁN INTERAMENTE EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

AVANZADA

IGNACIO DANIEL MARTÍNEZ RUSLENDER

AÑO 2022

Contenido

Introducción.....	pág. 3
1.Objetivo	pág. 3
Metodología	pág. 4
Desarrollo	pág. 5
Insuficiencia cardíaca avanzada: definición y epidemiología	pag. 5
Inotrópicos en la insuficiencia cardíaca crónica, “¿Un apoyo al corazón?”	pág. 7
Levosimendan: aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos	pág. 11
1. Farmacodinamia.....	pág. 11
2. Farmacocinética.....	pág. 12
3. Efectos adversos y riesgos.....	pág.12
4. Interacciones	pág. 12
5. Contraindicaciones	pág. 12
Levosimendan en Insuficiencia cardíaca aguda, “Levosimendan al rescate”	pág. 13
Levosimendan en Insuficiencia cardíaca avanzada, “¿puente o destino?”	pág. 16
Discusión.....	pág.23
Conclusiones.....	pág. 26
Agradecimientos.....	pág. 28
Bibliografía.....	pág. 29
Tablas y figuras.....	pág. 32

Introducción

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico de alta prevalencia, que afecta aproximadamente al 3% de la población mundial. La prevalencia de insuficiencia cardíaca se duplica con cada década de edad y se sitúa alrededor del 10% en sujetos mayores de 70 años. (2)(3) Debido al fenómeno de envejecimiento poblacional progresivo, se espera que su prevalencia aumente entre un 20-30% para el año 2030. (1)(2)

Dentro de este síndrome existe un subgrupo de pacientes particularmente graves, que se identifica habitualmente con el término de “insuficiencia cardíaca avanzada”. Estos pacientes representan un desafío en términos de establecer terapias capaces de contribuir a un aumento de la supervivencia y/o a una mejor calidad de vida, a la vez que exigen a los sistemas de salud. La terapia de resincronización cardíaca, los dispositivos de asistencia ventricular e incluso el trasplante cardíaco son parte del arsenal terapéutico disponible para este subgrupo de pacientes. Sin embargo, estas opciones no se encuentran ampliamente disponibles en países de ingresos medios como el nuestro y su elevado costo complica su aplicación en una enfermedad con prevalencia creciente. Además, en el caso del trasplante cardíaco, el recurso resulta escaso por falta de donantes, incluso en países de altos ingresos.

Desde el punto de vista económico, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca a nivel mundial consume cifras importantes de los presupuestos sanitarios estatales. A modo de ejemplo, en el sistema sanitario de los Estados Unidos para el año 2010, el costo estimado del tratamiento de esta condición se ubicó en los US\$ 39.000 millones, lo que representó el 2% del presupuesto anual del sistema sanitario de dicho país. El 60% de estos gastos se debieron al cuidado hospitalario de los pacientes; cifras similares se observan en países europeos. (3)(4)

Ante este escenario, una de las alternativas para mejorar la calidad de vida, la supervivencia y disminuir el número de internaciones en este grupo de pacientes, sería el uso intermitente de inotrópicos.

Objetivo

El objetivo de esta monografía es realizar una revisión narrativa analizando la evidencia disponible sobre el uso de terapia inotrópica ambulatoria y más específicamente con levosimendan, en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca avanzada.

Metodología.

Se realizó una evaluación de la evidencia mediante una revisión narrativa de artículos publicados.

Para identificar los estudios se efectuó una búsqueda bibliográfica de artículos originales, revisiones, registros, guías de práctica clínica y diferentes publicaciones a través de los portales de Internet de la base de datos de la biblioteca nacional de los Estados Unidos (Pubmed), Google Scholar, EMBASE y LILACS. Se estableció un intervalo temporal limitado a los últimos 30 años y la búsqueda se limitó a artículos en idiomas inglés y castellano. Posteriormente a la búsqueda inicial, se realizó una búsqueda secundaria dirigida a los artículos primarios citados en las guías y revisiones y que no habían sido detectados con la estrategia inicial.

Como estrategia de búsqueda se utilizaron los siguientes términos:

("Heart Failure"[Mesh]) AND "Ambulatory Care"[Mesh]) AND "Cardiotonic Agents"[Mesh] ; ("Heart Failure"[Mesh]) AND "Ambulatory Care"[Mesh]) AND "Cardiotonic Agents"[Mesh]); AND (simendan[MeSH Terms])[Levosimendan] AND [repetitive OR intermittent]; ("Heart Failure"[Mesh]) AND "Ambulatory Care"[Mesh]) AND "Cardiotonic Agents"[Mesh]) AND "Milrinone"[Majr] ; (("Heart Failure"[Mesh]) AND "Treatment Outcome"[Mesh]) AND "Cardiotonic Agents"[Mesh];

Insuficiencia cardíaca avanzada: definición y epidemiología

La insuficiencia cardíaca avanzada (ICAv) es un síndrome usualmente progresivo caracterizado por (5):

- ❑ Síntomas severos de insuficiencia cardíaca (IC) como disnea y/o fatiga en reposo o a mínimos esfuerzo (clase funcional III o IV de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA)).
- ❑ Episodios de retención hidrosalina (ya sea en la circulación pulmonar o sistémica y/o edema periférico).
- ❑ Gasto cardíaco reducido en reposo.
- ❑ Evidencias objetivas de disfunción cardíaca severa, ya sea ecocardiográficas con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 30%, patrón de flujo mitral pseudonormal o restrictivo observado en ecocardiografía doppler, presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas (presión capilar pulmonar (PCP) >16 mmHg) objetivadas mediante cateterismo de la arteria pulmonar y valores elevados en plasma de péptido natri urético cerebral (BNP) o NT-proBNP (en ausencia de causas no cardíacas).
- ❑ Deterioro severo de la capacidad funcional (ya sea por incapacidad para el ejercicio o test de caminata de 6 minutos con resultado < a 300 metros y/o consumo de oxígeno pico < 12-14 ml/kg/min).
- ❑ Antecedentes de 1 o más hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los últimos 6 meses.

Todas estas características deben estar presentes a pesar del “tratamiento óptimo”, incluidos los diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), beta-bloqueantes (a menos que no sean tolerados o estén contraindicados) y terapia de resincronización cardíaca (TRC) cuando esté indicada. (5)

Según registros de la Sociedad Europea de Cardiología (6) la prevalencia de insuficiencia cardíaca ronda el orden del 2-3% de la población mundial. Debido al envejecimiento poblacional producto de los avances en los tratamientos farmacológicos y/o en las terapias con dispositivos, ya sea de las enfermedades cardiovasculares o las comorbilidades que las acompañan, se sabe que este número aumenta con la edad, llegando a cifras de 20-30% en la octava década de la vida.(7) La prevalencia de ICAv representa entre el 1% y el 10% de todos los casos de insuficiencia cardíaca, y se estima que estos valores también continuarán en aumento debido a que el envejecimiento poblacional incrementa el número de pacientes con problemas cardíacos. (5) (8)

El estudio ADHERE (9) fue un registro multicéntrico, realizado en 282 centros de los Estados Unidos entre los años 2001 y 2004, donde se incluyeron más de 100.000 internaciones por insuficiencia cardíaca descompensada. La edad media de los pacientes fue de 72.4 +/- 14 años, con un 52% de pacientes de sexo femenino y el 76% refirió encontrarse en clase funcional III-IV de la escala de NYHA. El 75% de los cuadros correspondió a Insuficiencia cardíaca descompensada (ICD) y el 33% de los pacientes refirió el antecedente de internación por la misma causa dentro de los 6 meses previos. De manera similar, en la República Argentina se realizaron los estudios prospectivos OFFICE

IC (10) y ICD CONAREC XVIII (11) que en comparación con el registro ADHERE (9), mostraron una prevalencia menor de pacientes en clase funcional III-IV de NYHA (28.5% y 21%, respectivamente). Sin embargo, el antecedente de internaciones previas fue mayor, con un 58% durante los 2 años previos en el OFFICE-IC y similar en el registro ICD CONAREC XVIII, con un 28% en el año previo.

En nuestro país la prevalencia de insuficiencia cardíaca crónica, según datos de la Sociedad Argentina de Cardiología, se ubica en 1%-1.5%, y esto equivale a aproximadamente medio millón de personas. (12) Aproximadamente entre un 26% a 52% de dichos pacientes, según los registros que sean considerados, se encuentran en clase funcional III-IV de NYHA. (13)

Los mismos fenómenos que se observan en esta población de pacientes a nivel mundial se reproducen en nuestro país. El costo de las internaciones representa el 75% del gasto sanitario dedicado a la insuficiencia cardíaca, teniendo en cuenta que estos pacientes presentan una tasa de rehospitalización del 35% al 50% dentro del primer año. (14)

El crecimiento de este subgrupo de pacientes asociado al envejecimiento poblacional, su elevada tasa de internaciones y reinternaciones, hacen que el tratamiento de la ICAv se convierta en un desafío tanto para la calidad de vida de los pacientes como también para los sistemas de salud, dado sus elevados costos.

Inotrópicos en la insuficiencia cardíaca crónica, “¿Un apoyo al corazón?”

El uso de fármacos inotrópicos para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada es una alternativa terapéutica que continúa en debate desde hace más de 20 años.

Digoxina

La digoxina, glucósido cardíaco que inhibe la bomba de sodio/potasio a nivel de la membrana plasmática del miocito incrementando indirectamente la disponibilidad de calcio intracitoplasmático y finalmente mejorando la contractilidad miocárdica, fue una de las primeras drogas con efecto inotrópico que se utilizó en esta población. En 1993, el ensayo PROVED (15) aleatorizó a 88 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y función sistólica del ventrículo izquierdo disminuida, que se encontraban en ritmo sinusal y tratamiento con diuréticos y digoxina, al retiro de la digoxina vs. continuar igual tratamiento. Se observó que el retiro de esta droga empeoró la capacidad máxima de ejercicio ($p = 0,003$), aumentó la incidencia de fracasos del tratamiento ($p = 0,039$) y disminuyó el tiempo a la descompensación de la enfermedad ($p = 0,037$). En cambio, los pacientes que la continuaron recibiendo presentaron peso corporal más bajo ($p=0,044$), frecuencia cardíaca en rango de normalidad ($p=0,003$) y un ventrículo izquierdo con fracción de eyección superior ($p=0,016$). En el mismo año se realizó el estudio RADIANCE (16), de similares características, en el que 178 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica, en clase funcional II-III de NYHA, con función sistólica del ventrículo izquierdo disminuida que se encontraban en tratamiento con digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), se aleatorizaron de manera doble ciego, a continuar igual plan terapéutico o a suspender el uso de digoxina, sin modificar el resto del tratamiento. Los resultados mostraron que 23 pacientes tuvieron que retirarse del estudio por empeoramiento de la enfermedad en el grupo sin digoxina, mientras que lo mismo ocurrió solamente en 4 pacientes que continuaron el tratamiento con esta droga ($p < 0,001$). También el grupo que suspendió digoxina mostró mayor deterioro de la capacidad funcional, de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mayor ganancia de peso y menores puntajes en encuestas que evaluaron calidad de vida.

Finalmente, en 1997 se realizó el estudio DIG (17), que aleatorizó a 3397 pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 45\%$ a recibir o no tratamiento con digoxina, además de recibir tratamiento con diuréticos e IECA. Como resultado se observó que la mortalidad no se vio afectada (RR 0,99; IC95% 0,91 -1,07; $p=0,80$). En cuanto a la causa de muerte se observó una tendencia a disminuir el riesgo de mortalidad por

empeoramiento de la enfermedad (RR 0.88; IC 95%, 0.77 a 1.01; p=0.06), aunque también aumentó la incidencia de muerte debido a arritmias o infarto agudo de miocardio. Se observó también que la utilización de digoxina produjo una disminución del número de internaciones por agravamiento de la insuficiencia cardíaca (26,8% grupo digoxina vs. 34,7%; RR 0,72; IC 95%, 0,66-0,79; p=0,001). Los beneficios del tratamiento con digoxina, en términos de la disminución de internaciones como de la tendencia a disminuir la mortalidad por progresión de enfermedad, se observaron sobre todo en pacientes que se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad (clase funcional III-IV NYHA).

Inotrópicos orales no digitálicos

Milrinona

Otras de las drogas que se evaluaron en esta población, con el objetivo de disminuir el número de internaciones, reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida y la capacidad funcional, fue la milrinona administrada por vía oral. Esta droga actúa mediante la inhibición de la fosfodiesterasa III, incrementando la contractilidad cardíaca por aumento de los niveles de AMPc intracelulares. El estudio PROMISE (18), en 1991, aleatorizó de manera doble ciego a 1088 pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional III-IV de NYHA y deterioro severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo a recibir diariamente milrinona vía oral o placebo, adicionado al tratamiento de base compuesto por diuréticos, digoxina e IECA. Como resultado se observó que el agregado de milrinona vía oral al tratamiento aumentaba la mortalidad por todas las causas en un 28% (RR 1.28; IC95% 1.01-1.61; p=0.038), y un 34% la mortalidad cardiovascular (RR 1.34; IC95% 1.06-1.69; p=0.016). También se observó que la mortalidad fue mayor en los pacientes que se encontraban en estadios más avanzados de la enfermedad (clase funcional III-IV NYHA) con un 53%, como también la incidencia de efectos adversos y de la frecuencia de hospitalizaciones. Los mismos resultados negativos fueron posteriormente confirmados en una revisión sistemática del uso de inhibidores de fosfodiesterasa III en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, realizada por la colaboración Cochrane. Allí se observó un incremento significativo del 17% en la mortalidad (RR 1,17; IC95%: 1,06 a 1,30; p<0,001). Además, se constató un aumento significativo de la mortalidad por causa cardíaca, la muerte súbita, las arritmias y los episodios de vértigo. (19)

Xamoterol

En 1990 la revista Lancet (20) publicó un estudio donde se evaluó el uso de xamoterol, agonista selectivo de los receptores adrenérgicos β_1 . Con un diseño doble ciego, fueron aleatorizados 516 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en clase funcional III-

IV de NYHA a pesar de tratamiento con IECA y diuréticos, a recibir xamoterol 200 mg dos veces diarias, contra placebo. Se observó que, a pesar de algunos efectos beneficiosos como reducción de la frecuencia cardíaca máxima durante el ejercicio y la presión arterial sistólica, el comité de seguridad informó un exceso de muertes en el grupo xamoterol y solicitó que el estudio sea detenido prematuramente (HR 2,54; IC95% 1,04-6,18; $p < 0.02$).

Pimobendan

En 1992 fue el turno del pimobendan, por entonces un novedoso agente cardiotónico y vasodilatador oral, que aumenta la contractilidad del miocardio mediante la inhibición de la fosfodiesterasa tipo III y el incremento de la sensibilidad al calcio a nivel del sarcómero. Se realizó un estudio multicéntrico (21), doble ciego, donde 52 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave a pesar de diuréticos, digoxina e IECA, fueron aleatorizados a recibir pimobendan vía oral o placebo. Se observó una mejora de forma temprana en la función sistólica del ventrículo izquierdo en reposo, que en el tiempo se tradujo en mejoría de la capacidad funcional (duración del ejercicio y consumo máximo de oxígeno). Sin embargo, el análisis de la mortalidad no fue reportado.

Imazodan

El imazodan, otro fármaco del grupo de los inhibidores de la fosfodiesterasa III, fue también evaluado en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. En un ensayo multicéntrico (22), doble ciego, 147 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron aleatorizados para recibir placebo o imazodán en tres diferentes dosis (2, 5 o 10 mg administrados dos veces al día). No se observaron diferencias significativas entre el grupo placebo y aquellos tratados con respecto al tiempo de ejercicio, la fracción de eyección o la frecuencia de arritmias graves como la taquicardia ventricular. En el análisis por intención de tratar reveló también un incremento, aunque no estadísticamente significativo, en la mortalidad (8% para imazodan vs. 7% en el grupo placebo; $p > 0.04$).

De esta manera la evidencia del uso de inotrópicos administrados en forma oral no mostró beneficio alguno en este subgrupo de pacientes. Ante semejante fracaso, estas drogas cayeron en desuso, abandonando finalmente esa línea de investigación.

Inotrópicos intravenosos

Dobutamina

Otras de las formas en que se investigó el uso de inotrópicos, en la población de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada, fue la administración endovenosa intermitente de dobutamina. En este aspecto, la dobutamina (fármaco agonista de

receptores β_1 principalmente, aunque también con efectos β_2 y α_1), es una de las drogas inotrópicas más ampliamente utilizadas en el tratamiento de los episodios de ICD. Se han realizado algunos estudios de pequeñas dimensiones (23-24) donde se evaluó el uso de dobutamina en forma de infusiones intermitentes en pacientes con ICAv. Los resultados iniciales de estas investigaciones arrojaron mayor incidencia de efectos adversos graves como arritmias ventriculares, sin demostrar beneficios en términos de reducir las internaciones por descompensación hemodinámica o mejorar la supervivencia. Teniendo en cuenta estos resultados se reformuló la estrategia adicionando, de forma profiláctica, amiodarona vía oral, con el fin de disminuir la carga arrítmica (25). El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier demostró una reducción del 60% en el riesgo de mortalidad por cualquier causa a favor del grupo tratado con la combinación de dobutamina y amiodarona (RR: 0,4; IC95%, 0,164-0,992; p=0,048). La supervivencia a 1 y 2 años fue del 69% y 44%, respectivamente, en el grupo tratado con dobutamina, vs. 28% y 21% respectivamente, en el grupo placebo (p<0,05 para ambas), con una media de supervivencia de 574 y 144 días. Sin embargo, en el estudio DICE (26) realizado posteriormente, no se observó mejoría de la clase funcional y tampoco cambios significativos en la tasa de mortalidad, aunque sí una tendencia a disminuir el número de hospitalizaciones por todas las causas y por empeoramiento de la ICAv, sin alcanzar significancia estadística.

Milrinona

La administración endovenosa de milrinona también fue evaluada en este grupo de pacientes, en varios estudios de muy pequeñas dimensiones. Los resultados de estudios prospectivos, no aleatorizados, ni controlados contra placebo, mostraron beneficios hemodinámicos en los valores de presión arterial pulmonar media, presión de enclavamiento capilar pulmonar, resistencia vascular sistémica, resistencia vascular pulmonar e índice cardíaco, como también en la calidad de vida evaluada por cuestionarios como el "Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire", sin observarse incremento en la mortalidad, probablemente debido al muy reducido tamaño de las muestras (10 a 36 pacientes) (27)(28). Posteriormente, el estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego contra placebo realizado por López-Candales A., Vora T., y col. (29) mostró resultados similares a los estudios previamente mencionados, sugiriendo que la infusión ambulatoria de inotrópicos sería segura y eficaz para mejorar los síntomas de insuficiencia cardíaca, reduciendo la necesidad de hospitalizaciones. Sin embargo, se trató también de un estudio piloto y de pequeñas dimensiones.

En este contexto, la aparición del levosimendan, un inotrópico que presenta tanto mecanismos farmacocinéticos como farmacodinámicos novedosos, parecería ser un hecho muy prometedor para el tratamiento de pacientes en estadio de ICAv.

Levosimendan: aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos.

1. Farmacodinamia:

Dentro del grupo de las drogas inotrópicas, en las últimas décadas ha surgido el levosimendan, un fármaco con un mecanismo de acción novedoso y un perfil farmacocinético que podría ser beneficioso en pacientes que requieren soporte inotrópico por periodos prolongados.

El levosimendan es un fármaco inotrópico positivo y vasodilatador, que debe su acción principal al aumento de sensibilidad de las proteínas del sarcómero cardíaco por el calcio. Este fármaco actúa principalmente uniéndose a la troponina y estabilizando el cambio conformacional en la troponina C cuando esta se une al Calcio, y de esta manera produciendo su efecto inotrópico al facilitar los puentes cruzados de la miosina con los filamentos de actina. Actúa principalmente durante la sístole, cuando la concentración de calcio intracelular es alta y, por el mismo motivo, su efecto durante la diástole es despreciable. Actúa de manera dosis-dependiente, mejorando la contractilidad sin aumentar de manera significativa el consumo de energía. Se ha demostrado en estudios realizados con PET que produce menor consumo de oxígeno comparado con otras drogas inotrópicas de distinto mecanismo de acción. (30) (31)

Además de su efecto inotrópico a nivel cardíaco, el levosimendan actúa en el músculo liso de la pared vascular activando canales de potasio (sensibles a ATP), fundamentalmente en los vasos de resistencia. Esto lleva a la hiperpolarización celular del músculo liso vascular disminuyendo la probabilidad de apertura de canales cálcicos Tipo-L y de esta manera produce tanto vasodilatación sistémica como también, coronaria. También se observó inhibición de la fosfodiesterasa III cuando se lo utiliza a dosis altas, aunque sin efectos significativos en la práctica. (31) (32).

De esta manera el fármaco aumenta el volumen minuto y genera vasodilatación pulmonar, coronaria y sistémica, sin modificar de manera directa la frecuencia cardíaca y el consumo miocárdico de oxígeno. (32)

Otro de los efectos que podrían hacer del levosimendan una droga prometedora para el grupo de pacientes con ICAv es la aparente inmunomodulación que produce. Un pequeño estudio (33) aleatorizó 27 pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección <30%), insuficiencia cardíaca en clase funcional III-IV y con tratamiento médico completo, a recibir infusión de levosimendan vs. placebo. En la evaluación realizada a las 48 hs de la intervención, además de las mejoras sintomáticas y

hemodinámicas, se observó que los niveles séricos de Interleuquinas-6, FAS-ligando y FAS descendieron de manera significativa en el grupo intervenido comparado al placebo ($p < 0.05$). Estas citocinas inflamatorias intervienen en la respuesta inmune anormal en la insuficiencia cardíaca, disminuyen la capacidad funcional y promueven tanto la apoptosis de cardiomiocitos como el remodelado ventricular. El factor de necrosis tumoral (TNF) disminuyó de manera no significativa en el grupo tratado y aumentó en el grupo control de manera significativa ($p=0.001$). De esta manera el levosimendan parecería disminuir las citocinas intracelulares pro-apoptóticas, además de no producir sobrecarga intracelular de calcio (que a su vez promueve la apoptosis), como mecanismos adicionales que podrían evitar la progresión del síndrome.

2. Farmacocinética:

El levosimendan es una prodroga que, al ser administrada ya sea de manera oral o endovenosa, es metabolizada a nivel hepático prácticamente en su totalidad, obteniéndose su principal metabolito activo, el OR-1896, de características farmacodinámicas idénticas a la de la droga madre, pero con una vida media mucho más prolongada de 81 hs (+/- 37 hs). Posteriormente, este es eliminado por vía renal en forma de glucoconjugados. (32)

Su eliminación no se vio alterada ni con la falla renal aguda leve-moderada, ni con la alteración hepática en el contexto de la insuficiencia cardíaca descompensada, aunque sí está contraindicada en insuficiencia hepática o renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min).(31) (32)

3.Efectos adversos y riesgos:

Como efectos adversos, durante el tratamiento pueden observarse dolor en el punto de inyección, cefaleas, mareos, náuseas, vómitos, hipotensión arterial, trastornos del ritmo cardíaco, palpitaciones, disminución en las concentraciones de hemoglobina e hipopotasemia. (32)

4.Interacciones:

No se han descrito al momento interacciones farmacocinéticas relevantes.

5.Contraindicaciones:

Se encuentra contraindicado en pacientes con hipotensión (presión arterial sistólica < 100 mmHg), insuficiencia hepática o renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min), taquiarritmias ventriculares, obstrucciones mecánicas que afecten al llenado y/o vaciado ventricular, o historia de "torsades de pointes". (31) (32)

Levosimendan en Insuficiencia cardíaca aguda: “levosimendan al rescate”.

La eficacia, seguridad y comportamiento del levosimendan en pacientes que requieren internación por insuficiencia cardíaca aguda o por sufrir descompensación de un estadio crónico han sido testeados en distintos estudios aleatorizados.

El LIDO (34) fue uno de los primeros ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la utilización del levosimendan. Se trató de un estudio multicéntrico en 21 centros europeos, doble-ciego, donde se aleatorizaron a 203 pacientes para evaluar la respuesta hemodinámica del tratamiento con infusión de levosimendan (en régimen de 24 hs) vs. Infusión de dobutamina, en pacientes internados con insuficiencia cardíaca aguda, fracción de eyección ventricular izquierda <35% dentro del mes de inscripción al estudio, índice cardíaco < 2.5l/min/m² y una media de presión capilar pulmonar > de 15 mmHg. El punto final primario, definido prospectivamente, fue la proporción de pacientes con mejoría hemodinámica al final del período de infusión de 24 hs., definida como aumento del 30% o más en el gasto cardíaco y disminución del 25% o más, al menos 4 mm Hg, de la presión capilar pulmonar a las 24 hs. Se observaron mejores resultados en los pacientes asignados al tratamiento con levosimendan, 28% vs. 15% pacientes del grupo dobutamina (HR 1.9; IC 95% 1,1–3,3; p =0,022) (ver Tabla N° 1). En el análisis de subgrupos, la diferencia fue más acentuada en los pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento con beta bloqueantes. La mortalidad al mes de la aleatorización resultó menor en el grupo levosimendan, 8% vs 17% (RR 0.43; IC95% 0,18–1,00; p=0,049), y dicha tendencia se mantuvo a los 6 meses, con un 26% vs. 38% (RR 0,57; IC95% 0,34–0,95; p=0,029). Además, el grupo dobutamina mostró mayor incidencia de arritmias y angina de pecho.

Como se puede observar, el estudio LIDO evidenció que el levosimendan podría aportar beneficios hemodinámicos comparado contra otro inotrópico de uso más frecuente como la dobutamina. La evidencia de menor duración de las internaciones, mayor cantidad de días libres de internaciones y alivio sintomático en la insuficiencia cardíaca, como así también los riesgos de mortalidad fueron más discutidos, ya que no habían sido planteados como puntos finales primarios.

En el año 2002 se presentaron los resultados del estudio RUSLAN (35), realizado en 21 centros de Rusia y Letonia. Este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado contra placebo, incorporó 504 pacientes con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia del levosimendan en pacientes con insuficiencia ventricular aguda, secundaria a infarto agudo de miocardio. El punto final primario fue la incidencia de hipotensión o isquemia miocárdica de significación clínica. Se observó que los resultados en ambos grupos fueron similares (10,8% vs 13,4%, respectivamente, p=0,456). El punto final secundario combinado de

muerte y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca tuvo una incidencia menor en los pacientes del grupo levosimendan comparado con los pacientes que recibieron placebo tanto durante la infusión, a las 6 hs. de iniciada (2,0% vs 5,9%; $p=0,033$), como a las 24 hs. (4,0% vs 8,8%; $p=0,044$). La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos, con mayor cantidad de eventos en el grupo levosimendan, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

El estudio RUSLAN parece mostrar que los pacientes en insuficiencia cardíaca aguda luego de un infarto agudo de miocardio podrían beneficiarse desde el punto de vista de la mortalidad y la evolución de la insuficiencia cardíaca, con diferencias estadísticamente significativas y sin aumentar la incidencia de eventos adversos con respecto al uso de placebo.

En 2004 se reportaron dentro de un artículo de actualización de estudios en curso publicado por la Revista Europea de Insuficiencia Cardíaca los resultados del estudio CASINO (36) (luego de este reporte, sus resultados finales jamás fueron publicados). Diseñado originalmente para reclutar 600 pacientes, se detuvo prematuramente luego de que se incluyeran 299 pacientes con clase funcional IV de NYHA y deterioro severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo, debido a un claro beneficio de mortalidad a favor del levosimendan reportado por sus autores. Se aleatorizaron en 3 grupos de tratamiento, levosimendan, dobutamina o placebo. La mortalidad a 1 mes de seguimiento fue menor en el grupo levosimendan respecto a la dobutamina (6% y 12%, respectivamente, $p=0,04$), como también respecto al placebo, aunque sin significancia estadística. A los 6 meses la diferencia se acentuó más, incluso la comparación contra placebo alcanzó diferencias estadísticamente significativas.

En el año 2007 se publicó el estudio SURVIVE (37); un estudio europeo, multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado, que comparó la eficacia y seguridad del uso intravenoso de levosimendan comparado con dobutamina en 1327 pacientes internados con insuficiencia cardíaca aguda, con evidencia ecocardiográfica de fracción de eyección del ventrículo izquierdo $<30\%$ los 12 meses previos a la internación y que requirieran soporte inotrópico. El punto final primario del estudio fue mortalidad por todas las causas a los 180 días de la aleatorización. La incidencia del punto final primario fue del 26% en el grupo levosimendan y del 28% en el grupo de dobutamina (HR 0,91; IC95% 0,74-1,13; $p=0,40$). Ni la mortalidad a los 31 días de la aleatorización como tampoco la mortalidad cardíaca a los 180 días arrojaron diferencias estadísticamente significativas. Dentro del análisis de puntos finales secundarios se encontró que los niveles plasmáticos de BNP disminuyeron más en el grupo levosimendan que en el grupo de dobutamina a las 24 horas, y esta diferencia se sostuvo tanto a los 3 y 5 días ($p=0,001$). En cuanto a los efectos adversos, los pacientes tratados con levosimendan tuvieron menos probabilidades de experimentar insuficiencia

cardíaca ($p=0,02$) y más probabilidades de experimentar fibrilación auricular ($p= 0,05$) durante los primeros 31 días. La incidencia de hipotensión, insuficiencia renal, arritmias ventriculares o antecedentes de torsade de pointes fue similar en ambos grupos.

En 2013 se publicó el estudio REVIVE (38). Este ensayo multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado contra placebo, incluyó 2 estudios secuenciales: el REVIVE I (estudio piloto) y el REVIVE II (que aleatorizó 600 pacientes). En ambos se incorporaron pacientes internados por insuficiencia cardíaca aguda, y que permanecían sintomáticos para disnea de reposo a pesar de recibir tratamiento diurético endovenoso. Todos los pacientes tenían disfunción ventricular izquierda severa evidenciada por ecocardiografía en el año previo a la internación. El punto final primario del estudio fue un compuesto de medidas clínicamente relevantes que se agruparon como “mejoría”, “sin cambios” o “empeoramiento”. En ambos estudios se observó que en el grupo de pacientes que recibió levosimendan un mayor porcentaje mejoró clínicamente, y a la vez en el grupo placebo más pacientes fueron clasificados como “empeoramiento” al finalizar el seguimiento. El análisis conjunto de ambos estudios mostró que la muerte por todas las causas ocurrió en 40 pacientes en el grupo placebo y en 49 pacientes del grupo levosimendan (HR 1.26; IC 95%: 0,83 a 1,91; $p=0.29$). En cuanto a los puntos finales secundarios en el REVIVE II los niveles de BNP disminuyeron de manera significativa, tanto a las 24 hs como a los 5 días, en el grupo de levosimendan, aunque el resultado no logró sostenerse al mes de seguimiento. No hubo diferencias en la cantidad de días vivo y fuera del hospital, aunque sí en la duración de las internaciones, evidenciándose que internaciones cortas (5 días) fueron más comunes en el grupo levosimendan (46% vs 37%), mientras que las internaciones prolongadas (>10 días) fueron más frecuentes en el grupo placebo (23% vs. 16%, $p=0.009$). La incidencia de efectos adversos como hipotensión, taquicardia ventricular, fibrilación auricular y dolor de cabeza fueron más frecuentes en el grupo levosimendan, con diferencias significativas.

Un metaanálisis publicado en 2013 (39), que evaluó la eficacia del levosimendan comparado al uso de dobutamina en 3052 pacientes críticos con insuficiencia cardíaca, de 22 ensayos aleatorizados, mostró que el uso de levosimendan redujo significativamente la mortalidad (19.6% en el grupo de levosimendan, vs. 25.7% en el grupo dobutamina; RR 0.81; IC95% 0,70–0,92; $p= 0,002$). Dicha reducción parece concentrarse en pacientes que recibieron cirugía cardíaca, presentan insuficiencia cardíaca isquémica y/o se encuentran en tratamiento concomitante con β bloqueantes, no observándose beneficio en ICD aguda por otras causas. En cuanto a los efectos adversos no parece haber diferencias significativas en la incidencia de hipotensión, arritmias supraventriculares o arritmias ventriculares.

Levosimendan intermitente en Insuficiencia cardíaca avanzada. “¿Puente o destino?”

Las mejoras hemodinámicas, la disminución en los niveles de BNP, la tendencia a disminuir los días de internaciones por insuficiencia cardíaca observados en los estudios previos realizados en insuficiencia cardíaca aguda descompensada y la particular farmacocinética que presenta el levosimendan dentro del grupo de drogas inotrópicas con su prolongada vida media, hacen de esta una prometedora herramienta a utilizar en un grupo de pacientes que frecuentemente presenta altas tasas de reinternación, mala clase funcional, tórpida evolución y alta mortalidad como es el grupo de pacientes con ICAv.

Una de las primeras experiencias en este grupo de pacientes se dio en 2005, con el estudio de Nanas J., et al. (40) que evaluó la seguridad de agregar levosimendan intermitente a las infusiones de dobutamina y el efecto de esta conducta en la supervivencia de pacientes con ICAv refractaria a infusiones intermitentes de dobutamina. Fue un estudio pequeño, donde se incluyeron 36 pacientes con ICAv, en tratamiento de manera intermitente con infusiones de dobutamina y amiodarona oral, que ingresaron al hospital por ICD. Se los dividió de manera no aleatoria, en un grupo que recibió infusión de dobutamina por 48 hs o más según lo requerían en su evolución (grupo I), vs. un grupo que recibió infusión de dobutamina por 48hs, pero que luego de las primeras 24hs inició infusión de levosimendan durante 24 hs, cada 2 semanas (grupo II). La tasa de supervivencia a los 45 días fue del 6% en el grupo dobutamina vs. 61% en el dobutamina+levosimendan ($p=0.0002$) (ver Figura N°1). La mediana de supervivencia en el grupo I fue de 16 días, con solo 1 paciente sobreviviente a los 45 días de seguimiento, mientras que la mediana de supervivencia en el grupo II fue de 45 días, con 11 de los 18 pacientes sobrevivientes a los 45 días ($p=0.0002$). El estudio informó que solo se lograron reevaluar cinco pacientes sobrevivientes del grupo II a los 3 meses de seguimiento, y en ellos se observó una significativa mejora hemodinámica con aumento del índice cardíaco y caída de las resistencias sistémicas con diferencias estadísticamente significativas. Cuatro de estos pacientes pudieron someterse a ejercicio cardiopulmonar en cinta, durante el cual lograron alcanzar un consumo de oxígeno máximo medio de $13,4 \pm 1,7$ ml/kg/min.

En 2007, se publicó el estudio griego de Mavrogeni et al. (41), un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, que incluyó a 50 pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, en clase funcional III o IV de NYHA, en tratamiento médico completo y con disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo. El grupo asignado a levosimendan recibió la droga en pulsos endovenosos de 24 hs, mensuales durante 6 meses, mientras que el grupo control sólo continuó con el tratamiento médico. Se evaluaron los síntomas mediante cuestionarios y los parámetros hemodinámicos mediante ecocardiografía, ambos previo al inicio del estudio y a los 3 y 5 días posteriores a la última administración de la

droga. Luego de 6 meses de tratamiento, los parámetros clínicos obtenidos por encuestas mejoraron en el grupo levosimendan, pero no de manera estadísticamente significativa. Con respecto a la mortalidad, 2 pacientes del grupo levosimendan fallecieron en el período de seguimiento de 6 meses por insuficiencia cardíaca aguda descompensada y paro cardíaco, en comparación con 8 pacientes en el grupo control (8% vs. 32%, $p < 0,05$). No se observaron diferencias en la incidencia de arritmias entre ambos grupos. En cuanto a los síntomas de disnea y fatiga, se observó una mejoría estadísticamente significativa en el grupo levosimendan (65% vs. 20%, $p = 0,01$). Este grupo tuvo un significativo aumento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (28 ± 7 vs. $21 \pm 4\%$, $p = 0,003$), fracción de acortamiento del VI (15 ± 3 vs. $11 \pm 3\%$, $p = 0,006$), disminución en el volumen de fin de sístole (82 ± 20 vs. 107 ± 21 ml/m², $p = 0,044$), volumen de fin de diástole (120 ± 20 vs. 157 ± 25 ml/m², $p = 0,0001$), regurgitación mitral (1.5 ± 0.8 vs. 2.7 ± 0.6 , $p = 0,0001$) y disminución en la presión sistólica del ventrículo derecho (50 ± 13 vs. 63 ± 14 mmHg, $p = 0,052$).

En el mismo año, Parle N., et al, publicaron un estudio prospectivo unicéntrico (42), donde mostraron su experiencia en cuanto a la administración repetida de levosimendan en pacientes con ICD. Se incluyeron pacientes internados por insuficiencia cardíaca descompensada con deterioro severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo y BNP ≥ 150 ng/L que no respondieron al tratamiento médico oral ni a diuréticos endovenosos. En el seguimiento de 48 meses, 21 pacientes (47,7%) recibieron dos infusiones de levosimendan y solo 7 pacientes (25,9%) recibieron más de cinco infusiones. El intervalo medio entre infusiones fue de 66,2 días ($\pm 12,0$). Un solo paciente recibió 26 infusiones, como puente a la terapia con dispositivo de asistencia ventricular. Se observó una reducción significativa en los niveles de BNP a los 5,4 ($\pm 0,7$) días luego de la infusión de levosimendan ($1081.1 (\pm 176.0)$ ng/L vs. $703.3 (\pm 84.8)$ ng/L, $p < 0,01$). También se produjo una reducción significativa en la clase funcional de NYHA luego de una semana de cada infusión de levosimendan. Luego de 156 infusiones, la proporción de pacientes en NYHA clase IV cayó de 90 (58%) a 30 (19%), ($p < 0,0001$). En general, las infusiones fueron bien toleradas, donde el 83,5% de las infusiones no presentaron efectos adversos. El evento adverso más común fue la hipotensión sintomática, en un 8% de las infusiones. Efectos adversos graves como taquicardia ventricular no sostenida asintomática ocurrieron en un 2,5% de las infusiones, todos ellos tenían antecedentes de taquicardia ventricular no sostenida asintomática en holter de 24 horas.

En 2008, Nieminen M., et al publicaron el PERSIST (43), primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, donde incluyeron a 307 pacientes con ICAv. Se aleatorizaron a levosimendan 1 mg una o dos veces al día de manera oral, vs. placebo durante 180 días. Como punto final primario combinado, se evaluó mejoría de los síntomas, empeoramiento de la insuficiencia

cardíaca y mortalidad durante 60 días. Los síntomas fueron evaluados mediante encuestas presenciales o telefónicas semanales a los pacientes y el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca se definió como la ocurrencia de una hospitalización con aumento de los síntomas y al menos uno de lo siguiente: 1) aumento de dosis oral de furosemida en al menos 40 mg, 2) adición de una nueva clase de diurético oral o 3) requerimiento de terapia intravenosa (diurético, vasodilatador, inotrópico). El estudio era prometedor teniendo en cuenta que permitía administrar la droga de manera oral y domiciliaria sin requerir infusiones endovenosas, que aumentarían los costos y los riesgos para el paciente. Sin embargo, los resultados no fueron los esperados dado que no se observaron diferencias significativas para el punto final primario entre ambos grupos. En la evaluación del tiempo al evento (muerte y empeoramiento de la enfermedad), tampoco se demostraron diferencias significativas. Durante el estudio, 14,7%, 7,8% y 5,9% pacientes murieron en los grupos de levosimendan 1 dosis diaria, levosimendan 2 dosis diarias y placebo, respectivamente. El evento adverso más común fue la descompensación hemodinámica que se presentó más a menudo en el grupo placebo. El reporte de eventos adversos severos resultó similar en cada grupo. Se evaluó también el dosaje de NT-proBNP, observándose que la mediana disminuyó rápidamente en los grupos que recibieron levosimendan y este descenso persistió hasta el final del tratamiento. El valor promedio de disminución máxima fue -1692 pg/ml (33%) (IC95% -3807 a -508) en el grupo levosimendan 1 comprimido diario y de -1777 pg/ml (41%) (IC95% -3638 a -423) en el grupo levosimendan 2 comprimidos diarios. En el grupo placebo no se evidenciaron cambios en el dosaje de NT-proBNP. Sin embargo, luego de detener el tratamiento los valores de NT-proBNP se incrementaron rápidamente.

Bonios M., y col. publicaron en 2011 un ensayo donde compararon la utilización de Levosimendan vs. dobutamina, ya sea sola o asociada a levosimendan en pacientes con ICAv, internados por descompensación aguda (44). Se aleatorizaron 63 pacientes a recibir infusiones intermitentes de dobutamina vs. levosimendan vs dobutamina+levosimendan, cada uno administrado semanalmente, durante 6 meses. Adicionalmente, todos los pacientes recibieron amiodarona 400 mg/día de manera profiláctica con el objetivo de disminuir los efectos pro arrítmicos de los inotrópicos. Los resultados a 3 meses mostraron que la supervivencia libre de muerte o requerimiento de dispositivos de asistencia ventricular izquierda de manera urgente fue del 90% en el grupo levosimendan, 62% en el grupo dobutamina ($p=0.047$ vs levosimendan), y 51% en el grupo levosimendan + dobutamina ($p=0,006$ vs levosimendan). La misma evaluación realizada a los 6 meses resultó con 80% grupo levosimendan, 48% grupo dobutamina ($p=0.037$ vs levosimendan) y 43% grupo levosimendan+dobutamina ($p=0,009$ vs levosimendan) (Ver Figura N° 2). Al incluir el requerimiento de internación por empeoramiento de la ICAv, las tendencias en los resultados se sostuvieron; sin embargo, ninguna alcanzó significación estadística. En el

seguimiento a 3 meses, la clase funcional de la NYHA disminuyó significativamente en los 3 grupos de tratamiento, aunque solamente en el grupo levosimendan se observaron cambios hemodinámicos con incremento del índice cardíaco y disminución de las presiones, tanto de la aurícula derecha como del capilar pulmonar, con cambios estadísticamente significativos (presión auricular derecha de 11,0+/-4,8 mmHg a 5,9+/-3,6, $p=0,017$, presión capilar pulmonar 27+/-4 a 19+/-8,0 mmHg, $p=0,008$). Es de remarcar que, en este estudio, los pacientes habían sido estabilizados previamente mediante tratamiento con dobutamina. No se realizaron cargas de levosimendan, lo que disminuyó drásticamente la incidencia de hipotensión grave y la consecuente hipoperfusión sistémica, hecho que pudo ser causa probable de la falta de efecto en estudios previos.

Tratamiento ambulatorio

Malfatto G. y col. (45) mostraron que el tratamiento de los pacientes ICAv con levosimendan intermitente produce efectos favorables sobre la función ventricular izquierda, equilibrio neurohormonal y supervivencia a un año. En 2012 se publicaron los resultados de su estudio prospectivo y abierto, donde 33 pacientes con ICAv que presentaron descompensación hemodinámica fueron aleatorizados 2:1 a recibir infusiones mensuales de levosimendan durante 24 hs, vs infusión continua de 250 mg de furosemida en 24hs mensualmente. En el seguimiento a un 1 año, la mortalidad cardiovascular en el total de la muestra fue del 24,2%, con diferencias significativas entre los grupos de estudio: la mortalidad fue mayor en los pacientes tratados con furosemida (36,4%) que en el grupo levosimendan (18,2%). No se observaron arritmias auriculares y ventriculares significativas, durante las infusiones o en el tiempo que transcurre entre las infusiones en aquellos pacientes que poseían cardiodesfibrilador implantable que pudo ser analizado ($n = 25$). En el grupo levosimendan, la función sistólica y diastólica, volúmenes ventriculares, gravedad de la insuficiencia mitral y los niveles de BNP mejoraron con el tiempo desde el inicio y persistieron 4 semanas luego de la última infusión ($p<0,01$). Dichos resultados no se observaron en el grupo furosemida.

El estudio LEVOrep (46), publicado en 2014 por la Sociedad Europea de Cardiología, fue un ensayo prospectivo, multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado contra placebo que analizó la eficacia y seguridad del tratamiento ambulatorio con infusiones intermitentes de levosimendan en pacientes con ICAv. Se aleatorizaron a 120 pacientes con ICAv. a recibir tratamiento ambulatorio con infusiones de levosimendan vs placebo, en 4 ciclos de 6 hs, con intervalos de 2 semanas entre dosis y luego un seguimiento por 18 semanas, además de recibir tratamiento estándar completo. Como punto final primario se buscó la proporción de pacientes con una mejoría $\geq 20\%$ en la prueba de caminata de 6 min y un aumento de puntuación $\geq 15\%$ en el "Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire",

observándose que 19% de los pacientes que recibieron levosimendan y 15,8% de los pacientes que recibieron placebo alcanzaron dichos resultados (OR 1,25; IC95% 0,44-3,59; $p=0,810$). Dentro de los puntos finales secundarios, se evaluó la supervivencia libre de eventos, la cual se registró en el 17,4% en el grupo levosimendan y en el 35,1% en el grupo placebo (HR 0,39; IC95% 0,15-0,98; $p=0,037$). Sin embargo, cuando se desestimaron los pacientes que fueron retirados prematuramente en un análisis secundario pre especificado de tiempo al evento, el uso de levosimendan se asoció con un riesgo de muerte, trasplante cardíaco o insuficiencia cardíaca aguda $<50\%$ en comparación con placebo, pero sin lograr significancia estadística (Ver Figura N°3), (HR 0,50, IC del 95%: 0,24-1,025; $p=0,069$). También se observó disminución estadísticamente significativa de los niveles de NT proBNP en el grupo levosimendan al evaluar los resultados a las 8 semanas, aunque esto no se sostuvo al finalizar el estudio (levosimendan 17.5% vs. placebo 10.5%, $p=0.3$). La frecuencia de efectos adversos resultó similar en ambos grupos al evaluar incidencia de taquicardia, fibrilación auricular de nueva aparición y taquicardia ventricular no sostenida.

Parissis J. y col (47), posteriormente evaluaron el efecto sobre la función ventricular derecha luego de administrar infusiones de 24 hs de levosimendan en pacientes con ICAv. En este estudio prospectivo y abierto, los pacientes (N=54) fueron aleatorizados (2:1) inmediatamente luego de su admisión para recibir levosimendan o placebo. Los resultados mostraron que el levosimendan podría ofrecer más ventajas terapéuticas en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada al mejorar la función del ventrículo derecho, sistólica y diastólica, ya que se demostró, mediante mediciones de ecocardiograma doppler tisular del ventrículo derecho, que la onda S aumentó significativamente solo en el grupo de levosimendan (8.2 +/- 3.2 vs 9.0 +/- 3.0 cm/s, $p <0,03$), la velocidad diastólica temprana (onda E) y la relación de las velocidades diastólicas tempranas a tardías (E/A) también aumentaron significativamente luego del levosimendan ($p <0,01$ y $p <0,05$, respectivamente), la presión arterial pulmonar sistólica disminuyó significativamente en los pacientes tratados con levosimendan (54+/-11 vs 43+/-11 mm Hg, $p <0,01$). También se observó que el levosimendan moduló beneficiosamente el estado neurohormonal e inflamatorio al disminuir los niveles de BNP ($p <0,05$) y alterar la proporción de interleucina-6 a interleucina-10 a favor de esta última ($p <0,05$).

Oliva F., Perna E. y col. publicaron en 2018 el estudio observacional RELEVANT-HF (48) que incluyó a 185 pacientes con ICAv en clase funcional III-IV de NYHA, a los cuales se les administraron infusiones continuas de 12-48 hs de levosimendan, sin realizar bolo previo, con intervalos interdosis de 3-4 semanas y posteriormente se realizó una comparación de los datos recolectados vs. los datos obtenidos en los 6 meses previos a la internación. El punto final primario fue la proporción de días hospitalizados durante los primeros 6 meses vs. los 6 meses previos al inicio del estudio. Se observó una disminución

significativa de 9,4 días en los 6 meses previos a 2,8 en los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento ($p < 0.0001$). El número y la duración de los ingresos por insuficiencia cardíaca aguda fueron menores luego de las infusiones con levosimendan que en los 6 meses previos (1,3 vs 1,8, $p = 0,0001$ y 17,4 vs 21,6 días, $p = 0,0001$, respectivamente). (ver Figura N°4)

El estudio LION-HF (49) es el último ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo que se ha publicado hasta el momento. Este buscó evaluar la eficacia y seguridad de la administración intravenosa de dosis intermitentes de levosimendan en pacientes ambulatorios con ICAv. Sesenta y nueve pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir levosimendan o placebo en infusiones de 6 hs, cada 2 semanas durante 12 semanas. El punto final primario fue el efecto sobre las concentraciones séricas del péptido natri urético NT-proBNP durante todo el período de tratamiento en comparación con placebo. En el análisis del área bajo la curva, el dosaje de NT-proBNP fue significativamente menor para el grupo levosimendan que para el grupo placebo. Dentro del análisis de puntos finales secundarios los pacientes tratados con levosimendan experimentaron una reducción en la frecuencia de hospitalizaciones por falla cardíaca (RR 0,25; IC95%: 0,11-0,56; $p = 0,001$). Los pacientes tratados con levosimendan también mostraron menos probabilidades de experimentar una disminución clínicamente significativa de la calidad de vida a lo largo del tiempo ($p = 0,022$). Las tasas de eventos adversos fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La mortalidad por todas las causas resultó en una disminución en el grupo levosimendan que no alcanzó significancia estadística, 31.2% grupo levosimendan vs. 38.1% grupo placebo (HR 0.80; IC95%: 0.34-1.90; $p = 0.620$). Sin embargo, al analizar la muerte por todas las causas junto a incidencia de hospitalizaciones por descompensación hemodinámica, esto ocurrió en el 45.8% del grupo levosimendan vs. 81% en la rama placebo (HR 0.33; IC95% 0.16-0.70; $p = 0.004$) o por otras causas cardiovasculares (45.8% levosimendan vs 81% placebo, HR 0.32; IC95% 0.16-0.61; $p = 0.001$) si se logró observar disminución estadísticamente significativa de las mismas en el grupo que recibió levosimendan.

Los estudios realizados en busca de evidencia del uso de levosimendan en este grupo de pacientes han arrojado resultados no homogéneos. Con el objetivo de generar evidencia actualizada y en busca de encontrar una respuesta más clara para estas situaciones de la práctica médica, se han realizado algunos metaanálisis.

Silvetti S. y col. (50) realizaron un metaanálisis donde incorporaron un total de 326 pacientes con ICAv que habían participado en 6 estudios aleatorizados donde se había utilizado al levosimendan en forma intermitente. En este caso se observó que el uso de levosimendan se asoció con una reducción significativa de la mortalidad a lo largo del seguimiento (19% en el grupo levosimendan vs. 35% en el grupo control, (RR 0,55; IC95%

0,37–0,84; $p=0,005$). Posteriormente, en 2015 realizaron una actualización (51) incorporando un nuevo estudio, con un total de 438 pacientes. Con un promedio de seguimiento de 8 +/- 3,8 meses, se observó que el uso de levosimendan se asoció con una reducción significativa de la mortalidad en el seguimiento más largo disponible, 6% en el grupo de levosimendan vs. 21,5% en el grupo de control (OR 0,54; IC95% 0,32-0,91; $p=0,02$). (ver Figura N° 5)

En 2014 Niemen M., y col. (52), publicaron una revisión del uso intermitente de levosimendan en ICAv, donde adicionalmente realizaron un metanálisis sobre los efectos en la mortalidad del uso repetido de levosimendan vs. cualquier grupo control utilizado en estudios previos con pacientes con ICAv. Solo se tuvieron en cuenta estudios que habían informado la mortalidad en el final del período de seguimiento. Los resultados mostraron una reducción significativa de la mortalidad del 53% (RR 0,47; IC95% 0,32-0,70; $p=0,0002$) y una baja heterogeneidad. (ver Figura N° 6)

Gui-yan Yi, y col. (53), en 2015 realizaron otro metaanálisis en el que incorporaron 453 pacientes. El uso de levosimendan contribuyó a reducir significativamente la mortalidad al final del seguimiento. Las tasas de mortalidad en levosimendan y los grupos control fueron 10,2% y 26,8%, respectivamente (RR 0,40; IC95% 0,26-0,63, $p<0,0001$). En el análisis de subgrupos se observó que la disminución de la mortalidad se sostuvo en los subgrupos de levosimendan frente a placebo (RR 0,28, IC95%: 0,15-0,54, $p=0,0001$). Sin embargo, en los subgrupos de levosimendan frente a dobutamina o furosemida, no se observaron diferencias significativas ($p=0,19$, $p=0,25$, respectivamente). Se analizó también la evolución de la función sistólica del ventrículo izquierdo, donde los resultados mostraron que el uso de levosimendan contribuyó a una mejora significativa en el final del seguimiento (diferencia de medias: 3,69%, IC95%: 0,92-6,45%; $p=0,009$). El beneficio se sostuvo en el análisis de subgrupo al comparar contra placebo y dobutamina, no así en la comparación contra furosemida. (ver Figura N°7)

El metaanálisis de Silvetti S., Belletti A., y col realizaron en 2017 (54) buscó evidencia en requerimiento de re hospitalizaciones en pacientes con ICAv que recibieron de manera intermitente infusiones con levosimendan. Con un total de 319 pacientes, se analizó la necesidad de re-hospitalización a los 3 meses de seguimiento. El análisis mostró que el uso de levosimendan se asoció con una reducción significativa en el número de re hospitalizaciones a los 3 meses: 16% grupo levosimendan vs. grupo control 35%(RR 0,40; IC95% 0,27-0,59; $p<0,001$).

Discusión

La insuficiencia cardíaca crónica es un síndrome clínico que presenta una prevalencia en continuo aumento debido principalmente al proceso de envejecimiento poblacional progresivo, guiado por los avances en las técnicas diagnósticas y terapéuticas. En las últimas décadas, la insuficiencia cardíaca se ha convertido en una de las principales causas de hospitalizaciones dentro de la población adulta y a su vez, las hospitalizaciones representan la mayor parte del gasto para el tratamiento de esta enfermedad.

Dentro de esta población, el subgrupo de pacientes caracterizados como ICAv representan un porcentaje relativamente pequeño. Sin embargo, configuran un importante desafío a los sistemas de salud, ya que a pesar de recibir tratamientos completos recomendados por las distintas guías internacionales, permanecen sintomáticos, intercurriendo frecuentemente con episodios de descompensación que requieren hospitalizaciones, como también eventualmente la muerte. El trasplante cardíaco o la asistencia ventricular, son recursos que más allá de beneficiar a esta población, no se encuentran ampliamente disponibles. En este contexto el uso de levosimendan intermitente, con sus particulares mecanismos de acción y su favorable farmacocinética, podría tomar un lugar importante en el difícil manejo de este subgrupo de pacientes.

Los estudios realizados en insuficiencia cardíaca aguda, donde el levosimendan se ha comparado con el uso de otros inotrópicos como por ejemplo la dobutamina (LIDO, RUSSLAN o SURVIVE), han demostrado beneficios hemodinámicos estadísticamente significativos, aunque la evidencia sobre mortalidad no ha sido tan clara.

Estos beneficios hemodinámicos, asociados a un perfil farmacocinético favorable, con una vida media prolongada de su metabolito activo propiciaron el desarrollo de múltiples pequeños ensayos en ICAv. Los estudios de Nanas, Parissis, Mavrogeni y Malfatto, más allá de sus bajas calidades metodológicas (pequeños tamaños muestrales, falta de aleatorización en alguno de ellos, heterogeneidad de la rama control o incluso falta de rama control en algunos), muestran beneficios hemodinámicos y una tendencia a disminuir la mortalidad y el re hospitalizaciones, que posteriormente han sido confirmados mediante la realización de varios metaanálisis. Los estudios aleatorizados, doble ciego, realizados hasta el momento (LevoRep, LION-HF) han mostrado que el uso intermitente de levosimendan en pacientes con ICAv disminuiría las internaciones, muertes, requerimiento de trasplante cardíaco o implante de asistencia ventricular. Sin embargo, estos resultados han sido alcanzados como puntos finales secundarios y por lo tanto deben ser interpretados con cuidado ya que el diseño de los estudios no ha sido dimensionado para buscar dichos objetivos. Otro de los puntos que deben ser tenidos en cuenta a la hora de analizar los resultados de estos estudios es que las estrategias de uso de levosimendan no han sido

homogéneas. Por ejemplo, ambos estudios han utilizado la dosis de 0.2 µg/kg/min, sin bolo inicial, sin embargo, el estudio LION-HF realizó en total 6 ciclos por paciente, mientras que el LevoRep solo 4 ciclos. Este hecho ha sido tomado en análisis posteriores para justificar que el LevoRep no haya alcanzado a demostrar su punto final primario mientras que el LION HF, sí.

Es controversial la falta de heterogeneidad en puntos finales primarios que se han utilizado, dificultando analizar la evidencia disponible. Los objetivos del tratamiento de la insuficiencia deberían centrarse en aliviar la sintomatología, reducir tanto la duración como el número de internaciones y bajar la mortalidad. En estos estudios la evaluación de la mortalidad y las hospitalizaciones ha sido relegada a puntos secundarios, mientras que la mejoría sintomática se buscó como objetivo primario. Hay factores de confusión que influyen en su medición confiable y, aunque logren ser clínicamente significativos, los síntomas pueden no ser un criterio de valoración primario ideal para probar la eficacia de un tratamiento, dada la subjetividad de los mismos.

Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento el estudio LeoDor, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con ICAv, en que se probará la utilización de infusiones intermitentes de levosimendan vs. placebo, durante un período vulnerable de 14 semanas después de una hospitalización reciente. Como puntos finales primarios buscará el tiempo hasta la muerte o trasplante cardíaco de urgencia o requerimiento de dispositivo de asistencia ventricular, requerimiento de tratamiento vasoactivo endovenoso y dosaje de NT-proBNP. Se espera que el resultado de este estudio confirme las tendencias beneficiosas observadas en estudios previos, logrando establecer fundamentos más sólidos para la utilización del levosimendan de manera intermitente en pacientes con ICAv. Al momento de finalizar este trabajo el estudio se encuentra en fase de reclutamiento, alcanzando el 49% de pacientes totales esperados.

Es de destacar también lo ocurrido con los efectos adversos. Los trastornos del ritmo cardíaco como la taquicardia ventricular o la fibrilación auricular, que previamente habían sido limitantes para la utilización de este tipo de drogas, no fueron más frecuentes que en el grupo placebo tanto en el LION-HF como en el LevoRep. La hipotensión, efecto adverso que más frecuentemente se había observado en estudios previos, continuó siendo el efecto adverso más frecuente. Sin embargo, los episodios de hipotensión sintomática ocurrieron en una frecuencia similar tanto en las ramas en tratamiento con levosimendan como con placebo. Probablemente este hecho pueda adjudicarse a que solo se realizó levosimendan en infusión continua, eliminando la utilización del bolo inicial.

Finalmente parece novedoso sumar al tratamiento de los pacientes con ICAv una droga que además de tener efectos inotrópicos positivos, presenta efecto modulador a nivel

neurohormonal e inflamatorio como se demostró en estudios, por ejemplo, el de Parissis J. y col (33) (47).

Actualmente el Consenso de Insuficiencia Cardíaca Crónica de la SAC, recomienda el uso de inotrópicos endovenosos en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada en shock cardiogénico como puente al trasplante cardíaco (recomendación Clase I, Nivel de evidencia C), como también en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal en cuidados paliativos para reducir el sufrimiento de los enfermos sin otras posibilidades de tratamiento (recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia C). Publicado en mayo de 2020 el Consenso de Inotrópicos y Asistencia Circulatoria Mecánica de la Sociedad Argentina de Cardiología también recomienda el uso de inotrópicos en pacientes con ICAv en espera de trasplante o asistencia circulatoria (Recomendación IIa, Nivel de evidencia C), como también para el tratamiento paliativo en pacientes con ICAv no candidatos a trasplante o dispositivos de asistencia circulatoria (Recomendación IIb, Nivel de evidencia C).

Pareciera ser que, dado su perfil farmacocinético y farmacodinámico, el levosimendan podría ser de gran utilidad en estas indicaciones. Más estudios aleatorizados deberán realizarse para fortalecer el cuerpo de evidencia.

Conclusión:

La insuficiencia cardíaca crónica es actualmente una enfermedad progresiva, y muchas veces incapacitante, con una prevalencia en aumento debido al envejecimiento poblacional, a medida que progresan los tratamientos para las enfermedades cardiovasculares que la condicionan como también los tratamientos de las comorbilidades que la acompañan. Como he mencionado previamente, se estima que su prevalencia para el año 2030 alcanzará niveles del 20% en mayores de 70 años. El subgrupo de pacientes particularmente graves, identificados como pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, si bien dentro del universo de pacientes con insuficiencia cardíaca se presentan como un pequeño porcentaje del total, representan un desafío terapéutico, ya que a pesar de encontrarse recibiendo tratamiento médico máximo, continúan sintomáticos y frecuentemente cursan descompensaciones que requieren internación. La terapia de desincronización cardíaca, los dispositivos de asistencia ventricular e incluso el trasplante cardíaco son parte del arsenal terapéutico disponible para este subgrupo de pacientes, sin embargo, sus altos costos y su baja disponibilidad, hacen actualmente de ellos un recurso verdaderamente escaso.

En este contexto parece tentadora la idea de utilizar un inotrópico con una variada gama de mecanismos de acción y que además presenta una vida media realmente prolongada, haciendo pensar que este grupo de pacientes en la etapa final de su enfermedad puedan evolucionar con menor número de descompensaciones, mejorando así su calidad de vida y disminuyendo el número de reinternaciones. Los estudios realizados y los metaanálisis posteriores, aunque pequeños y de cuestionable calidad metodológica, parecen mostrar mejoras hemodinámicas y una tendencia a disminuir el número de internaciones. Los estudios aleatorizados, doble ciego, realizados hasta el momento mostraron que el uso intermitente de levosimendan en pacientes con ICAv disminuiría las internaciones, muertes, requerimiento de trasplante cardíaco o implante de asistencia ventricular, aunque estos resultados han sido alcanzados como puntos finales secundarios y por lo tanto deben ser interpretados con cuidado ya que el diseño de los estudios no ha sido dimensionado para buscar dichos objetivos.

Parece razonable entonces pensar que, si el uso de levosimendan no aumenta el daño, logra mejorar la clase funcional habitual y reducir el número de internaciones, podría ser una práctica que pueda establecerse con firmeza en el tratamiento de este grupo de pacientes en etapas terminales de su enfermedad, permitiéndoles transitar la espera de otros tratamientos o sus últimos días, con una mejor calidad de vida, rodeados de sus familias y alejados de las reinternaciones. Actualmente el uso de levosimendan en pulsos es una práctica que se realiza en muchas unidades coronarias, avalada por varios consensos

y sociedades científicas, aunque con un bajo nivel de evidencia. Debemos aguardar los resultados de nuevos estudios aleatorizados para confirmar si el uso intermitente de levosimendan puede ser considerado como parte del arsenal terapéutico con el cual contamos para el complejo tratamiento de este grupo de pacientes.

Agradecimientos:

Quiero agradecer a mis compañeros de la unidad coronaria, tanto médicos como enfermeros, de los cuales aprendo diariamente, a Andrés que además me acompañó y guio en el camino de este trabajo y principalmente a mi familia que siempre me apoyó para seguir el camino de la medicina, que a pesar de los obstáculos, es muy gratificante.

Bibliografía

1. Vigen R, Maddox T, Allen L. Aging of the United States Population: Impact on Heart Failure. *Current heart failure reports* 9, 2012 n.º 4 : 369-74 .
2. Heidenreich P, Trogdon J, Khavjou O, Butler J, Dracup K, Ezekowitz M, et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States. *Circulation* 123. 2011; n.º 8 : 933-44.
3. Rydén-Bergsten T, Andersson T. The Health Care Costs of Heart Failure in Sweden. *Journal of Internal Medicine* 246. 1999; n.º 3 : 275-84.
4. Simon S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewel S, McMurray J. The Current Cost of Heart Failure to the National Health Service in the UK. *European Journal of Heart Failure* 4. 2002; n.º 3: 361-71
5. Crespo-Leiro M, Metra M, Lund L, Milicic D, Costanzo M, Filippatos G, et al. Advanced Heart Failure: A Position Statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 20.2018. n.º 11: 1505-35.
6. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowski P, Poole-Wilson P, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and Endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Heart Journal* 29. 2008. n.º 19 : 2388-2442.
7. Braunschweig F, Cowie M, Auricchio A. What Are the Costs of Heart Failure?. *EP Europace* 13. 2011. n.º 2 : 13-17.
8. Bjork J, Alton K, Georgiopoulou V, Butler J, Kalogeropoulos A. Defining Advanced Heart Failure: A Systematic Review of Criteria Used in Clinical Trials. *Journal of Cardiac Failure* 22. 2016. n.º 7 : 569-77.
9. Kirkwood A, Fonarow G, Emerman C, LeJemtel T, Costanzo M, Abraham W. Characteristics and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in the United States: Rationale, Design, and Preliminary Observations from the First 100,000 Cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *American Heart Journal* 149. 2005. n.º 2:209-16.
10. Thierer J., Belziti C., Francesia A., Vulcano N., Betatti M., Rizzo M., et al. Manejo ambulatorio de la insuficiencia cardíaca crónica en la Argentina: Estudio OFFICE IC. *Rev argent cardiol* 2006;74:109-116.
11. Corradi L, Pérez G, Costabel J, González N, Da Rosa W, Altamirano M, y col. Insuficiencia cardíaca descompensada en la Argentina. Registro CONAREC XVIII. *Rev Argent Cardiol.* 2014; 82: 519-528.
12. Marino, J., Barisani, J., Thierer, J., Liniado, G., Secco, L., Pereiro, S. et al. Consenso de insuficiencia cardíaca crónica, *Rev Argent Cardiol* 2016; 84(Suplemento 3).
13. Perna, E., Coronel, M., Cimbaro Canella, J., Echazarreta, D., Revisión de insuficiencia cardíaca en Argentina Avances y retrocesos luego de dos décadas de registros y más de 19000 pacientes incluidos, *Insuf Card* 2015; 10 (1): 2-10
14. Barisani J., Fernandez, A., Fairman E., Diez M., Thierer J., Christen A. et al. Consenso de insuficiencia cardiaca aguda y avanzada, *Rev Argent Cardiol* 2010; 78(Suplemento 3).
15. Uretsky B, Young J, Shahidi F, Yellen L, Harrison M, King Jolly M. Randomized Study Assessing the Effect of Digoxin Withdrawal in Patients with Mild to Moderate Chronic Congestive Heart Failure: Results of the PROVED Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 22. 1993. n.o 4: 955-62.
16. Packer M, Gheorghide M, Young J, Costantini P, Adams K, Robert J. Withdrawal of Digoxin from Patients with Chronic Heart Failure Treated with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors. Research-article. Massachusetts Medical Society. 2010.
17. Perry G, Brown R, Thornton T. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 336. 1997. n.o 8 : 525-33.
18. Packer M, Carver J, Rodeheffer R, Ivanhoe R, DiBianco R, Zeldis S, et al. Effect of Oral Milrinone on Mortality in Severe Chronic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 325. 1991. n.o 21 : 1468-75.
19. Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, Boissel J, Nony P. Phosphodiesterase III Inhibitors for Heart Failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005. n.o 1.
20. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in Severe Heart Failure. *The Lancet* 336. 1990. n.o 8706 : 1-6.

21. Katz S, Kubo S, Jessup M, Brozena S, Troha J, Wahl J, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pimobendan, a New Cardiotonic and Vasodilator Agent, in Patients with Severe Congestive Heart Failure. *American Heart Journal* 123. 1992. n.º 1: 95-103.
22. Goldberg A, Nicklas D, Goldstein S. Effectiveness of Imazodan for Treatment of Chronic Congestive Heart Failure. *The American Journal of Cardiology* 68. 1991. n.º 6: 631-36.
23. Elis A, Bental T, Kimchi O, Ravid M, Lishner M. Intermittent Dobutamine Treatment in Patients with Chronic Refractory Congestive Heart Failure: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 63. 1998. n.º 6: 682-85.
24. Tarján J, Nagy L, Liziczai I, Junger E. Arrhythmic effects of intermittent dobutamine therapy in chronic heart disease failure. *The Working Group of Cardiology of the Academic Committee of Veszprém, Hungary. Am J Ther.* 1998;5(6):405-411.
25. Nanas J, Eleftheria P, Kanakakis J, Nanas S, Terrovitis J, Moon T, et al. Long-Term Intermittent Dobutamine Infusion, Combined With Oral Amiodarone for End-Stage Heart Failure: A Randomized Double-Blind Study. *CHEST* 125. 2004. n.o 4: 1198-1204.
26. Oliva F, Latini R, Politi A, et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. *Am Heart J.* 1999; 138(2 Pt 1):247-253.
27. Hatzizacharias A, Makris T, Krespi P, Triposkiadis F, Voyatzi P, Dalianis N, et al. Intermittent Milrinone Effect on Long-Term Hemodynamic Profile in Patients with Severe Congestive Heart Failure. *American Heart Journal* 138. 1999; n.o 2 : 241-46.
28. Cesario D, Clark J, Maisel A. Beneficial Effects of Intermittent Home Administration of the Inotrope/Vasodilator Milrinone in Patients with End-Stage Congestive Heart Failure: A Preliminary Study. *American Heart Journal* 135. 1998; n.o 1 : 121-29.
29. López-Candales A, Vora T, Gibbons W, Carron C, Simmons P, Schwartz J. Symptomatic Improvement in Patients Treated with Intermittent Infusion of Inotropes: A Double-Blind Placebo Controlled Pilot Study. *Journal of Medicine* 33. 2002; n.o 1-4: 129-46.
30. Grace E, Fitzpatrick J. Levosimendan: A Novel Inotropic Agent for Treatment of Acute, Decompensated Heart Failure. *Annals of Pharmacotherapy* 39. 2005; n.o 11: 1888-96.
31. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti J, Karanko M, Iida H, et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clinical pharmacology and therapeutics* 68. 2000 : 522-31.
32. Flores J, Armijo J, Mediavilla A, y col. *Farmacología Humana*. 6a. ed. Barcelona : Elsevier Masson España, S.L, 2014.
33. Parisis J, Adamopoulos S, Antoniades C, Kostakis G, Rigas A, Kyrzopoulos S, et al. Effects of Levosimendan on Circulating Pro-Inflammatory Cytokines and Soluble Apoptosis Mediators in Patients with Decompensated Advanced Heart Failure. *The American Journal of Cardiology* 93. 2004; n.º 10 : 1309-12.
34. Follath F., Cleland J, Just H, Papp J, 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. *The Lancet* 360. 2002; n.º 9328 : 196- 202.
35. Moiseyev S, Pöder P, Andrejevs, M. Y. Ruda, A. P. Golikov, L. B. Lazebnik, Z. D. Kopalava, 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). *European Heart Journal* 23. 2002; n.º 18 : 1422-32.
36. Cleland J, Ghosh J, Freemantle N, Kaye G, Nasir M, Clark A, Coletta A. Clinical Trials Update and Cumulative Meta-Analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and Cardiac Resynchronisation Therapy in Heart Failure. *European Journal of Heart Failure* 6. 2004; n.º 4: 501-8.
37. Mebazaa A, Nieminen M, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber F, Stuart J, et al. Levosimendan vs Dobutamine for Patients With Acute Decompensated Heart Failure: The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 297. 2007; n.º 17 : 1883-91.
38. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie B, Teerlink J, Young J, et al. Effect of Levosimendan on the Short-Term Clinical Course of Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *JACC: Heart Failure* 1. 2013; n.º 2 : 103-11.
39. Huang, Xuan, Shu Lei, Mei-fei Zhu, Rong-lin Jiang, Li-quan Huang, Guo-lian Xia, y Yi-hui Zhi. Levosimendan versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Zhejiang University. Science. B* 14. 2013; n.º 5: 400-415.

40. Nanas J, Papazoglou P, Tsagalou E, Ntalianis A, Tsolakis E, Terrovitis J, et al. Efficacy and Safety of Intermittent, Long-Term, Concomitant Dobutamine and Levosimendan Infusions in Severe Heart Failure Refractory to Dobutamine Alone. *The American Journal of Cardiology* 95. 2005; n.º 6 : 768-71.
41. Mavrogeni S, Giamouzis G, Papadopoulou E, Thomopoulou S, Dritsas A, Athanasopoulos G, et al. A 6-Month Follow-up of Intermittent Levosimendan Administration Effect on Systolic Function, Specific Activity, Questionnaire, and Arrhythmia in Advanced Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 13. 2007; n.º 7 : 556-59.
42. Parle N, Thomas M, Dembo L, Best M, O. ' Driscoll G. Repeated Infusions of Levosimendan: Well Tolerated and Improves Functional Capacity in Decompensated Heart Failure - a Single Centre Experience. *Heart, Lung & Circulation* 17. 2008. n.º 3 : 206-10.
43. Nieminen, M, Cleland J, Eha J, Belenkov J, Kivikko M, Pöder P, Sarapohja T. Oral Levosimendan in Patients with Severe Chronic Heart Failure—The PERSIST Study. *European Journal of Heart Failure* 10. 2008; n.º 12 : 1246-54.
44. Bonios M, Terrovitis J, Drakos S, Katsaros F, Pantsios C, Nanas S, Kanakakis J, et al. Comparison of Three Different Regimens of Intermittent Inotrope Infusions for End Stage Heart Failure. *International Journal of Cardiology* 159. 2012; n.º 3: 225-29.
45. Malfatto, G, Della Rosa F, Villani A, Rella V, Branzi G, Facchini M, et col. Intermittent Levosimendan Infusions in Advanced Heart Failure: Favourable Effects on Left Ventricular Function, Neurohormonal Balance, and One-Year Survival. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 60. 2012; n.º 5 : 450-55.
46. Altenberger J, Parissis J, Costard-Jaeckle A, Winter A, Ebner C, Karavidas A, et al. 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* 16. 2014; n.º 8 : 898-906.
47. Parissis J, Paraskevaidis I, Bistola V, Farmakis D, Panou F, Kourea K, et al. Effects of Levosimendan on Right Ventricular Function in Patients With Advanced Heart Failure. *The American Journal of Cardiology* 98. 2006; n.º 11 : 1489-92.
48. Oliva F, Perna E, Marini M, Nassiacos D, Cirò A, Malfatto G, et al. Scheduled Intermittent Inotropes for Ambulatory Advanced Heart Failure. The RELEVANT-HF Multicentre Collaboration. *International Journal of Cardiology* . 2018; 272 : 255-59.
49. Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, García Pinilla J, 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* 20. 2018; n.º 7 : 1128-36.
50. Silvetti S, Greco T, Di Prima A, Mucchetti M, Castro M, Pasin L, et al. Intermittent Levosimendan Improves Mid-Term Survival in Chronic Heart Failure Patients: Meta-Analysis of Randomised Trial. *Clinical Research in Cardiology* 103. 2014; n.º 7 : 505-13.
51. Silvetti S, Nieminen M. «Repeated or Intermittent Levosimendan Treatment in Advanced Heart Failure: An Updated Meta-Analysis». *International Journal of Cardiology* 202 (1 de enero de 2016): 138-43.
52. Nieminen, M. S., J. Altenberger, T. Ben-Gal, A. Böhmer, J. Comin-Colet, K. Dickstein, et al. Repetitive Use of Levosimendan for Treatment of Chronic Advanced Heart Failure: Clinical Evidence, Practical Considerations, and Perspectives: An Expert Panel Consensus *International Journal of Cardiology* 174. 2004; n.º 2: 360-67.
53. Yi, Gui-Yan et al. "Repetitive infusion of levosimendan in patients with chronic heart failure: a meta-analysis." *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015. vol. 21 : 895-901.
54. Silvetti S, Belletti A, Fontana A, Pollesello P. Rehospitalization after Intermittent Levosimendan Treatment in Advanced Heart Failure Patients: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *ESC Heart Failure* 4. 2017. n.º 4:595-604.

Tablas y Figuras:

Tabla 1: Media de cambios en variables hemodinámicas durante las primeras 24 hs luego del inicio de la infusión

Variable	Dobutamina (cambio medio)	Levosimendan (cambio medio)	P
Gasto cardiaco (l/min)	0.8	1.09	0.048
Presión capilar pulmonar (mmHg)	-3	-7	0.003
Presión diastólica de la arteria pulmonar (mmHg)	-3	-6	0.001
Resistencia vascular sistémica (mmHg L/min-1)	-4.6	-5.8	0.068

* Mantel-Haenszel test se usó para controlar a través de midranks estandarizados

Modificado de Follath, Cleland J, Just H, Papp J, 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 The Lancet 360. 2002. n.º 9328 : 196-202.

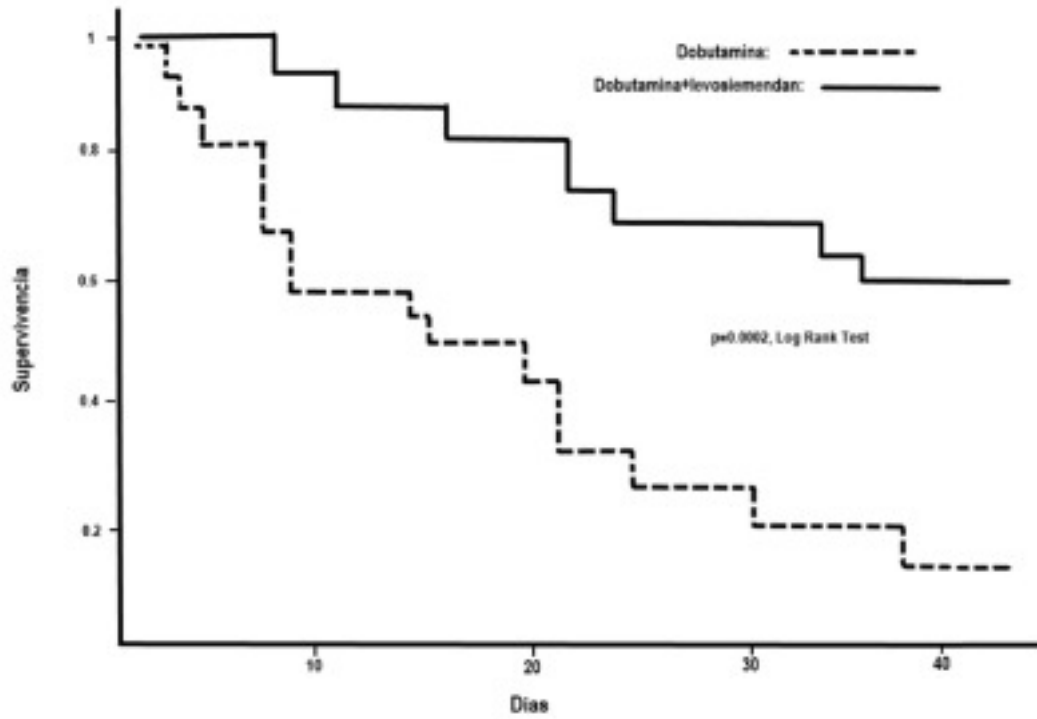


Figura Nª 1. Curva de Kaplan-Meier que evalúa tiempo al evento durante los 45 días de seguimiento. Modificado de Nanas J y col. Concomitant Dobutamine and Levosimendan Infusions in Severe Heart Failure Refractory to Dobutamine Alone. The American Journal of Cardiology 95. 2005. n.º 6 : 768-71. (cita 40)

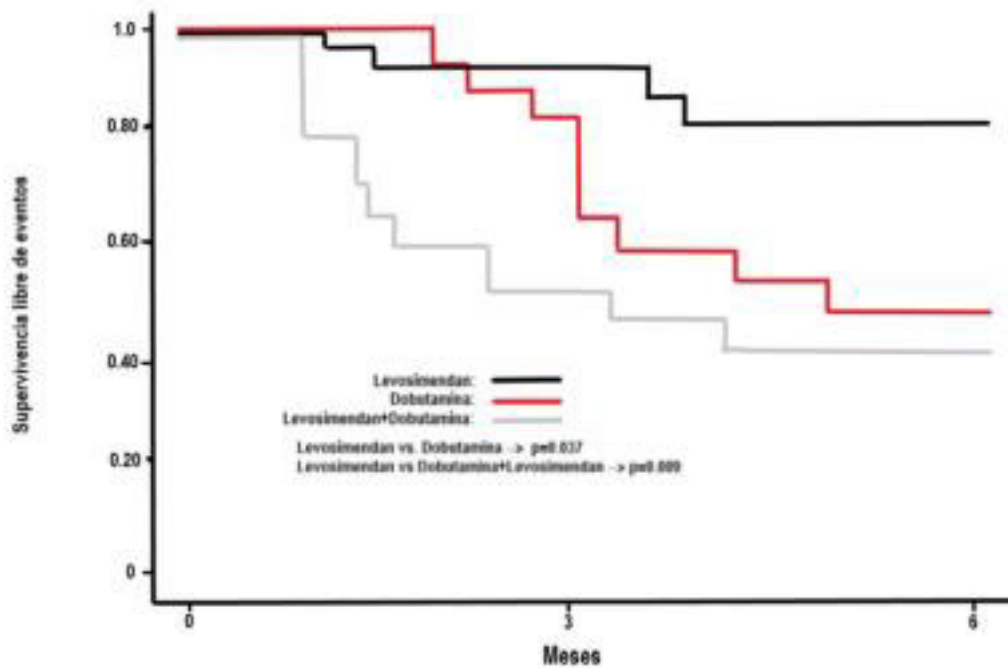


Figura N°2. Curva de Kaplan-Meier que evalúa tiempo al evento (muerte o requerimiento de asistencia ventricular izquierda, en pacientes tratados con Levosimendan vs Dobutamina vs levosimendan+Dobutamina. Modificado de Bonios M y col. Comparison of Three Different Regimens of Intermittent Inotrope Infusions for End Stage Heart Failure. International Journal of Cardiology 159. 2012. n.o 3: 225-29. (cita 44)

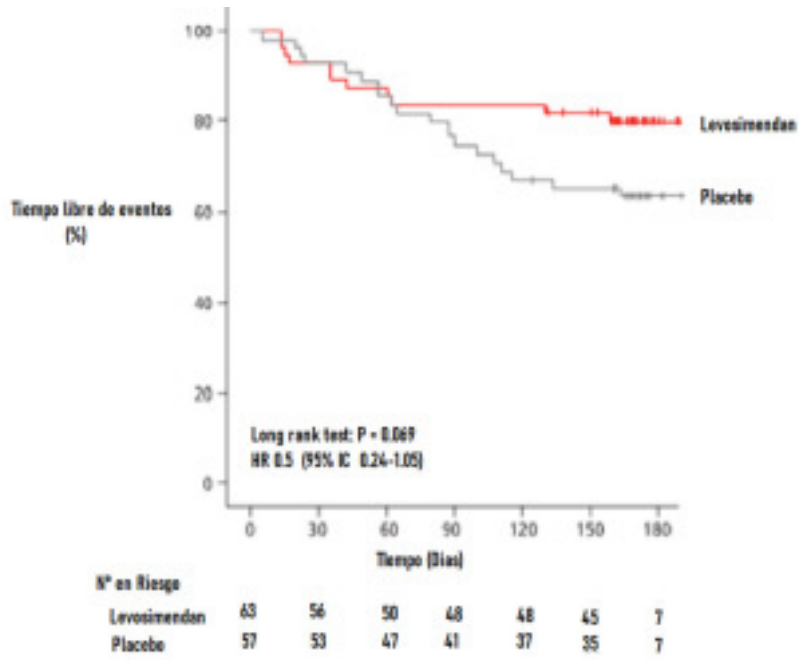


Figura N°3: Curva de tiempo libre al evento luego de tratamiento ambulatorio con infusiones de levosimendan vs placebo. Modificado de Altenberger J y col. Efficacy and Safety of the Pulsed Infusions of Levosimendan in Outpatients with Advanced Heart Failure (LevoRep) Study: A Multicentre Randomized Trial. European Journal of Heart Failure 16. 2014; n.o 8 : 898-906.(cita 46)

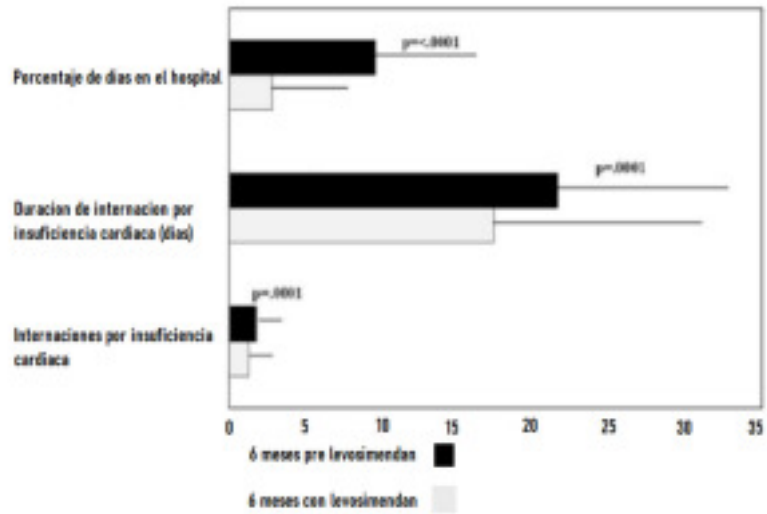


Figura N°4: cambios en días de internación, número y duración de las internaciones por insuficiencia cardíaca en 6 meses luego de iniciadas las infusiones con levosimendan vs. los 6 meses previos al inicio. Modificado de Fabrizio O y col. Scheduled Intermittent Inotropes for Ambulatory Advanced Heart Failure. The RELEVANT-HF Multicentre Collaboration. International Journal of Cardiology 272 2018 : 255-59. (cita 48)

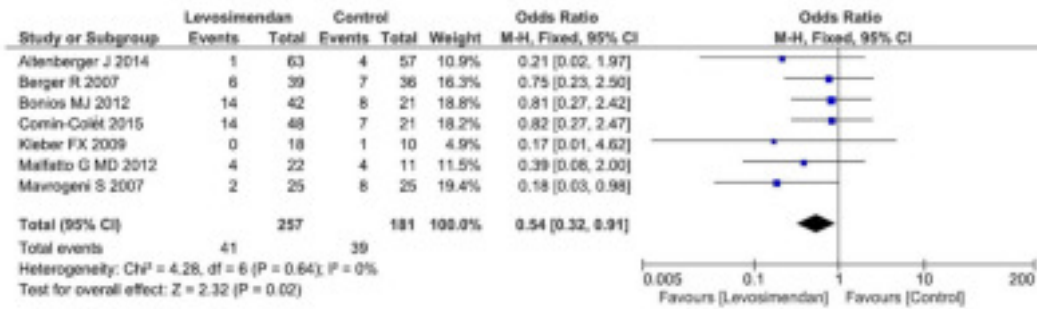


Fig. 2. Forest plot.

Figura N° 5 : Gráfico de forest plot que muestra mortalidad luego del uso de levosimendan vs control, extraída de Silveti S, Nieminen M. Repeated or Intermittent Levosimendan Treatment in Advanced Heart Failure: An Updated Meta-Analysis. International Journal of Cardiology 202 2016 : 138-43. (cita 51)

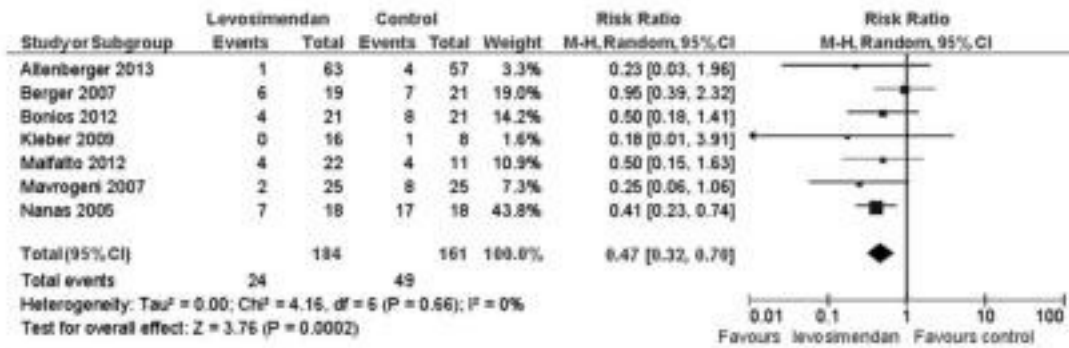


Figura N°6: gráfico de forest plot que grafica reducción de mortalidad con el uso repetitivo de levosimendan. Extraída de Nieminen, M y col. Repetitive Use of Levosimendan for Treatment of Chronic Advanced Heart Failure: Clinical Evidence, Practical Considerations, and Perspectives: An Expert Panel Consensus. International Journal of Cardiology 174, 2014, n.o 2 : 360-67. (cita 52)

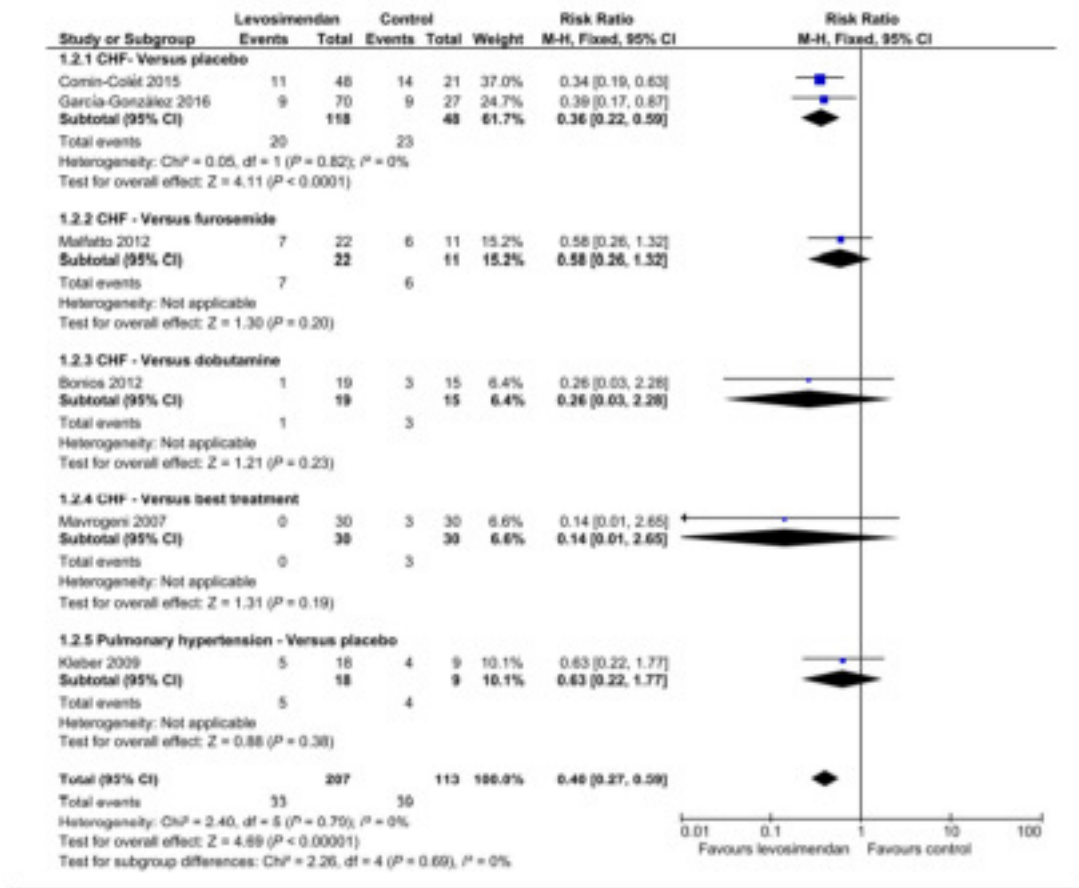


Figura N°7: Gráfico de Forest plot extraído de Gui-Yan Y y col. "Repetitive infusion of levosimendan in patients with chronic heart failure: a meta-analysis." Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research vol. 21 2015: 895-901. (cita 53)