

## Artículo original

## Levosimendán ambulatorio repetitivo como puente al trasplante cardiaco



Javier de Juan Bagudá<sup>a,b,c,d,\*</sup>, Fernando de Frutos<sup>b,d,◇</sup>, Raquel López-Vilella<sup>e</sup>, David Couto Mallón<sup>b,f</sup>, Joan Guzman-Bofarull<sup>g</sup>, Zorba Blazquez-Bermejo<sup>h</sup>, Manuel Cobo-Belaustegui<sup>i</sup>, Cristina Mitroi<sup>b,j</sup>, Francisco J. Pastor-Pérez<sup>k</sup>, Carlos Moliner-Abós<sup>l</sup>, Diego Rangel-Sousa<sup>m</sup>, Beatriz Díaz-Molina<sup>n</sup>, Javier Tobar-Ruiz<sup>b,o</sup>, Nahikari Salterain Gonzalez<sup>p</sup>, José Manuel García-Pinilla<sup>b,q,r</sup>, María Dolores García-Cosío Carmena<sup>a,b</sup>, María Generosa Crespo-Leiro<sup>b,f,s</sup>, David Dobarro<sup>t</sup>, Luis Almenar<sup>b,e</sup>, Juan F. Delgado-Jiménez<sup>a,b,u</sup>, Emilio Paredes-Galán<sup>v</sup>, Francisco González-Vílchez<sup>i</sup> y José González-Costello<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>c</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud, Universidad Europea de Madrid, España

<sup>d</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge. BIOHEART-Cardiovascular diseases group; Cardiovascular, Respiratory and Systemic Diseases and cellular aging Program, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>e</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

<sup>f</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

<sup>g</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínic Universitari, Barcelona, España

<sup>h</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>i</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

<sup>j</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Instituto Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana (IDIPHISA), Madrid, España

<sup>k</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

<sup>l</sup> Servicio de Cardiología, Instituto Investigación Biomédica (IIB) SANT PAU, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>m</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville, España

<sup>n</sup> Servicio de Cardiología, Área Gestión Clínica (AGC) del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Asturias, España

<sup>o</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>p</sup> Servicio de Cardiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>q</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

<sup>r</sup> Departamento de Medicina y Dermatología, Universidad de Málaga, Málaga, España

<sup>s</sup> Grupo de Investigación Cardiovascular (GRINCAR), Universidad de A Coruña (UDC), A Coruña, España

<sup>t</sup> Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

<sup>u</sup> Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>v</sup> Investiga, Moaña, Pontevedra, España

## Historia del artículo:

Recibido el 26 de febrero de 2023

Aceptado el 7 de julio de 2023

On-line el 4 de septiembre de 2023

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Trasplante de corazón

Simendán

Cardiotónicos

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El levosimendán ambulatorio repetitivo es una opción como puente al trasplante cardiaco (TxC), aunque la evidencia sobre su eficacia y su seguridad es escasa. El objetivo del registro LEVO-T es describir a los pacientes en lista de TxC que reciben levosimendán, sus pautas y los eventos clínicos durante el seguimiento, en comparación con los que no lo reciben.

**Métodos:** Se revisó en retrospectiva a los pacientes en lista de espera para TxC electivo de 14 centros españoles desde 2015 hasta 2020.

**Resultados:** Se incluyó a 1.015 pacientes consecutivos; los 238 (23,4%) que recibieron levosimendán mostraron más ingresos por insuficiencia cardiaca (IC) el año anterior y peor perfil clínico. Las dosis fijas por necesidades clínicas fueron la pauta más frecuente. Dos pacientes (0,8%) presentaron arritmias ventriculares no mortales. No hubo diferencias en hospitalizaciones por IC entre los que comenzaron levosimendán en los primeros 30 días después de inclusión y los que no (el 33,6 frente al 34,5%;  $p = 0,848$ ). De estos últimos, 102 (32,9%) pasaron a levosimendán después de un ingreso por IC, y la tasa de ingresos por IC/mes varió de 0,57 antes del levosimendán a 0,21 después. El análisis mediante emparejamiento por puntuación de propensión no mostró diferencias entre los pacientes con y sin levosimendán en la supervivencia a 1 año tras la inclusión en lista (HR = 1,03; IC95%, 0,36–2,97;  $p = 0,958$ ) ni en la supervivencia tras el TxC (HR = 0,97; IC95%, 0,60–1,56;  $p = 0,958$ ).

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.10.001>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [javierdejuan166@hotmail.com](mailto:javierdejuan166@hotmail.com) (J. de Juan Bagudá).

✉ @javierdejuan1

◇ Ambos autores han contribuido por igual.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.07.005>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Conclusiones:** El levosimendán ambulatorio repetitivo como puente al trasplante cardiaco es un tratamiento frecuente y seguro que podría reducir ingresos por IC.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Repetitive ambulatory levosimendan as a bridge to heart transplantation

### ABSTRACT

**Keywords:**  
Heart failure  
Heart transplantation  
Simendan  
Cardiotonic agents

**Introduction and objectives:** Repetitive ambulatory doses of levosimendan are an option as a bridge to heart transplantation (HT), but evidence regarding the safety and efficacy of this treatment is scarce. The objective of the LEVO-T Registry is to describe the profile of patients on the HT list receiving levosimendan, prescription patterns, and clinical outcomes compared with patients not on levosimendan.

**Methods:** We retrospectively reviewed all patients listed for elective HT from 2015 to 2020 from 14 centers in Spain.

**Results:** A total of 1015 consecutive patients were included, of whom 238 patients (23.4%) received levosimendan. Patients treated with levosimendan had more heart failure (HF) admissions in the previous year and a worse clinical profile. The most frequent prescription pattern were fixed doses triggered by the patients' clinical needs. Nonfatal ventricular arrhythmias occurred in 2 patients (0.8%). No differences in HF hospitalizations were found between patients who started levosimendan in the first 30 days after listing and those who did not (33.6% vs 34.5%;  $P = .848$ ). Among those who did not, 102 patients (32.9%) crossed over to levosimendan after an HF admission. These patients had a rate of 0.57 HF admissions per month before starting levosimendan and 0.21 afterwards. Propensity score matching analysis showed no differences in survival at 1 year after listing between patients receiving levosimendan and those who did not (HR, 1.03; 95%CI, 0.36-2.97;  $P = .958$ ) or in survival after HT (HR, 0.97; 95%CI, 0.60-1.56;  $P = .958$ ).

**Conclusions:** Repetitive levosimendan in an ambulatory setting as a bridge to heart transplantation is commonly used, is safe, and may reduce HF hospitalizations.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

IC: insuficiencia cardiaca  
ICA: insuficiencia cardiaca avanzada  
TxC: trasplante de corazón

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, con una prevalencia estimada del 1 al 2% de la población adulta de los países desarrollados<sup>1,2</sup>. Las opciones terapéuticas actuales han mejorado de manera significativa los síntomas y el pronóstico, pero el trasplante de corazón (TxC) continúa siendo el último recurso para los pacientes con IC avanzada (ICA)<sup>3-5</sup>. Sin embargo, el TxC tiene limitaciones debido al escaso número de donantes, que conlleva unos tiempos de espera diversos en las listas de espera para trasplante, que pueden ser más largos para los receptores grandes o de grupo sanguíneo O<sup>6</sup>. Los pacientes que están en lista de espera son especialmente vulnerables, ya que están en alto riesgo de ingreso por IC y *shock* cardiogénico, lo cual puede poner en peligro su supervivencia, su elegibilidad para el TxC o los resultados de este<sup>7-9</sup>. En consecuencia, puede ser necesaria una opción de tratamiento puente para el TxC mediante asistencia circulatoria mecánica o medicación inotrópica para los receptores con alto riesgo<sup>5,10,11</sup>.

El levosimendán es un fármaco inodilatador intravenoso que aumenta la sensibilidad de los sarcómeros al calcio, con lo que incrementa la contractilidad miocárdica sin elevar las concentraciones de calcio intracelular, a diferencia de lo que hacen otros fármacos inotrópicos. Además, el levosimendán actúa como vasodilatador mediante la activación de los canales de potasio dependientes de la adenosina trifosfato (ATP) en los miocitos vasculares<sup>12</sup>. Las propiedades farmacológicas del levosimendán

dan lugar tras la infusión a un metabolito activo de larga duración en el plasma, lo cual permite la administración ambulatoria mediante ciclos repetitivos en pacientes con ICA crónica<sup>13</sup>. En estudios previos se ha observado que esta modalidad terapéutica con levosimendán es capaz de reducir las concentraciones de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y es posible que reduzca la mortalidad y las rehospitalizaciones, aunque la evidencia al respecto es poco uniforme<sup>14-17</sup>.

En algunos países, el levosimendán se emplea con frecuencia en pacientes con ICA. Sin embargo, se dispone de poca información sobre las características de los pacientes tratados con levosimendán, la forma de administración del fármaco y su seguridad. El objetivo principal de nuestro estudio es describir el perfil clínico de los pacientes tratados con levosimendán en una consulta clínica de la práctica clínica real incluidos en lista de espera para TxC electivo. Se examinan también los patrones de prescripción y la seguridad de dicho tratamiento en esta población. Nuestros objetivos secundarios son describir los eventos clínicos, incluida la mortalidad, las hospitalizaciones y otros resultados clínicos de interés, y comparar estos eventos con los observados en un grupo de control de pacientes incluidos en lista de espera para TxC electivo a los que no se trató con levosimendán.

## MÉTODOS

### Población del estudio

Se invitó a participar en el registro LEVO-T a todos los centros españoles con un programa de TxC de adultos (N = 16). Los criterios de inclusión englobaron a todos los pacientes de edad > 18 años incluidos en lista de espera para TxC electivo entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de septiembre de 2020. Se examinó a los pacientes en retrospectiva y se llevó a cabo un seguimiento hasta junio de 2021. Se incluyó en el grupo de tratamiento a los pacientes que recibieron más de 1 dosis de levosimendán en régimen ambulatorio mientras

estaban en lista de espera y antes del TxC, y se incluyó en el grupo de control a los pacientes que no necesitaron levosimendán. Se excluyó a los pacientes con dispositivos de asistencia ventricular en el momento de su inclusión en lista de espera. Cada centro tomó la decisión individual de administrar el tratamiento con levosimendán basándose en los criterios locales, que se establecieron en función de la experiencia clínica previa. La Organización Nacional de Trasplantes de España no prioriza a los pacientes adultos en tratamiento con fármacos inotrópicos, que se mantienen, pues, en lista de espera para TxC electivo.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del Hospital Universitari de Bellvitge y se atuvo a lo establecido en los principios de la Declaración de Helsinki y en la declaración de ética de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT). Todos los pacientes firmaron un documento de consentimiento informado para la recogida prospectiva y anonimizada de sus datos como parte de su inclusión en el Registro Español de Trasplante Cardíaco. Los autores de cada uno de los centros participantes garantizan la integridad de los datos. Este estudio se diseñó según las directrices *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (STROBE)

### Obtención de los datos

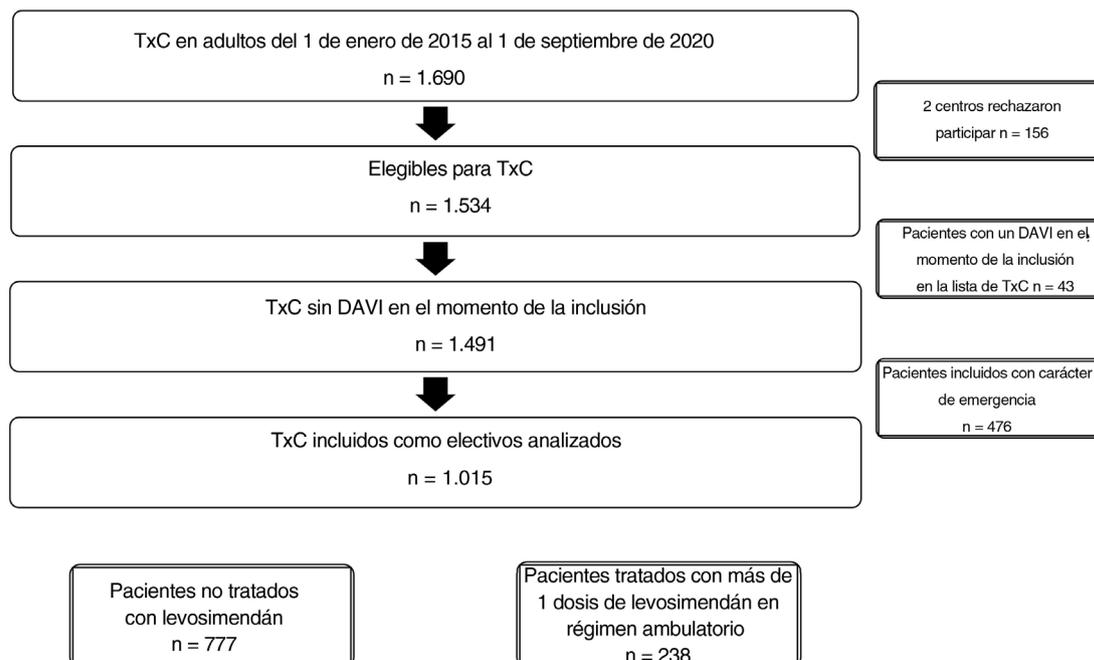
Cada uno de los centros recopiló datos del Registro Español de Trasplante Cardíaco y de las historias clínicas electrónicas (véase el [apéndice 2](#)). La evaluación basal se llevó a cabo en el momento de la inclusión en la lista de espera para TxC. Las variables determinadas incluyeron parámetros demográficos, síntomas de IC, comorbilidades, ingresos por IC, tratamiento médico y uso de dispositivos. Las exploraciones complementarias consideradas fueron los análisis de laboratorio, la ecocardiografía y el cateterismo cardíaco derecho antes de la inclusión. De los pacientes tratados con levosimendán, se obtuvieron otros datos adicionales en el momento de la primera administración: dosis, velocidad de infusión, número de dosis, constantes vitales, análisis de laboratorio, parámetros ecocardiográficos y datos del cateterismo cardíaco derecho. Los eventos recogidos durante el seguimiento fueron los siguientes: arritmias

ventriculares con necesidad de ingreso en el servicio de urgencias o tratamientos del desfibrilador automático implantable para arritmias ventriculares, ingresos por IC definidos como una hospitalización por IC durante superior a 24 h, necesidad de asistencia circulatoria mecánica e inclusión en lista de espera para TxC de urgencia o de emergencia, TxC o muerte. De los pacientes sometidos a TxC, se obtuvo información adicional consistente en análisis de laboratorio y parámetros ecocardiográficos antes del TxC, así como datos relativos a la disfunción primaria del injerto según la definición de consenso de la ISHLT<sup>18</sup>, necesidad de uso de un oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) y supervivencia después del TxC. Con objeto de asegurar la calidad de los datos, se establecieron varios criterios: a) los datos solamente podían incluirse si estaban dentro de un intervalo de valores razonables definido previamente por el equipo de investigación para cada variable cuantitativa; b) las fechas de los diferentes periodos analizados debían ser correlativas, y c) antes del análisis estadístico se realizó una búsqueda de datos faltantes y anómalos y se pidió a los investigadores que los revisaran.

### Análisis estadístico

Las variables continuas de distribución normal se expresan en forma de media  $\pm$  desviación estándar, mientras que las variables con una distribución no normal se expresan como mediana [intervalo intercuartílico]. Los datos de las variables cualitativas se presentan en número y porcentaje. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución normal de las variables continuas. Se utilizaron las pruebas de la t de Student y de la U de Mann-Whitney para comparar las variables con o sin distribución normal respectivamente. Se utilizó la prueba de la  $\chi^2$  para comparar las variables cualitativas. Se empleó la prueba de la t de Student para muestras emparejadas en la comparación de las características de los pacientes durante el seguimiento.

Se usó el método de Kaplan-Meier para describir la supervivencia de los pacientes incluidos en lista de espera y después del TxC. En el seguimiento se censuraron los datos para el análisis en el momento del TxC o de la exclusión de la lista de espera por falta de elegibilidad.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de pacientes incluidos del número total de pacientes en lista de espera para trasplante de corazón durante el periodo de estudio. DAVI: dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo; TxC: trasplante de corazón.

Las diferencias entre los grupos se analizaron con modelos de regresión de Cox. Dado que se observaron diferencias entre el grupo de levosimendán y el grupo de control, se aplicó una técnica de emparejamiento mediante puntuación de propensión con objeto de reducir al mínimo esas diferencias. Se introdujo un ajuste por las siguientes covariables (tabla 1 del material adicional): edad, sexo, etiología isquémica y los siguientes parámetros en el momento de la inclusión en la lista de espera: peso, índice de masa corporal, clase funcional IV de la *New York Heart Association* (NYHA), número de ingresos previos por IC, portadores de desfibrilador automático implantable, portadores de terapia de resincronización cardiaca (TRC), uso de tratamiento neurohormonal y de diuréticos, valores de creatinina, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, presión arterial pulmonar media, presión capilar pulmonar enclavada, gasto cardiaco y resistencia vascular pulmonar. Para llevar a cabo el emparejamiento, se realizó primero un análisis de regresión logística sin restricción en el que la variable dependiente fue «tratamiento con levosimendán» y las variables independientes, las antes mencionadas. A continuación se aplicó un emparejamiento en relación 1:1 en el que la condición para generar cada par fue que la diferencia en las probabilidades fuera  $< 0,024$  (un 20% de la desviación estándar de las probabilidades, que fue 0,12). Luego, se verificó de dos maneras

que las covariables estuvieran bien equilibradas en los 2 grupos: verificación de la ausencia de diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) y cálculo de la diferencia estandarizada entre los 2 grupos para cada covariable. Se consideró que los valores bajos ( $\leq 10\%$ ) respaldaban el supuesto de equilibrio en los 2 grupos.

Se comparó la tasa de ingresos por IC de los pacientes que iniciaron el tratamiento con levosimendán en los 30 primeros días tras la inclusión con la observada en los demás pacientes mediante la prueba de la *t* de Student para muestras emparejadas. Además, se realizó un subanálisis de la supervivencia y los efectos adversos para comparar a los pacientes con un patrón de dosis flexible con los tratados con otros patrones posológicos.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático SPSS versión 21 (IBM Corp., Estados Unidos).

## RESULTADOS

Se dispuso de la información correspondiente a 1.015 pacientes consecutivos incluidos en la lista de espera para TxC electivo proporcionada por 14 de los 16 (87,5%) centros activos con un programa de TxC de adultos de España (figura 1). Puede

**Tabla 1**

Características basales de la cohorte en el momento de la inclusión en lista de espera para TxC

Variables	Todos (N=1.015)	Grupo de control (n=777)	Grupo de levosimendán (n=238)	p
<b>Edad (años)</b>	54,1 ± 11,2	54,1 ± 11,3	54,2 ± 11,1	0,874
<b>Mujeres</b>	281 (27,7)	228 (29,3)	53 (22,3)	0,033
<b>Mediciones</b>				
Peso (kg)	73,8 ± 15,3	72,3 ± 14,5	76,8 ± 17,1	< 0,001
Altura (cm)	168,8 ± 8,9	168,3 ± 9,8	169,2 ± 12,0	0,256
IMC	25,8 ± 4,5	26,0 ± 12,9	28,6 ± 27,7	0,165
<b>Antecedentes previos</b>				
Tabaquismo				0,119
No fumadores	594 (58,7)	464 (59,9)	139 (54,6)	
Exfumadores	341 (33,7)	248 (32,0)	93 (39,1)	
Fumadores activos	77 (7,6)	62 (8,0)	15 (6,3)	
Hipertensión	391 (38,6)	301 (38,7)	90 (38,0)	0,832
Dislipemia	457 (45,1)	338 (43,6)	119 (50,0)	0,081
Diabetes tipo 2	263 (26,0)	195 (25,2)	68 (28,6)	0,299
Miocardiopatía isquémica	308 (30,3)	227 (29,2)	81 (34,0)	0,157
Fibrilación auricular	522 (55,3)	392 (54,7)	130 (57,0)	0,548
NYHA				0,430
NYHA I	0	0	0	
NYHA II	29 (2,9)	24 (3,1)	5 (2,1)	
NYHA III	404 (39,9)	315 (40,6)	89 (37,4)	
NYHA IV	580 (57,3)	436 (56,3)	144 (60,5)	
Ingresos previos por IC*	1,4 (1,2) 1 [0-2]	1,3 (1,2) 1 [0-2]	1,5 (1,3) 1 [1-2]	0,023 0,023
<b>Tratamiento inicial</b>				
Bloqueadores beta	749 (79,3)	552 (77,4)	197 (84,9)	0,014
IECA/ARA-II	437 (46,2)	322 (45,2)	115 (49,4)	0,272
INRA	222 (23,8)	158 (22,5)	64 (27,8)	0,103
ARM	797 (84,1)	600 (84,0)	197 (84,2)	0,955
Diuréticos del asa	889 (93,7)	662 (92,6)	227 (97,0)	0,016
Tiacidas	178 (18,8)	125 (17,6)	53 (22,7)	0,079
Acetazolamida	7 (0,8)	5 (0,7)	2 (0,9)	0,685
Digoxina	154 (16,3)	120 (16,8)	34 (14,6)	0,422
Amiodarona	274 (27,1)	199 (25,8)	75 (31,5)	0,082
Hidralazina/nitratos	33 (3,5)	21 (2,9)	12 (5,2)	0,111

**Tabla 1** (Continuación)

Características basales de la cohorte en el momento de la inclusión en lista de espera para TxC

Variables	Todos (N=1.015)	Grupo de control (n=777)	Grupo de levosimendán (n=238)	p
<i>Ivabradina</i>	173 (18,3)	118 (16,6)	55 (23,7)	0,015
<i>iSGLT2</i>	46 (4,9)	30 (4,2)	16 (6,9)	0,098
<i>iPD5</i>	91 (9,7)	61 (8,6)	30 (13,1)	0,043
<i>Estatinas</i>	485 (51,3)	358 (50,1)	127 (54,7)	0,223
<i>Anticoagulantes</i>	631 (66,5)	476 (66,6)	155 (66,2)	0,931
<i>ARE</i>	24 (2,6)	17 (2,4)	7 (3,0)	0,592
<b>Dispositivos</b>				
<i>DAI</i>	781 (77,1)	576 (74,2)	205 (86,5)	< 0,001
<i>Terapia de resincronización cardiaca</i>	263 (26)	188 (24,2)	75 (31,6)	0,023
<i>RVM percutánea borde a borde</i>	32 (3,4)	17 (2,4)	15 (6,4)	0,003
<b>Análisis de laboratorio</b>				
<i>Hemoglobina (g/l)</i>	13,3 ± 2,1	13,3 ± 2,1	13,2 ± 2,0	0,614
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	1,28 ± 0,54	1,25 ± 0,50	1,39 ± 0,63	0,001
<i>Urea (mg/dl)</i>	69,2 ± 38,1	66,8 ± 36,5	76,4 ± 41,8	0,011
<i>Na (mmol/l)</i>	138,2 ± 4,2	138,2 ± 4,3	138,2 ± 3,7	0,799
<i>K (mmol/l)</i>	4,2 ± 0,5	4,2 ± 0,5	4,2 ± 0,5	0,657
<i>AST (U/l)</i>	29,5 ± 23,3	30,4 ± 25,8	26,6 ± 12,2	0,005
<i>ALT/GPT (U/l)</i>	30,4 ± 31,6	31,1 ± 34,1	28,4 ± 21,7	0,307
<i>GGT (U/l)</i>	103,7 ± 108,4	103,5 ± 110,8	104,6 ± 100,6	0,902
<i>ALP (U/l)</i>	116,5 ± 73,4	115,5 ± 74,4	119,8 ± 69,9	0,509
<i>Albúmina (g/l)</i>	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,6	4,1 ± 0,5	0,875
<i>Bilirrubina (mg/dl)</i>	1,3 ± 0,8	1,3 ± 0,8	1,3 ± 0,8	0,766
<i>Ferritina (ng/ml)</i>	182,2 ± 149,0	175,0 ± 143,7	206,3 ± 163,4	0,045
<i>TSI (%)</i>	21,2 ± 12,3	21,4 ± 12,5	20,5 ± 11,4	0,460
<i>HbA<sub>1c</sub> (%)</i>	6,0 ± 0,9	6,1 ± 0,9	6,0 ± 0,8	0,638
<i>NT-proBNP (pg/ml)</i>	5.257 ± 16.242	5.373 ± 18.408	4.891 ± 5.357	0,728
<i>Hs-TnT (ng/l)</i>	351,2 ± 2.898	397,2 ± 3.180	132,4 ± 502,3	0,679
<b>Ecocardiografía</b>				
<i>FEVI (%)</i>	27,8 ± 13,1	28,7 ± 14,0	25,3 ± 9,9	< 0,001
<i>DTDVI (mm)</i>	62,8 ± 13,1	62,0 ± 13,5	65,3 ± 11,1	< 0,001
<i>TAPSE (mm)</i>	13,8 ± 5,8	14,0 ± 5,9	13,4 ± 5,7	0,327
<i>PAPs estimada (mmHg)</i>	46,7 ± 14,2	46,7 ± 14,4	46,8 ± 13,6	0,914
<i>IMi significativa</i>	549 (59,0)	401 (57,3)	148 (64,1)	0,069
<i>IT significativa</i>	434 (47,6)	322 (47,1)	112 (48,9)	0,644
<i>PVC estimada</i>				
Normal	293 (39,4)	234 (41,3)	59 (33,5)	0,020
Elevación leve	245 (33,0)	188 (33,2)	57 (32,4)	
Elevación intensa	205 (27,6)	145 (25,6)	60 (34,1)	
<b>Cateterismo cardiaco derecho</b>				
<i>PAPs (mmHg)</i>	44,7 ± 15,8	44,3 ± 15,6	46,0 ± 16,4	0,173
<i>PAPm (mmHg)</i>	29,2 ± 9,8	28,8 ± 9,6	30,4 ± 10,2	0,037
<i>PAPd (mmHg)</i>	21,0 ± 7,9	20,7 ± 7,7	22,0 ± 8,5	0,030
<i>PCPE (mmHg)</i>	20,6 ± 8,1	20,4 ± 8,0	21,4 ± 8,4	0,085
<i>GC (l/min)</i>	4,1 ± 1,2	4,1 ± 1,2	4,2 ± 1,5	0,399
<i>GTP (mmHg)</i>	8,6 ± 4,7	8,5 ± 4,3	9,0 ± 5,6	0,190
<i>RVP (UW)</i>	2,2 ± 1,3	2,2 ± 1,3	2,3 ± 1,3	0,726

ALP: fosfatasa alcalina; ALT: alanina aminotransferasa; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARE: antagonistas del receptor de la endotelina; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; AST: aspartato aminotransferasa; DAI: desfibrilador automático implantable; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GC: gasto cardiaco; GTP: gradiente transpulmonar; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; IMi: insuficiencia mitral; INRA: inhibidor de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; iPD5: inhibidores de la fosfodiesterasa 5; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2; IT: insuficiencia tricuspídea; NT-proBNP: porción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; PAPd: presión arterial pulmonar diastólica; PAPm: presión arterial pulmonar media; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PCPE: presión capilar pulmonar enclavada; PVC: presión venosa central; RVM: reparación de la válvula mitral; RVP: resistencia vascular pulmonar; TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo; TnTs: troponina T de alta sensibilidad; TSI: índice de saturación de transferrina; TxC: trasplante cardiaco; VI: ventrículo izquierdo.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar mediana [intervalo intercuartílico].

\* Ingresos por IC durante el año anterior a la inclusión en lista para TxC.

consultarse información detallada sobre los centros participantes y el número de pacientes aportado por cada centro en las [tablas 2 y 3 del material adicional](#). En total, 238 pacientes (23,4%) recibieron más de 1 dosis de levosimendán en régimen ambulatorio, mientras que 777 pacientes (76,6%) no necesitaron levosimendán y constituyeron el grupo de control.

### Características basales

En la [tabla 1](#) se presentan las principales características basales de la cohorte en el momento de la inclusión en lista de espera para TxC. La media de edad fue  $54,1 \pm 11,2$  años y un 27,7% de los pacientes eran mujeres. La causa subyacente de la IC fue la miocardiopatía isquémica en 308 pacientes (30,3%); 522 (55,3%) presentaban una fibrilación auricular concomitante y la mayoría ( $n = 580$ , 57,3%) se encontraban en NYHA IV. En términos generales, los pacientes recibían un tratamiento médico óptimo para la IC, excepto por la baja prescripción de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 durante el periodo de estudio (2015-2020). La media de la concentración de NT-proBNP fue de  $5.257 \pm 16.242$  pg/ml y la media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del  $27,8 \pm 13,1\%$ .

En comparación con el grupo de control, los pacientes que necesitaron tratamiento con levosimendán tenían una mayor

frecuencia de ingresos por IC durante el año anterior, una mayor proporción de portadores de desfibrilador automático implantable (el 86,5 frente al 74,2%;  $p < 0,001$ ), TRC (el 31,6 frente al 24,2%;  $p = 0,023$ ), reparación percutánea borde a borde de la válvula mitral (el 6,4 frente al 2,4%;  $p = 0,003$ ) y valores superiores de presión pulmonar media (30,4 frente a 28,8 mmHg;  $p = 0,037$ ) y diastólica (22 frente a 20,7 mmHg;  $p = 0,030$ ). Entre los pacientes del grupo de control hubo una mayor frecuencia de mujeres (el 29,3 frente al 22,3%;  $p = 0,033$ ), una menor necesidad de tratamiento con diuréticos del asa (el 92,6 frente al 97,0%;  $p = 0,016$ ), un menor uso de bloqueadores beta (el 77,4 frente al 84,9%;  $p = 0,014$ ), una concentración sérica de creatinina más baja ( $1,25 \pm 0,5$  frente a  $1,39 \pm 0,6$  mg/dl;  $p = 0,001$ ) y un valor superior de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ( $28,7 \pm 14,0$  frente a  $25,3 \pm 9,9\%$ ;  $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, la clase funcional o las concentraciones de NT-proBNP.

### Patrones de infusión del levosimendán

En la [tabla 2](#) se muestran las principales características de los patrones de infusión del levosimendán en los diversos centros. Más de la mitad de los pacientes iniciaron el tratamiento con levosimendán en los primeros 30 días después de la inclusión (mediana, 29 [10-119] días) y un 55,5% ya había recibido levosimendán antes en el contexto de una hospitalización por IC aguda. Se observó una amplia heterogeneidad en los patrones de dosis, pero la prescripción de dosis fijas fue más frecuente que la de dosis ajustadas según el peso. La dosis más frecuente fue de 6,25 mg por sesión ( $n = 54$ , 22,7%) seguida de la de 12,5 mg por sesión ( $n = 51$ , 21,4%) y la de  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  en 24 h ( $n = 50$ , 21,0%). Para la mayoría de los pacientes se utilizaron infusiones flexibles según las necesidades clínicas durante el seguimiento ( $n = 136$ , 57,1%), en vez de pautas de tratamiento estables (fijas o sin limitación). Se utilizaron infusiones bisemanales en un 49,5% de los pacientes con pauta de tratamiento estable.

### Seguridad e interrupción del tratamiento

Las infusiones de levosimendán fueron bien toleradas, y hubo una proporción baja de pacientes ( $n = 5$ , 2,1%) que sufrieron eventos adversos que motivaran la interrupción definitiva del tratamiento. Concretamente, 2 pacientes (0,8%) presentaron hipotensión sintomática, 2 (0,8%) tuvieron arritmias ventriculares no mortales y 1 (0,4%), arritmias supraventriculares. Además, 27 pacientes (11,3%) abandonaron el tratamiento con levosimendán debido a falta de respuesta clínica y 12 (5%), como consecuencia de una mejoría clínica significativa. En total, durante el seguimiento se retiró el fármaco al 20,2% de los pacientes. La interrupción del fármaco fue menos frecuente en los pacientes con un patrón de dosis flexible que entre los tratados con otros patrones: 9 (7,1%) frente a 40 (40,2%), principalmente debido a su inutilidad ([tabla 4 del material adicional](#)).

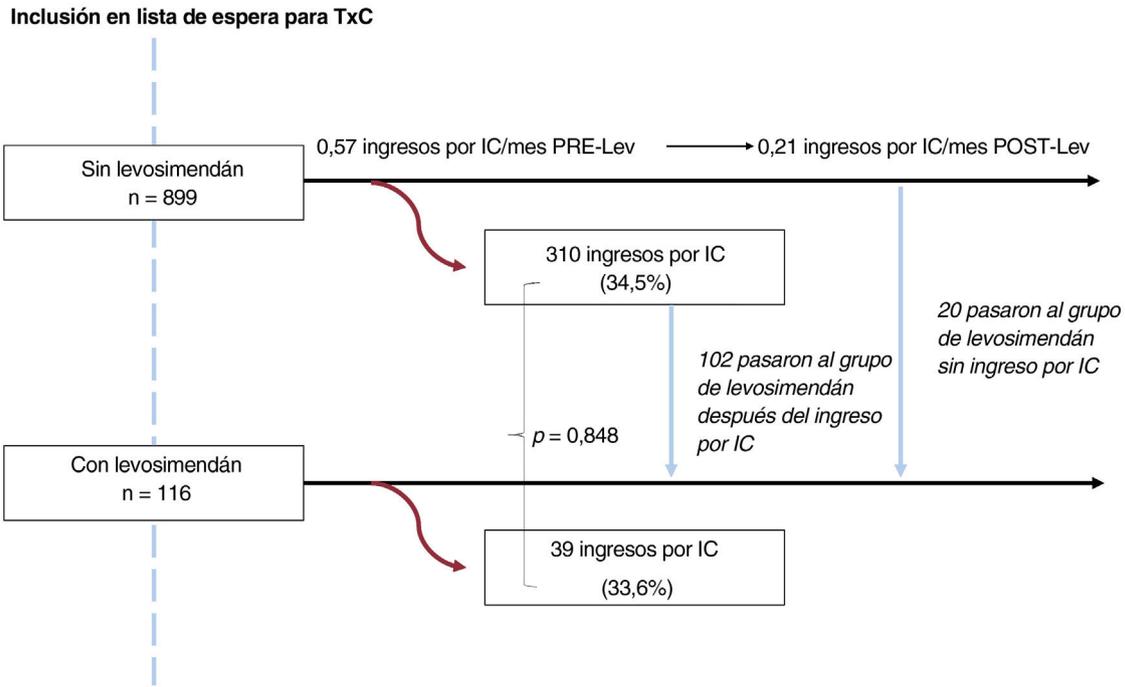
### Seguimiento

En conjunto, los pacientes estuvieron en lista de espera para TxC durante una mediana de 4,2 [1,4-9,1] meses. Un total de 935 pacientes (92,1%) se sometieron a un TxC durante el seguimiento, 8 (0,8%) estaban en lista de espera en el momento de la última evaluación, 33 (3,3%) fallecieron en lista de espera y se excluyó a 39 (3,8%) debido a la aparición de contraindicaciones ( $n = 22$ ) o una mejoría clínica significativa ( $n = 17$ ). No se perdió el seguimiento de ninguno de los pacientes. Los pacientes tratados

**Tabla 2**  
Patrones de infusión del levosimendán

Variables	Levosimendán (n = 238)
<b>Posología</b>	
2,5 mg/sesión	38 ± 16,0
3,25 mg/sesión	1 ± 0,4
6,25 mg/sesión	54 ± 22,7
12,5 mg/sesión	51 ± 21,4
0,1 μg/kg/min en 24 h	50 ± 21,0
0,2 μg/kg/min en 6 h	37 ± 15,5
Desconocido	7 ± 2,9
<b>Dosis acumulada</b>	
Ciclos por paciente	6,4 ± 9,1
Dosis total administrada (mg/kg)	0,4 ± 0,5
<b>Estrategia inicial</b>	
Flexible (según las necesidades)	136 (57,1)
Número de dosis fijo	10 (4,2)
No limitado	85 (35,7)
Desconocido	7 (2,9)
<b>Frecuencia (en estrategias fijas y no limitadas)</b>	
Semanalmente	2 (2,1)
Cada 2 semanas	47 (49,5)
Cada 3 semanas	4 (4,2)
Cada 4 semanas	7 (7,4)
Otras	3 (3,2)
Desconocido	32 (33,7)
<b>Abandono del tratamiento</b>	
Inutilidad	27 (11,3)
Mejoría	12 (5,0)
<b>Eventos adversos</b>	
Hipotensión	2 (0,8)
Arritmia ventricular	2 (0,8)
Arritmias supraventriculares	1 (0,4)
Desconocido	4 (1,6)

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.



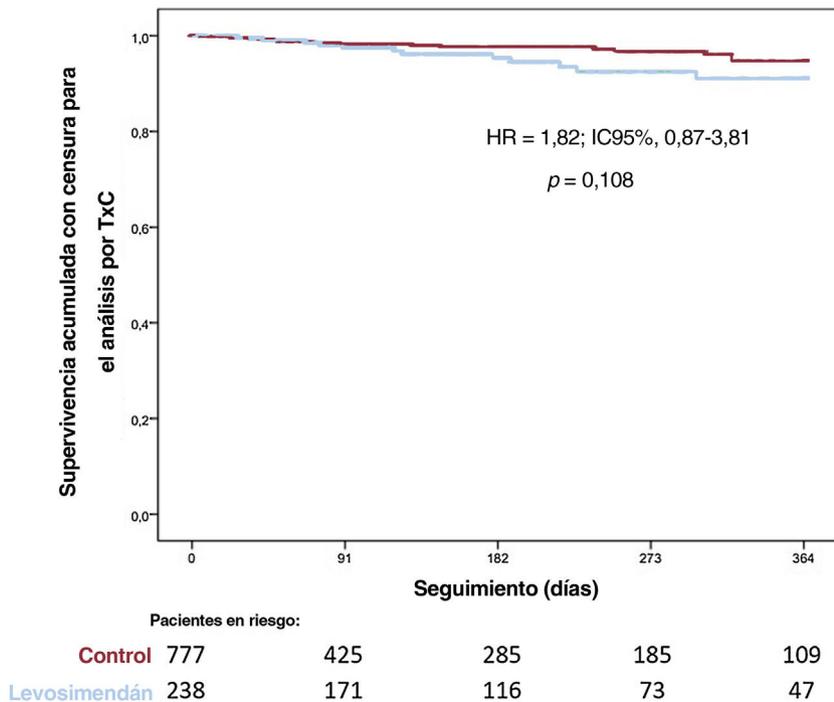
**Figura 2.** Diagrama de flujo de los ingresos por IC según el momento de inicio del tratamiento con levosimendán. IC: insuficiencia cardiaca; Lev: levosimendán; TxC: trasplante cardiaco.

con levosimendán permanecieron en lista de espera para TxC significativamente más (mediana, 169 [72-292] frente a 103 [39-241] días;  $p < 0,001$ ).

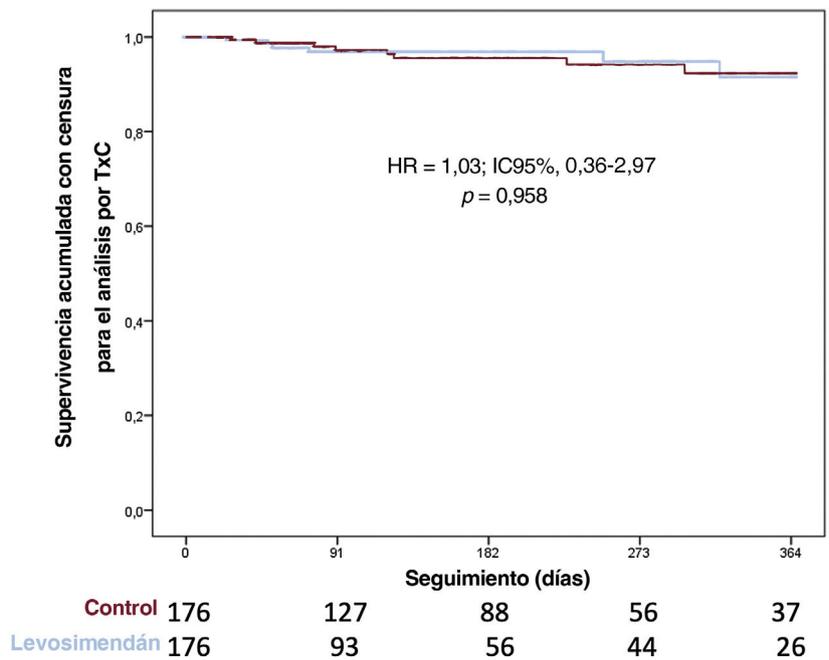
**Ingresos por insuficiencia cardiaca, uso de asistencia circulatoria mecánica y supervivencia en lista de espera**

En la **figura 2** se presenta un diagrama de flujo de los ingresos por IC según el momento de inicio del tratamiento con

levosimendán. La proporción de pacientes que necesitaron hospitalización no mostró diferencias significativas entre los pacientes que iniciaron el tratamiento con levosimendán en los primeros 30 días tras la inclusión y los demás ( $n = 39$  [33,6%] frente a  $n = 310$  [34,5%];  $p = 0,848$ ). En este último grupo, casi una tercera parte ( $n = 102$ ; 32,9%) pasó a formar parte del grupo de levosimendán después de un ingreso por IC y la tasa de ingresos por IC se redujo de 0,57 a 0,21 ingresos al mes tras el inicio de la administración de levosimendán. Las tasas totales de ingresos por



**Figura 3.** Curvas de supervivencia a 1 año estando en lista de espera para TxC. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TxC: trasplante cardiaco.

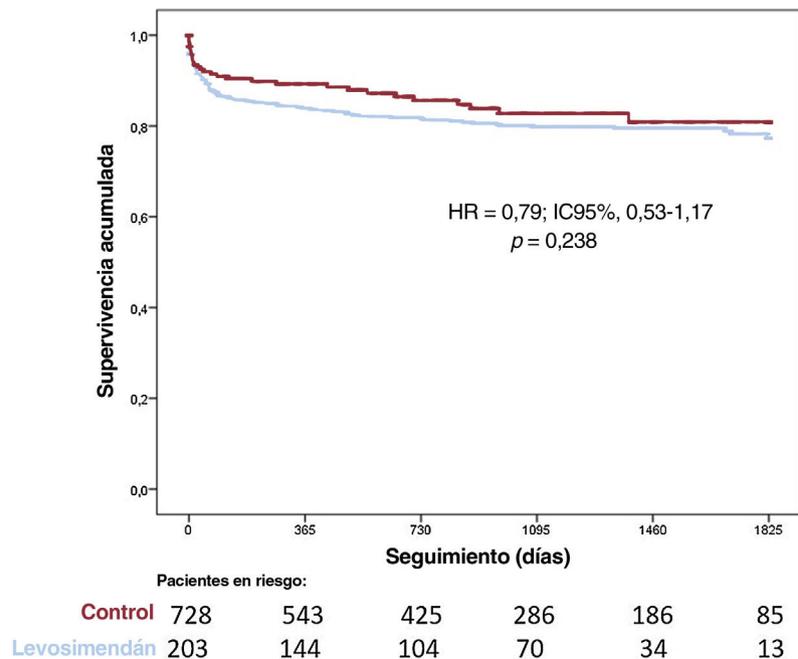


**Figura 4.** Curvas de supervivencia a 1 año estando en lista de espera para TxC, ajustadas según el emparejamiento por puntuación de propensión. HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TxC: trasplante cardiaco.

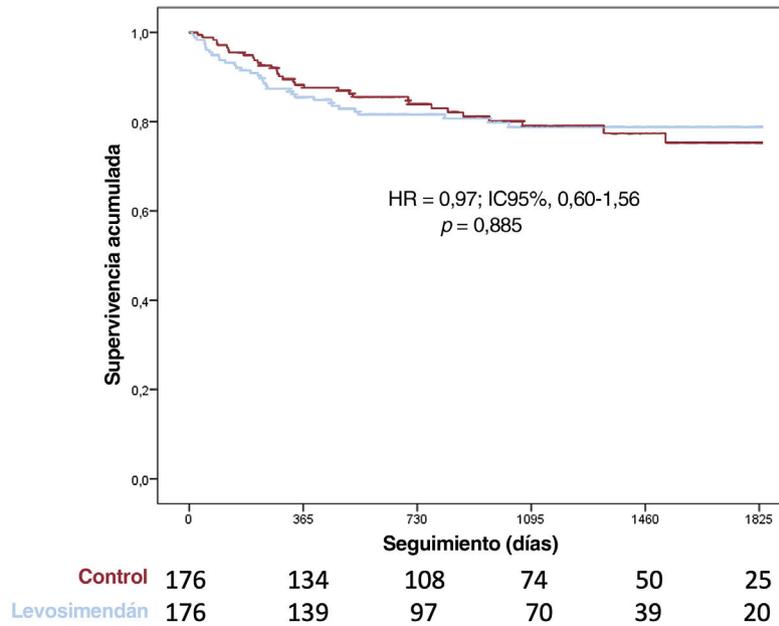
IC mientras los pacientes estaban en lista de espera fueron similares entre quienes no recibieron levosimendán en ningún momento, los que iniciaron el tratamiento en los primeros 30 días tras la inclusión y los que iniciaron el tratamiento más tarde (0,21, 0,24 y 0,26 respectivamente).

En total, 169 pacientes (16,6%) necesitaron asistencia circulatoria mecánica mientras estaban en lista de espera y 133 (13,1%), asistencia circulatoria mecánica urgente debido a un *shock* cardiogénico agudo (35 con Centrimag izquierdo, 13 con Centrimag biventricular, 25 con ECMO venoarterial, 30 con balón de contrapulsación intraaórtico y 32 con Impella); en 36 pacientes (3,5%) fueron necesarios dispositivos de asistencia del ventrículo

izquierdo (DAVI) de larga duración a causa de un agravamiento de la IC crónica. Necesitaron un TxC urgente 170 pacientes y no se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a la proporción de pacientes que precisaron un TxC urgente (el 20 frente al 17,7%;  $p = 0,445$ ). En la **figura 3** se muestra la supervivencia a 1 año estando en lista de espera de los pacientes tratados con levosimendán y los del grupo de control. No se observaron diferencias significativas entre los grupos (*hazard ratio* [HR] = 1,82; IC95%, 0,87-3,81;  $p = 0,108$ ). En el análisis de la supervivencia a 1 año en lista de espera utilizando un emparejamiento por puntuación de propensión, no hubo diferencias entre los grupos (HR = 1,03; IC95%, 0,36-2,97;  $p = 0,958$ ), como se muestra en la



**Figura 5.** Supervivencia después del trasplante cardiaco. HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.



**Figura 6.** Supervivencia después del trasplante de corazón ajustado según el emparejamiento por puntuación de propensión. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

figura 4. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia a 1 año en lista de espera con los diversos patrones de prescripción (figura 1 del material adicional).

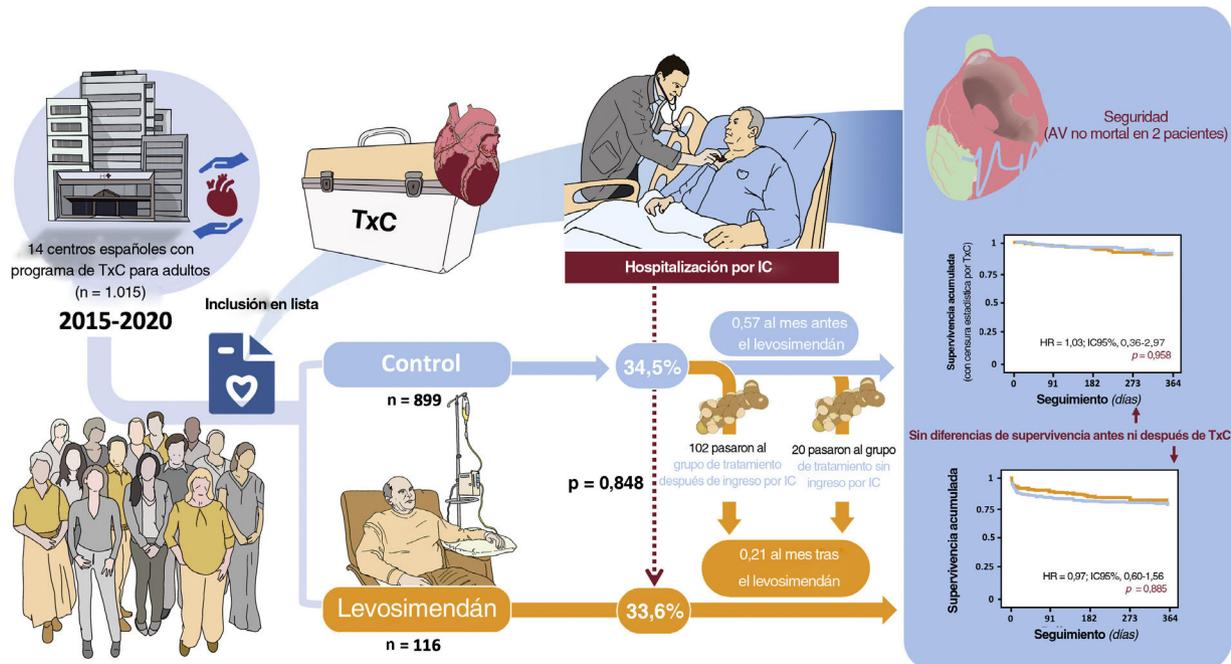
**Resultados tras el trasplante cardiaco**

Hubo una proporción significativa de pacientes (n = 203; 21,7%) que presentaron un fallo primario del injerto después del TxC y 167 (17,9%) necesitaron asistencia circulatoria mecánica. No se observaron diferencias entre los grupos por lo que respecta al fallo primario del injerto (el 17,1 frente al 23,0%; p = 0,068) o el

implante de dispositivos de asistencia circulatoria mecánica (el 18 frente al 17,8%; p = 0,937). La supervivencia después del TxC fue similar en los diversos grupos (HR = 0,79; IC95%, 0,53-1,17; p = 0,238) (figura 5) incluso tras el ajuste con emparejamiento por puntuación de propensión (HR = 0,97; IC95%, 0,60-1,56; p = 0,958) (figura 6).

**DISCUSIÓN**

Los principales resultados de nuestro estudio (figura 7), en el que se incluye a la mayoría de los pacientes incluidos en lista de



**Figura 7.** Figura central. Levosimendán ambulatorio repetitivo como puente al trasplante cardiaco. AV: arritmia ventricular; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TxC: trasplante cardiaco.

espera para TxC electivo de la mayoría de los centros de España, con un total de más de 1.000 pacientes y 5 años de seguimiento, fueron los siguientes: a) casi una cuarta parte de los pacientes tratados con TxC recibieron infusiones ambulatorias de levosimendán mientras estaban en lista de espera; b) estos pacientes tendían a tener un perfil clínico más desfavorable (ingresos por IC más frecuentes durante el año anterior, menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo, presiones pulmonares más altas y peor función renal); c) los patrones de prescripción mostraron amplias diferencias entre los distintos centros, y el patrón más frecuente fue el de dosis fijas en función de las necesidades clínicas; d) el levosimendán parece ser un tratamiento seguro en esa población, de tal manera que se produjeron eventos adversos graves en menos del 1% de los pacientes; e) no hubo diferencias en la supervivencia entre los pacientes tratados con levosimendán y los del grupo de control, antes o después del TxC, tras aplicar un ajuste con emparejamiento por puntuación de propensión, y f) es posible que se reduzcan las hospitalizaciones por IC.

El TxC continúa siendo la mejor alternativa para los pacientes con ICA cuando fallan el tratamiento convencional y el uso de dispositivos<sup>5,19,20</sup>. Sin embargo, mientras los pacientes están en lista de espera, el riesgo de reingreso por IC y de mortalidad es alto y, más allá del uso de DAVI, las opciones para su tratamiento son limitadas. Entre ellas se encuentran la TRC y la reparación percutánea borde a borde de la válvula mitral, con evidencia que procede en su mayor parte de estudios observacionales<sup>21,22</sup>. Así pues, dado que no todos los pacientes son candidatos a DAVI o reparación percutánea borde a borde de la válvula mitral, se necesitan alternativas terapéuticas en esta situación. Los fármacos inotrópicos se han utilizado en pacientes con ICA para reducir los síntomas, pero preocupa su seguridad<sup>23</sup>. Las infusiones ambulatorias de levosimendán han surgido como opción terapéutica en algunos centros, debido a sus posibles ventajas en comparación con los fármacos catecolaminérgicos clásicos. Este tratamiento proporciona un aumento de la contractilidad miocárdica sin incrementar el calcio intracelular, puede usarse en pacientes en tratamiento con bloqueadores beta y, además, reduce las presiones pulmonares. Tiene como característica particular que su acción, que se produce a través del metabolito activo OR-1896, tiene un efecto prolongado que va más allá del momento de la administración y persiste varios días, con lo que se evita la necesidad de infusiones intravenosas continuas que resultan molestas<sup>24,25</sup>. Con esta modalidad de tratamiento concreta con levosimendán, se han observado posibles beneficios clínicos y hemodinámicos en pacientes con ICA, así como una mejora de los marcadores neurohormonales<sup>14–17</sup>. Aunque las infusiones ambulatorias de levosimendán en hospitales de día son una pauta de tratamiento que queda fuera de las indicaciones aprobadas, esta modalidad se ha adoptado en muchos programas de IC de algunos países de Europa, incluida España, como medida paliativa para reducir las hospitalizaciones por IC y mejorar la calidad de vida<sup>12–15</sup>. Sin embargo, hay pocos datos sobre su uso en pacientes en lista de espera como puente al TxC<sup>26–28</sup>.

En nuestro registro se observó que casi una cuarta parte de los pacientes recibieron este tratamiento mientras estaban en lista de espera. Al parecer, los factores que llevan a los clínicos a iniciar este tratamiento como puente al TxC son un cuadro clínico basal más grave o una hospitalización por IC mientras el paciente estaba en lista de espera. Dada la falta de consenso sobre la mejor pauta de infusión del levosimendán en esta situación, los centros difieren ampliamente en la forma de administrar este tratamiento. Aunque la pauta para la que hay mayor evidencia es la de un número fijo de sesiones con dosis ajustadas según el peso, la prescripción según las necesidades del paciente y en dosis fijas son las modalidades más ampliamente utilizadas en la práctica clínica debido a su simplicidad<sup>14,17</sup>. Un hallazgo importante de nuestro registro es

que, a pesar de la situación de ICA de los pacientes tratados con levosimendán (INTERMACS 3), la seguridad de este fármaco fue notable, de tal manera que tan solo un 0,8% de los pacientes presentaron una arritmia ventricular no mortal durante el empleo de infusiones intermitentes de levosimendán, ya que la mayoría de los pacientes eran portadores de un desfibrilador automático implantable que podía examinarse. Otra ventaja del uso de levosimendán es que su efecto inotrópico no se ve afectado por los bloqueadores beta, lo cual puede tener consecuencias para el pronóstico de los pacientes con IC<sup>25,29</sup>. En este estudio hubo más pacientes tratados con bloqueadores beta en el grupo de levosimendán (el 84,9 frente al 77,4%;  $p = 0,014$ ).

Aunque los pacientes tratados con levosimendán pasaron 2 meses más en la lista de espera, esto no se reflejó en los eventos clínicos. La mortalidad estando en lista de espera fue baja, tal como se ha descrito en informes previos del Registro Español de Trasplante Cardíaco<sup>6,30</sup>. Aunque hubo una tendencia a una mayor mortalidad en los pacientes tratados con levosimendán mientras estaban en lista de espera, lo cual puede explicarse también por su peor perfil clínico, no se observaron diferencias entre los grupos a 1 año, a pesar de aplicarse un análisis con emparejamiento por puntuación de propensión. Por lo que respecta a los ingresos por IC, se llevaron a cabo 2 análisis. En primer lugar, se comparó a los pacientes que iniciaron el tratamiento con levosimendán al inicio del estudio (en el primer mes de inclusión en la lista de espera, ya que ello correspondía a más de la mitad de los pacientes con este tratamiento) con los demás pacientes, y no se observaron diferencias en los ingresos por IC. Sin embargo, una observación interesante fue que en este último grupo hubo 102 pacientes que pasaron al grupo de tratamiento con levosimendán después de un ingreso por IC y tan solo 20 iniciaron este tratamiento sin que hubiera habido un ingreso por IC. Por consiguiente, el inicio del tratamiento con levosimendán podría ser un marcador de riesgo, ya que parece que en general lo desencadena un ingreso por IC. En segundo lugar, en el grupo de pacientes a los que no se administró levosimendán durante el primer mes de inclusión en la lista de espera, se analizó la tasa de ingresos por IC de los pacientes que después recibieron infusiones ambulatorias. La tasa de ingresos por IC fue mayor (0,57 al mes) antes del inicio del tratamiento con levosimendán en comparación con lo observado después (0,21 al mes). No hubo diferencias por lo que respecta a la necesidad de asistencia circulatoria mecánica o TxC urgente. Por último, el 92% de los pacientes incluidos en nuestro estudio se sometieron a trasplante, y el empleo de levosimendán mientras estaban en la lista de espera no influyó en su supervivencia antes ni después del TxC.

## Limitaciones

En primer lugar, este estudio tiene las limitaciones inherentes a su diseño observacional y a la obtención retrospectiva de los datos relativos al uso del levosimendán. Sin embargo, todos los datos correspondientes a la situación previa al TxC y los resultados posteriores a este se habían recogido en el registro nacional de trasplantes y fueron transferidos directamente a nuestra base de datos. Dado que los pacientes que recibieron levosimendán no estaban en un estado tan grave como el de los pacientes a los que no se administró el fármaco, se llevó a cabo un emparejamiento por puntuación de propensión para comparar la supervivencia de los 2 grupos. Teniendo en cuenta el carácter retrospectivo de nuestros datos, nuestro objetivo no fue comparar los 2 grupos, sino evaluar la seguridad de este tratamiento.

En segundo lugar, cuando se trata a los pacientes con infusiones ambulatorias de levosimendán, es posible que se utilicen también otros tratamientos intravenosos como furosemida o hierro, y no se

dispuso de esta información. El seguimiento durante las infusiones tiende a ser más estricto, y ello puede ayudar a detectar descompensaciones de la IC y ajustar mejor los diuréticos y la medicación para la IC.

En tercer lugar, de los pacientes a los que se administró levosimendán, un 55% había recibido una infusión previa durante una hospitalización anterior, y ello podría haber causado una selección de pacientes sin eventos adversos previos.

Por último, las limitaciones inherentes a nuestros datos de registro son la falta de un algoritmo estandarizado respecto a cuándo y cómo iniciar la administración de levosimendán, la heterogeneidad de los patrones de prescripción (sin ningún protocolo del estudio para la administración) y la diversidad de duración de la exposición al levosimendán entre los distintos pacientes.

## CONCLUSIONES

Las infusiones ambulatorias repetitivas de levosimendán en pacientes que están en lista de espera para TxC electivo constituyen una práctica clínica frecuente, en la que hay heterogeneidad por lo que respecta a los patrones de prescripción. Los pacientes tratados con levosimendán tendieron a tener un perfil clínico más desfavorable y permanecieron más en lista de espera. Los eventos adversos graves fueron muy infrecuentes, no hubo aumento de la mortalidad y es posible que las hospitalizaciones por IC de los pacientes tratados con levosimendán se reduzcan en comparación con los que no reciben este fármaco.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El levosimendán es un fármaco inotrópico que puede reducir los signos y síntomas de la IC.
- La prescripción ambulatoria de levosimendán a pacientes con ICA es frecuente en algunos centros, pero hay cierta preocupación respecto al perfil de los pacientes, la seguridad y la eficacia.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Para los pacientes que están en lista de espera para TxC, el levosimendán parece ser seguro, a pesar de que estos pacientes tienden a tener un peor perfil clínico.
- Puede considerarse la posibilidad de utilizar levosimendán como opción terapéutica para los pacientes con ICA para fomentar la estabilidad clínica mientras están en lista de espera para TxC.

## FINANCIACIÓN

Este estudio fue iniciado por el investigador y recibió apoyo económico de Orion Pharma para la creación de la base de datos *online* y la realización del análisis del estudio. El diseño y el análisis de los datos y la redacción de la versión inicial del manuscrito corrieron a cargo de los investigadores de forma independiente.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

J. de Juan Bagudá y F. de Frutos contribuyeron por igual como primeros autores. Todos los autores participaron en la obtención de

datos, el análisis, la redacción del manuscrito y la revisión crítica de este.

## CONFLICTO DE INTERESES

J. de Juan Bagudá ha recibido honorarios por conferencias de Orion Pharma. J. Guzman-Bofarull ha recibido apoyo para la asistencia a congresos de Sanofi, Bayer, Bristol, Pfizer, Novartis, Rovi y Boehringer-Ingelheim. C. Mitroi ha recibido honorarios por conferencias de Pfizer, Lilly, Daiichi-Sankyo y Abbott y apoyo para la asistencia a congresos de Pfizer, Rovi, Lilly y Bayer. M.D. García-Cosío Carmena ha recibido honorarios por conferencias de AstraZeneca y Chiesi y apoyo para la asistencia a congresos de Abbot y Rovi. D. Dobarro ha recibido honorarios por conferencias de Orion Pharma, Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca y Novartis y ha formado parte de consejos asesores de Orion Pharma, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim y Novartis. F. González-Vílchez ha recibido honorarios por conferencias de Novartis y apoyo para la asistencia a congresos de Pfizer. J. González-Costello ha recibido honorarios por conferencias de Abbott, Orion Pharma, Pfizer, Alnylam, Boehringer-Ingelheim, Zoll, Rovi y AstraZeneca, ha formado parte de consejos asesores de Abbott, Chiesi, Pfizer, Alnylam, Novartis, Bayer y AstraZeneca y ha recibido apoyo para la asistencia a congresos de Abbott, AstraZeneca, Zoll y Alnylam. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses que tengan relación con el contenido de este artículo.

## ANEXO 1. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.07.005>.

## ANEXO 2. INVESTIGADORES PRINCIPALES Y CENTROS PARTICIPANTES

Los autores garantizan que los siguientes investigadores son responsables de los datos contenidos en este trabajo. Víctor Donoso Trenado, Ignacio Sánchez Lázaro (Hospital Univesitari i Politènic La Fe, Valencia); Paula Blanco Canosa, Eduardo Barge Caballero, María Jesús Paniagua Martín (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña); Irene Marco Clement, Juan Carlos López-Azor, Pedro Caravaca Pérez (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid); Eduard Solé, Marta Farrero (Hospital Clínic i Univesitari, Barcelona); Carles Díez-López, Elena García-Romero, Nicolás Manito-Lorite (Hospital Univesitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona); Carlos Ortiz-Bautista, Javier Castrodeza, Manuel Martínez-Sellés (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid); Miguel Llano Cardenal, Cristina Castrillo Bustamante (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria); Manuel Gómez-Bueno, Francisco Hernández-Pérez, Mercedes Rivas-Lasarte (Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid); Iris P. Garrido-Bravo, Domingo A. Pascual-Figal (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia); Mireia Padilla, Sonia Mirabet (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), Antonio Grande-Trillo, José Manuel Sobrino-Márquez, Antonio Aranda-Dios (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); Vanesa Alonso Fernández, Antonio Adeba García, Cristina Fidalgo Muñiz (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias); María Plaza Martín (Hospital Clínico Universitario, Valladolid); Juan José Gavira Gómez (Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra); Arancha Díaz Expósito, José David Martínez-Carmona, Manuel Luna-Morales (Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391:572–580.
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1342–1356.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726.
4. Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, von Haehling S, Coats AJS, Metra M. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Heart Fail*. 2020;7:3505–3530.
5. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1505–1535.
6. González-Vilchez F, Gómez-Bueno M, Almenar-Bonet L, et al. Spanish heart transplant registry. 33rd official report of the Heart failure Association of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:926–935.
7. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, et al. Preoperative INTERMACS Profiles Determine Postoperative Outcomes in Critically Ill Patients Undergoing Emergency Heart Transplantation. *Circ Heart Fail*. 2013;6:763–772.
8. Kittleson MM, Shah P, Lala A, et al. INTERMACS profiles and outcomes of ambulatory advanced heart failure patients: A report from the REVIVAL Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:16–26.
9. Bakhtiyar SS, Godfrey EL, Ahmed S, et al. Survival on the Heart Transplant Waiting List. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1227–1235.
10. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:595–602.
11. Han JJ, Acker MA, Atluri P. Left ventricular assist devices synergistic model between technology and medicine. *Circulation*. 2018;138:2841–2851.
12. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, et al. Levosimendan: Molecular mechanisms and clinical implications. *Int J Cardiol*. 2012;159:82–87.
13. Parissis JT, Andreadou I, Bistola V, Paraskevaidis I, Filippatos G, Kremastinos DT. Novel biologic mechanisms of levosimendan and its effect on the failing heart. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17:1143–1150.
14. Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1128–1136.
15. Silveti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: An updated meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;202:138–143.
16. Silveti 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 Fail*. 2017;4:595–604.
17. García-González MJ, Aldea Perona A, Lara Padron A, et al. Efficacy and safety of intermittent repeated levosimendan infusions in advanced heart failure patients: the LAICA study. *ESC Heart Fail*. 2021;8:4820–4831.
18. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33:327–340.
19. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:E895–E1032.
20. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1–23.
21. Godino C, Munafo A, Scotti A, et al. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International Mitra-Bridge Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:1353–1362.
22. Hernandez GA, Blumer V, Arcay L, et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Inotrope-Dependent Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2018;6:734–742.
23. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JGF. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure - A meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:515–529.
24. Lilleberg J, Laine M, Palkama T, Kivikko M, Pohjanjousi P, Kupari M. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:75–82.
25. Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): A randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002;360:196–202.
26. Ponz de Antonio I, de Juan Bagudá JS, Rodríguez Chaverri A, García-Cosío Carmena MD, Arribas Ynsaurriaga F, Delgado Jiménez JF. Levosimendan as bridge to transplant in patients with advanced heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:422–424.
27. Masarone D, Melillo E, Gravino R, et al. Inotropes in Patients with Advanced Heart Failure: Not Only Palliative Care. *Heart Fail Clin*. 2021;17:587–598.
28. Yeung T, Dagan M, Lankaputhra M, et al. Levosimendan and Continuous Outpatient Support With Inotropes in Patients With Advanced Heart Failure: A Single-Centre Descriptive Study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;79:583–592.
29. Masarone D, Kittleson MM, Martucci ML, et al. Levosimendan as a “Bridge to Optimization” in Patients with Advanced Heart Failure with Reduced Ejection—A Single-Center Study. *J Clin Med*. 2022;11:4227.
30. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de actividad de donación y trasplante cardíaco España 2021. Disponible en: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Actividad-de-Donacion-y-Trasplante-en-Espana-2021.pdf>. Consultado 25 feb 2023.