

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido por igual al diseño, la redacción y la revisión del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

D. Vivas: conferencias para Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Bayer, Pfizer, Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb y Ferrer. R. Ferrandis: conferencias para LFB, CSL Behring y Octapharma. M. Anguita Sánchez: conferencias para Eli Lilly & Co, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb y Novartis; consultorías para Eli Lilly & Co, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Bayer, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb y Novartis. F. Marín: conferencias para AstraZeneca y Boehringer Ingelheim; consultoría para Boehringer Ingelheim; becas de investigación de AstraZeneca, Ferrer y BMS. El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer la participación de todos los investigadores del estudio REQXAA ([material adicional](#)).

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.02.012>.

María Anguita-Gámez^a, David Vivas^{a,b}, Raquel Ferrandis^c, María Asunción Esteve-Pastor^{d,e}, Francisco Marín^{d,e} y Manuel Anguita Sánchez^{e,f,*}, en representación de los investigadores del estudio REQXAA 

^aInstituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^bDepartamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^cServicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^dServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB)-Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^fUnidad de Gestión Clínica (UGC) de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimónides para la Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba, Córdoba, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuelanguita@secardiologia.es

(M. Anguita Sánchez).

✉ @anguita_m

◇ La lista de los investigadores del estudio REQXAA se puede consultar en el material adicional.

On-line el 27 de febrero de 2024

BIBLIOGRAFÍA

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289–1367.
- Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43:3826–3924.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chests Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2022;162:e207–e243.
- Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, et al. Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEL, SECOT y AEU. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:553–564.
- Di Biase L, Lakkireddy DJ, Marazzato J, et al. Antithrombotic therapy for patients undergoing cardiac electrophysiological and interventional procedures: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83:182–108.
- Vivas D, Anguita Gámez M, Ferrandis R, et al. Prospective observational registry of perioperative and periprocedural management of antithrombotic therapy: the REQXAA study. *Rev Esp Cardiol*. 2023;76:729–738.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.02.012>

0300-8932/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

La respuesta al levosimendán predice la respuesta a la terapia de modulación de la contractilidad cardiaca: un estudio piloto



Response to levosimendan predicts response to cardiac contractility modulation therapy: a pilot study

Sr. Editor:

El tratamiento de modulación de la contractilidad cardiaca (TMCC) se basa en un dispositivo con marca CE para pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo <45% sintomáticos, con mala calidad de vida y frecuentes descompensaciones por insuficiencia cardiaca (DIC) a pesar del tratamiento médico indicado por la guía de practica clínica¹. El TMCC se basa en la aplicación en la pared septal del ventrículo derecho de señales eléctricas bifásicas de alto voltaje (≈7,5 V) y larga duración (≈20 ms) mediante un dispositivo implantable parecido a un marcapasos, el Optimizer Smart

(Impulse Dynamics Inc., Estados Unidos). Los pulsos se distribuyen durante el periodo refractario absoluto del miocardio, por lo que no causan una nueva contracción miocárdica, sino que aumentan la regulación del calcio citosólico, de modo que tienen un efecto inotrópico positivo. Además de este efecto, el TMCC ejerce varias acciones favorables que mejoran la biología general del miocardio disfuncionante². Además, recientemente se ha observado una acción de tipo levosimendán, es decir, sensibilización al calcio³.

Puesto que actualmente solo se conocen algunos parámetros que predicen la respuesta a la CCMT, el presente estudio pretende evaluar si la respuesta ecocardiográfica al levosimendán podría predecir la respuesta clínica y ecocardiográfica al TMCC.

Se incluyó de manera prospectiva a todos los pacientes consecutivos sometidos a implante del Optimizer Smart entre octubre de 2020 y octubre de 2022. Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio de los pacientes se obtuvieron 24 h antes del implante del dispositivo. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética

del AORN del Colli-Ospedale Monaldi (resolución n.º 903/2020). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Según el protocolo del estudio, todos los pacientes recibieron levosimendán por vía intravenosa en infusión continua a una dosis de 0,2 µg/kg/min hasta una dosis total de 12,5 mg. Las infusiones se administraron 72 h antes del implante Optimizer Smart. Durante la hospitalización, los pacientes no recibieron otros fármacos intravenosos.

El Optimizer Smart se implantó con anestesia local. Se colocaron 2 electrodos para aplicar las descargas de TMCC en la parte derecha del septo interventricular a través de la vena subclavia y se conectaron sucesivamente al generador de pulso implantable. El Optimizer Smart se programó para aplicar el tratamiento durante 7 h diarias en cada paciente.

Coincidiendo con las recomendaciones internacionales⁴, cardiólogos conocedores del tratamiento realizaron la ecocardiografía Doppler tras 48 h de infusión de levosimendán y a los 6 meses del implante del TMCC. Siguiendo publicaciones anteriores sobre la terapia de resincronización cardiaca, se definió la respuesta ecocardiográfica al levosimendán y al TMCC como una reducción $\geq 15\%$ del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTSVI).

Los eventos de DIC, definidos según la última guía de la *Heart Failure Association* de la Sociedad Europea de Cardiología⁵, se registraron a 1 año de seguimiento, y se compararon con el número de estos eventos ocurridos en los 12 meses anteriores al implante. Las variables demográficas y clínicas se expresan en medianas y desviaciones estándar.

Se utilizó la prueba de rangos de Wilcoxon para comparar las diferencias entre variables en los casos de distribución no normal; para las variables con distribución normal, se utilizó la prueba de la t de Student. Para evaluar las diferencias entre las variables seleccionadas en el momento de la inclusión y al año de seguimiento, se recurrió al análisis de la varianza con medidas repetidas. Puesto que el presente estudio era autocontrolado, no se utilizaron métodos de ajuste estadístico para controlar los factores de confusión.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con Prism 10 (software GraphPad, Estados Unidos). Todos los valores de p fueron bilaterales y se consideró que $p < 0,05$ era estadísticamente significativa. La mayoría de los pacientes eran varones ($n = 12$; 80%), ninguno con etiología isquémica ($n = 8$; 53%). El resto de características demográficas y clínicas de la población en estudio se resumen en la [tabla 1](#). No se observaron diferencias estadísticas en ninguna de las variables clínicas o ecocardiográficas entre los 2 grupos.

Al cabo de 48 h, hubo respuesta ecocardiográfica al levosimendán en 9 pacientes (60%) independientemente de la etiología (LEVO⁺), mientras que no hubo respuesta en 6 (LEVO⁻). Durante el seguimiento, no se observaron cambios en las dosis de los fármacos modificadores de la enfermedad.

Tal como se muestra en la [figura 1](#), al cabo de 6 meses de TMCC el VTSVI había disminuido considerablemente en el grupo de LEVO⁺ ($138,3 \pm 18,8$ frente a $119,7 \pm 8,1$ ml; $p < 0,05$) comparado con el de LEVO⁻ ($137,2 \pm 7,7$ frente a $129,5 \pm 9,8$ ml; $p = 0,48$). Al año de seguimiento, los eventos de DIC se redujeron considerablemente tras el TMCC en el grupo de LEVO⁺ (14 frente a 5; $p < 0,05$).

La principal observación del presente estudio es que la respuesta ecocardiográfica al levosimendán predice la respuesta clínica (reducción de los ingresos hospitalarios) y ecocardiográfica (reducción del VTSVI) al TMCC.

El TMCC representa una nueva opción para tratar a los pacientes con IC, con una posible indicación en aproximadamente el 1-5% de los pacientes con IC y fracción de eyección reducida o en rango medio⁶. El levosimendán es un fármaco inodilatador cuyo mecanismo primario de acción es sensibilizar la troponina C a calcio intracelular, un mecanismo parecido al que se ha propuesto recientemente para el TMCC.

Tabla 1

Características clínicas de la población del estudio

Variables	Población total (n = 15)
Edad (años)	57,9 $\pm$ 8,7
Mujeres	2 (13)
Etiología isquémica	8 (53)
Hipertensión	7 (46)
Diabetes	4 (26)
Clase II de la NYHA	4 (26)
Clase III de la NYHA	11 (74)
DAI de doble cámara	5 (33)
DAI-s	2 (13)
D-TRC	5 (33)
PAS (mmHg)	103 $\pm$ 8
PAD (mmHg)	74 $\pm$ 3
NT-proBNP (pg/ml)	1.932 $\pm$ 1.238
Fibrilación auricular	5 (33)
VTDVI (ml)	203,2 $\pm$ 65,2
VTSVI (ml)	122,3 $\pm$ 39,5
FEVI (%)	33,2 $\pm$ 5,1
VALi (ml/m ²)	38,7 $\pm$ 5,7
Diuréticos del asa	5 (33)
Bloqueadores beta	11 (73)
INRA	12 (80)
ARM	11 (73)
iSGLT2	9 (60)

ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; DAI de doble cámara: desfibrilador automático implantable de doble cámara; DAI-s: desfibrilador automático implantable subcutáneo; D-TRC: desfibrilador con terapia de resincronización cardiaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; INRA: inhibidores de la neprilisina y el receptor de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; VALi: volumen de la aurícula izquierda indexado; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo. Los valores expresan n (%) o media $\pm$ desviación estándar.

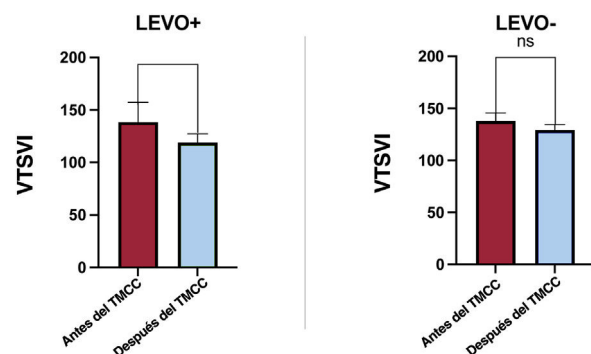


Figura 1. Cambios en el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo al cabo de 6 meses de TMCC en los grupos de LEVO⁺ y LEVO⁻. LEVO⁺: pacientes que responden al levosimendán; LEVO⁻: pacientes que no responden al levosimendán; NS: no significativo; TMCC: tratamiento de modulación de la contractilidad cardiaca; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

La observación de que la respuesta al levosimendán predice la respuesta al TMCC podría deberse a que en estos pacientes es mayor la reserva contráctil y menor la fibrosis miocárdica, por lo cual la respuesta a ambos tratamientos es mayor.

Puesto que por ahora no se han identificado criterios claros para predecir la respuesta a este nuevo tratamiento basado en un

dispositivo, dados los resultados del presente estudio, la respuesta al levosimendán podría ser útil en la toma de decisiones sobre el implante de Optimizer Smart.

Este estudio tiene considerables limitaciones: el reducido tamaño de la muestra, su naturaleza unicéntrica y un diseño no aleatorizado. No obstante, podría considerarse que el estudio es generador de hipótesis y sus resultados deberían confirmarse en futuros ensayos clínicos aleatorizados.

En conclusión, en este pequeño estudio unicéntrico, parece que la respuesta ecocardiográfica a la infusión de levosimendán predice la respuesta ecocardiográfica y clínica al TMCC.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se llevó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética del AORN del Colli-Ospedale Monaldi (resolución n.º 903/2020). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado. En la preparación de este artículo se han tenido en cuenta los posibles sesgos de género.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizaron herramientas de inteligencia artificial para la preparación de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

El Dr. Masarone recogió y analizó los datos y escribió la versión preliminar. Los demás autores contribuyeron a la revisión final de la versión preliminar.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

Daniele Masarone^{a,*}, Luigi Falco^a, Antonio d'Onofrio^b, Gerardo Nigro^c, Ernesto Ammendola^a y Giuseppe Pacileo^a

^aHeart Failure Unit, Department of Cardiology, AORN dei Colli-Monaldi Hospital, Naples, Italia

^bElectrophysiology Unit, Department of Cardiology, AORN dei Colli Monaldi Hospital, Naples, Italia

^cCardiology Unit, Department of Medical Translational Sciences, University of Campania "Luigi Van-Vitelli" Naples, Italia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: daniele.masarone@ospedaleideicolli.it (D. Masarone).

✉ [@DanieleMasarone](https://twitter.com/DanieleMasarone)

On-line el 9 de abril de 2024

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;145:895–1032.
2. Masarone D, Kittleleson MM, D'Onofrio A, et al. Basic Science of Cardiac Contractility Modulation Therapy: Molecular and Electrophysiological Mechanisms. *Heart Rhythm*. 2024;21:82–88.
3. Feaster TK, Feric N, Pallotta I, et al. Acute effects of cardiac contractility modulation stimulation in conventional 2 D and 3 D human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte models. *Front Physiol*. 2022;13:1023563.
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1–39.
5. Metra M, Tomasoni D, Adamo M, et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2023;25:776–791.
6. Ziacchi M, Spadotto A, Ghio S, et al. Bridging the gap in the symptomatic heart failure patient journey: insights from the Italian scenario. *Expert Rev Med Devices*. 2023;20:951–961.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.02.016>

0300-8932/© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.