

Editorial

Infusiones ambulatorias de levosimendán: ¿eficaces y eficientes en la insuficiencia cardiaca avanzada?



Ambulatory levosimendan infusions. Effective and efficient in advanced heart failure?

David Dobarro^{a,*} y Aida Ribera-Solé^b

^aUnidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^bUnidad de Epidemiología Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, España

La insuficiencia cardiaca representa una importante carga sanitaria y económica. Afecta a alrededor de 26 millones de personas en el mundo¹ y al 1-2% de la población europea². Es la primera causa de hospitalización de personas mayores de 65 años, con una tasa de rehospitalización del 24% a 30 días, y supone en total alrededor del 2% del gasto sanitario de los países occidentales^{3,4} y el 7,1% del gasto sanitario público en nuestro contexto⁵. Se estima que entre el 40⁵ y el 60%³ de los gastos derivados del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca se deben a los ingresos hospitalarios, que en nuestro país han aumentado de manera muy significativa en los últimos 20 años⁶. El aumento de su incidencia debido al envejecimiento poblacional y el aumento del número de pacientes en estadios avanzados como consecuencia de la mejora de la atención sanitaria, junto con su mal pronóstico y gran impacto en la calidad de vida, además de la escasa sensibilización pública sobre esta afección, han derivado en la aparición de iniciativas europeas para promover el conocimiento de la insuficiencia cardiaca, incidir en su prevención y apremiar la investigación sobre nuevas terapias para tratar, de una manera económicamente asequible, necesidades actualmente no cubiertas⁷.

De hecho, en los últimos años hemos asistido a una formidable revolución en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Se han sumado al arsenal terapéutico de forma muy notable los antagonistas del receptor de la angiotensina e inhibidores de la neprilisina, los inhibidores de la proteína transportadora de sodio y glucosa tipo 2 y la carboximaltosa férrica, que permiten modificar el curso de la enfermedad, mejorar los síntomas y reducir hospitalizaciones⁸⁻¹⁰. Se ha demostrado además la utilidad de los procedimientos de tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral funcional¹¹ y se ha expandido la posibilidad de ofrecer terapias puente e incluso definitivas con una tecnología de dispositivos de asistencia ventricular izquierda de corta, media y larga duración impensables hace años^{12,13}. Estos dispositivos se unen como alternativa terapéutica necesaria para la insuficiencia cardiaca avanzada frente al trasplante cardiaco, cuyos excelentes resultados contrastan con el pequeño número de pacientes que de él se benefician¹⁴. Los fármacos inotrópicos endovenosos en la

insuficiencia cardiaca avanzada, sin embargo, nos ofrecen clásicamente tanta esperanza en sus teóricos efectos positivos como decepciones a la hora de evaluar con el método científico sus efectos reales en el curso de la enfermedad de los pacientes. Esta falta de demostración de eficacia sin duda está relacionada en parte con la dificultad de aleatorizar a los pacientes en fase aguda, pero además, en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada ambulatoria, el tratamiento continuo con inotrópicos como la dobutamina o la milrinona, a pesar de sus efectos hemodinámicos favorables, se ha relacionado con una tasa de eventos adversos preocupante¹⁵.

De todos los fármacos inotrópicos usados en la práctica clínica, el más reciente es el inodilatador levosimendán. Este fármaco tiene como singularidad principal su efecto más persistente que el de otros, con un mecanismo de acción doble: sensibilización al calcio con mejoría de la contractilidad miocárdica sin aumento del consumo miocárdico de oxígeno y apertura de canales de potasio dependiente del trifosfato de adenosina con vasodilatación periférica. El desarrollo clínico del fármaco se ha evaluado en las últimas 2 décadas en un buen número de ensayos clínicos de comparación con placebo y con los inotrópicos tradicionales fundamentalmente en el contexto de insuficiencia cardiaca aguda del paciente hospitalizado con síndrome de bajo gasto cardiaco. En el estudio RUSLAN¹⁶, se comparó el levosimendán frente a placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca tras infarto y se observó una reducción del riesgo de deterioro clínico y muerte por cualquier causa de un 46% a los 14 días y un 33% a los 180 días. Sin embargo, estos resultados tan esperanzadores no se observaron en la comparación con dobutamina ni de modo tan marcado en otros estudios posteriores contra placebo. En el estudio SURVIVE¹⁷ se aleatorizó a dobutamina o levosimendán a 1.327 pacientes con síndrome de bajo gasto cardiaco, y no se observaron diferencias en mortalidad ni mejoría sintomática; solo un subanálisis posterior identificó a los pacientes tratados con bloqueadores beta como aquellos que podrían beneficiarse en términos de supervivencia con el tratamiento con levosimendán, lo cual es biológicamente compatible con el mecanismo de acción de los fármacos estudiados¹⁸. Los resultados de una nueva comparación de levosimendán con placebo del estudio REVIVE¹⁹ en 600 pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y disfunción ventricular grave se comunicaron finalmente tras la publicación del SURVIVE. El estudio REVIVE sí demostró que el levosimendán, comparado con placebo, mejora los síntomas a los 5 días y reduce el NT-proBNP y la estancia hospitalaria, pero a expensas de un aumento

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.06.019>

* Autor para correspondencia: Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España.

Correo electrónico: david.dobarro.perez@sergas.es (D. Dobarro).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.11.020>

0300-8932/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

de eventos adversos de hipotensión, taquicardia ventricular y fibrilación auricular, además de un aumento neto de la muerte por cualquier causa. En estos estudios se utilizó una infusión inicial en bolo que se relacionó con la aparición de estos eventos adversos, especialmente hipotensión en pacientes con presión arterial sistólica < 100 mmHg, por lo cual esta práctica se ha abandonado y se recomienda solo la perfusión continua.

El peculiar mecanismo de acción del levosimendán ha incrementado el interés por su uso como terapia en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca avanzada. Es en esta indicación, gracias a su efecto prolongado durante días, donde el levosimendán teóricamente puede representar un gran paso adelante en la mejora del tratamiento de los pacientes. Si bien es cierto que el trasplante cardiaco es el tratamiento de elección y que los nuevos dispositivos de asistencia ventricular son herramientas fantásticas, no lo es menos que ambas técnicas permiten tratar, a día de hoy, solamente a una pequeña proporción de pacientes con insuficiencia cardiaca en estadio D, en el cual se encuentra un 5-10% de los pacientes con insuficiencia cardiaca^{20,21}. El levosimendán en infusiones ambulatorias repetidas pretende atender, al menos parcialmente, las necesidades terapéuticas actualmente no cubiertas de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, bien por no ser candidatos a otras terapias avanzadas, bien como puente a ellas o incluso como puente a la mejoría asociada con la introducción progresiva del tratamiento de bloqueo neurohormonal. A este respecto, los estudios LevoRep²², LAICA²³ y LION-HEART²⁴ ofrecen resultados esperanzadores a pesar de su pequeño tamaño, por lo que deben ser interpretados con cautela.

El LION-HEART es un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado que compara levosimendán frente a placebo en proporción 2:1 en un grupo de 69 pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y fracción de eyección reducida. El estudio demostró, a pesar de su pequeño tamaño, una reducción significativa de las cifras de péptidos natriuréticos (resultado primario) y además (resultados secundarios) una reducción del número de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, manteniendo una estabilidad clínica e incluso una mejoría en la calidad de vida, sin efectos secundarios relevantes. El LION-HEART propone un protocolo ambulatorio de 6 infusiones bisemanales de 0,2 µg/kg/min, sin bolo de infusión, en contraposición a las 4 infusiones del estudio LevoRep²², de diseño similar y publicado previamente. El LION-HEART reforzó de manera notable la evidencia sobre la eficacia del fármaco en esta población, así como su seguridad. Actualmente se encuentra en fase de inclusión de pacientes un nuevo estudio multicéntrico de mayor tamaño, el LeoDOR²⁵, con objetivos clínicos más ambiciosos y que esperamos que despeje todas las dudas acerca de la utilidad del levosimendán como terapia para pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. Los resultados de estos estudios y la experiencia clínica con el fármaco han hecho que el levosimendán se haya convertido en un elemento habitual de los hospitales de día cardiológicos y, por qué no decirlo, ha supuesto un verdadero impulso para su creación y su desarrollo en centros no trasplantadores ni implantadores de dispositivos de asistencia ventricular izquierda. Este hecho tiene su importancia pues, además de plantear la necesidad de inotrópicos ambulatorios para pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, ha permitido que más pacientes puedan tener acceso a otra serie de cuidados por equipos especializados, lo cual es uno de los objetivos del programa de la Sociedad Europea de Cardiología⁷ para la mejora del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Este auge concuerda con el interés creciente de los proveedores en ofrecer una atención sanitaria basada en valor, entendiendo el valor como el resultado en salud obtenido por cada euro invertido en el sistema²⁶ y priorizando los resultados importantes para los pacientes. En situaciones avanzadas y muy limitantes de enfermedad, como es el caso de la insuficiencia cardiaca avanzada,

en las que es difícil conseguir mejoría en términos de supervivencia, conservar o mejorar la calidad de vida del paciente adquiere mayor relevancia. El LION-HEART muestra, en el grupo tratado con levosimendán, una proporción menor de pacientes que sufrieron un deterioro clínicamente relevante de su calidad de vida probablemente ligado al mejor control clínico y a la menor tasa de hospitalizaciones. Por todo ello, el único factor limitante en la ecuación del valor y para la generalización de la estrategia evaluada en el LION-HEART sería el alto coste del fármaco.

En un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, Manito-Lorite et al.²⁷ presentan un análisis de costes basado en el estudio LION-HEART. Según su análisis, el coste total del tratamiento con levosimendán (incluido el coste del fármaco y de su administración ambulatoria) es de 2.230,40 euros, mientras que el ahorro medio debido a la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca es de 2.928,90 euros en un horizonte temporal de 12 meses, lo que conlleva un ahorro medio de 700 u 800 euros (según análisis determinístico y probabilístico respectivamente) por paciente en el primer año. Es importante destacar que no se trata de una evaluación económica en sentido estricto, puesto que analiza los costes sin ponerlos en relación con los beneficios, y que tiene las limitaciones inherentes a una estimación basada en los datos de un solo estudio de tamaño pequeño. Aun así, el estudio de Manito-Lorite et al., el primero en analizar los costes médicos directos del tratamiento ambulatorio intermitente con levosimendán en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, tiene una gran relevancia y aporta información muy importante para la toma de decisiones. Implica que, a pesar del elevado coste directo del tratamiento, el coste neto durante el primer año sería como mínimo nulo y muy probablemente representaría incluso un ahorro para el sistema de salud, fundamentalmente por la reducción de las hospitalizaciones. La inclusión del análisis de costes en los estudios clínicos, además, promueve en el clínico la noción de eficiencia y la conciencia sobre el impacto que tienen sus decisiones en el día a día para los pacientes, pero también para el sistema sanitario y la sociedad en general.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: Lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1123-1133.
2. Kurmani S, Squire I. Acute heart failure: definition, classification and epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14:385-392.
3. Cook C, Cole G, Asaria P, et al. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;171:368-376.
4. Fernández-Gassó L, Hernando-Arizaleta L, Palomar-Rodríguez JA, Abellán-Pérez MV, Hernández-Vicente Áaue, Pascual-Figal DA. Population-based study of first hospitalizations for heart failure and the interaction between readmissions and survival. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:740-748.
5. Farré N, Vela E, Cléries M, et al. Medical resource use and expenditure in patients with chronic heart failure: a population-based analysis of 88,195 patients. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1132-1140.
6. Fernández Gassó ML, Hernando-Arizaleta L, Palomar-Rodríguez JA, et al. Trends and characteristics of hospitalization for heart failure in a population setting from 2003 to 2013. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:720-726.
7. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart Failure: Preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014;1:4-25.
8. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
9. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
10. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36:657-668.
11. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;379:2307-2318.

12. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. A fully magnetically levitated left ventricular assist device – final report. *N Engl J Med.* 2019;380:1618–1627.
13. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, et al. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:675–683.
14. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de actividad: Donación y Trasplante Cardíaco. España 2018. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad%20de%20Donación%20y%20Trasplante%20Cardíaco.pdf>. Consultado 21 Nov 2019.
15. Aranda Jr JM, Schofield RS, Pauly DF, et al. Comparison of dobutamine versus milrinone therapy in hospitalized patients awaiting cardiac transplantation: a prospective, randomized trial. *Am Heart J.* 2003;145:324–329.
16. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, et al. RUSSLAN Study Investigators. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 2002;23:1422–1432.
17. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA.* 2007;297:1883–1891.
18. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:304–311.
19. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1:103–111.
20. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation.* 2010;122:173–183.
21. González-Vílchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, et al. Spanish Heart Transplant Registry. 29th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Heart Failure. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:952–960.
22. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, et al. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:898–906.
23. Pözl G, Altenberger J, Baholli L, et al. Repetitive use of levosimendan in advanced heart failure: need for stronger evidence in a field in dire need of a useful therapy. *Int J Cardiol.* 2017;243:389–395.
24. 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.
25. Pözl G, Allipour Birgani S, Comín-Colet J, et al. Repetitive levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure in the vulnerable post-discharge period. *ESC Heart Fail.* 2019;6:174–181.
26. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med.* 2010;363:2477–2481.
27. Manito Lorite N, Rubio-Rodríguez D, González Costello J, et al. en representación de los investigadores del estudio LION-HEART. Economic analysis of intermittent intravenous outpatient treatment with levosimendan in advanced heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:361–367.