

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

# **Levosimendan como tratamiento a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica avanzada en el Hospital Universitario de Basurto**

Egilea /Autor:  
Olaia Quintana Lopez  
Zuzendaria / Director/a:  
Alain Laskibar Asua

© 2020, Olaia Quintana Lopez

Leioa, 2020ko apirilaren 20a / Leioa, 19 de abril de 2020

## RESUMEN

**Introducción:** A pesar de la existencia de terapias farmacológicas y no farmacológicas útiles para disminuir las descompensaciones, las hospitalizaciones y la mortalidad asociadas a la insuficiencia cardiaca crónica (ICC), un número importante de pacientes progresan a estadios avanzados, precisando en algunos casos, trasplante cardiaco o dispositivos de soporte circulatorio mecánico. Desde el año 2000 disponemos de levosimendan (LVM), un inótropo positivo con acción cardioprotectora, lo que le confiere un especial interés en el tratamiento a largo plazo de la ICC avanzada. A día de hoy no hay resultados claros del beneficio y seguridad en lo que respecta al uso de LVM como tratamiento de mantenimiento en la ICC. La intención de este trabajo es describir la efectividad y seguridad de las dosis repetidas de LVM en los pacientes que desde el año 2015 habían recibido dicha terapia durante más de 12 semanas en el Hospital Universitario de Basurto (HUB).

**Objetivos:** El objetivo principal fue analizar la efectividad de dosis repetidas de LVM mediante la modificación de los valores de NT-proBNP durante el tiempo de seguimiento. Los objetivos secundarios fueron la evaluación de las características basales de los pacientes, la función renal, los efectos adversos del fármaco, la capacidad funcional de los pacientes, la comparación de los ingresos por descompensación de la ICC antes y después de iniciar la terapia y conocer la satisfacción y mejoría subjetiva de los pacientes.

**Material y métodos:** se trata de un estudio descriptivo retrospectivo en el que cada paciente actúa como su propio control. Se seleccionaron pacientes con ICC avanzada que hubieran recibido tratamiento con LVM durante más de 12 semanas. Para el estudio se recabaron los valores de NT-proBNP antes de cada dosis administrada, distintas variables para la descripción basal de los pacientes al iniciar la terapia, la tasa de filtración glomerular (TFG) en cada dosis, la clasificación NYHA de los pacientes antes y después de la primera dosis, los efectos adversos ocurridos durante las administraciones del fármaco, el número de ingresos por IC los doce meses previos al inicio de la terapia y en el seguimiento. Además, se realizó una encuesta no validada a los pacientes que seguían vivos al final del seguimiento para conocer la satisfacción personal con la terapia. El periodo de seguimiento fue desde el inicio de

la terapia hasta el abandono de la misma (por cualquier motivo), o hasta el 1 de octubre de 2019.

**Resultados:** En total eran 11 los pacientes que cumplían los criterios de inclusión al estudio. Todos varones, con una media de edad de 69,82 ( $\pm$  8,58) años. La mediana de seguimiento fue de 259 días (RI 118,5-732), recibiendo una media de 14,64 ( $\pm$  11,38) dosis. Se observó un descenso del NT-proBNP general durante las 7 primeras dosis, con un descenso de la mediana de NT-proBNP en la 7ª dosis del 48,56% respecto al valor basal. Por otro lado, 8 de los 11 pacientes se encontraban con un valor de NT-proBNP inferior al inicial al final del seguimiento. 9 pacientes (81,82%) mejoraron su clase NYHA tras la primera dosis de LVM, pasando de una clase III o IV a una clase II. Además, los pacientes refirieron una mejoría clínica subjetiva en el cuestionario realizado, percibiendo la máxima mejoría en la segunda semana tras la administración de la dosis. La tasa de ingresos/paciente-año por descompensación de IC descendió un 93,23% tras la administración de LVM. La TFG también descendió a lo largo de la terapia en la mayor parte de los pacientes (9 de los 11 finalizaron el seguimiento con una TFG inferior a la inicial). El 96,25% de las dosis administradas a todos los pacientes se llevaron a cabo sin ningún tipo de complicación; en el 1,88% de las dosis sucedió hipotensión que no obligó a suspender la administración y en otro 1,88% hipotensión que obligó a suspenderla o a añadir vasoconstrictores.

**Conclusiones:** Hemos observado que en nuestra pequeña serie de pacientes con ICC avanzada el tratamiento a largo plazo con dosis intermitentes de LVM ha resultado efectivo y seguro sin haber ocurrido efectos adversos relevantes relacionados con el fármaco. La valoración subjetiva de los pacientes sobre la terapia con LVM ha sido muy positiva. Este es un estudio de pequeño tamaño muestral y será necesario un ensayo clínico aleatorizado que demuestre el beneficio del tratamiento a largo plazo con LVM.

## LABURPENA

**Sarrera:** Bihotz gutxiegitasun kronikoaren (BGK) ondoriozko desorekatzeak, ospitaleratzeak eta hilkortasuna murrizteko terapia farmakologiko eraginkorrak egon arren, paziente askok BGK aurreratua garatzen dute, kasu batzuetan bihotzeko transplantea edo zirkulazio euskarrirako gailuak behar dituztelarik. 2000. urtetik levosimendan (LVM) daukagu eskuragarri, ezaugarri kardiobabeslea daukan inotropo positiboa, BGK aurreratuaren tratamendu kronikoan interesa pizten duena. Gaur egun ez da emaitza argirik lortu LVM epe luzerako erabileraren onuragarritasun eta segurtasunari buruz eta beraz, erabilera kronikoa bakarrik paziente gutxi batzuei gomendatzen zaie. Lan honen asmoa LVM-en efektibitatea eta segurtasuna deskribatzea zen 2015. urtetik Basurtoko Unibertsitate Ospitalean 12 aste baino gehiagoz LVM-en dosi intermitenteak jaso zituzten pazienteen bilakaeraren ikertuz.

**Helburuak:** Helburu nagusia LVM-en dosi errepikatuen efektibitatea aztertzea zen pazienteei emandako dosietan gertatutako NT-proBNP-aren aldaketak ikertuz. Bigarren mailako helburuen artean zeuden: pazienteen ezaugarri basalak, giltzurrun funtzioa, farmakoaren eragin desira-gaitzak eta pazienteen gaitasun funtzionala aztertzea, tratamendua hasi aurreko eta osteko bihotz gutxiegitasunagatiko desorekatzeen ondoriozko ospitaleratze kopuruaren konparaketa eta sortutako inkesta baten bidez ikerketa egin zenean bizirik jarraitzen zuten pazienteek terapiarekin zeukaten poztasun maila ezagutzea

**Materia eta metodoak:** ikerketa deskriptibo erretrospektibo bat da non paziente bakoitza bere buruaren kontrol gisa jokaten duen. BGK aurreratua zeukaten eta 12 aste baino gehiagotan zehar LVM jaso zuten pazienteak aukeratu ziren. Ikerketarako hurrengo datuak jaso ziren: dosi bakoitzaren aurretik pazienteek izandako NT-proBNP-aren balioak, pazienteen ezaugarri basalen deskribapenerako datuak, pazienteen filtrazio glomerularraren tasa (FGT) dosi bakoitzean, NYHA klasifikazioa lehenengo dosi aurretik eta lehenengo dosi ostean, dosien administrazioetan geratutako farmakoaren ondoriozko eragin desira-gaitzak eta BG ondoriozko ospitaleratze kopurua tratamendu bitartean eta tratamendua hasi aurreko 12 hilabeteetan. Bestetik, ikerketa egin zenean bizirik jarraitzen zuten pazienteei baliozkoa ez den inkesta bat

egin zitzaien tratamenduarekin zeukaten poztasun maila ezagutzeko. Jarraipen epea, tratamendua hasi eta tratamendua utzi arte edo 2019ko urriaren 1era arte izan zen.

**Emaitzak:** Guztira 11 paziente izan ziren ikerketarako sartzeko irizpideak betetzen zituztenak. Guztiak ziren gizonezkoak, batez-beste adina 69,82 ( $\pm$  8,58) urte. Jarraipenaren mediana 259 egun (RI 118,5-732), eta dosi totalak 14,64 ( $\pm$  11,38) dosi batez-beste. Ikerketan NT-proBNP-aren jaitsiera orokorra antzeman zen lehenengo 7 dosietan zehar, medianaren %48,56-ko jaitsiera antzeman daitekeela hasierako balioarekin alderatzean. Bestaldetik, 8 pazienteek tratamendua edo jarraipena hasierako balioa baino NT-proBNP balio baxuagorekin bukatu zuten. 9 paziente (81,82%) NYHA klasea hobetu zuten lehenengo dosi ostean, III-IV maila batetik II mailara pasatuz. Gainera, egindako inkestan pazienteek hobekuntza subjektiboa izan zutela adierazi zuten, gehieneko hobekuntza dosi osteko bigarren astera nabaritzen zutelarik. Pazienteen urteko ospitaleratze tasa %93,23 jaitsi zen LVM eman ostean. Paziente gehienetan baita FGT-a ere jaitsi zen (11tatik 9k hasieran baino FGT baxuagoa zeukaten). Emandako dosi guztien %96,25 inolako konplikaziorik gabe gauzatu ziren: %1,88an administrazioa gelditzera behartzen ez zuen hipotentsioa gertatu zen eta beste %1,88an administrazioa gelditzera edo farmako basouzkurtzaileen erabilpena behartzen zuen hipotentsioa.

**Konklusioak:** LVM-en dosi errepikatuen bidezko tratamendua epe luzera jaso duten BGK aurreratu pazienteek hobekuntza analitiko eta klinikoa erakutsi dute, farmakoaren ondoriozko eragin desira-gaitz nabarmenik jasan gabe. Tratamenduaren inguruko euren balorazio subjektiboa positiboa izan da. Ikerketa txikia izanik komenigarria izango zen LMV-en luzerako tratamenduaren onuragarritasuna aztertzen duen entsegu kliniko bat egitea.

## ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1.	JUSTIFICACIÓN DE NUESTRO TRABAJO .....	4
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b> .....	<b>5</b>
2.1.	OBJETIVO PRINCIPAL .....	5
2.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	5
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>5</b>
3.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO Y ELECCIÓN DE PACIENTES .....	5
3.2.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	8
3.3.	CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	8
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>9</b>
4.1.	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES .....	9
4.2.	TRATAMIENTO CON LEVOSIMENDAN .....	12
4.2.1.	<i>NT-proBNP</i> .....	13
4.2.2.	<i>Pacientes que recibieron más de 8 dosis</i> .....	18
4.2.3.	<i>Estado funcional (NYHA)</i> .....	23
4.2.4.	<i>Comparación de los ingresos por descompensación de IC antes y después del tratamiento (mediante la Tasa de ingresos/paciente-año)</i> .....	24
4.2.5.	<i>Función renal</i> .....	24
4.2.6.	<i>Complicaciones</i> .....	26
4.2.7.	<i>Cuestionario clínico</i> .....	27
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>31</b>
5.1.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	36
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>37</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>38</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>I</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

Según la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) la insuficiencia cardiaca (IC) se define como un síndrome clínico en el que a consecuencia de un remodelado estructural o una disfunción cardiaca aparecen los síntomas (disnea, fatiga, disminución de la tolerancia al ejercicio, ortopnea etc.) y signos (edemas, aumento de la presión venosa yugular, tercer sonido cardiaco, etc.) propios de la enfermedad<sup>1</sup>. Es una enfermedad crónica determinada por episodios repetidos de descompensaciones y hospitalizaciones<sup>2</sup> y una calidad de vida severamente reducida<sup>3</sup>. En cuanto a la etiología, hay un amplio abanico de condiciones cardiacas, defectos hereditarios y enfermedades sistémicas que pueden provocar la aparición de una IC, algunos pacientes incluso, suelen presentar más de una posible causa<sup>4</sup>.

Se estima que aproximadamente el 2% de la población adulta padece IC en los países desarrollados<sup>5</sup>. Además, la prevalencia es mayor en hombres que en mujeres y aumenta con la edad<sup>5, 6</sup>. Por otro lado, el incremento de la esperanza de vida junto con el desarrollo de nuevos tratamientos en la patología cardiovascular está contribuyendo a un aumento de la prevalencia de la insuficiencia cardiaca crónica (ICC)<sup>7</sup>. Este aumento de la prevalencia, además de estar relacionado con una importante morbimortalidad, genera un gran gasto sanitario, sobre todo debido a las hospitalizaciones frecuentes<sup>8</sup>. Por todo esto, es importante la realización de un buen diagnóstico junto con la optimización del tratamiento.

El ecocardiograma ha demostrado ser la prueba de mayor utilidad en el diagnóstico de la IC<sup>9</sup>. Además de confirmar la presencia de una disfunción, permite medir la fracción eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), un parámetro importante de cara al tratamiento de la enfermedad. Según el valor de la FEVI la IC se divide en insuficiencia cardiaca con fracción eyección conservada o IC-FEc (FEVI  $\geq$  50%), insuficiencia cardiaca con fracción eyección reducida o IC-FEr (FEVI  $<$  40%) e insuficiencia cardiaca con fracción eyección en rango medio o IC-FEm (FEVI 40-49%)<sup>1</sup>.

Por otro lado, los péptidos natriuréticos han demostrado ser de utilidad como biomarcadores tanto en el diagnóstico y pronóstico como en el seguimiento de la

ICC. El aumento de estos marcadores se relaciona con un mayor riesgo de complicaciones<sup>10</sup>.

Los péptidos natriuréticos son hormonas secretadas principalmente por los cardiomiocitos. El aumento de la presión intraventricular o la sobrecarga de volumen, induce la secreción del propéptido-BNP, que una vez liberado se divide en un ratio de 1:1 en BNP y NT-proBNP. El incremento del BNP resulta entre otras cosas en un aumento de la diuresis, natriuresis y la vasodilatación, antagonizando los efectos del sistema simpático y del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona activados en la IC<sup>11</sup>. A pesar de que se elevan tanto el BNP como el NT-proBNP, este último ha demostrado ser más estable que el BNP y en consecuencia, refleja mejor el promedio de péptido circulante<sup>12</sup>.

Una vez establecido el diagnóstico, se suelen realizar diferentes pruebas de imagen, analíticas o genéticas para establecer la etiología y así poder perfeccionar e individualizar el tratamiento, con el fin de mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes, así como a reducir los ingresos hospitalarios y la mortalidad causados por IC<sup>1</sup>.

Entre los principales fármacos utilizados en el tratamiento médico de la IC, hay evidencia de que los  $\beta$ -bloqueantes, los IECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina) y los ARM (Antagonistas de los Receptores de Mineralocorticoides) disminuyen la mortalidad, morbilidad y hospitalizaciones en pacientes con IC-FEr<sup>13-15</sup>. Dependiendo del estado del paciente, a estos fármacos se les suele sumar otros medicamentos como los diuréticos, empleados para reducir los síntomas y mejorar la tolerancia al ejercicio<sup>16</sup>, la ivabradina, en pacientes sintomáticos con una frecuencia cardíaca en reposo superior a 70 latidos por minuto<sup>17</sup>, los ARA-II (Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II) en pacientes con intolerancia a los IECA<sup>18</sup> sustituyendo a estos últimos, y la digoxina en pacientes con ritmo sinusal y fibrilación auricular que a pesar del tratamiento con los principales fármacos permanecen sintomáticos<sup>19</sup>.

Además de recibir una terapia farmacológica óptima, algunos de los pacientes con IC-FEr son candidatos a la implantación de dispositivos eléctricos como un DAI (Desfibrilador Automático Implantable), un marcapasos-TRC (Terapia de



Resincronización Cardíaca) o un Clip mitral, que ayudan a reducir las hospitalizaciones y la mortalidad por IC<sup>20</sup>, en las situaciones en las que está indicada su utilización.

No obstante, a pesar de recibir un tratamiento médico adecuado, un número importante de pacientes progresa a estadios avanzados de la enfermedad. Los pacientes con IC avanzada suelen experimentar síntomas más severos y limitantes que catalogan al paciente en una clase NYHA III o IV (**Tabla 1**). La IC avanzada se caracteriza por la presencia de descompensaciones y hospitalizaciones frecuentes, por tener una disfunción cardíaca severa (definida por una FEVI < 30%), presiones del ventrículo izquierdo elevadas y un aumento de BNP o NT-pro-BNP plasmático. Por último, estos pacientes presentan un deterioro de la capacidad funcional y en consecuencia, una intolerancia al ejercicio valorada por el test de la marcha de 6 minutos o el consumo de oxígeno medido por ergoespirometría<sup>20</sup>.

---

**Tabla 1. Clasificación funcional New York Health Association (NYHA) según la severidad de los síntomas y la actividad física del paciente<sup>1</sup>**

---

Clase I	No aparece fatiga, disnea o palpitaciones en la realización de las actividades de la vida diaria ni presentan ninguna limitación de la actividad física.
Clase II	Limitación leve de la actividad física con aparición de fatiga, disnea o palpitaciones en tareas ordinarias, como subir escaleras. Desaparecen en reposo.
Clase III	Limitación marcada de la actividad física con aparición de fatiga, disnea o palpitaciones en actividades menores, como caminar. Desaparecen en reposo.
Clase IV	Incapacidad para realizar cualquier actividad física sin que aparezcan síntomas. Los síntomas pueden estar presentes en reposo y empeorar con el ejercicio.

En ocasiones, la insuficiencia cardíaca de estos pacientes sigue progresando, requiriendo finalmente terapias aún más avanzadas como el trasplante cardíaco o dispositivos de soporte circulatorio mecánico. Desgraciadamente estas terapias solo están disponibles para un grupo reducido de pacientes<sup>21</sup>.

Con el objetivo de reducir la mortalidad, en el pasado, varios estudios han probado infusiones continuas o intermitentes de fármacos inotrópicos, como la dobutamina o la milrinona, en pacientes con ICC avanzada que estaban en lista de espera para

trasplante cardiaco o que habían sido rechazados para el mismo por diferentes motivos. Estos estudios, no solo demostraron que estos fármacos no disminuían la mortalidad, sino que además mostraron un aumento de ésta en los grupos a los que se les había administrado el fármaco<sup>22, 23</sup>, por lo que a día de hoy no se utilizan como tratamiento de mantenimiento.

Desde el año 2000 disponemos de levosimendan (LVM), un fármaco con efecto inotrópico positivo y vasodilatador empleado en sus inicios en situaciones de descompensación aguda de IC. A diferencia de otros inótropos positivos, levosimendan aumenta la sensibilidad al calcio del aparato contráctil, aumentando así la fuerza de contracción, sin aumentar la concentración del calcio intracelular y sin incrementar la demanda de oxígeno a nivel miocárdico, confiriéndole un efecto cardioprotector<sup>24</sup>.

Debido al interés que suscitan su acción hemodinámica positiva y su efecto cardioprotector, unido a sus metabolitos de vida media prolongada, desde hace unos años se viene estudiando el efecto de administraciones intermitentes de este fármaco en pacientes con ICC avanzada<sup>25</sup>. Los resultados obtenidos en algunos de esos estudios son positivos. Entre ellos destaca el estudio LION-HEART<sup>26</sup> en el que tras administrar dosis intermitentes de LVM a un grupo de pacientes con ICC avanzada y placebo a otro grupo, observaron un descenso significativo del NT-proBNP y del número de hospitalizaciones en el grupo que recibió LVM. No obstante, los resultados de los diferentes estudios que se han realizado hasta la fecha han sido dispares, por lo que a día de hoy, todavía hay dudas sobre la eficacia y seguridad de la administración de infusiones repetidas de LVM. Es por esto por lo que los expertos recomiendan el uso intermitente únicamente en pacientes que están a la espera de un trasplante o de la implantación de un dispositivo de soporte circulatorio (terapia *punte*), o en pacientes de características similares que no son candidatos a ninguno de los dos anteriores (terapia *paliativa*)<sup>27</sup>.

### **1.1. JUSTIFICACIÓN DE NUESTRO TRABAJO**

Desde 2015 se viene utilizando en nuestro medio la administración de dosis repetidas de LVM en pacientes con ICC avanzada, con disfunción severa del ventrículo izquierdo que no son candidatos a trasplante cardiaco o que están en lista de espera

de trasplante cardiaco. Nuestra intención es ofrecer una perspectiva de la efectividad y seguridad de infusiones intermitentes repetidas de LVM, como tratamiento de mantenimiento, en la práctica clínica habitual del Hospital Universitario de Basurto (HUB).

## **2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **2.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

El objetivo principal del estudio es evaluar la efectividad de la administración de dosis intermitentes de LVM a largo plazo (mínimo 12 semanas) mediante la modificación de los valores de NT-proBNP durante el seguimiento.

### **2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Analizar las características basales de los pacientes que han recibido esta terapia.
- Comparar el número de ingresos durante el año previo y el año posterior a recibir el fármaco.
- Evaluar la función renal de los pacientes que han recibido el fármaco mediante los valores de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFG).
- Evaluar la seguridad del fármaco en cuanto a efectos adversos durante la administración (hipotensión que ha requerido suspensión del tratamiento, taquiarritmias, reacciones alérgicas, etc.).
- Evaluar la mejoría clínica subjetiva mediante un cuestionario clínico.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y ELECCIÓN DE PACIENTES**

Este es un estudio descriptivo, unicéntrico, retrospectivo, con diseño antes-después (cada paciente actúa como su propio control) de pacientes con ICC avanzada que habían recibido como tratamiento dosis intermitentes de LVM en el HUB durante un periodo de tiempo prolongado (más de 12 semanas). En el estudio se han analizado los datos obtenidos de 11 pacientes que recibieron esta terapia, seleccionados en su momento por la Unidad de Insuficiencia Cardiaca.

Por lo tanto el **criterio de inclusión** fue el siguiente:

Pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada (definida tal como se describe en la introducción) con disfunción severa de VI (FEVI < 35%) que no eran candidatos a trasplante cardiaco (por edad o comorbilidad) o que estaban en lista de espera para trasplante cardiaco y que habían recibido tratamiento con dosis intermitentes de levosimendan en la unidad coronaria o planta de hospitalización de cardiología durante más de 12 semanas (siendo la fecha de fin de seguimiento el 1 de octubre de 2019).

El tratamiento consistía en la administración del fármaco en perfusión continua con una infusión inicial de 0,05 mg/Kg/h, pudiendo aumentarla hasta 0,2 mg/Kg/h según la tolerancia y la aparición o no de efectos adversos, hasta alcanzar una dosis total de 12,5 mg en el transcurso de 24-48 horas. La primera infusión se realizaba en la Unidad Coronaria de tal forma que el paciente tenía monitorización continua del ECG y la TA. Si los pacientes toleraban bien la primera infusión (administrada estando el paciente monitorizado) y no había efectos adversos significativos (hipotensión grave o taquicardias) se les volvía a ingresar de forma programada en planta de hospitalización tras un periodo aproximado de 4 semanas para la administración de una nueva dosis. En estas administraciones en planta de hospitalización se realizaba un ECG a su ingreso y toma de constantes (TA, FC) cada 30 minutos, pudiendo espaciarse el tiempo entre la toma de constantes si los valores eran normales. La Unidad de Insuficiencia Cardiaca del hospital seguía a todos los pacientes incluidos en el programa, valorando en cada ingreso programado la situación clínica y extrayendo una analítica para la valoración de la función renal y el NT-proBNP entre otros parámetros.

Por otro lado, la Unidad de Insuficiencia Cardiaca les valoraba de forma global y establecía la necesidad de continuar o suspender la terapia con dosis intermitentes de LVM.

Para la realización del estudio se recabaron las siguientes variables:

- Características basales de los pacientes: edad, sexo, situación vital, si continuaban en tratamiento con LVM en el momento de la recogida de datos, enfermedades crónicas previas al inicio de la terapia, tipo de cardiopatía, FEVI

antes de administrar la primera dosis, candidatura a trasplante cardiaco y tratamiento de la IC al inicio de la terapia.

- Fecha de primera dosis, ultima dosis y tiempo de seguimiento (tiempo entre primera y última dosis, o hasta el fin de seguimiento el 1 de octubre de 2019).
- Numero de ingresos por IC descompensada el año anterior y durante el seguimiento posterior al inicio del fármaco.
- Situación vital al final del periodo de seguimiento.
- Variables analíticas en cada una de las administraciones del fármaco: NT-proBNP, Creatinina (TFG), HbA1c en diabéticos.
- Complicaciones en cada una de las administraciones del fármaco: hipotensión que obliga a suspender la administración, taquiarritmias, reacciones alérgicas, etc.
- La clase funcional NYHA obtenida tras la administración de la primera dosis.

Todos estos datos se obtuvieron mediante la revisión retrospectiva de la historia clínica electrónica de Osakidetza con el programa Osabide Global.

Un factor muy importante a la hora de analizar el resultado de una terapia farmacológica es determinar la mejoría en calidad de vida y la mejoría clínica subjetiva que el fármaco produce. Desgraciadamente, cuando iniciamos esta terapia con dosis repetidas de LVM en 2015 no se realizó ningún cuestionario clínico validado para valorar la calidad de vida de estos pacientes por lo que el efecto del fármaco, en cuanto a mejoría de calidad de vida, tampoco ha podido ser medido de forma validada. De todas formas, hemos creado y realizado una encuesta de manera retrospectiva con el fin de analizar la percepción de mejoría que tuvieron con la terapia. Conviene precisar que no se pudo contactar con uno de los pacientes y que por lo tanto la encuesta se realizó a cinco de los seis pacientes que siguen vivos a día de hoy. En el cuestionario se incluyeron preguntas que hacían referencia a la sensación de mejoría subjetiva de la disnea, la astenia, las actividades de la vida diaria, los edemas, el estado anímico y el estado global de salud así como el momento de mayor efectividad subjetiva del fármaco (primera, segunda, tercera o cuarta semana), los efectos adversos e inconvenientes de la terapia y la satisfacción global respecto al tratamiento. El cuestionario está adjuntado en el **Anexo 1**.

Por último, los pacientes se numeraron del 1 al 11, según la cantidad de dosis que recibieron, con el fin de relacionar los diversos datos obtenidos en los resultados (**Tabla 2**).

**Tabla 2. Cantidad de dosis recibidas por paciente**

Paciente N°1, Paciente N°2 y Paciente N°3	4 dosis	Paciente N°8	21 dosis
Paciente N°4	5 dosis	Paciente N°9	27 dosis
Paciente N°5	8 dosis	Paciente N°10	30 dosis
Paciente N°6 y Paciente N°7	12 dosis	Paciente N°11	34 dosis

### 3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis, las variables cualitativas se expresaron en número total o porcentajes, mientras que las cuantitativas, debido a la cantidad reducida de pacientes y la heterogeneidad de algunos datos, se expresaron con la mediana y el rango intercuartílico (RI) y con medias y desviaciones estándar (DE), según la distribución de los datos.

### 3.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de Basurto el día 19 de diciembre de 2019 (el informe favorable está adjunto en el **Anexo 2**), respetando los principios establecidos en la declaración de Helsinki (1964), última versión Fortaleza, Brasil 2013; en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina (1997) y en la normativa sobre investigación biomédica, protección de datos de carácter personal (Ley 14/2007 de Investigación Biomédica). El estudio cumple lo establecido en el REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO del 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de

estos datos. Los datos relativos a la identificación de los pacientes serán debidamente codificados protegiendo la confidencialidad.

## 4. RESULTADOS

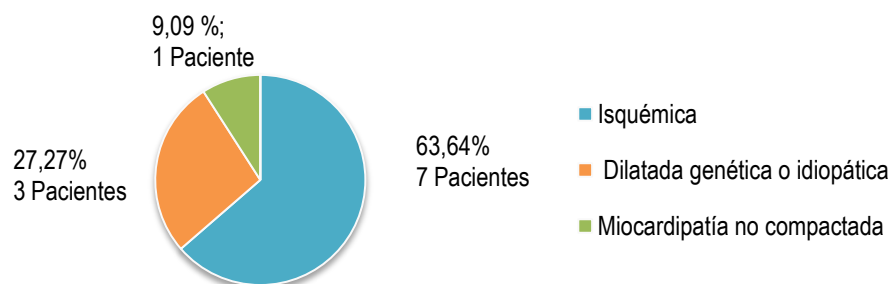
### 4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Las características basales de los pacientes están resumidas en la **Tabla 3**. Como ya hemos mencionado previamente, sólo 11 pacientes cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. 3 pacientes no cumplieron el criterio de inclusión al haber recibido un menor número de dosis. Todos los pacientes eran varones, con una media de edad al inicio del tratamiento de 69,82 años  $\pm$  8,58 (DE). En el momento del fin de seguimiento el 54,55% (6 pacientes) estaban vivos y el 18,18% (2 pacientes) continuaban en ese momento la terapia con LVM.

Entre las enfermedades crónicas que padecían al iniciar la terapia, desatacaba que el 45,45% (5 pacientes) estaba diagnosticado de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC); el 90,91% (10 pacientes) tenía Hipertensión Arterial (HTA), el 72,73% (8 pacientes) Diabetes Mellitus (DM), otro 72,73% padecía Enfermedad Renal Crónica (ERC, definida por TFG  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y por último, el 63,64% (7 pacientes) tenía Fibrilación Auricular (FA).

En lo relativo a las características de la IC, los pacientes presentaban una media de FEVI del 28,27%  $\pm$  5,62 (DE). Por otro lado, los 3 pacientes que estaban a la espera de un trasplante cardiaco al iniciar el tratamiento con LVM fueron trasplantados durante el seguimiento (27,27%).

En el análisis de la etiología de la IC que padecían los pacientes, reflejada en la **Figura 1**, se objetivó un predominio de la cardiopatía isquémica (63,64%, 7 pacientes). El resto presentaban una miocardiopatía dilatada genética o idiopática (27,27%, 3 pacientes), excepto un paciente que padecía una miocardiopatía no compactada (9,09%).



**Figura 1. Tipo de cardiopatías que padecían los pacientes.** El tipo de cardiopatía que predominaba entre los pacientes era la cardiopatía isquémica, seguida de la miocardiopatía dilatada genética o idiopática.

Previo al inicio del tratamiento todos los pacientes recibían tratamiento para la IC-FEr (también resumido en la **Tabla 3**) según su función cardiaca, sintomatología y tolerancia a los diversos fármacos aceptados para el tratamiento de la IC. La mayor parte de ellos (81,82%, 9 pacientes) estaba en tratamiento con betabloqueantes, un 54,55% (6 pacientes) tomaba IECAs o ARAII y otro 54,55% tomaba ARM. Por otro lado, todos ellos tomaban furosemida (a dosis bajas o intermedias) y un 18,18% (2 pacientes) tiazidas. Entre el resto de fármacos cardiológicos que tomaban encontramos ivabradina (27,27%, 3 pacientes) y digoxina (9,09%, 1 paciente).

En cuanto a terapias no farmacológicas, 5 pacientes (45,45%) tenían uno o varios tipos de dispositivos implantables (3 pacientes -27,27%- un TRC; 4 pacientes -36,36%- un DAI y un paciente -9,09%- un MCP).

**Tabla 3. Características basales de los pacientes al comenzar el tratamiento con levosimendan.** Las variables cuantitativas están expresadas como media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico mientras que las cualitativas están dadas como recuento total de pacientes (n) y porcentaje (%).

<b>Edad, años</b>			
Media $\pm$ DE <sup>1</sup>		69,82 $\pm$ 8,58	
Mediana (Rango intercuartílico)		71 (65 – 75,5)	
<b>FEV<sup>2</sup></b>			
Media $\pm$ DE		28,27 $\pm$ 5,62	
Mediana (Rango intercuartílico)		30 (25 – 31)	
		<b>n = 11</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>			
Hombres		11	100



<b>Situación vital</b>		
Fallecidos	5	45,45
Vivos	6	54,55
<b>En el programa actualmente</b>	2	18,18
<b>Enfermedades crónicas</b>		
HTA <sup>3</sup>	10	90,91
DM <sup>4</sup>	8	72,73
ERC <sup>5</sup> (TFG<60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	8	72,73
FA <sup>6</sup>	7	63,64
EPOC <sup>7</sup>	5	45,45
<b>Candidatos a trasplante</b>	3	27,27
<b>Trasplantados durante el tratamiento con Levosimendan</b>	3	27,27
<b>Tratamiento para IC a la administración de la primera dosis de Levosimendan:</b>		
<b>β-bloqueantes</b>		
No	2	18,18
Dosis baja (Bisoprolol 1,25 – 5 mg/día, Carvedilol 6,25 – 2,5 mg/día)	4	36,36
Dosis Intermedia (Bisoprolol 5 – 7,5 mg/día, Carvedilol 12,5 – 25 mg/día)	5	45,45
Dosis alta (Bisoprolol 10 mg/día, Carvedilol 50 mg/día)	0	0
<b>IECA<sup>8</sup> o ARAII<sup>9</sup></b>		
No	5	45,45
Dosis baja (Ramipril 2,5 – 5 mg/día, Enalapril 2,5 – 10 mg/día, Candesartan 8 mg/día)	3	27,27
Dosis intermedia (Ramipril 5 – 10 mg/día, Enalapril 10 – 20 mg/día, Candesartan 16 mg/día)	2	18,18
Dosis alta (Ramipril 10 mg/día, Enalapril 20 mg/día, Candesartan 32 mg/día)	1	9,09
<b>ARM<sup>10</sup></b>		
No	5	45,45
Dosis baja (Espironolactona <25 mg/día, Eplerenona <25 mg/día)	0	0
Dosis intermedia (Espironolactona 25 mg/día, Eplerenona 25 mg/día)	5	45,45
Dosis alta (Espironolactona 50 mg/día, Eplerenona 50 mg/día)	1	9,09
<b>Furosemida</b>		
No	0	0
Dosis baja (≤40 mg/día)	3	27,27
Dosis media (41 – 120 mg/día)	8	72,73
Dosis alta (>120 mg/día)	0	0
<b>Tiazida</b>	2	18,18
<b>Ivabradina</b>	3	27,27
<b>Digoxina</b>	1	9,09
<b>Marcapasos</b>	5	45,45
TRC <sup>11</sup>	3	27,27
DAI <sup>12</sup>	4	36,36

MCP<sup>13</sup>

1

9,09

<sup>1</sup>DE, Desviación Estándar; <sup>2</sup>FEVI, Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo; <sup>3</sup>HTA, Hipertensión Arterial; <sup>4</sup>DM, Diabetes Mellitus; <sup>5</sup>ERC, Enfermedad Renal Crónica definida como una tasa de filtración glomerular (TFG) menor de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>; <sup>6</sup>FA, Fibrilación Auricular; <sup>7</sup>EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; <sup>8</sup>IECA, Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina; <sup>9</sup>ARAI, Antagonista del Receptor de la Angiotensina II; <sup>10</sup>ARM, Antagonistas del Receptor de los Mineralocorticoides; <sup>11</sup>TRC Tratamiento de Resincronización Cardíaca; <sup>12</sup>DAI, Desfibrilador Automático Implantable; <sup>13</sup>MCP, Mitral-Clip

## 4.2. TRATAMIENTO CON LEVOSIMENDAN

Todos los pacientes recibieron más de 4 dosis durante un mínimo de doce semanas. La mediana del tiempo de tratamiento (**Tabla 4**) fue de 259 días (RI de 118,50 a 732 días). En este periodo de tiempo los pacientes recibieron una media de  $14,64 \pm 11,38$  dosis.

**Tabla 4. Tiempo de seguimiento representado en días y dosis totales**

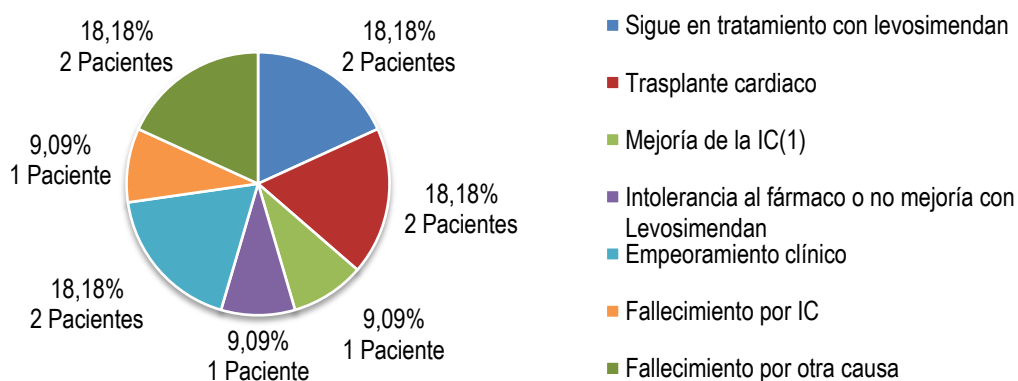
Tiempo de seguimiento	
Media $\pm$ DE <sup>1</sup> , días	408,18 $\pm$ 326,12
Mediana, (RI) <sup>2</sup> , días	259, (118,5 – 732)
Número total de dosis	
Media $\pm$ DE	14,64 $\pm$ 11,38
Mediana, (RI)	12 (4,5-24)

<sup>1</sup>DE, Desviación estándar; <sup>2</sup>RI, Rango intercuartílico

Los principales motivos por los que dejaron el tratamiento (descritos en la **Figura 2**) fueron: trasplante cardíaco (18,18%, 2 pacientes), empeoramiento clínico (18,18%, 2 pacientes) y fallecimiento por otra causa (18,18%, 2 pacientes).

Si analizamos por separado los motivos por los que los pacientes que recibieron menos de 8 dosis abandonaron el tratamiento (5 pacientes, 45,45%) nos encontramos con que: 2 pacientes lo dejaron por empeoramiento clínico (no llegaron a recibir más de 4 dosis), 1 paciente por mejoría clínica, 1 paciente por intolerancia al tratamiento y otro paciente falleció por otra causa diferente a IC. Por el contrario, entre los pacientes que recibieron 12 dosis o más (los 6 pacientes restantes)

finalizaron el tratamiento por: trasplante cardiaco de 2 pacientes, fallecimiento por otra causa diferente a IC de 1 paciente y fallecimiento por IC de otro paciente. Dos de los pacientes que recibieron más de 12 dosis continuaban en tratamiento al final del seguimiento.

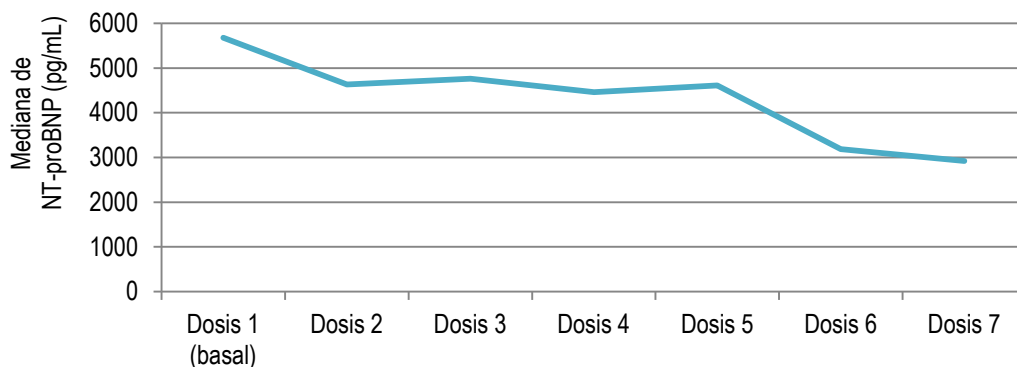


**Figura 2. Motivo por el que los pacientes finalizaron el tratamiento con levosimendan**  
(1) IC, Insuficiencia cardiaca

#### 4.2.1. NT-proBNP

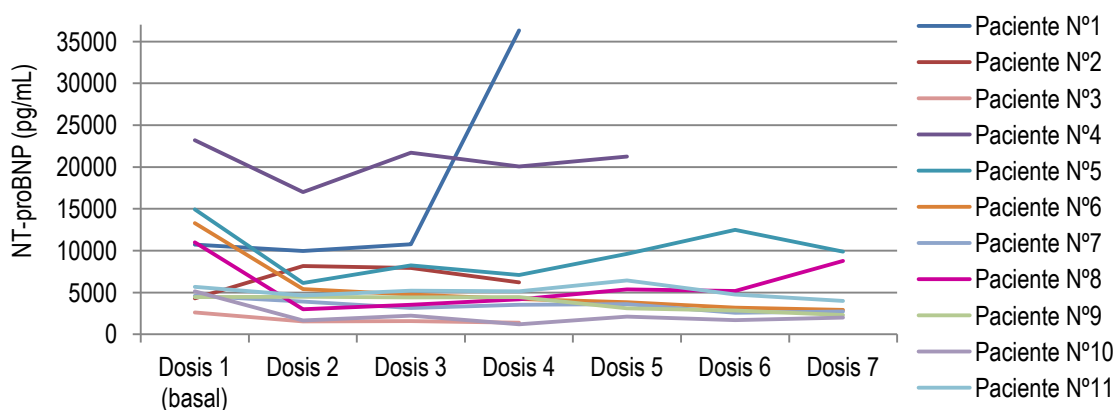
Debido a la pérdida de pacientes a partir de la octava dosis (lo cual hacía que nuestra muestra fuera aún más pequeña), se decidió analizar por un lado los valores de NT-proBNP hasta la séptima dosis y por otro lado, estudiar a los pacientes que recibieron más de 8 dosis (n: 7).

La **Figura 3** refleja la mediana de NT-proBNP desde la primera hasta la séptima dosis de LVM (considerando, el valor previo a la primera dosis como el valor basal de NT-proBNP). Se ha optado por expresar el valor de NT-proBNP en forma de mediana, en vez de media, debido a la distribución tan heterogénea que presentaban los valores. En el gráfico podemos observar como hay un claro descenso del péptido natriurético desde el comienzo del tratamiento, que se mantiene a lo largo de las primeras dosis. La mediana del NT-proBNP basal era de 5.677 pg/mL (RI de 4.527 pg/mL – 12.140 pg/mL) mientras que en la séptima dosis era de 2.920 pg/mL (RI de 2.520 – 6.367 pg/mL). Esto significa un descenso del 48,56% entre la primera y la séptima dosis.



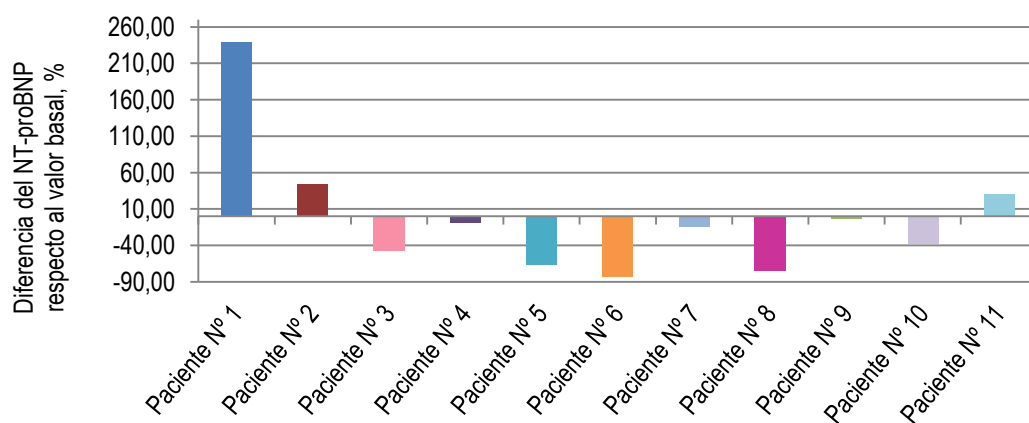
**Figura 3. Representación de las medianas de los valores de NT-proBNP (pg/mL) durante las 7 primeras dosis.** Descenso de los valores de NT-proBNP a lo largo de las primeras dosis.

Si analizamos por separado los valores del NT-proBNP de cada paciente en cada dosis (**Figura 4**), al igual que ocurre con la mediana se visualiza una disminución llamativa entre la primera y la segunda dosis en gran parte de los pacientes, con un posterior mantenimiento del descenso si lo comparamos con el valor inicial hasta la 4ª dosis. Si bien es verdad, hay dos pacientes que además de prácticamente no mejorar desde un comienzo, terminan con mediciones del péptido superiores a las basales (paciente N°1 y paciente N°2, analizados más adelante). Por otro lado, a pesar de que la reducción no es tan llamativa en aquellos pacientes que comenzaron con valores del NT-proBNP más bajos, se aprecia una tendencia al descenso, más lenta pero mantenida.



**Figura 4. Representación de los valores de NT-proBNP (pg/mL) de cada paciente durante las 7 primeras dosis del tratamiento con levosimendan.** Disminución general de del valor de NT-proBNP entre la primera y la segunda dosis con mantenimiento posterior en la mayoría de los pacientes.

El descenso general de los pacientes que recibieron terapia con LVM también es apreciable cuando se comparan los valores basales con los de la última dosis administrada del fármaco (**Figura 5**). No obstante, en 3 pacientes se observaron niveles superiores de NT-proBNP al finalizar la terapia, en comparación con el valor basal. Analizaremos las circunstancias de esos tres casos (pacientes N°11, 2 y 1).



**Figura 5. Porcentajes de la diferencia entre los valores de NT-proBNP entre la última y la primera dosis.** Disminución del NT-proBNP en 8 de los 11 pacientes.

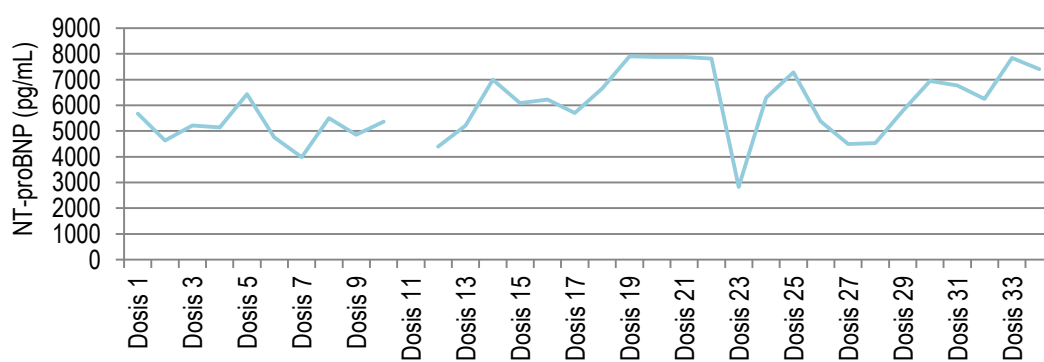
### **Pacientes que no mejoraron sus niveles de NT-proBNP comparando la primera y la última dosis:**

#### **Paciente N° 11:**

Este paciente es el que mayor número de dosis recibió (34 dosis). Cuando empezó con la terapia de LVM se trataba de un varón de 58 años con DM Tipo 2 y nefropatía diabética. Padecía una miocardiopatía dilatada no isquémica con disfunción severa del ventrículo izquierdo (VI) y FA permanente. Los 12 meses previos al tratamiento había ingresado en el hospital en múltiples ocasiones por descompensación de la IC y shock cardiogénico. En el momento de inicio de la terapia era portador de DAI-TRC.

Comenzó la terapia con LVM en marzo de 2016 con un valor inicial de NT-proBNP de 5.677 pg/mL (**Figura 6**). Tras la administración de la primera dosis descendió el valor de NT-proBNP hasta 4.600 pg/mL, que fue elevándose hasta alcanzar un valor

de 6.000 pg/mL durante las dosis posteriores y manteniendo esos niveles a lo largo tiempo. Al final de la terapia y estando cerca su trasplante cardiaco (octubre de 2018), presentó un ligero incremento hasta los 7.800 pg/mL. Sin embargo, este aumento del NT-proBNP no fue relacionado con un empeoramiento clínico, el paciente no presentó ningún ingreso por descompensación aguda mientras estuvo con la terapia y en el cuestionario realizado refirió una mejoría clínica con el fármaco muy notable.

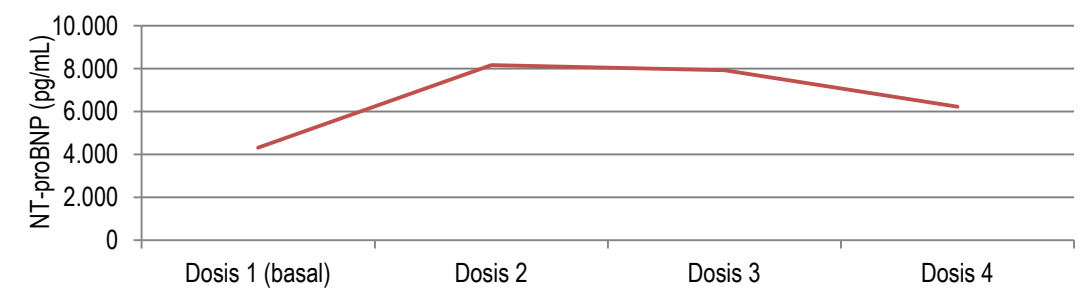


**Figura 6. Valores de NT-proBNP del paciente N°11 durante las 34 dosis recibidas.** Elevación de NT-proBNP a partir de la 4ª dosis, manteniendo niveles estables.

### Paciente N° 2:

Se trataba de un varón de 56 años al empezar la terapia que recibió únicamente 4 dosis. Era diabético, padecía SAOS y presentaba una miocardiopatía dilatada idiopática desde 2002. Este paciente manifestó un empeoramiento clínico a partir de 2011 requiriendo un implante de DAI-TRC. Ante el progreso del empeoramiento clínico se decidió iniciar la terapia con LVM en enero de 2017, al mismo tiempo que estaba siendo estudiado para trasplante cardiaco en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). Se le incluyó en lista de trasplante electivo en abril de 2017 y fue trasplantado con éxito en mayo del mismo año. Debido a complicaciones en el postoperatorio (reintervención, neumonía...) el paciente falleció en el HUMV.

Respecto a la terapia con LVM, este paciente comenzó con un NT-proBNP de 4.300 pg/mL, aumentó a 8.100 pg/mL en la siguiente dosis y bajo a 6.200 pg/mL al final del tratamiento (**Figura 7**). Se trataba de un paciente con una cardiopatía muy evolucionada y con poca respuesta al fármaco. El hecho de que se trasplantara poco después de ser incluido en lista refleja la mala evolución de su enfermedad.

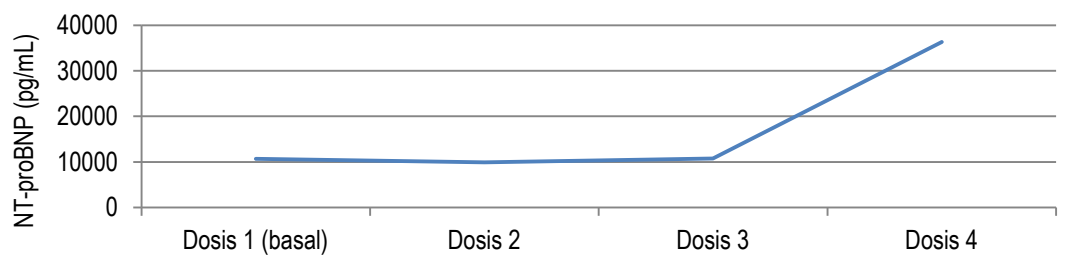


**Figura 7. Valores de NT-proBNP del paciente N°2 durante las 4 dosis recibidas.**

### **Paciente N° 1:**

Varón de 71 años al inicio de la terapia en mayo de 2016. Era un paciente muy pluripatológico (DM, ERC estadio 4 y EPOC severo) con miocardiopatía restrictiva y miocardiopatía isquémica de larga data con disfunción severa de VI. Entró en la terapia con LVM con intención paliativa.

Desde la primera determinación los valores de NT-pro-BNP (**Figura 8**) eran muy elevados (10.000 pg/mL). En agosto de 2016 y coincidiendo con un claro empeoramiento clínico debido a la agudización de su EPOC por bronquitis aguda, se apreció un repunte muy significativo con elevación de los niveles de NT-proBNP hasta los 36.000 pg/mL. Ante la escasa mejoría clínica se decidió suspender la terapia. Posteriormente, se mantuvo en tratamiento con bomba de furosemida subcutánea, presentando un deterioro progresivo y falleciendo en diciembre de 2016.



**Figura 8. Valores de NT-proBNP del paciente N°1 durante las 4 dosis recibidas. Elevación de NT-proBNP en la 4ª dosis coincidiendo con una agudización de su EPOC.**

En definitiva, no mejoraron los valores de NT-proBNP por un lado, dos varones jóvenes con cardiopatías avanzadas, que presentaron un ligero aumento de los valores durante el tratamiento y que acabaron trasplantándose, y por otro lado, un varón mayor, muy pluripatológico, en el que el fármaco no produjo ninguna mejoría clínica ni analítica.

#### **4.2.2. Pacientes que recibieron más de 8 dosis**

Hemos querido analizar de forma separada los pacientes que recibieron un mayor número de dosis, para examinar cual fue su evolución. Son seis los pacientes que recibieron más de 8 dosis de LVM (el N° 11, 10, 9, 8, 7 y 6):

##### **Paciente N° 11:**

Este paciente está descrito en el punto **4.2.1. NT-proBNP** en el apartado “**Pacientes que no mejoraron sus niveles de NT-proBNP comparando la primera y la última dosis**”.

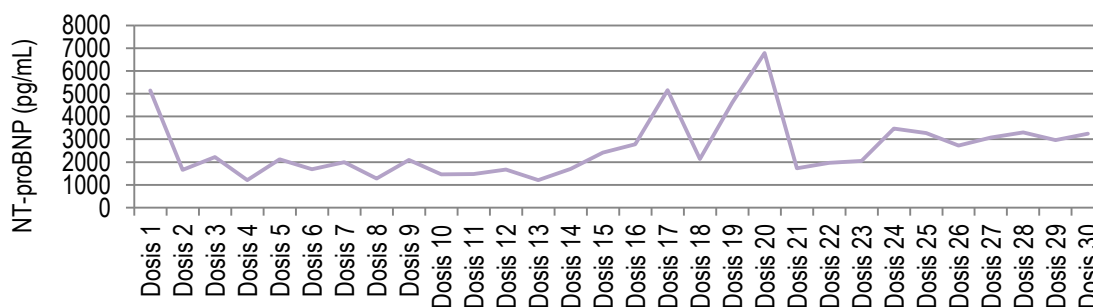
##### **Paciente N° 10:**

Se trata de un paciente que comenzó la terapia con LVM en enero de 2017 cuando tenía 76 años. Era un paciente pluripatológico con EPOC, vasculopatía periférica, FA permanente y enfermedad de Crohn. Padeecía una miocardiopatía dilatada isquémica que tras varios infartos y cateterismos, le degeneró en una disfunción severa de VI. Tuvo un empeoramiento clínico de la IC en 2016 a pesar de recibir un tratamiento médico optimizado. No siendo candidato a otras terapias avanzadas (como trasplante



cardiaco, cirugía cardiaca, etc.) y dada la situación de IC avanzada (en 2017 su cardiólogo le dio una esperanza de vida de pocos meses) se decidió iniciar la terapia con LVM de manera “paliativa”. Presentó una adecuada tolerancia al fármaco con mejoría clínica y analítica, recibiendo un total de 30 dosis hasta el momento de fin de seguimiento de este estudio (1 de Octubre de 2019), es decir, continuaba en tratamiento con LVM durante la realización del estudio.

En cuanto a los valores de NT-proBNP observados (**Figura 9**), tras una mejoría analítica inicial en la que pasó de de 5.100 pg/mL a 1.600 pg/mL, presentó dos momentos de empeoramiento analítico: uno en junio de 2018 y otro en septiembre de 2018, alcanzando en este último valores de NT-proBNP de 7.000 pg/mL. Este último episodio coincidió además, con un ligero empeoramiento de su estado congestivo que requirió un aumento de la dosis de diurético. Posteriormente se redujeron los valores a en torno a 4.000 pg/mL, manteniéndose estables a lo largo de las dosis.



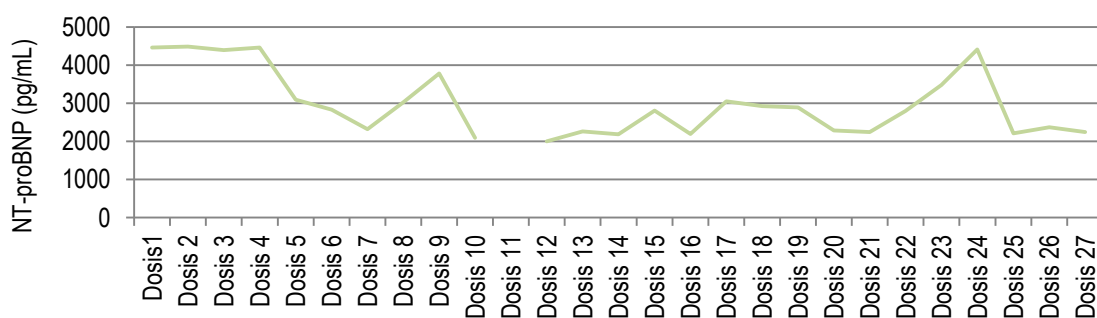
**Figura 9. Valores de NT-proBNP del paciente N°10 durante las 30 dosis recibidas.** Mantiene los valores disminuidos salvo en dos ocasiones, una de ellas (Dosis 20) relacionado con un empeoramiento de su estado congestivo.

### Paciente N° 9:

Cuando comenzó el tratamiento este paciente tenía 68 años. Al igual que el anterior, era un paciente pluripatológico con DM, ERC y FA permanente. Padece una miocardiopatía dilatada isquémica, por lo que había sido operado de un doble bypass en 2014, requiriendo varios cateterismos posteriores. Tenía una disfunción severa de VI además de ser portador de un clip mitral desde 2016 por insuficiencia mitral

severa funcional. Inició la terapia con LVM en abril de 2017 de forma “paliativa”, no siendo candidato a medidas avanzadas.

Este paciente, que inició el tratamiento con un valor de NT-proBNP de 4.457 pg/mL, presentó una clara mejoría clínica y analítica inicial, siendo una de las personas que mejor ha valorado al fármaco en el cuestionario clínico (**Figura 10**). Se mantuvo muy estable durante toda la terapia, habiendo recibido más de 27 dosis, sin presentar ingresos por descompensación durante la misma. En sus valores se apreciaron dos picos de empeoramiento analítico con aumento de NT-proBNP: uno en diciembre de 2017 y otro en junio de 2019, en el que alcanzó un valor máximo de hasta 4.400 pg/mL. Estos aumentos del NT-proBNP no se relacionaron con un empeoramiento clínico. Posteriormente se mantuvo estable con valores en torno a 2.000 pg/mL.



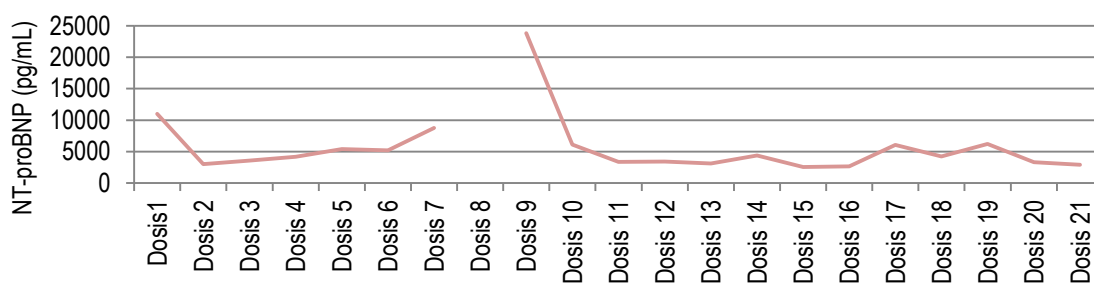
**Figura 10. Valores de NT-proBNP del paciente N°9 durante las 27 dosis recibidas.** Mantene valores del péptido disminuidos con dos repuntes sin empeoramiento clínico.

### Paciente N° 8:

Este paciente inició la terapia con 66 años en junio de 2015. Era un paciente pluripatológico con macro- y micro-angiopatía diabética, EPOC y ERC. Padecía de una miocardiopatía isquémica, operado de triple bypass en 1995, con disfunción severa de VI.

Se trataba de un paciente que comenzó el tratamiento con LVM de forma paliativa y que presentó una mejoría clínica y analítica inicial con un descenso de NT-proBNP de 11.000 pg/mL a 2.900 pg/mL tras la primera dosis (**Figura 11**). Tuvo un pico de

empeoramiento analítico en febrero de 2016 (con una elevación de hasta 24.000 pg/mL), coincidiendo con un cuadro de bronquitis aguda y aumento de la congestión. Posteriormente los valores volvieron a estabilizarse en torno a 3.000 pg/mL. Este paciente sufrió un empeoramiento clínico final, teniendo que ingresar en una residencia con cuidados paliativos y suspendiéndose la terapia tras 21 dosis administradas. Falleció finalmente en febrero de 2017. Cabe destacar que a pesar de haber ingresado en el hospital 10 veces por descompensaciones el año anterior a comenzar la terapia con LVM, durante la misma no presentó ningún ingreso.



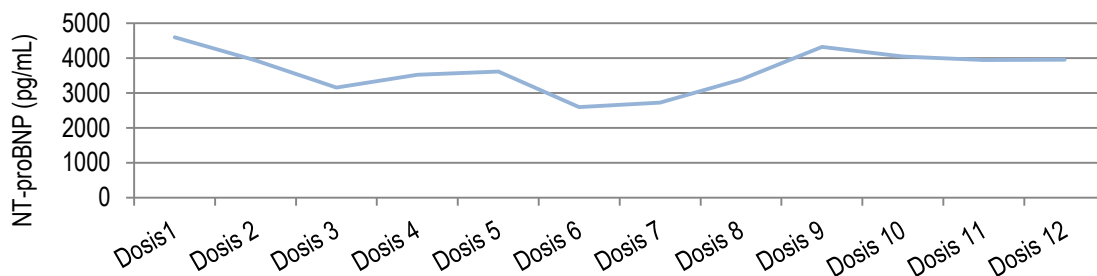
**Figura 11. Valores de NT-proBNP del paciente N°8 durante las 21 dosis recibidas.** Empeoramiento analítico en la dosis 9 coincidiendo con un cuadro de bronquitis aguda .

### Paciente N° 7:

Varón que inició el tratamiento en diciembre de 2015 con 83 años. Era un paciente pluripatológico con DM tipo 2, EPOC y SAOS y con miocardiopatía dilatada isquémica con disfunción severa de VI. Este paciente empezó la terapia con intención paliativa.

Al comienzo del tratamiento mostró una mejoría clínica y analítica con un descenso de NT-proBNP de 4.500 pg/mL a 3.900pg/mL tras la primera dosis (**Figura 12**). Posteriormente permaneció estable clínica y analíticamente; presentando un empeoramiento analítico en junio de 2016, alcanzando niveles de NT-proBNP de hasta 4.300 pg/mL. Este pico coincidió con una transgresión dietética (era un paciente mal cumplidor de la medidas higiénico-dietéticas recomendadas en la IC).

Tras la administración de 12 dosis de LVM, finalizó requiriendo terapia paliativa con furosemida subcutánea y falleciendo en octubre de 2016.

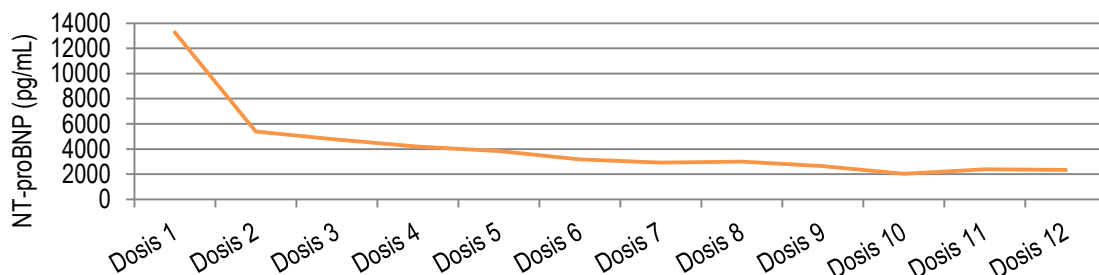


**Figura 12. Valores de NT-proBNP del paciente N°7 durante las 12 dosis recibidas.** Empeoramiento en la dosis 9 coincidiendo con transgresión dietética.

### Paciente N° 6:

Paciente que entró en el programa con 64 años, en octubre de 2015. Era un hombre previamente sano que debutó con un infarto agudo de miocardio (IAM) anterior extenso y shock cardiogénico en diciembre de 2014, lo que le provocó una disfunción muy severa de VI. Ingresó en el hospital varias veces por edema agudo de pulmón a causa de insuficiencia cardíaca severa. Ante la mala evolución clínica, inició valoración para trasplante cardíaco en el HUMV en julio de 2015, siendo incluido en lista de trasplante electivo en diciembre de 2015. Inició la terapia con LVM como “puente al trasplante”.

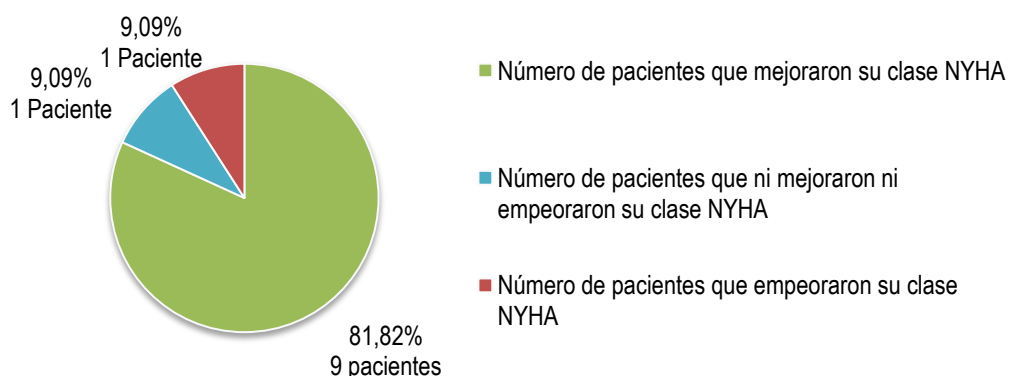
Durante el tratamiento, mostró una importante mejoría clínica y analítica inicial con una reducción del NT-proBNP de 13.300 pg/mL a 5.300 pg/mL tras la primera dosis (**Figura 13**). En las dosis posteriores, continuó descendiendo progresivamente los valores hasta alcanzar 2.300 pg/mL al final de la terapia. Mientras estuvo con la terapia no presentó ingresos por descompensación. Por otra parte, cabe destacar como notó claramente que a partir de la 10ª dosis el fármaco empezó a perder efecto, lo que llevó a suspender el tratamiento en agosto de 2016 tras recibir un total de 12 dosis y dejar de notar un efecto beneficioso. Fue finalmente trasplantado con éxito en enero de 2017.



**Figura 13. Valores de NT-proBNP del paciente N°6 durante las 12 dosis recibidas.** Descenso progresivo a lo largo de todas las dosis.

#### 4.2.3. Estado funcional (NYHA)

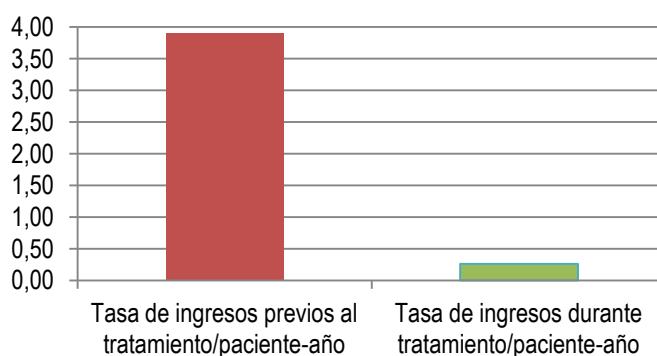
La mejoría en la clase funcional (NYHA) se ha valorado mediante la comparación de la clase inicial antes de iniciar la terapia con la referida por el paciente en la consulta tras la primera dosis del tratamiento. En lo referente a la clasificación funcional NYHA, 7 pacientes refirieron al inicio de la terapia una clase NYHA III (63,64%) y los 4 restantes una clase NYHA IV (36,356%). Tras la primera dosis (valorados en consulta), el 81,82% (9 pacientes) mejoró su clase funcional (**Figura 14**) hasta alcanzar una clasificación de NYHA II (el 54,55% -6 pacientes- habían comenzado con una clase III y el 27,27% -3 pacientes- con una clase IV). El paciente N°1 y el paciente N°2 (18,18%) no mejoraron su clase funcional: el paciente N°1 se mantuvo en una clase IV mientras que el paciente N°2 paso de una clase III a una clase IV.



**Figura 14. Comparación de la clasificación funcional de NYHA que refirieron los pacientes tras la administración de la primera dosis de levosimendan.** La mayoría (81,82%) de los pacientes mejoraron su clase funcional, pasando de una clase NYHA III o IV a una clase II.

#### 4.2.4. Comparación de los ingresos por descompensación de IC antes y después del tratamiento (mediante la Tasa de ingresos/paciente-año)

Por otro lado, hemos analizado el número de ingresos que tuvo cada uno de los pacientes por descompensación aguda de su IC durante el año previo al inicio de la terapia (43 ingresos en total, Tasa de ingresos/paciente-año: 3,91) y lo hemos comparado con el número de ingresos por descompensación de IC que tuvieron mientras estuvieron con la terapia de LVM, ajustado al tiempo de seguimiento (3 ingresos en total, Tasa de ingresos/paciente-año: 0,26) (**Figura 15**). Por lo tanto, se apreció un descenso del 93,23% en la Tasa de ingresos/paciente-año.



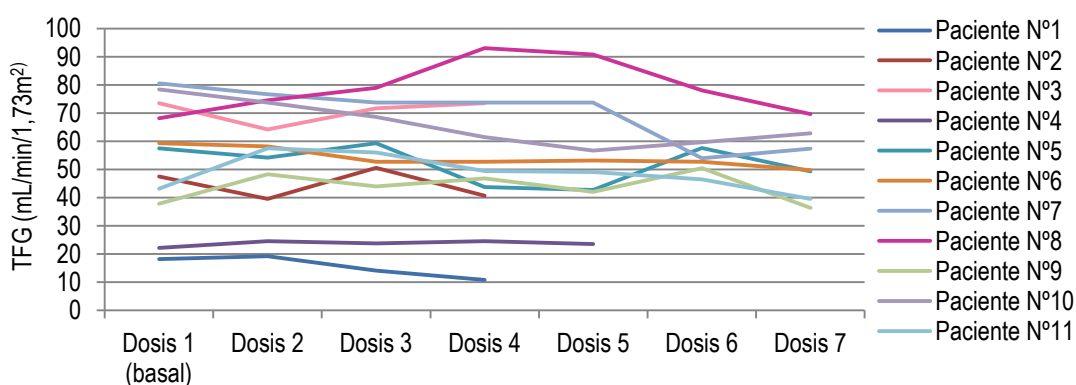
**Figura 15.** Número de ingresos reflejados como Tasa de ingresos/paciente-año durante el año previo a iniciar la terapia (rojo) y mientras estuvieron en terapia (verde). Disminución notable de los ingresos.

#### 4.2.5. Función renal

Durante las 7 primeras dosis (**Figura 16**) podemos observar una tendencia al descenso de la TFG, si bien no siempre coincide con el inicio del tratamiento.

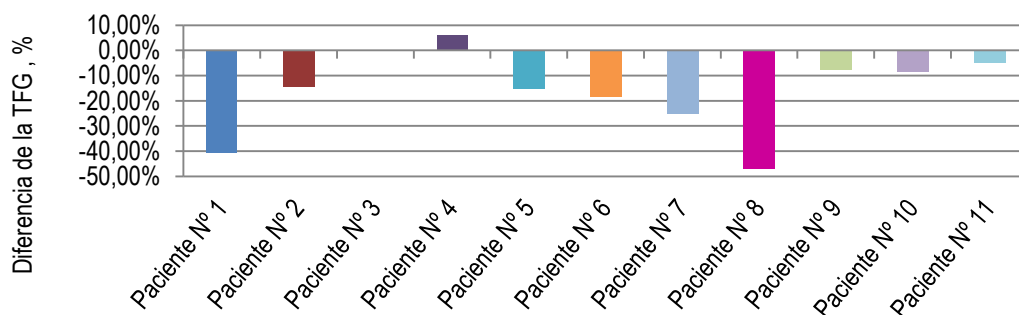
- Tres pacientes (Nº 4, 8 y 9) aumentaron la TFG desde un comienzo manteniendo valores superiores al inicial durante al menos las 7 primeras dosis.
- Tres pacientes (Nº 1, 5 y 11) mejoran entre la segunda y la cuarta dosis para, en las dosis posteriores, descender hasta niveles inferiores al inicial. Entre ellos, mencionar que el paciente Nº5 a pesar de presentar un descenso de hasta un 25% respecto al valor inicial en la quinta dosis, consigue recuperar el valor inicial de su TFG en la 7ª dosis.

- Los pacientes N°3, 6, 7 y 10 empeoraron su TFG desde un comienzo: dos de ellos (N°3 y 10) consiguieron volver a elevar su TFG hasta alcanzar el valor inicial en la última dosis analizada, mientras que en los otros dos disminuyó progresivamente sin mejorar en ningún momento.
- El paciente N° 2 presenta una amplia oscilación de la TFG entre las dosis recibidas, iniciando el tratamiento con una TFG de 47,45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> descendiendo en la segunda dosis a 39,56 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, volviendo a aumentar por encima del nivel inicial en la tercera (50,49 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) y finalizando el tratamiento con una TFG de 40,61 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.



**Figura 16. Valores de la tasa de filtración glomerular (TFG, mL/min/1,73m<sup>2</sup>) de todos los pacientes durante las siete primeras dosis.** Descenso de la TFG en 7 de los 11 pacientes. El paciente N°2 finaliza el tratamiento con la misma TFG en la cuarta dosis y los pacientes N°5 y N°8 elevan ligeramente la TFG en la última dosis registrada en el gráfico, no más de 2mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Este mismo descenso de la TFG es valorable en la **Figura 17**, que refleja la diferencia en porcentajes de los valores de la TFG entre la última dosis recibida y la primera. Podemos observar como a excepción de dos pacientes (N°3 y 4), todos los demás presentan una TFG inferior en la última dosis del tratamiento. Cabe mencionar que entre los pacientes que no empeoran, el paciente N°3 tampoco mejora, presentando la misma TFG en la primera dosis y en la última.

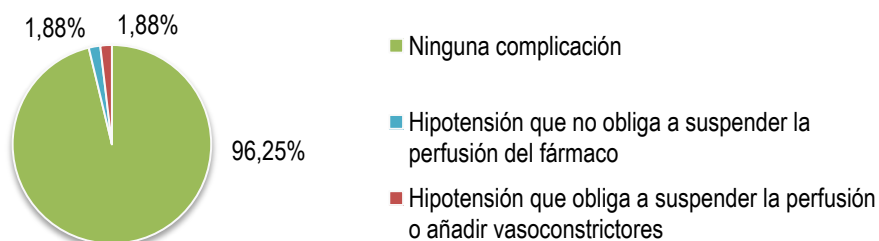


**Figura 17. Diferencia calculada en porcentaje, de la tasa de filtración glomerular (TFG) entre la última y la primera dosis de levosimendan.** 8 pacientes finalizan el tratamiento con una TFG inferior a la inicial, el paciente N°3 finaliza con la misma TFG en la cuarta dosis y el paciente N°4 mejora su TFG.

#### 4.2.6. Complicaciones

Las complicaciones se han clasificado en: hipotensión que no obliga a retirar el fármaco; hipotensión que obliga a la retirada de la perfusión o a la administración de vasoconstrictores, taquiarritmias (taquicardia ventricular, fibrilación auricular o taquicardia auricular) y otro tipo de complicaciones.

Durante las 160 dosis administradas en total a todos los pacientes se han apreciado únicamente efectos adversos en 6 dosis. Es decir, en el 96,25% de las dosis no hubo ningún tipo de complicación, en el 1,88% se objetivó una hipotensión que no obligó a la retirada del fármaco y solo en otro 1,88% se produjo una hipotensión que sí obligo a retirar el fármaco o a la administración de fármacos vasoconstrictores (**Figura 18**). Por último, no se presenciaron taquiarritmias ni otro tipo de complicaciones relacionadas con el fármaco.



**Figura 18. Porcentaje de complicaciones ocurridas durante la administración de levosimendan en todas las dosis administradas.** Durante las 160 administradas en total solo se registraron efectos adversos en 6 de ellas (3 hipotensiones que no obligan a suspender la perfusión y 3 que sí obligaron a suspenderla o a añadir fármacos vasoconstrictores).



#### 4.2.7. Cuestionario clínico

En el momento de realizar el estudio únicamente se encontraban vivas 6 personas. Se consiguió contactar con 5 de ellas para realizarles un cuestionario clínico.

Se realizaron las siguientes preguntas con intención de averiguar en qué medida había mejorado el estado de salud de los pacientes con el fármaco. Las opciones de respuesta eran: 0 si consideraba que no había mejorado nada con el fármaco, y del 1 al 5 si consideraba que había mejorado y en qué medida, siendo 5 la máxima mejoría alcanzable.

Estas fueron las preguntas realizadas y las respuestas obtenidas:

**Pregunta 1. ¿En qué medida ha notado que su disnea (sensación de falta de aire) ha mejorado con el fármaco?**

2 pacientes contestaron 5 (mejoría máxima de la disnea), 2 contestaron puntuación de 4 y uno puntuación de 3. La puntuación media fue 4,2, lo cual indica un grado importante de mejoría de la disnea. Hay que destacar que el paciente N° 10 fue el que contestó con una puntuación de 3 a todas las preguntas clínicas. Este paciente se encontraba con una depresión importante.

**Pregunta 2. ¿En qué medida ha notado que su astenia (sensación de cansancio) ha mejorado con el fármaco?**

Un paciente contestó 5, 2 contestaron con una puntuación de 4 y 2 con puntuación de 3. La puntuación media fue 3,8.

**Pregunta 3. ¿En qué medida ha notado que su capacidad para hacer cosas (pasear, hacer recados, hacer labores...) ha mejorado con el fármaco?**

3 pacientes contestaron 5, uno contestó con una puntuación de 4 y uno puntuó con un 3. La puntuación media fue 4,4, lo cual indica un grado importante de la mejoría de la capacidad funcional.

**Pregunta 4. ¿En qué medida ha notado que sus edemas (hinchazón de piernas, abdomen, cara...) ha mejorado con el fármaco?**

Curiosamente ninguno de los pacientes refería edemas en el momento del estudio, por lo que ninguno pudo contestar a esta pregunta.

**Pregunta 5. ¿En qué medida ha notado que su estado anímico ha mejorado con el fármaco?**

2 pacientes contestaron con un 5, 2 pacientes contestaron con una puntuación de 4 y uno puntuó con un 2 (el paciente N° 10 que, como ya hemos comentado, se encontraba con una depresión importante).

**Pregunta 6. ¿En qué medida ha notado que su estado de salud global ha mejorado con el fármaco?**

2 pacientes contestaron con un 5, uno contestó con una puntuación de 4, uno puntuó con un 3 y otro con un 2. En esta pregunta las respuestas fueron muy variadas, quizá porque el estado de salud global depende de muchas variables, y no sólo de la mejoría hemodinámica que levosimendan pueda proporcionar.

**Pregunta 7. ¿En qué momento ha notado mayor beneficio del fármaco?**

Los 5 pacientes entrevistados contestaron que la principal mejoría clínica la notaron la segunda semana. La primera semana la mejoría era leve, la segunda semana notaban la máxima mejoría alcanzada, y partir de ahí hasta la siguiente dosis notaban que el efecto del fármaco iba perdiendo fuerza.

**Pregunta 8. ¿Ha notado empeoramiento o algún efecto adverso con el fármaco?**

4 pacientes no percibieron ningún efecto adverso con la administración del fármaco. Un paciente (el N° 11) presentó un episodio de hipotensión sintomática que se resolvió al reducir la velocidad de infusión.

**Pregunta 9. ¿Cuál ha sido el principal conveniente de la terapia con LVM?**

Los pacientes en general no han referido inconvenientes respecto a la necesidad de tener que recibir esta terapia intravenosa en el hospital cada 4 semanas. Únicamente uno de ellos refería incomodidad por tener que desplazarse al hospital (el paciente N° 10).

**Pregunta 10. ¿En global cuál es su grado de satisfacción con el fármaco?**

La satisfacción global con el fármaco en general ha sido muy alta, con una puntuación media de 4,4. Tres pacientes contestaron 5, uno contestó con una puntuación de 4 y uno puntuó con un 3.

**4.2.7.1. Análisis de las repuestas por paciente:**

**Paciente N° 11:**

Este paciente está descrito en el punto **4.2.1. NT-proBNP** en el apartado “**Pacientes que no mejoraron sus niveles de NT-proBNP comparando la primera y la última dosis**”. Haciendo un resumen, este paciente recibió la terapia con LVM como *punte* a realizarse el trasplante cardiaco, mientras esperaba a un donante, y experimentó gran mejoría clínica desde el inicio de la terapia.

En lo que refiere al cuestionario, es el paciente que mejores puntuaciones ha dado. Ha contestado con puntuaciones de 5 o 4 a todas las preguntas, siendo su satisfacción global de 5. Presentó algún episodio de hipotensión arterial sintomática dado que se trataba de un paciente con bajo gasto cardiaco e hipotensión importante. El paciente curiosamente refirió una mejoría progresiva con dosis sucesivas del fármaco, llegando a decir que “*si por mí hubiera sido no me hubiera trasplantado del corazón y hubiera seguido toda la vida recibiendo terapia con LVM*”.

**Paciente N° 10:**

Este paciente también se ha mencionado en el apartado “**4.2.2. Evaluación de los pacientes que recibieron más de 8 dosis**”. Destacar que antes de iniciar la terapia y ante la IC avanzada su cardiólogo le dio una esperanza de vida de pocos meses en 2017 por lo que inició entonces la terapia paliativa con LVM. En el momento de realizar el estudio, seguía en tratamiento con LVM.

Era una persona con una calidad de vida muy mermada, sobre todo por agudizaciones de EPOC, claudicación intermitente y depresión. Contestó con una puntuación de 3 y 2 a todas las preguntas. Su estado de ánimo depresivo y sus limitaciones se percibieron a la hora de puntuar el cuestionario y en la forma de contestar. Sin embargo, afirmó que es este fármaco el que le permitía seguir

“sobreviviendo”. Considera los desplazamientos hasta el hospital para recibir la terapia el principal inconveniente.

#### **Paciente N° 9:**

Este paciente también se ha descrito en el apartado “**4.2.2. Evaluación de los pacientes que recibieron más de 8 dosis**”. Solo destacar que inició la terapia de forma *paliativa*.

Junto con el paciente N°11 es de las personas que mejor valoró el fármaco. Considera que *le estaba yendo muy bien* y estaba francamente contento con su efecto (refirió una mejoría máxima del estado global de salud y le dio una puntuación máxima al grado de satisfacción global). En el momento de fin de seguimiento del estudio, había recibido 27 dosis y continuaba en tratamiento en el momento de realizar el estudio. Analizamos también su función ventricular y se pudo observar como había experimentado una mejoría de la función de VI (siendo en el momento del estudio una disfunción leve), aunque esto también podría estar en relación al efecto del clip mitral y otros fármacos introducidos posteriormente al inicio de la terapia con LVM, como sacubitril/valsartan.

#### **Paciente N° 6:**

Diferentes datos de este paciente están mencionados en el punto “**4.2.2. Evaluación de los pacientes que recibieron más de 8 dosis**”. Destacamos que era un paciente de 64 años al inicio de la terapia, con una cardiopatía posterior a un IAM y que se indicó la terapia como *punte* al trasplante, realizado posterior a la finalización con la terapia.

Su satisfacción global con el fármaco fue bastante alta, contestando con una puntuación de 4 la mayoría de las preguntas. Refirió ciertamente que al inicio de la terapia presentó una mejoría clínica muy clara (permitiéndole dar paseos, que antes no podía), pero que notó de manera evidente que a partir de la 10ª dosis el fármaco empezó a perder efecto. Después de recibir un total de 12 dosis, se suspendió la terapia al dejar de percibir el efecto beneficioso.

**Paciente N° 3:**

Este paciente inició la terapia con 73 años y recibió un total de 4 dosis. Tenía una miocardiopatía dilatada no isquémica que debutó en 1999 y permaneció asintomático hasta 2016, año en el que a causa de un politraumatismo por un accidente de bicicleta en septiembre, requirió de ingreso en UCI. Tras el accidente ingresó en varias ocasiones por IC, con disfunción severa de VI e insuficiencia mitral (IM) severa funcional, tras lo cual se inició terapia con LVM en febrero de 2017.

El paciente afirmó que percibió franca mejoría con el fármaco, contestando con la máxima puntuación a todas las preguntas. En la entrevista comentó que *el fármaco le mejoró incluso su estado anímico y que hasta su mujer se lo notaba*. También afirmó que *el fármaco le había salvado la vida*. En mayo de 2017 después de 4 dosis del fármaco se le implantó un clip mitral con éxito, resolviéndose la IM y presentando un remodelado inverso del VI. Actualmente se encuentra asintomático y en buena situación física.

**5. DISCUSIÓN**

Son varios los estudios que han analizado los diferentes efectos tanto analíticos como clínicos del tratamiento con dosis intermitentes de LVM en pacientes con ICC avanzada. Sin embargo, la eficacia del tratamiento aún sigue estando en duda debido a la discrepancia entre los resultados obtenidos en los distintos estudios, que en parte podría ser debida a las diferencias metodológicas de los mismos. En el intento de demostrar su eficacia, algunos estudios han advertido una reducción de los valores de NT-proBNP. Asimismo, otros estudios, han querido demostrar la eficacia de LVM en la mejoría de la capacidad funcional, la calidad de vida, las rehospitalizaciones y la mortalidad<sup>27</sup>. En nuestro estudio hemos querido analizar lo que ocurre en la práctica clínica real tras la administración de dosis intermitentes de LVM, durante largo tiempo.

Los pacientes de nuestro estudio eran pacientes, todos varones, con ICC avanzada con FEVI reducida, muchos de ellos pluripatológicos y con una capacidad funcional muy mermada. Llama la atención los pocos pacientes que recibían previo a la terapia con LVM un tratamiento basado en IECA o ARAII. A pesar de que en estudios sobre

IC cerca del 80-90% de los pacientes reciben estos fármacos<sup>26, 28-31</sup>, en nuestro estudio no llegaban al 55%. La disminución del gasto cardiaco generada en los pacientes con una ICC avanzada propicia la aparición de hipotensión, lo que puede generar que los pacientes con una ICC muy avanzada no toleren bien estos fármacos. Este hecho nos sugiere que nuestros pacientes padecían una ICC avanzada grave cuando iniciaron la terapia con LVM. Debido a la mala evolución de su IC, aún recibiendo una terapia médica óptima y algunos incluso siendo portadores de dispositivos eléctricos, se les indicó la terapia con fines *paliativos*, exceptuando a tres pacientes que recibieron la terapia como *punte* a un trasplante cardiaco.

Decidimos analizar como objetivo principal la evolución del NT-proBNP, por un lado, por ser un marcador pronóstico relevante de la IC, es decir, por la relación entre la elevación del péptido y el aumento del riesgo de complicaciones y la mala evolución clínica y por otro lado, porque es el principal biomarcador utilizado en la práctica habitual en el seguimiento de la IC<sup>32</sup>.

Los resultados obtenidos respecto al NT-proBNP en el estudio son positivos en vista del descenso del NT-proBNP desde el comienzo de la terapia en prácticamente todos los pacientes, por lo menos hasta la 4ª dosis. Además, hay una tendencia a mantener los niveles disminuidos a lo largo de las dosis. Al ser la IC una enfermedad progresiva, teóricamente, nuestros pacientes deberían haber elevado los niveles de NT-proBNP a lo largo del tiempo (a medida que evolucionaba la enfermedad), pero no solo no lo hicieron sino que los disminuyeron, apoyando así la teoría de que la terapia con dosis intermitentes de LVM es una terapia con un efecto beneficioso en el tratamiento de la ICC avanzada. Por otro lado, estos hallazgos son compatibles con los resultados obtenidos en el estudio LION-HEART<sup>26</sup> y el estudio de Parissis JT et al.<sup>28</sup>. Ambos estudios tenían como objetivo principal evaluar el efecto de dosis intermitentes de LVM en los niveles de NT-proBNP entre un grupo de pacientes al que se le administró dosis intermitentes de LVM, comparado con placebo. Los dos estudios mostraron una disminución significativa del péptido natriurético en el grupo que recibió LVM. Por el contrario, en el grupo que recibió placebo aumentaron los niveles de NT-proBNP de manera significativa, seguramente debido a la progresión de la enfermedad a falta de un tratamiento efectivo.

A diferencia de estos estudios en los que el número de dosis administradas fueron seis y cinco, siete de nuestros pacientes recibieron más de seis dosis, un paciente llegando incluso a las 34 dosis, lo que nos permite evaluar la efectividad del fármaco durante un periodo de tiempo más largo. No tenemos constancia de otros pacientes que hayan recibido tantas dosis como terapia de mantenimiento de la IC avanzada.

El descenso del NT-proBNP también es visible en estos pacientes que han recibido múltiples dosis, a excepción de en uno, en el que tras descender durante las primeras dosis, volvió a elevarse ligeramente por encima del NT-proBNP basal, para mantenerse estable durante las dosis posteriores. Por otro lado, un paciente que recibió un total de 12 dosis y en el que sí se observó un descenso mantenido de NT-proBNP, manifestó una pérdida de efecto clínico a partir de la décima dosis, motivando el fin del tratamiento con LVM. Este hecho también fue descrito en el estudio RELEVANT-HF<sup>29</sup>, en el que advirtieron una pérdida de eficacia de las dosis intermitentes de LVM.

El descenso del NT-proBNP es coherente con los resultados obtenidos en cuanto a la mejoría de la clase funcional (habiéndose observado mejoría en la clase funcional NYHA en el 81,8% de los pacientes). En este aspecto, es importante mencionar que los dos únicos pacientes que no consiguieron mejorar su estado funcional fueron aquellos que tampoco lograron disminuir los valores del NT-proBNP. Ambos fallecieron poco después de dejar la terapia, uno tras un trasplante cardiaco complicado y el otro tras un deterioro de su IC. Esto nos sugiere que no todos los pacientes con una ICC avanzada se benefician realmente del tratamiento con LVM. Sería interesante valorar diferentes aspectos relacionados con los pacientes que padecen una ICC que puedan influir tanto en el progreso de la IC como en la efectividad del fármaco.

Otro aspecto que llama la atención es la reducción de ingresos por IC descompensada de nuestros pacientes (3,9 ingresos/paciente-año Vs 0,26 ingresos paciente-año). Si bien es cierto que se ha apreciado un notable descenso en el número de ingresos por IC descompensada mientras han estado con la terapia de LVM, hay que mencionar que estos pacientes han tenido múltiples ingresos programados para la administración del fármaco en infusión de 24h. En dichos ingresos se ha evaluado la

situación clínica de los pacientes, y se han realizado ajustes terapéuticos, que sin duda, han podido contribuir a reducir el número de descompensaciones por IC.

El descenso de las hospitalizaciones también se observó en el meta-análisis realizado por Silveti y Belletti<sup>33</sup>, aunque debido a la heterogeneidad de la metodología de los estudios y a la variabilidad de los resultados refieren la necesidad de realizar nuevos estudios para poder llegar a una conclusión.

Los pacientes en los que se decide una terapia con dosis repetidas de LVM son pacientes con una clase funcional NYHA III o IV en la que la mayor parte de las actividades diarias se ven afectadas por la enfermedad, reciben medicamentos y terapias que les pueden provocar efectos adversos y son hospitalizados frecuentemente. Todo ello, entre otras cosas, genera un nivel de dependencia cada vez mayor y una disminución de su autoestima<sup>4</sup>. En consecuencia, la calidad de vida de estos pacientes se ve severamente dañada, con lo que cualquier medida que pueda mejorar su clase funcional y su calidad de vida sería digna de estudio.

Es llamativo en nuestro estudio, como los pacientes que contestaron al cuestionario percibieron una franca mejoría clínica junto con una mejoría anímica y de su estado de salud global, otorgando una puntuación media de entorno a 4 puntos en las preguntas realizadas (siendo 0 la mínima y 5 la máxima). La satisfacción global con el fármaco también fue muy elevada (4,4 puntos de media), lo cual es un dato positivo. Otro aspecto llamativo es que todos los pacientes estuvieron de acuerdo al señalar que la máxima mejoría clínica la obtuvieron en la segunda semana tras la administración de la dosis del fármaco.

Sin embargo, debemos dar un valor relativo a los resultados de nuestro cuestionario, puesto que es un cuestionario no validado y la cantidad de respuestas obtenidas fue muy escasa. No obstante, sí podemos decir que esos resultados son congruentes con los resultados que obtuvieron otros estudios que trataban de analizar el efecto de dosis repetidas de LVM en la calidad de vida de los pacientes<sup>30, 31</sup>. Estos estudios realizaron diferentes cuestionarios (Specific Activity Questionnaire –SAQ-, Left Ventricular Dysfunction 36 –LVD36- y Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire –LHFE- en el estudio de Papadopoulou EF et al. y el SAQ en el estudio de Mavrogeni S et al.) y compararon los resultados obtenidos antes de iniciar



la terapia con los obtenidos al finalizarla. Ambos objetivaron una mejoría de la calidad de vida significativa apreciada en todos los cuestionarios realizados.

Por otro lado, se sabe que la insuficiencia cardiaca está muy relacionada con la reducción del filtrado glomerular y en consecuencia con la enfermedad renal crónica. La disminución de la perfusión renal, la congestión venosa y la activación neuroendocrina provocada por la IC así como las terapias de inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA, ARA II, ARM) empleadas en el tratamiento se han relacionado con un empeoramiento de la filtración glomerular<sup>34</sup>. Es por esto por lo que algunos estudios han investigado el efecto de LVM en la función renal, sugiriendo que la mejoría de la función cardiaca y la vasodilatación generada por LVM, podría mejorar la perfusión renal y a su vez mejorar la función renal también<sup>35, 36</sup>. Los estudios demostraron una mejoría de la TFG tras una única administración de LVM, lo que concuerda con los resultados de nuestro estudio, en el que la mayor parte de los pacientes elevan la TFG durante las primeras dosis. A pesar de ello, la mayoría de nuestros pacientes acaban disminuyendo la TFG a lo largo de la terapia presentando al finalizar el seguimiento una TFG menor que con la que empezaron. Por eso, aunque sea lógico pensar que la mejoría de la perfusión provocada por LVM puede generar una mejoría de la función renal, también hay que tener en cuenta otros factores relacionados con la progresión de la IC que pueden repercutir en la función renal, así como el tratamiento con ICEA o ARAII, ARM, la DM, la HTA, la edad avanzada, el tabaco... y otras comorbilidades asociadas. En este sentido, sería interesante investigar si a pesar de la disminución de la TFG que acompaña a nuestros pacientes, el fármaco es capaz de decelerar el desarrollo de la disfunción renal severa que desarrollan muchos de los pacientes con ICC avanzada.

Por último, es importante destacar el escaso número de reacciones adversas que ha presentado la terapia con LVM. Dado que en la gran mayoría de dosis no se objetivó ningún tipo de efecto secundario (96%), podemos considerar LVM un fármaco seguro. Además, los principales efectos adversos que ocurrieron fueron hipotensiones que no repercutieron en la administración del fármaco o que se controlaron con la disminución de la velocidad de administración o vasoconstrictores. No se observaron arritmias en ninguna de las dosis.

## 5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro trabajo cuenta con importantes limitaciones. Al tratarse de un estudio retrospectivo no se han podido recabar absolutamente todos los valores de NT-pro-BNP. Tampoco se ha podido realizar un cuestionario de calidad de vida validado para comparar antes y después del tratamiento, al ser un estudio retrospectivo y por estar varios pacientes muertos en el momento de hacer el estudio. En su lugar se ha realizado un cuestionario clínico no validado para obtener la sensación subjetiva sobre el fármaco de los pacientes que estaban vivos en el momento del estudio (lo cual tiene limitaciones metodológicas). Además los pacientes a los que se les hizo el cuestionario eran los pacientes que seguían vivos en el momento de hacer el estudio, por lo que se trata de los pacientes que mejor toleraron el fármaco, o que mejor estaban clínicamente, lo cual puede suponer un sesgo. No obstante, resulta un hallazgo muy llamativo la mejoría clínica subjetiva y la buena valoración global que hacen los pacientes sobre el fármaco, a pesar de encontrarse en estadios de IC muy avanzada, con la escasa posibilidad de mejora que ello supone.

La limitación más importante, sin duda, es el escaso número de pacientes con los que cuenta el estudio (11 pacientes), lo que limita mucho la validez estadística de los resultados. Hay que tener en cuenta que se trata de una terapia sin beneficio claramente demostrado, lo que limita el número de pacientes que van a acceder a esta terapia. Sin embargo, no hemos encontrado series de pacientes que hayan recibido un número de dosis tan elevado y durante tanto tiempo (algunos pacientes más de años), lo cual es un aspecto a destacar. Al contar con una escasa muestra de pacientes algunos datos de NT-proBNP han presentado una heterogeneidad importante, lo que ha llevado a calcular la mediana, más que la media.

Cabe destacar igualmente que los pacientes estudiados presentaban una enfermedad avanzada con una mortalidad elevada, lo que influyó en la reducción progresiva del número de pacientes.

En cuanto a la reducción de las hospitalizaciones, tal como ya se ha comentado, estos pacientes ingresaban de forma programada todos los meses para la administración del fármaco, es decir, estaban en constante seguimiento médico, lo que seguramente

supuso un manejo más estrecho de la enfermedad, que pudo traducirse en una reducción de las descompensaciones por IC, en comparación con el año previo.

En definitiva, debido al número limitado de pacientes incluidos y al tipo de estudio realizado, no podemos concluir que los resultados obtenidos sean debidos al uso de levosimendan y no al azar o a otros factores de confusión.

## **6. CONCLUSIONES**

En el presente estudio hemos observado que el tratamiento con dosis intermitentes de LVM ha reducido los valores de NT-proBNP durante las 7 primeras dosis. Se ha reportado una mejoría de la clase funcional tras la primera dosis administrada, y mejoría clínica subjetiva recogida en un cuestionario clínico. La principal mejoría ha sido referida en la segunda semana tras la administración del fármaco. Se ha observado una reducción drástica de los ingresos por descompensación de IC durante el periodo de tratamiento, en comparación con el año previo al inicio de la terapia. Por otro lado, la tasa de filtrado glomerular se ha visto progresivamente reducida a lo largo de la terapia, si bien no podemos concluir que sea debido al uso de LVM o a la progresión de la propia enfermedad. No se han apreciado efectos adversos significativos en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

En conclusión, hemos observado que la terapia de mantenimiento a largo plazo con LVM ha sido efectiva, segura y capaz de mejorar los resultados analíticos y clínicos de nuestros pacientes con IC avanzada. Tratándose éste de un estudio pequeño y observacional creemos que es necesario el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúen los efectos de las dosis repetidas de LVM a largo plazo.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

(1) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.

(2) Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Zdzienicka J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European journal of heart failure* 2013;15(7):808-817.

(3) Nieminen MS, Dickstein K, Fonseca C, Serrano JM, Parissis J, Fedele F, et al. The patient perspective: Quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations. *International Journal of Cardiology* 2015;191:256-264.

(4) Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 2016 June; 13(6): 368–378.

(5) Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1993 Oct;22(4):A6-A13.

(6) Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom, Miriam C J M, Straus, Sabine M J M, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study. *European heart journal* 2004 Sep;25(18):1614.

(7) Cubbon RM, Gale CP, Kearney LC, Schechter CB, Brooksby WP, Nolan J, et al. Changing characteristics and mode of death associated with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction: a study across therapeutic eras. *Circulation. Heart failure* 2011 Jul;4(4):396-403.

(8) Braunschweig F, Cowie MR, Auricchio A. What are the costs of heart failure? *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular*

electrophysiology of the European Society of Cardiology 2011 May;13 Suppl 2(suppl 2):ii13-ii17.

(9) Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Drazner M, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013 Oct 15,;128(16):1810-1852.

(10) Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Francis GS, et al. BNP Consensus Panel 2004: A Clinical Approach for the Diagnostic, Prognostic, Screening, Treatment Monitoring, and Therapeutic Roles of Natriuretic Peptides in Cardiovascular Diseases. *Congestive Heart Failure* 2004 Sep;10(5 Suppl 3):1-30.

(11) Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *The New England Journal of Medicine* 1998 Jul 30,;339(5):321-328.

(12) Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *European Journal of Heart Failure* 2005 Jun;7(4):537-541.

(13) Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *The New England Journal of Medicine* 2001 May 31,;344(22):1651-1658.

(14) Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative Effects of Low and High Doses of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Lisinopril, on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure. *Circulation* 1999 Dec 7,;100(23):2312-2318.

(15) Pitt B, Remme W, Zannad F. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *ACC Current Journal Review* 2003;12(4):57.

(16) Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of

randomised controlled trials. *International Journal of Cardiology* 2002;82(2):149-158.

(17) Swedberg K, Prof, Komajda M, Prof, Böhm M, Prof, Borer JS, Prof, Ford I, Prof, Dubost-Brama A, MD, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, The 2010;376(9744):875-885.

(18) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet* 2003 Sep 6;362(9386):772-776.

(19) The Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *The New England Journal of Medicine* 1997 Feb 20;336(8):525-533.

(20) Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJV, Gavazzi A, Bergh C, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* 2007;9(6-7):684-694.

(21) Mehra, Mandeep R., MD (Chair), Canter CE, MD, Hannan MM, MD, Semigran MJ, MD, Uber PA, PharmD, Baran DA, MD, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2016;35(1):1-23.

(22) Nony P, Boissel JP, Lievre M, Leizorovicz A, Haugh MC, Fareh S, et al. Evaluation of the effect of phosphodiesterase inhibitors on mortality in chronic heart failure patients. A meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology* 1994;46(3):191-196.

(23) Tacon C, Tacon C, McCaffrey J, McCaffrey J, Delaney A, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2012 Mar;38(3):359-367.

- (24) Papp Z, Édes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenperä M, Leppikangas H, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *International journal of cardiology* 2012 Aug 23,;159(2):82-87.
- (25) Yi G, Li J, Zhang J, Niu L, Zhang C. Repetitive Infusion of Levosimendan in Patients with Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2015 Mar 26,;21:895-901.
- (26) Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, García Pinilla JM, Almenar L, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *European Journal of Heart Failure* 2018 Jul;20(7):1128-1136.
- (27) Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, Böhmer A, Comin-Colet J, Dickstein K, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: Clinical evidence, practical considerations, and perspectives: An expert panel consensus. *International Journal of Cardiology* 2014;174(2):360-367.
- (28) Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, Filippatos G, Paraskevaidis I, Panou F, et al. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart* 2006 Dec;92(12):1768-1772.
- (29) Oliva F, Perna E, Marini M, Nassiacos D, Cirò A, Malfatto G, et al. Scheduled intermittent inotropes for Ambulatory Advanced Heart Failure. The RELEVANT-HF multicentre collaboration. *International Journal of Cardiology* 2018 Dec 1,;272:255-259.
- (30) Papadopoulous EF, Mavrogeni SI, Dritsas A, Cokkinos DV. Assesment of quality of life using three activity questionnaires in heart failure patients after monthly, intermittent administration of levosimendan during a six-month period. *Hellenic Journal of Cardiology* 2009 Mar 12,;50:269-274.

- (31) Mavrogeni, Sophie, MD, FESC, Giamouzis G, MD, Papadopoulou E, MD, Thomopoulou S, MD, Dritsas A, MD, Athanasopoulos G, MD, et al. A 6-Month Follow-up of Intermittent Levosimendan Administration Effect on Systolic Function, Specific Activity Questionnaire, and Arrhythmia in Advanced Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 2007;13(7):556-559.
- (32) Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos J, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Revista Clínica Española* 2016;216(6):313-322.
- (33) 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 Failure* 2017 Nov;4(4):595-604.
- (34) Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *European heart journal* 2015 Jun 14;36(23):1437-1444.
- (35) Yilmaz M, Yalta K, Yontar C, Karadas F, Erdem A, Turgut O, et al. Levosimendan Improves Renal Function in Patients with Acute Decompensated Heart Failure: Comparison with Dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007 Dec;21(6):431-435.
- (36) Zemljic G, MD, Bunc, Matjaz, MD, PhD, Yazdanbakhsh AP, MD, Vrtovec, Bojan, MD, PhD. Levosimendan Improves Renal Function in Patients With Advanced Chronic Heart Failure Awaiting Cardiac Transplantation. *Journal of Cardiac Failure* 2007;13(6):417-421.



## 8. ANEXOS

**Anexo 1. Cuestionario realizado a los pacientes vivos durante el estudio para conocer la mejoría percibida en cuanto al estado funcional y la satisfacción con el tratamiento a largo plazo de levosimendan.**

### CUESTIONARIO CLÍNICO DEL TRATAMIENTO CON LEVOSIMENDAN

**Nombre del paciente:** .....

El Las siguientes preguntas tratan de averiguar en qué medida ha mejorado su estado de salud con el fármaco Levosimendan. Conteste **0 si considera que no ha mejorado nada** y del 1 al 5 si considera que ha mejorado y en qué medida ha mejorado, **siendo 5 la mejoría máxima alcanzable**

**Pregunta 1.** ¿En qué medida ha notado que su disnea (sensación de falta de aire) ha mejorado con el fármaco?

**Pregunta 2.** ¿En qué medida ha notado que su astenia (sensación de cansancio) ha mejorado con el fármaco?

**Pregunta 3.** ¿En qué medida ha notado que su capacidad para hacer cosas (pasear, hacer recados, hacer labores...) ha mejorado con el fármaco?

**Pregunta 4.** ¿En qué medida ha notado que sus edemas (hinchazón de piernas, abdomen, cara...) han mejorado con el fármaco?

**Pregunta 5.** ¿En qué medida ha notado que su estado anímico ha mejorado con el fármaco?

**Pregunta 6.** ¿En qué medida ha notado que su estado de salud global ha mejorado con el fármaco?

**Pregunta 7.** ¿En qué momento ha notado mayor beneficio del fármaco:

1ª semana       2ª semana       3ª semana       4ª semana

**Pregunta 8.** ¿Ha notado empeoramiento o algún efecto adverso con el fármaco?  Sí  No

En caso de haber notado algún efecto adverso, ¿Cuál?

**Pregunta 9.** ¿Cuál ha sido el principal conveniente de la terapia con levosimendan?

**Pregunta 10.** En global, ¿cuál su grado de satisfacción con el fármaco?