

Comentario editorial

Levosimendán como puente al trasplante cardiaco: una alternativa real

Levosimendan as a bridge to heart transplant: a real alternative

Josebe Goirigolzarri-Artaza* y María Alejandra Restrepo-Córdoba

Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España



Historia del artículo:

On-line el 14 de octubre de 2023

La insuficiencia cardiaca (IC) es un problema de salud pública que afecta a más de 26 millones de personas en el mundo y cuya prevalencia va en aumento¹. Aunque el pronóstico de estos pacientes ha mejorado mucho en los últimos años, la morbimortalidad relacionada con la IC es muy alta y el trasplante cardiaco (TxC) sigue siendo el tratamiento de elección para un grupo seleccionado de pacientes que contraen una IC avanzada (ICAv) a pesar de un tratamiento óptimo. Si bien los resultados del TxC son cada día mejores, con una supervivencia que alcanza el 76,2% al tercer año tras el TxC, este tratamiento se enfrenta a un problema de escasez de donantes para un grupo de receptores cada vez mayor². El tiempo que un paciente pasa en la lista espera para el TxC es variable y está influido por parámetros como la superficie corporal o el grupo sanguíneo del receptor, así como por condiciones específicas de cada centro. Durante este periodo, el riesgo de hospitalizaciones por IC o *shock* cardiogénico es muy elevado³. En este contexto, hemos asistido a la expansión del uso de dispositivos de asistencia ventricular como alternativa para los pacientes con ICAv. Otra estrategia atractiva explorada por varios grupos es la administración de fármacos inotrópicos con el fin de evitar ingresos hospitalarios y mejorar la calidad de vida de los pacientes con ICAv⁴⁻⁸.

El levosimendán es un fármaco inotrópico positivo, único en su clase, que actúa a través de varios mecanismos de acción. Por un lado, se une a la troponina C para aumentar su sensibilización al calcio sin aumentar su concentración intracelular. Esto mejora la contracción y la relajación miocárdicas sin incrementar el consumo miocárdico de oxígeno, a diferencia de otros inotrópicos^{9,10}. También produce una activación de los canales de potasio sensibles al trifosfato de adenosina presentes en células musculares lisas vasculares, lo cual induce una vasodilatación sistémica, efecto potenciado por la inhibición selectiva de una isoforma de fosfodiesterasa III intracelular¹⁰. Estos efectos son compartidos con su metabolito activo OR-1896, de larga vida media, lo que permite un efecto terapéutico sostenido varios días tras una administración intravenosa puntual del fármaco.

El levosimendán presenta un perfil especialmente favorable en el campo de la ICAv, como inotrópico positivo e inodilatador de

vida media larga, cuyo efecto no se ve limitado por el uso concomitante de bloqueadores beta. Su administración intermitente se asocia con una mejoría de los síntomas y una reducción significativa de la concentración de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y parece que reduce las hospitalizaciones por IC, con un buen perfil de tolerancia y seguridad^{4-6,11}. Estos datos derivan de estudios con diferencias metodológicas significativas, especialmente en el régimen de administración y las dosis totales recibidas por los pacientes, que pueden explicar las diferencias entre ellos en los resultados obtenidos. El levosimendán se emplea ampliamente en las unidades de IC, y su seguridad y sus beneficios clínicos han sido respaldados por varios registros de práctica clínica real^{7,12}. Si bien la literatura descrita incluye un espectro amplio de pacientes con ICAv, la población específica de pacientes en lista de espera de TxC está escasamente representada y la evidencia científica en este grupo de pacientes se limita a series de casos de pequeño tamaño^{8,13,14}.

El trabajo recientemente publicado en *Revista Española de Cardiología* por de Juan Bagudá et al.¹⁵ es un registro multicéntrico español que incluyó un total de 1.015 pacientes en lista de espera de TxC y cuyo objetivo principal es describir las características clínicas de los pacientes que recibieron levosimendán. Estos resultados suponen la mayor evidencia científica publicada hasta la fecha sobre el empleo del levosimendán en pacientes con ICAv como puente al TxC. Esto es especialmente relevante y meritorio en un campo como la ICAv, en el que la necesidad clínica apremia y en algunos casos es necesario emplear medidas fuera de las estandarizadas por las guías de práctica clínica.

En total, 238 pacientes (el 23,4% de la cohorte) recibieron más de 1 dosis de levosimendán en régimen ambulatorio y, comparados con quienes no precisaron este tratamiento, presentaban un perfil de mayor riesgo. En relación con los patrones de administración, se observó una gran heterogeneidad entre centros; el más frecuente es la administración de una dosis fija del fármaco con una periodicidad flexible en función de las necesidades clínicas.

Como objetivo secundario se exploró la incidencia de eventos adversos graves; se demuestran nuevamente la seguridad y la buena tolerabilidad de esta estrategia en la ICAv, pues solo un 0,8% de los pacientes presentaron una arritmia ventricular no fatal durante la administración y el porcentaje de casos en los que se suspende el fármaco por eventos adversos es marginal (2,1%). Estos resultados están en línea con lo observado en los estudios

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josebegoiri@gmail.com (J. Goirigolzarri-Artaza).✉ [jgoiriart](mailto:jgoiriart@sjcscs.com) (J. Goirigolzarri-Artaza).<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.10.001>

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

realizados fuera del contexto de una lista de espera de TxC^{4-7,12}, así como en la experiencia de un centro descrita recientemente por Ponz de Antonio et al.⁸, que incluyó a 11 pacientes con ICAV en lista de espera para el TxC que recibieron ciclos bisemanales de levosimendán en régimen ambulatorio. En todos los pacientes, la administración del fármaco fue segura, sin evidencia de eventos arrítmicos ventriculares. Esto es de suma importancia en este grupo de pacientes especialmente vulnerables a la espera de un tratamiento definitivo como el TxC.

Los autores también evaluaron la frecuencia de ingresos hospitalarios por IC. Si bien no se observó una diferencia entre el grupo tratado con levosimendán desde el comienzo del registro y el grupo de control, el análisis de un subgrupo de pacientes que iniciaron el tratamiento durante el seguimiento, todos ellos tras un ingreso por IC (n = 102), demostró una disminución de ingresos hospitalarios respecto al periodo previo al inicio de esta estrategia (tasa mensual de ingresos, 0,21 frente a 0,7). Ponz de Antonio et al.⁸ comunicaron hallazgos similares. Esta reducción de ingresos por IC se debe interpretar con cautela, pues el seguimiento de los pacientes tratados con levosimendán es más estricto, con ajustes del tratamiento farmacológico de la IC y de los diuréticos durante las sesiones, dato que los autores consignan entre las limitaciones del estudio. Conviene mencionar que el tiempo en lista de espera de TxC electivo no fue muy largo (4,2 [intervalo intercuartílico, 1,4-9,1] meses), por lo que con tiempos en lista de espera todavía mayores (sobre todo en pacientes con características desfavorables para un TxC precoz) puede que los resultados no sean completamente extrapolables.

Un hallazgo interesante es que, en la práctica clínica real, el patrón de administración más frecuente es el de dosis fijas en función de las necesidades clínicas, similar a lo observado en el registro nacional LEVO-D, que evaluó el uso de levosimendán como tratamiento de destino⁷, a diferencia de los protocolos empleados en los ensayos clínicos⁴⁻⁶. Dado que la tasa de abandono por inutilidad clínica fue menor entre estos pacientes (el 7 frente al 40%), cabe pensar que la administración flexible y personalizada del levosimendán puede ser una mejor estrategia en esta situación.

La supervivencia de los pacientes tratados con levosimendán en este registro fue comparable a la del grupo de control y no hubo diferencias en la necesidad de TxC urgente en función de la administración de levosimendán ni, en caso de recibirlo, del régimen escogido. Por último, no se observó ningún impacto en la evolución tras el TxC de los pacientes tratados con levosimendán, pues no se observaron mayores tasas de fallo primario del injerto o necesidad de asistencia circulatoria mecánica. Estos datos refuerzan la seguridad del fármaco, que se mantiene más allá del TxC e independientemente del protocolo recibido.

En conclusión, el trabajo publicado por de Juan Bagudá et al.¹⁵ viene a llenar el vacío existente en la literatura sobre el uso intermitente de levosimendán en pacientes con ICAV como puente al TxC¹⁵. Es una estrategia que se emplea a menudo y con patrones de administración diferentes entre centros. Es un tratamiento seguro y bien tolerado, incluso por pacientes con un perfil de mayor riesgo clínico, y parece que tiene un efecto en la reducción

de las hospitalizaciones por IC. Por ello, la administración ambulatoria e intermitente de levosimendán puede ser una estrategia adecuada para mantener la estabilidad clínica mientras los pacientes esperan a un TxC electivo. Esto puede ser especialmente relevante para los pacientes que no sean buenos candidatos a otras medidas como las asistencias ventriculares.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1123–1133.
2. González-Vilchez F, Gómez-Bueno M, Almenar-Bonet L, et al. Spanish heart transplant registry. 33rd official report of the Heart Failure Association of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:923–932.
3. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, et al. Preoperative INTERMACS Profiles Determine Postoperative Outcomes in Critically Ill Patients Undergoing Emergency Heart Transplantation: Analysis of the Spanish National Heart Transplant Registry. *Circ Heart Fail*. 2013;6:763–772.
4. Altenberger J, Parisis JT, Costard-Jaeckle A, et al. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:898–906.
5. Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial: Levosimendan in advanced HF: the LION-HEART trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1128–1136.
6. García-González MJ, Aldea Perona A, Lara Padron A, et al. Efficacy and safety of intermittent repeated levosimendan infusions in advanced heart failure patients: the LAICA study. *ESC Heart Fail*. 2021;8:4820–4831.
7. Dobarro D, Donoso-Trenado V, Solé-González E, et al. Intermittent inotropic support with levosimendan in advanced heart failure as destination therapy: The LEVO-D registry. *ESC Heart Fail*. 2023;10:1193–1204.
8. Ponz de Antonio I, de Juan Bagudá JS, Rodríguez Chaverri A, García-Cosío Carmena MD, Arribas Ynsaurriaga F, Delgado Jiménez JF. Levosimendan as bridge to transplant in patients with advanced heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:422–424.
9. Masarone D, Melillo E, Gravino R, et al. Inotropes in Patients with Advanced Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2021;17:587–598.
10. Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, et al. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 Years of SIMDAX in Clinical Use. *Card Fail Rev*. 2020;6:e19.
11. Silvetti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: An updated meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;202:138–143.
12. Oliva F, Perna E, Marini M, et al. Scheduled intermittent inotropes for ambulatory advanced heart failure. The RELEVANT-HF multicentre collaboration. *Int J Cardiol*. 2018;272:255–259.
13. Yeung T, Dagan M, Lankaputhra M, et al. Levosimendan and Continuous Outpatient Support with Inotropes in Patients with Advanced Heart Failure: A Single-centre Descriptive Study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;79:583–592.
14. Gonçalves AV, Reis JP, Timóteo AT, et al. Tratamiento Ambulatorial de Levosimendana por 6 Horas como Ponte para Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120:e20220205.
15. de Juan Bagudá J, de Frutos F, López-Vilella R, et al. Repetitive ambulatory levosimendan as a bridge to heart transplantation. *Rev Esp Cardiol*. 2023. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2023.07.002>.