

Uso de Levosimendán en Insuficiencia Cardíaca Aguda e Insuficiencia Cardíaca Crónica Avanzada: revisión de evidencia.

Use of Levosimendán in Acute Heart Failure and Advanced Chronic Heart Failure: evidence review..

Andrea González Quesada¹, Alexa Badilla Casasola², Alejandra Arroyo Quirós³, Douglas Gutiérrez Castro⁴

1, 2 y 4 Médico Asistente General, Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital Monseñor Sanabria Martínez, Puntarenas, Costa Rica.

3 Médico especialista en Medicina Interna. Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital Monseñor Sanabria Martínez, Puntarenas, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Andrea González Quesada andregq26@gmail.com

RESUMEN

Recientemente ha aparecido un nuevo grupo farmacológico de inotrópicos positivos denominado sensibilizadores al calcio y cuyo principal exponente es el levosimendán, que es un inodilatador que se caracteriza por su inotropía positiva, vasodilatación y cardioprotección; mecanismo de acción único que lo diferencia de todos los demás fármacos inotrópicos. Además, cuenta con el metabolito activo, OR-1896, que le permite mantener sus efectos terapéuticos por varios días, aun después de finalizada la infusión.

Actualmente se han demostrado sus efectos potenciales para manejar la insuficiencia cardíaca aguda y la insuficiencia cardíaca crónica avanzada, aportando una nueva opción para los pacientes cuando la terapia convencional no está siendo efectiva en el control de la enfermedad.

En la actualidad, ensayos y estudios clínicos han demostrado que el Levosimendán ofrece beneficios potenciales, que mejoran de forma significativa los síntomas y disminuyen la probabilidad de hospitalizaciones e internamientos. Además, se ha declarado el único fármaco inotrópico asociado a una mejor supervivencia.

Palabras clave: Levosimendán; insuficiencia cardíaca; inodilatador; cardioprotector; OR-1896.

ABSTRACT

A new pharmacological group of positive inotropes has recently appeared called calcium sensitizers and whose main exponent is levosimendán, which is an inodilator characterized by its positive inotropy, vasodilation and cardioprotection; unique mechanism of action that differentiates it from all other inotropic drugs. In addition, it has the active metabolite, OR-1896, which allows it to maintain its therapeutic effects for several days, even after the infusion is finished.

Cómo citar:

González Quesada, A. P., Badilla Casasola, A. ., Arroyo Quirós, M. A., & Gutiérrez Castro, D. M. Uso de Levosimendán en Insuficiencia Cardíaca Aguda e Insuficiencia Cardíaca Crónica Avanzada. Revista Ciencia Y Salud, 6(6). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i6.432>

Recibido: 27/Ene/2022

Aceptado: 16/Nov/2022

Publicado: 19/Dic/2022



Its potential effects to manage acute heart failure and advanced chronic heart failure have now been demonstrated, providing a new option for patients when conventional therapy is not being effective in controlling the disease.

Currently trials and clinical studies have shown that Levosimendán offers potential benefits, significantly improving symptoms and reducing the probability of hospitalizations and admissions. In addition, it has been declared the only inotropic drug associated with better survival.

Keywords: Levosimendán; heart failure; inodilator; cardio protective; OR- 1896.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad cardiovascular (1) y se asocia con una calidad de vida comprometida, mal pronóstico y altos costos para la seguridad social (2). Como consecuencia se han estudiado y desarrollado múltiples fármacos para estabilizar y aliviar los síntomas, intentando así mejorar la calidad de vida y supervivencia de los pacientes (3).

Clasificación de los Inotrópicos (Álvarez y Feldman):

Clase I: Agentes que aumentan el AMP Cíclico

- a) Agonistas B-Adrenérgicos (catecolaminas), Isoproterenol, Noradrenalina, Adrenalina, Dopamina, Dobutamina.
- b) Inhibidores de la Fosfodiesterasa. (Milrinone, Amrinone, enoximona, piroximona)

Clase II: Agentes que afectan las Bombas y Canales de la membrana celular (Digoxina).

Clase III: Agentes que modulan el ciclo del Calcio.

- a) Liberación de Inositol trifosfato
- b) Aumento de sensibilidad al Calcio por parte de las proteínas contráctiles.
(Levosimendán)

Clase IV: Mecanismos múltiples

(Pimobendan, vesnarinone)

En los últimos años se ha brindado una consideración especial a un nuevo grupo de fármacos inotrópicos positivos, entre los cuales se destaca el Levosimendán, medicamento que cuenta con un mecanismo de acción único (4).

Esta droga fue desarrollada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda descompensada desde el año 2000(1,4) y estuvo disponible inicialmente como tratamiento de uso exclusivo en la unidad de cuidados intensivos (5).

Fue en el año 2014 cuando se empezó a utilizar en unidades de atención médicas intermedias como tratamiento intermitente o de dosis repetitivas (5).

Sin embargo, debido a la recurrencia de la descompensación aguda y las consecuentes re- hospitalizaciones de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada (ICCA), el levosimendán comenzó a usarse en reiteradas ocasiones en un mismo paciente, lo que estimuló el estudio de este fármaco en este nuevo ámbito (6).

El levosimendán es un sensibilizador de canales de calcio y realiza una función de apertura de los canales de potasio (3,4,5,7) dependiente de adenosín trifosfato (ATP), que además tiene propiedades vasodilatadoras periféricas y cuenta con una sólida evidencia de eficacia y seguridad.

En la actualidad, ensayos y estudios clínicos han demostrado que el Levosimendán ofrece beneficios potenciales, que mejoran de forma significativa los síntomas y disminuyen la probabilidad de hospitalizaciones e internamientos (3,4). Además, el levosimendán se ha declarado como el único fármaco inotrópico asociado a una mejor supervivencia (3).

En esta revisión analizamos la evidencia clínica y el uso del levosimendán en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) e ICCA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en la cual se utilizaron artículos desde el 2013 hasta el 2019. Fueron seleccionado de bases de datos como PubMed, Medline y en el registro Cochrane Central de ensayos clínicos. Se utilizaron palabras de búsqueda como “Levosimendán,” “insuficiencia cardíaca”, “síndrome coronario” y “péptidos natriuréticos”. Se seleccionó un total de 15 artículos tanto de revisión como de experimentación en idioma inglés.

Definición de Insuficiencia Cardíaca Crónica Avanzada

Criterios HFA para IC crónica avanzada

1. Síntomas graves y persistentes de insuficiencia cardíaca NYHA (New York Heart Association) clase III o IV.

2. Disfunción cardíaca severa, definida por:

-Fracción de eyección ventricular izquierda reducida $\leq 30\%$.

-Falla aislada del ventrículo derecho.

-Anomalías graves de la válvula no operables.

-Anomalías congénitas.

Valores de péptido natriurético tipo B (BNP) o de la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) persistentemente altos (o en aumento) y datos que muestren disfunción diastólica grave o anomalías estructurales del VI.

3. Episodios de congestión pulmonar o sistémica que requieren altas dosis de diuréticos intravenosos (o combinaciones de diuréticos) o episodios de bajo

gasto que requieren inotrópicos o fármacos vasoactivos o arritmias malignas que causan >1 visita no planificada u hospitalización en los últimos 12 meses.

4. Deterioro grave de la capacidad de ejercicio con incapacidad para hacer ejercicio o bajo 6MWT (<300 m) o pVO_2 ($<12-14$ ml/kg/min), que se estima que es de origen cardíaco.

Además de lo anterior, la disfunción de órganos extracardíacos resultante de insuficiencia cardíaca (p. ej., caquexia cardíaca o disfunción hepática o renal) o hipertensión pulmonar tipo 2 puede estar presente, pero no es obligatorio.

Los criterios 1 y 4 se pueden cumplir en pacientes que tienen disfunción cardíaca (como se describe en el criterio 2), pero también tienen una limitación sustancial causada por otras afecciones (por ejemplo, enfermedad pulmonar grave, cirrosis no cardíaca o, más comúnmente, enfermedad renal con etiología mixta).

Mecanismo de acción del levosimendán

Se han identificado al menos tres mecanismos de acción principales (1,3,4):

1. Inotropismo positivo
2. Vasodilatación
3. Citoprotección cardíaca

El levosimendán interactúa con la troponina C cardíaca, causando con su unión un incremento de la sensibilidad en las fibras de la troponina C al calcio libre iónico, lo que a su vez, prolonga la interacción entre la troponina C y la troponina I (3,6).

Con esto se obtiene un aumento en la contractibilidad cardíaca sin aumentar el calcio libre iónico (7,8) e implica que los cardiomiocitos utilicen menos energía (7,9), ya que la reinicialización del calcio aumenta el gasto de ATP y representa el 30% de la energía consumida por el cardiomiocito durante el ciclo de contracción-relajación (4).

-Esta característica diferencia al levosimendán de los demás agentes inotrópicos (3,4) que pueden incluso llevar el calcio a concentraciones letales en los miocitos cardíacos. Esta elevación del calcio intracelular se ha relacionado con remodelación cardíaca, arritmias y aumento del consumo de oxígeno (3).

-Además, el levosimendán ha demostrado, incluso, ser superior a la dobutamina en lo que respecta a la eficiencia miocárdica (4), índice que considera la función contráctil del ventrículo izquierdo.

-La vasodilatación se logra por medio de la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP en el músculo liso vascular (3,6,8).

-El levosimendán logra una dilatación arterial coronaria, periférica y de la circulación pulmonar, pero a su vez causa venodilatación del sistema portal y safeno, concluyendo en una reducción de la precarga y poscarga ventricular derecha (3).

-En general, el levosimendán aumenta el volumen sistólico, el flujo sanguíneo coronario y el índice cardíaco y reduce la presión de la cuña capilar pulmonar (6,7,8).

Por último, se supone que la apertura de los canales de potasio dependientes al ATP en las células cardíacas ejerce un efecto cardioprotector (3,4,8).

-La evidencia sugiere que esta apertura logra reducir la producción de radicales libres dentro de las células, lo que proporcionaría protección contra las condiciones estresantes del tejido y, disminuiría la destrucción celular y la estimulación de producción de marcadores de respuesta inflamatoria (3).

-Esta droga ha demostrado no solo reducir los niveles de factor de necrosis tumoral- α e interleucina-6, sino también los de sFas y Fasligand, factores proapoptóticos que se logran mantener disminuidos significativamente por largos períodos de tiempo (10). Es decir, el levosimendán tendría efectos antiestrés y antiinflamatorios (4).

Farmacocinética y farmacodinámica

La vida media del levosimendán es de 1.3 horas (10), sin embargo, durante el metabolismo de esta droga, un 5% del fármaco se convierte en el metabolito activo OR-1896 (3).

El OR-1896 es comparable con la droga original en lo que respecta a los efectos hemodinámicos y farmacológicos, pero a diferencia del levosimendán, la vida media de eliminación de este metabolito activo se extiende a aproximadamente 80 horas, proporcionando así sus efectos terapéuticos durante varios días, aun después de la interrupción del levosimendán (2,3,6,7,9,10); y a diferencia de la dobutamina no está asociado a taquifilaxia (6).

No se ha encontrado evidencia de que se desarrolle tolerancia o disminución del efecto del levosimendán incluso después de infusiones de 48 horas de duración (8).

Por el contrario, sus efectos hemodinámicos, sobre el gasto cardíaco y la presión de la cuña capilar pulmonar, persisten durante al menos una semana, después de una infusión de levosimendán durante 24 horas (10).

Otro dato destacable es que los efectos hemodinámicos de esta droga no se ven alterados por el uso concomitante de betabloqueadores (8,11). Ni la edad ni el género influyen en las respuestas del organismo al levosimendán (11). La farmacocinética de esta droga tampoco se altera en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal (3).

Levosimendán en el tratamiento ICA

Se han realizado múltiples estudios del levosimendán, como tratamiento de la ICA, que respaldan su beneficio, eficacia y seguridad (3).

En el ensayo REVIVE II, se evaluó la evolución de 600 pacientes descompensados, y se demostró que este fármaco logra proporcionar un alivio sostenido de los síntomas (3,5,10), disminuir la necesidad de terapia de rescate y acortar las estancias hospitalarias de individuos internados por esta patología (3,9).

Hay que considerar que con su uso hubo mayor frecuencia de hipotensión y fibrilación auricular; no se debe omitir que este estudio utilizó una dosis de bolo inicial y se sospecha fue la causante del aumento de dichos efectos adversos (3).

En el ensayo RUSLAN, con 504 pacientes, se confirmó que el levosimendán disminuye la incidencia de muertes o empeoramientos de la IC a las 24 horas. Además, hay menos mortalidad a los 14 y 180 días (3,4,9) de pacientes que desarrollaron IC sintomática, no controlada con terapia convencional, dentro de los 5 días posteriores a un infarto agudo de miocardio. También, se concluyó que a mayor dosis de levosimendán mayor riesgo de hipotensión o isquemia cardíaca (3,4).

El estudio SURVIVE (ensayo clínico con la mayor comparación directa de levosimendán frente a la dobutamina en la ICA, 1327 pacientes) evidencia que existe una supervivencia mayor en pacientes con historia de ICA descompensada, utilizando levosimendán en lugar de la dobutamina (3,4,9). Además, la mortalidad

fue significativamente más baja en los pacientes con levosimendán y terapia betabloqueante de manera concomitante (9). Un subanálisis de este estudio sugiere que el levosimendán puede aliviar la congestión hepática en pacientes con ICA descompensada, ya que esta droga mejoró la función ventricular derecha (10).

Por último, en el estudio LIDO, los pacientes que utilizaron levosimendán como parte de su tratamiento pasaron significativamente más días fuera del hospital y tuvieron mayor supervivencia que los pacientes que se trataron con dobutamina (9,11).

Según expertos, el levosimendán debe considerarse como una alternativa a los agentes adrenérgicos en todos los pacientes que son tratados de manera crónica con betabloqueadores o en pacientes con gasto urinario insuficiente a pesar del uso correcto de diuréticos (9).

Levosimendán en el tratamiento del Síndrome Coronario Agudo (SCA)

El uso del levosimendán después de un infarto agudo de miocardio secundario a isquemia coronaria puede disminuir el aturdimiento. Distintos estudios han demostrado que el uso de esta droga posterior al SCA mejora la reserva de flujo coronario y de la relajación isovolumétrica, disminuye la presión arterial pulmonar y la presión de llenado, y reduce el tamaño del infarto de miocardio después de la oclusión coronaria aguda (4). Así lo constata Sonntag, et al., en su ensayo donde concluye que, en pacientes con síndrome coronario agudo, un bolo de 24 Qg / kg de levosimendán durante 10 min después de la intervención coronaria percutánea, induce reducciones en el número de segmentos hipocinéticos en el ventrículo izquierdo y aumenta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, lo que apoya que el levosimendán contrarreste el aturdimiento postisquémico (4).

Por otra parte, en el estudio SURVIVE se constató menor mortalidad a los 31 días con el uso del levosimendán posterior a un infarto agudo de miocardio, en comparación con el tratamiento con dopamina (9).

Levosimendán en el tratamiento de shock cardiogénico (SC)

Fuhrmann, et al., en su ensayo, encontró que el levosimendán como terapia complementaria para el shock cardiogénico refractario, el cual se define como una presión arterial sistólica ≤ 90 mm Hg, un índice cardíaco de $\leq 2,0$ litros/min/m² y evidencia de insuficiencia de órganos diana a pesar de tratamiento optimizado, mantenía efectos hemodinámicos similares a la enoximona; sin embargo, la supervivencia a los 30 días fue significativamente superior con el uso del levosimendán (69% vs. 37%; $p = 0.023$) y este grupo requirió menos uso de dobutamina y/o noradrenalina para mantener la perfusión tisular. Además, la muerte por insuficiencia orgánica múltiple se produjo solo en el grupo de enoximona (4).

Por otra parte, en pacientes con infarto agudo al miocardio y shock cardiogénico refractario, el tratamiento suplementario con levosimendán resultó ser más efectivo que el uso de norepinefrina, dobutamina e incluso la colocación de bomba de balón intraaórtico, ya que el levosimendán obtuvo mayor reducción de la resistencia vascular sistémica y mayor mejoría de la hemodinamia, así como del índice cardíaco y el índice de potencia cardíaca; sin existir diferencias en la presión arterial media (4).

Levosimendán en el tratamiento de la ICCA

Diferentes metaanálisis han demostrado una mejor supervivencia en los pacientes con ICCA, con el uso de levosimendán (3,5), en contraste a la experiencia con la dobutamina que ha evidenciado una mayor mortalidad de estos pacientes (1,5), a pesar de su mejoría en el estado funcional de la NYHA (5).

Otro dato que respalda el uso del levosimendán, en lugar de la dobutamina, es que ha demostrado no tener interacción hemodinámica adversa con los beta bloqueadores. Argumento realmente importante en una era en la que el uso de beta bloqueadores para IC es prácticamente absoluto (5,9). Por esta razón las guías de la

Sociedad Europea de Cardiología del 2016 indican que el levosimendán debería ser el fármaco de elección cuando se indique la inotropía en un paciente con IC tratada con betabloqueantes (8).

Por su parte, el ensayo LION-HEART y otros tres ensayos clínicos aleatorios demostraron una disminución significativa del NT-proBNP, desde el inicio de la administración de dosis intermitentes de levosimendán, en pacientes ambulatorios con IC avanzada.

-Además, se logró reducir profundamente la tasa de hospitalización y reingresos por IC y fue realmente menos probable la pérdida de calidad de vida a lo largo del tiempo (2,3,5,8). De forma adversa, existió mayor incidencia de hipotensión en estos pacientes con el uso de esta droga (3,8) sin llegar a ser estadísticamente significativo, es decir, la seguridad y la tolerabilidad del levosimendán no se vio afectada (8).

-Este estudio también reveló que el uso de levosimendán está asociado a una mayor probabilidad de mejorar, al menos, una clase funcional de la NYHA después de 6 meses de terapia (5,8), con una menor proporción de muertes al utilizar este medicamento (8).

El estudio LAICA respalda el uso del levosimendán, ya que encontró una disminución de ingresos hospitalarios por ICC descompensada aguda y una reducción de la tasa de mortalidad (3,7).

En contraposición, el estudio LevoRep, que utilizó levosimendán por un período de tratamiento de 6 semanas (además de su terapia convencional), en 120 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca avanzada (fracción de eyección menor o igual 35%, NYHA III-IV); obtuvo como resultado final que el uso de esta droga no mejoraba significativamente la capacidad funcional o la calidad de vida de estos pacientes (3), a pesar de una tendencia positiva a favor de levosimendán. Este estudio mostró una mayor supervivencia libre de eventos a largo plazo y una disminución importante de NT- proBNP en los pacientes que utilizaron este medicamento (10).

Un metaanálisis actualizado confirmó que el uso de levosimendán en estos pacientes está asociado a una disminución significativa de su mortalidad (1).

Además, un reciente ensayo, realizado en Suecia en el año 2018, muestra que el levosimendán mejora el gasto cardíaco en la ICCA y estable, secundario a un aumento en el volumen sistólico, sin alterar la frecuencia cardíaca. También, corroboró que este medicamento se asocia con una disminución significativa del NT-proBNP, sin alteración importante de la tasa de filtración glomerular (2).

Por último, se está en espera de los resultados (febrero 2020) del ensayo leoDOR, que se encuentra analizando los efectos del levosimendán durante el período vulnerable posterior al alta de una admisión hospitalaria por descompensación aguda de conocidos con ICCA. Este estudio promete confirmar la seguridad y eficacia del levosimendán como tratamiento ambulatorio en dosis intermitentes.

Levosimendán en IC con fracción de eyección conservada

El levosimendán mejora la hemodinámica y la tolerancia al ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar e IC con fracción de eyección conservada.

El ensayo HELP evaluó los efectos del levosimendán intravenoso sobre la hemodinámica y la distancia recorrida en 6 minutos (6MWD) en pacientes con hipertensión pulmonar e IC con FE conservada.

El levosimendán redujo la PCWP medida en todas las etapas del ejercicio (-3,9 3 2,0 mm Hg; $p = 0,047$). Además, dio como resultado una mejora de 29,3 m (IC del 95 %: 2,5 a 56,1; $p = 0,033$) en la 6MWD en comparación con el placebo.

El estudio concluyó que seis semanas de infusión de levosimendán una vez por semana no afectaron la PCWP del ejercicio, pero sí redujeron la PCWP incorporando datos del reposo y el ejercicio, junto con un aumento de la 6MWD.

Levosimendán y función renal

Diversos estudios han demostrado que el levosimendán posee efectos positivos sobre el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular, el consumo de oxígeno renal y la oxigenación (3,4,5,6,7,9).

Es aceptable pensar que se podría tomar en cuenta el levosimendán para el tratamiento a corto plazo del síndrome cardiorenal en la ICA descompensada (3).

Recomendaciones de uso

Insuficiencia cardíaca aguda y shock cardiogénico:

Se debe considerar el uso de levosimendán en la ICA y/o el SC, de acuerdo con las manifestaciones clínicas. En general (4):

- A. Presión arterial sistólica (PAS) > 110 mmHg (congestión pulmonar): el levosimendán podría brindar beneficios solo cuando se usa un bloqueador β , y el gasto urinario es insuficiente después de los diuréticos.
- B. PAS entre 85 y 110 mmHg (edema pulmonar agudo): es una gran opción el uso de levosimendán.
- C. PAS < 85 (hipotensión o SC): el levosimendán debe ser fármaco de elección; generalmente combinado con noradrenalina.
- D. El levosimendán puede, tanto reemplazar a otros medicamentos inotrópicos, como utilizarse en combinación con otros inotrópicos y vasopresores (4).

Es importante preferir el levosimendán a los inotrópicos adrenérgicos como terapia de primera línea para todos los pacientes con ICA que toman β bloqueadores de forma crónica y/o cuando el gasto urinario es insuficiente después de los diuréticos (4).

Insuficiencia cardíaca crónica avanzada:

Se justifica el uso de levosimendán como terapia intermitente, debido al alivio sintomático, preservación de capacidad funcional y mantenimiento de calidad de vida, que alcanza esta droga en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, cuando estos objetivos no se cumplen con la terapia convencional y/o no está disponible, no es adecuada o se está en espera de la intervención quirúrgica (5). Es decir, es una solución viable en pacientes con enfermedad cardíaca en los que se han agotado todas las demás opciones terapéuticas o se está en espera de ellas (1,6,10).

Los posibles candidatos para este tratamiento coinciden con los siguientes parámetros (5,6):

- A. Fracción de eyección ventricular izquierda <35%
- B. NYHA IV o IIIb
- C. NYHA IIIa con descompensación frecuente
- D. Presión arterial sistólica media >90 mmHg

No se debe administrar este medicamento si los pacientes presentan hipotensión severa o taquicardia, insuficiencia renal o hepática grave u hipocalcemia; historia de torsades de pointes también se ha considerado como una contraindicación (5).

En general, el objetivo de este tratamiento es, en primera instancia, la preservación de la función cardíaca cuando es utilizado como puente a la intervención definitiva, y segundo, la estabilización y bienestar del paciente como atención al final de la vida, conocido como tratamiento paliativo (6,10).

Por motivos de seguridad, tanto en ICA como en ICCA, es importante asegurarse que la PAS permanezca estable después de las 2 a 3 horas iniciado el tratamiento (3,4), por lo que se debe mantener una monitorización hemodinámica continua, que incluya electrocardiograma, presión arterial, saturación arterial de oxígeno, frecuencia cardíaca, gasto urinario y niveles de potasio y sodio, además de evaluar la función del órgano terminal: hígado, riñón, estado mental (3,4,6,10).

Otra consideración para tomar en cuenta es la posición del paciente, se recomienda que este se mantenga en la cama en posición vertical (“asiento del piloto”) (5).

Por último, antes de iniciar la infusión de levosimendán se debe corregir tanto la hipovolemia como la hipocalcemia (9).

Dosificación

Insuficiencia cardíaca aguda y/o shock cardiogénico

El levosimendán es administrado por infusión y se recomienda utilizar dosis de 0.05-0.2 Qg / kg / min por 24 horas (9).

Frecuentemente la infusión se inicia a 0.1 Qg / kg

/ min y se titula a 0.2 Qg / kg / min si la presión arterial permanece estable después de 2-3 h (9).

Una de las opciones mayormente utilizada es administrar 12.5 mg de levosimendán por 24 horas. Este es un enfoque con menor exactitud, pero potencialmente útil en ocasiones específicas (5).

No se recomienda utilizar bolos iniciales de levosimendán (4), solo deben administrarse si se requieren efectos inmediatos y la PAS es mayor a 100 mmHg (3,6) y la presión arterial diastólica mayor a 60 mmHg (3), teniendo en cuenta que este se relaciona con mayor hipotensión y riesgo de arritmias (4,6,9,10).

En el caso de shock cardiogénico, se requieren accesos venoso y arterial central, además se recomienda el uso de un catéter de arteria pulmonar para monitorizar las presiones de llenado y la producción (4).

Insuficiencia cardíaca crónica avanzada

Se recomiendan dosis de 0.05 - 0.2 Qg / kg / min durante 6 a 24 horas, cada 2 a 4 semanas (5,6,10).

La primera infusión debería iniciarse con 0.1 Qg

/ kg / min y evaluar su evolución durante las primeras 2 horas; si el medicamento es bien tolerado podría duplicarse la dosis; si, por el contrario, este no se tolera de manera adecuada se reduce a la dosis mínima y se reevalúa, si esta tampoco se tolera, se debe suspender el tratamiento (5,6).

No debe utilizarse bolo inicial (5,10)

La Sociedad Europea de Cardiología lo recomienda como clase I para el choque cardiogénico y clase II a nivel de evidencia C en pacientes con hipotensión, hipoperfusión o choque para revertir la hipoperfusión por β -bloqueadores, recomendando vigilar con un electrocardiograma por la posibilidad de isquemia o arritmias (11).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica demostraron una reducción en la mortalidad con levosimendán; este impacto es mayor en los pacientes con terapia concomitante con b-bloqueadores. La reducción en la mortalidad fue más evidente en pacientes que recibieron bolo asociado a infusión de levosimendán, en comparación con los pacientes que solo recibieron infusión (12)..

Efectos secundarios

El levosimendán es seguro y bien tolerado en pacientes con IC (3,5,8,13). El principal efecto adverso relacionado con esta droga es la hipotensión (3,4,13), mayormente significativa con el uso del bolo (8).

Otros efectos adversos que podrían presentarse, pero son significativamente menos comunes, son la cefalea y los mareos, secundarios a las propiedades vasodilatadoras de esta droga (3,9). Estos signos y síntomas son indicadores de una reducción de la dosis (5).

En algunos estudios se relacionó el levosimendán con estreñimiento, diarrea, hipocalcemia, náuseas, vómitos, infección del tracto urinario, angina, dolor en el pecho y/o isquemia miocárdica, pero ninguno de estos fue estadísticamente significativo (9).

Por último, se ha especulado un aumento en la incidencia de fibrilación atrial comparado con la dobutamina (3), lo cual no se ha evidenciado en los diferentes estudios y ensayos realizados (4,5). Incluso Landoni, et al., y Koster y col., en dos metaanálisis independientes donde consideraron 45 y 48 estudios respectivamente, no informaron aumento de ningún efecto adverso con el uso de levosimendán, a excepción de la hipotensión (4).

En algunos pacientes puede existir un aumento importante de la diuresis como resultado del tratamiento con levosimendán. Por lo tanto, se debe considerar la eliminación o reducción del diurético regular el día del tratamiento, y valorar la administración de líquido en casos necesarios (14).

En caso de sobredosis se esperarían consecuencias hemodinámicas pronunciadas, principalmente hipotensión y aumento de la frecuencia cardíaca o arritmias (15).

CONCLUSIÓN

La insuficiencia cardíaca crónica avanzada y las descompensaciones agudas ejercen un gran impacto tanto en los recursos y costos de atención médica como en términos de calidad de vida para los pacientes. Estos, a pesar de recibir todos los medicamentos científicamente avalados, en muchos de los casos no logran estabilizar su enfermedad y experimentan un deterioro clínico, la necesidad de volver a hospitalizarse y una mayor disminución en la trayectoria de su insuficiencia cardíaca.

Actualmente, el levosimendán ha demostrado ser una gran opción para el manejo de estos pacientes, tanto por sus características farmacológicas, facilidad de administración y larga vida media; por su evidencia en el beneficio clínico, mejorando significativamente los síntomas, reduciendo el número de internamientos, contando con un perfil de gran tolerancia y seguridad y siendo el único fármaco inotrópico asociado a una mejor supervivencia.

Declaración Conflicto de Interés:

Declaro que ninguno de los autores tenemos ninguna situación de conflicto de interés real, potencial o evidente, en relación con la ejecución del artículo.

Declaración de Financiamiento:

No existen fuentes de financiación públicas o privadas en la realización del presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silvetti S Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendán treatment in advanced heart failure: An updated meta- analysis. *Int J Cardiol.* 2016; 202:138-143.
2. Najjar E Ståhlberg M Hage C et al. Haemodynamic effects of levosimendán in advanced but stable chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018; 5,3:302-308.
3. Pashkovetsky E Aggarwal C Aronow W. Use of levosimendán in acute and advanced heart failure: short review on available real- world data. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15:765-772.
4. Nieminen MS Burke M Cohen-Solal A. The role of levosimendán in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: A review and expert consensus opinion. *Int J Cardiol.* 2016; 218:150-157.
5. Delgado JF Oliva F Reinecke A. The inodilator levosimendán in repetitive doses in the treatment of advanced heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2017; 19(Suppl C):C8- C14.
6. Nieminen MS Fonseca C Brito D Wikström
G. The potential of the inodilator levosimendán in maintaining quality of life in advanced heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2017; 19(Suppl C):C15-C21.
7. Pözl G Allipour Birgani S Comín-Colet J et al. Repetitive levosimendán infusions for patients with advanced chronic heart failure in the vulnerable post-discharge period. *ESC Heart Fail.* 2019; 6,1:174-181.
8. Comín-Colet J Manito N Segovia-Cubero J et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendán in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur Heart J.* 2018; 20:1128-1136.
9. Harjola VP Giannakoulas G, von Lewinski D et al. Use of levosimendán in acute heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2018; 20(Suppl I):I2-I10.
10. Nieminen MS Altenberger J Bel-gal T et al. Repetitive use of levosimendán for treatment of chronic advanced heart failure: Clinical evidence, practical considerations, and perspectives: An expert panel consensus. *Int J of Cardiol.* 2014; 174:360-367.
11. 73 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008;29:2388-442.

12. 69. Huang X, Lei S, Zhu MF, Jiang RL, Huang LQ, Xia GL et al. Levosimendán versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Zhejiang Univ-Sci B*. 2013; 14: 400-415
13. Nieminen MS Fruhwald S Heunks LM et al. Levosimendán: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel*. 2013; 5,4:227-245.
14. Burkhoff, D., Borlaug, B. A., Shah, S. J., Zolty, R., Tedford, R. J., Thenappan, T., Zamanian, R. T., Mazurek, J. A., Rich, J. D., Simon, M. A., Chung, E. S., Raza, F., Majure, D. T., Lewis, G. D., Preston, I. R., & Rich, S. (2021). Levosimendán improves hemodynamics and exercise tolerance in PH-HFpEF: Results of the randomized placebo-controlled HELP trial. *JACC. Heart Failure*, 9(5), 360-370.
15. Metra, M., Dinatolo, E., & Dasseni, N. (2019). The new Heart Failure Association definition of advanced heart failure. *Cardiac Failure Review*, 5(1), 5-8.