



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO INOTRÓPICO
INTERMITENTE CON LEVOSIMENDÁN COMO
TERAPIA DE DESTINO EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA**

Presentada por David Dobarro Pérez
para optar al grado de Doctor por la Universidad
de Valladolid

Dirigida por:

Dr. José Alberto San Román Calvar
Dr. Javier López Díaz

Índice	2
Abreviaturas	4
Resumen	8
1. Introducción	12
1.1. Definición de insuficiencia cardíaca avanzada	12
1.2. Fracaso del tratamiento médico y de dispositivos	14
1.3. Prevalencia y pronóstico de la insuficiencia cardíaca avanzada	16
1.4. Opciones terapéuticas en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada	18
1.4.1. Trasplante cardíaco	18
1.4.2. Dispositivos de asistencia ventricular izquierda	20
1.5. Tratamiento paliativo en la insuficiencia cardíaca avanzada.	24
1.6. Tratamiento inotrópico ambulatorio en insuficiencia cardíaca avanzada	26
1.7. Justificación de la homogeneidad del trabajo	28
2. Hipótesis	30
3. Objetivos generales	31
4. Métodos	32
4.1. Marco del estudio	32
4.2. Creación de la base de datos y tratamiento de las variables.	34
4.3. Población a estudio	34
4.4. Recogida de datos y seguimiento	35
4.5. Patrones de uso de levosimendán	36
4.6. Objetivos específicos	37
4.7. Análisis estadístico	38
4.8. Aspectos metodológicos específicos del trabajo 2	39
4.9. Aspectos metodológicos específicos del trabajo 3	40

5. Resultados	43
5.1. Artículo 1 (Anexo 2)	43
5.2. Artículo 2 (Anexo 3)	59
5.3. Artículo 3 (Anexo 4)	69
6. Discusión	78
6.1. Impacto del tratamiento con levosimendán	79
6.2. Estrategia de uso de levosimendán y dosificación.	80
6.3 Puntuación LEVO-D.	82
6.4. Rendimiento del MAGGIC y BCN-Bio-HF en la población de ICA	83
6.5. Levosimendán frente a asistencias como terapia de destino en pacientes no candidatos a trasplante cardíaco	86
6.6. Levosimendán frente a asistencias. Resultados a corto y largo plazo	88
6.7. Levosimendán frente a asistencias. Implicaciones clínicas	90
7. Limitaciones	92
8. Conclusiones	94
9. Bibliografía	95
10. Anexos	105
ANEXO I: Variables incluidas en la base de datos prospectiva	105
ANEXO II: Artículo I	113
ANEXO III: Artículo II	113
ANEXO IV: Artículo III	113
Agradecimientos a los directores	114

Abreviaturas

ARAI: Antagonistas de los receptores de angiotensina.

ARNI: Inhibidores del receptor de angiotensina neprilisina.

CrCl: Aclaramiento de creatinina.

DAI: Desfibrilador Automático Implantable.

DAVI: Dispositivo de asistencia ventricular izquierda.

DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FA: Fibrilación o Flutter auricular o.

FEVD: Fracción de eyección del ventrículo derecho.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

IC: Insuficiencia cardíaca.

ICA: Insuficiencia cardíaca avanzada.

IC-FEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IM: Regurgitación mitral.

IMC: Índice de Masa Corporal.

IT: Regurgitación tricúspidea.

MRA: Antagonista de los receptores de mineralocorticoides.

NT-ProBNP: Fracción N-Terminal del pro-péptido natriurético cerebral.

NYHA: Asociación del Corazón de Nueva York.

PAPs: Presión sistólica de la arteria pulmonar.

PSM: Propensity Score Matching o análisis de propensión.

TAPSE: Excursión sistólica del plano anular tricúspideo.

TC: Trasplante cardíaco

TEER: Reparación transcatéter de borde a borde.

TRC: Terapia de Resincronización Cardíaca.

TV: Taquicardia ventricular.

Dedicado a Mónica, mi mujer, Martín y Adrián Dobarro,

mis hijos, a mis padres y a mis abuelos David y Sira.

Qui resistit, vincit.

Aulo Persio Flaco (Volterra, Etruria, 34 d. C. – Roma, 62 d. C.)

Resumen

Esta tesis expone los resultados de tres publicaciones sobre el tratamiento con levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) avanzada no candidatos a otras terapias con valor pronóstico, como son el trasplante cardíaco (TC) y los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) de larga duración. El principal interés de esta tesis es mostrar el perfil clínico, cómo se trata en la práctica clínica real y los resultados del tratamiento con programas de inotrópicos ambulatorios a esta población de pacientes, algo poco estudiado. Se trata además de un grupo creciente en los próximos años dada la expectativa de aumento de prevalencia de la IC, cuya situación clínica presenta un gran impacto para los mismos por la pérdida de calidad y cantidad de vida, pero también para los sistemas sanitarios por la elevada morbilidad y necesidad de ingreso hospitalario que presentan.

El primer trabajo, titulado “Soporte inotrópico intermitente con levosimendán en insuficiencia cardíaca avanzada (ICA) como terapia de destino: el registro LEVO-D” es el resultado de un registro multicéntrico de levosimendán como tratamiento definitivo (lo denominaremos terapia de destino por analogía a los dispositivos de asistencia ventricular izquierda -DAVI-) en pacientes con ICA. Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ICA, no candidatos a TC o DAVI. En el registro participaron 23 hospitales terciarios de España y se incluyeron 403 pacientes que recibieron al menos una dosis de levosimendán ambulatorio entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de septiembre de 2020. Para ser incluidos, los pacientes necesitaban recibir la terapia médica óptima, presentar criterios de ICA y no haber recibido a posteriori ninguna intervención que supusiese beneficio pronóstico. Se trata del registro de levosimendán

paliativo con mayor número de pacientes incluidos a la fecha de su publicación, y mostró los patrones de uso de este fármaco en esta indicación, su dosificación, el perfil de paciente y los resultados obtenidos con el mismo. En este registro se muestra que esta población presenta una elevada mortalidad al año (26,8%) sugiriéndose que el levosimendán puede lograr reducir la tasa de hospitalización o visitas no planeadas por IC de más del 80% el año anterior al 56% el año posterior, lo cual es muy significativo dado que en este 56% de los no respondedores, también se incluyeron los que fallecieron -26,8% al año-. De hecho, tras el tratamiento con levosimendán se redujeron el número total de hospitalizaciones por IC (en un 33%) y las visitas no planificadas por IC (en un 50%). Esto se logró sin aumentar el número de terapias con desfibrilador automático implantable (DAI) y con una baja tasa de efectos secundarios. No se observó que ninguna de las estrategias usadas para la administración del fármaco en los diferentes hospitales fuese superior a otra en el análisis multivariado. Además, los resultados del registro permitieron crear un índice predictor de respuesta a las infusiones del fármaco, definida esta como la supervivencia al año libre de eventos de IC, lo que se tradujo en la puntuación LEVO-D. La principal utilidad de esta puntuación, en nuestra opinión, es que puede permitir detectar a aquellos pacientes con escasa probabilidad de respuesta a levosimendán, pudiendo por tanto ayudar a decidir acerca de la futilidad en el uso de levosimendán en pacientes con ICA.

El segundo trabajo es un subanálisis del registro multicéntrico de levosimendán LEVO-D previamente mencionado. Este segundo estudio tuvo como objetivo evaluar el rendimiento de la predicción de mortalidad de 2 índices pronósticos en pacientes con ICA en soporte inotrópico intermitente: el Meta-Analysis Global Group in Chronic HF (MAGGIC-HF) score y el Barcelona Bio-HF Risk Calculator (BCN-Bio-HF). El interés radica en que los índices pronósticos

recomendados en las guías de práctica clínica no han sido validados específicamente en poblaciones de ICA, y es desconocido hasta la fecha su valor predictivo en este escenario. La discriminación de la mortalidad por todas las causas se comparó por área bajo la curva (AUC) y el estadístico C de Harrell a 1 año. Mientras que la tasa de mortalidad a 1 año en el registro fue del 26,8%, la mortalidad prevista por BCN-Bio-HF y MAGGIC-HF fue del 17,0% y del 22,1%, respectivamente. El AUC de BCN-Bio-HF fue de 0,66 (estadístico C de Harrell 0,64) y el AUC de MAGGIC-HF fue de 0,62 (estadístico C de Harrell 0,61). Se concluye, por tanto, que las dos puntuaciones de riesgo evaluadas tienen una discriminación y calibración subóptimas con una subestimación del riesgo en pacientes con ICA que reciben levosimendán como tratamiento de destino.

El tercer trabajo compara el uso de dos estrategias terapéuticas para la ICA en pacientes no candidatos a TC: levosimendán intermitente frente a DAVI como terapia de destino, un escenario que no se ha vuelto a explorar en los últimos años tras los cambios en el perfil del paciente con ICA y los DAVI de tercera generación. Para ello, se usaron dos cohortes multicéntricas de España: el registro LEVO-D y el registro REGALAD de asistencias ventriculares y, dado las evidentes diferencias en las características basales de ambos pacientes, se realizó una comparación usando un análisis de propensión. Se estudiaron 715 pacientes procedentes de los 2 registros, 403 del LEVO-D y 312 del REGALAD. La mediana de supervivencia no ajustada fue menor para los pacientes con LEVO-D. El beneficio para el tratamiento con DAVI se observó después del primer año de tratamiento. La ventaja de supervivencia para la cohorte de DAVI también persistió en la cohorte emparejada con el análisis de propensión. Los pacientes con DAVI mostraron una supervivencia significativamente mayor en comparación con la cohorte LEVO-D, pero, al igual que en el

análisis basal, el beneficio de la supervivencia se demostró después de un año de seguimiento. En este trabajo se puede concluir que en pacientes no candidatos a TC, el tratamiento con DAVI ofrece resultados a largo plazo significativamente mejores en comparación con el levosimendán intermitente. Por otro lado, en pacientes que son pobres candidatos a DAVI o que presentan elevada comorbilidad, el soporte inotrópico intermitente con levosimendán podría ser una alternativa razonable, dado que los resultados a 1 año son similares.

1. Introducción

1.1. Definición de insuficiencia cardíaca avanzada

La IC es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad, especialmente en el mundo occidental, y es responsable de un elevado gasto sanitario relacionado con la atención médica¹, lo que representa una gran carga tanto para el paciente como para la sociedad. Presenta un curso clínico progresivo caracterizado por el empeoramiento de la función cardíaca y las condiciones clínicas, lo que conduce finalmente a una fase final denominada IC estadio D, terminal o avanzada². En esta etapa, el cuadro clínico se caracteriza por síntomas graves, episodios frecuentes de descompensación, mala calidad de vida y pobre supervivencia³. En esta fase la terapia médica y de dispositivos, que en estadios más precoces es útil para el control de síntomas y la modificación del pronóstico, ya no es efectiva y, en el caso de los fármacos de bloqueo neurohormonal, suelen ser ya mal tolerados siendo necesario su suspensión progresiva.

La Asociación de Insuficiencia Cardíaca (HFA) de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) acuñó por primera vez el término ICA para definir esta condición en 2007. Esta definición se actualizó en 2018² para incluir aspectos clínicos adicionales, como el tratamiento ambulatorio de episodios de descompensación y el papel de las comorbilidades, así como para actualizar su tratamiento, focalizado específicamente en los nuevos dispositivos de soporte mecánico circulatorio (SMC). Los criterios de ICA de la HFA fueron desarrollados con el objetivo de identificar a todos los pacientes con IC crónica avanzada, independientemente del tipo de tratamiento al que pudieran ser candidatos. La clasificación de la HFA intentó cubrir todo el espectro de la ICA, permitiendo incluir a pacientes que pueden no tener una indicación para TC o SMC, y también aquellos con fracción de eyección preservada y con

comorbilidades significativas, como disfunción renal y/o hepática severa. De hecho, estos pacientes no candidatos a TC o SMC son, como veremos más adelante en este documento, tan comúnmente vistos en la práctica clínica que son más frecuentes que aquellos que sí son candidatos a las terapias avanzadas de la IC, y el informe de posicionamiento de la HFA de 2018 permite identificarlos prestándoles la debida atención.

En esta actualización del posicionamiento de la HFA, se decidió a su vez eliminar la clasificación de la IC de la New York Heart Association (NYHA) en 4 fases, por considerarla poco apropiada para pacientes con ICA. Se incluyó en su lugar en el posicionamiento la clasificación del Registro Interinstitucional para Soporte Circulatorio Asistido Mecánicamente (INTERMACS)⁴. Esta clasificación divide a los pacientes en siete perfiles clínicos para describir mejor la gravedad de su situación, orientado a ayudar a la indicación de los diferentes tipos de SMC y a conocer los resultados esperables con los mismos.

Los criterios de ICA de 2018² se basan en 4 aspectos: síntomas severos, disfunción cardíaca grave, pobre capacidad de ejercicio y evidencia de progresión de la enfermedad. Estos 4 aspectos deben estar presentes a pesar de la terapia médica y de dispositivos óptima, incluyendo la cuádruple terapia fundacional (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II -IECA- o sacubitrilo-valsartán, betabloqueantes, antagonistas del receptor mineralcorticoide -ARM- e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 -iSGLT2-) adaptada a las condiciones de tolerancia del paciente.

Al igual que la definición de IC en las guías de la ESC⁵, la definición de la ICA adopta el criterio de tener tanto signos y síntomas de IC como evidencia objetiva de disfunción cardíaca para definir la ICA. Los signos y síntomas necesarios para la clasificación de ICA son los de IC grave en clase III o IV de la NYHA. La definición de la evidencia de disfunción cardíaca es amplia

e incluye tanto a aquellos pacientes con disfunción sistólica como diastólica. Los pacientes con ICA deben tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 30% o bien datos de disfunción diastólica, utilizando para ello la definición de las guías ESC de 2016⁶ para la definición de IC con fracción de eyección preservada. Además, la definición también incluye a aquellos pacientes con IC derecha crónica aislada, como en el contexto de una miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, valvulopatías graves no operables y cardiopatías congénitas como posibles causas de disfunción cardíaca severa. Se establece la necesidad de mostrar una limitación severa de la capacidad de ejercicio, demostrada por una distancia caminada en la prueba de los 6 minutos menor a 300 metros o un consumo de oxígeno pico bajo en una prueba de esfuerzo cardiopulmonar. También se requiere la presencia de un mal curso clínico, evidenciado por la existencia de episodios de descompensación de IC o arritmias ventriculares en los últimos 6 o 12 meses precisando reajuste del tratamiento y diuréticos endovenosos (y/o fármacos inotrópicos), tanto si son tratados en el entorno ambulatorio (por ejemplo, en hospitales de día específicos para pacientes con IC), en visitas a urgencias o requiriendo una hospitalización. Finalmente, las comorbilidades, incluidas la presencia de enfermedad pulmonar y la disfunción hepática y renal, se incluyen como posibles factores asociados responsables de un pobre curso clínico y mal pronóstico para los pacientes con ICA. También se considera que, en algunos casos, estas comorbilidades pueden dominar el curso clínico de la IC en sí misma.

1.2. Fracaso del tratamiento médico y de dispositivos

El fracaso de las terapias médicas fundacionales y las opciones intervencionistas y quirúrgicas es esencial para el diagnóstico de ICA⁷. El primer paso en la evaluación es confirmar que se ha optimizado el tratamiento convencional de la IC del paciente a la

tolerancia del paciente y que se han abordado los factores reversibles⁸ (p. ej., isquemia, alcohol, mala adherencia al tratamiento). En caso de estar indicado, debe valorarse la terapia de resincronización cardíaca (TRC) y las posibles intervenciones sobre las arritmias que pueda tener el paciente³. Los tratamientos quirúrgicos o intervencionistas, como la reparación mitral borde a borde, la revascularización coronaria o las cirugías de reconstrucción ventricular, deben considerarse si están indicadas y son factibles. En la mayoría de los casos, estas discusiones requerirán un equipo multidisciplinar experimentado para abordar las posibles opciones, el impacto de las intervenciones propuestas en posibles operaciones futuras y/o los riesgos y beneficios de diferir terapias avanzadas como el TC las DAVI⁹.

Un indicador a menudo subestimado de ICA es la falta de respuesta o la intolerancia a las terapias para la IC. La necesidad de dosis elevadas de diuréticos¹⁰ y la retirada o reducción de dosis de los fármacos constituyentes de la cuádruple terapia de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) se relacionan con una pobre supervivencia¹¹. La falta de mejoría después de la TRC es otro marcador adverso¹². Los eventos de hospitalización por IC a pesar del tratamiento optimizado también se relacionan con una significativa reducción de la supervivencia¹³. Desde el punto de vista del paciente, el fracaso de las terapias tradicionales para la IC se caracteriza por síntomas persistentes de moderados a graves.

El estado clínico de pacientes sospechosos de encontrarse en una fase de ICA se debe evaluar objetivamente con el uso de estudios hemodinámicos y funcionales. El cateterismo cardíaco derecho es útil para detectar datos pronósticos adversos, como un índice cardíaco bajo o datos de hipertensión pulmonar, además de permitir evaluar la necesidad de soporte inotrópico como puente hacia el TC, DAVI o como última terapia¹⁴. Se ha demostrado que la

capacidad funcional evaluada mediante pruebas de esfuerzo, en especial la ergoespirometría, predice la mortalidad a corto plazo y la necesidad de terapias avanzadas¹⁵.

Existen más datos, algunos de ellos sutiles, que nos pueden indicar que un paciente está progresando a una fase de ICA con fracaso de las terapias convencionales. Los biomarcadores y los datos de laboratorio clínico también pueden sugerir progresión de la IC a pesar de un tratamiento óptimo. La elevación del péptido natriurético tipo B (BNP)¹⁶ y los marcadores de daño miocárdico (fundamentalmente troponina¹⁷) al ingreso o en el seguimiento y/o la falta de disminución del BNP con el tratamiento de la IC sugiere un mayor riesgo de mortalidad. La hiponatremia¹⁸ persistente se asocia con una duplicación de la probabilidad de muerte a los 6 meses. La elevación del nitrógeno ureico¹⁹ en sangre también predice el aumento de riesgo de muerte intrahospitalaria y al año tras el alta. Si bien existen varios modelos matemáticos creados con el objetivo de predecir el riesgo de muerte en pacientes con IC (como el Seattle Heart Failure Model²⁰, el MAGGIC²¹, el BCN Bio-HF²², entre otros), han sido escasamente evaluados en pacientes con ICA, por lo cual su capacidad de predicción es incierta y con carácter general no deben usarse para la toma de decisiones acerca de la indicación o no de terapias avanzadas de IC en pacientes individuales.

1.3. Prevalencia y pronóstico de insuficiencia cardíaca avanzada

El síndrome de IC se ha comparado con un iceberg²³, donde la parte superior visible, y porcentualmente menor, representa los casos diagnosticados de IC: la mayoría gestionados en atención primaria y los casos más graves manejados por cardiólogos o especialistas en medicina interna en función de las características del paciente y del sistema sanitario. La parte más grande e invisible del iceberg "debajo del nivel del agua", representa los casos de IC sin diagnosticar y aquellos con disfunción ventricular izquierda asintomática, considerados

propensos a desarrollar IC. La IC afecta principalmente a ancianos, y su incidencia y prevalencia aumentan drásticamente con la edad en aquellos mayores de 60 años²⁴. La estimación de prevalencia más mencionada en la literatura para la población adulta en general es del 2%, y del 5–9% en aquellos de 65 años y más²⁵.

Si hablamos de ICA, los datos acerca de su prevalencia en la población son muy escasos. Dentro del Rochester Epidemiology Project²⁶ se realizó un estudio de corte en una muestra aleatoria de residentes mayores de 45 años en el condado de Olmsted en Minnesota (Estados Unidos), que mostró una prevalencia de IC sintomática del 12% de la población; el 0.2% tenían ICA, un 1.4% en caso de contabilizar solo a aquellos residentes mayores de 75 años. Extrapolando estos datos a nuestro país y teniendo en cuenta una población mayor de 45 años de 23.800.000 en 2022, cerca de 48.000 personas se encontrarían en situación de ICA. Asimismo, el registro norteamericano ADHERE LM reportó una prevalencia de alrededor del 5% de ICA en pacientes ingresados por IC descompensada en todo el espectro de fracción de eyección²⁷, y se ha publicado una tasa de progresión de IC sintomática a ICA de alrededor del 5% anual en pacientes con IC-FEr²⁸.

Si el pronóstico de la IC globalmente es pobre, éste es devastador cuando hablamos de ICA. La mortalidad anual, asociada a una muy pobre calidad de vida, varía entre el 75% de los pacientes aleatorizados a tratamiento médico en el ensayo REMATCH²⁹ y el 89% en el ensayo INTREPID³⁰, con datos de principios de la década de 2000, hasta el 20-30% de registros más contemporáneos como el registro LEVO-D³¹ o el RELEVANT-HF³², dependiendo en gran medida de si se trata de una situación ambulatoria o no y de la necesidad de soporte con inotrópicos. Un metaanálisis reciente del tratamiento inotrópico ambulatorio sugirió una tasa de mortalidad a 1 mes del 4,2%³³, aunque los estudios incluidos fueron muy heterogéneos y

algunos de ellos separados por más de 20 años. Con estos datos podemos concluir que la ICA es una situación relativamente prevalente en la población general y con un pronóstico devastador, especialmente si tenemos en cuenta el pequeño porcentaje, como veremos seguidamente, de pacientes que reciben tratamientos capaces de modificar de forma significativa el curso de la enfermedad.

1.4. Opciones terapéuticas de la insuficiencia cardíaca avanzada

El diagnóstico de ICA, sea en situación de IC ambulatoria o bien en un paciente hospitalizado, implica la toma de decisiones acerca de sus opciones de tratamiento futuro que, básicamente, se reducen a 3: TC, DAVI o tratamiento sintomático con intención paliativa, siendo las 2 primeras opciones las únicas que ofrecen beneficio pronóstico². Obviamente, si la situación del paciente debuta de forma abrupta o bien existe un empeoramiento severo agudo, es posible que se necesiten terapias a corto plazo (como fármacos inotrópicos en unidades de cuidados intensivos, terapia de reemplazo renal o SMC de corta duración), hasta que las terapias pronósticas estén disponibles o sean viables.

1.4.1. Trasplante cardíaco. El TC es el tratamiento de referencia para los pacientes con ICA. Si bien no existe evidencia en forma de ensayos clínicos aleatorizados, no hay duda de que el TC mejora de forma significativa la calidad de vida, el estado funcional y la supervivencia en comparación con la terapia convencional. El registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) muestra una mediana de supervivencia superior a los 12 años de los receptores de trasplantes cardíacos adultos³⁴, un resultado excelente si se compara con la mediana de supervivencia de los pacientes con IC en estadio D que hemos mencionado en el apartado anterior y que es, por lo general, de menos de 2 años. El TC cuenta con el hándicap de la escasez de órganos, lo que hace que se tenga que priorizar a los

pacientes cuyas características los hagan mejores candidatos para el mismo, aunque también a aquellos que se encuentran en situaciones de gravedad que precisan SMC siempre y cuando se hayan recuperado las funciones orgánicas. Los cambios demográficos y de seguridad vial en las últimas décadas, con una caída de donantes cardíacos global y especialmente menores de 45 años, han generado la necesidad de desarrollar nuevos protocolos de asignación de órganos a potenciales candidatos a TC, que son cambiantes y están influidos por el desarrollo tecnológico asociados al SMC de corta y larga duración. Sólo en España en los últimos 10 años la Organización Nacional de Trasplantes ha generado 2 revisiones del protocolo de asignación de órganos a potenciales candidatos a TC³⁵, situación similar a la realizada en otros países como Estados Unidos o Italia. Si bien el TC es el tratamiento ideal para pacientes con ICA, su impacto numérico en los mismos es escaso; en un país como España con una tasa de TC media entre los países occidentales, en los últimos años el número de TC se ha estancado entre los 300-350 pacientes al año³⁶, que se debe contraponer con la estimación previa de prácticamente 50.000 pacientes en situación de ICA al año existentes en nuestro país, situación que puede extrapolarse a cualquier otro país del mundo desarrollado.

La selección cuidadosa de los pacientes sigue siendo el factor clave para lograr buenos resultados después del TC. El número limitado de donantes cardíacos, las cuestiones éticas derivadas de la expectativa de éxito del trasplante y el potencial número de años ganados hace al TC una opción terapéutica para una minoría de pacientes. Existen comorbilidades consideradas contraindicaciones "absolutas" para el TC, que no obstante deben evaluarse en función del perfil clínico del paciente, los beneficios potenciales del TC y la disponibilidad tanto de corazones como de otras opciones de tratamiento³⁷. La edad mayor de 70 años es una de las principales razones que contraindican el TC en pacientes con ICA, lo cual es de

especial relevancia dado que ésta es 7 veces más frecuente en mayores de 75 años que entre 45-75 años. Existen otras contraindicaciones como la hipertensión pulmonar grave, otras enfermedades multisistémicas con mala supervivencia a largo plazo, la disfunción renal grave, la diabetes mellitus con daño severo del órgano diana, las infecciones activas, los antecedentes de neoplasia, toxicomanía activa o los trastornos neurológicos o psiquiátricos graves.

1.4.2. Dispositivos de asistencia ventricular izquierda de larga duración (DAVI). Este tipo de dispositivos mecánicos son una alternativa válida en pacientes no elegibles para TC o en aquellos que se deterioran en espera de TC⁵. Al igual que el TC³⁸, se trata de una terapia a la cual solo una minoría de pacientes con ICA es finalmente candidato, debido a que el implantación de DAVI está lastrada por sus altos costes, eventos adversos y por la necesidad de que el receptor de estos dispositivos tenga ciertas características para maximizar el éxito de los mismos, lo que limita su uso y requiere criterios clínicos restrictivos. Cabe destacar que la vía de decisión que conduce al TC o una DAVI nunca es sencilla y es única para cada paciente. La candidatura a estas terapias puede cambiar incluso con el tiempo, de una manera diferente de un paciente a otro.

En Estados Unidos se implantan alrededor de 2500 DAVI al año, más del 75% de ellas como terapia de destino en pacientes no candidatos a TC³⁴, un número inferior al total de trasplantes cardíacos realizados³⁹ y de nuevo fuera de proporción con respecto al total de pacientes con ICA. En España, con una tasa de DAVI por millón de habitantes sensiblemente inferior a la estadounidense, los últimos datos publicados muestran un número de implantes anual de DAVI inferior 100⁴⁰, menos de un tercio del total de trasplantes realizados³⁶.

Sin embargo, la terapia con DAVI ha evolucionado rápidamente en los últimos años y la última generación de dispositivos (de flujo continuo, centrífugos y de levitación magnética completa) ha mejorado su durabilidad, se han reducido las complicaciones quirúrgicas y de hemocompatibilidad⁴¹, y se ha mejorado de forma sustancial la supervivencia de los pacientes⁴². El dispositivo más reciente en obtener la aprobación de la agencia para la administración de alimentos y medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para las indicaciones de terapia puente al trasplante y de destino es la DAVI HeartMate 3 (Abbott, Chicago, Illinois). En el ensayo MOMENTUM⁴³, se demostró que HeartMate 3 no era inferior a HeartMate 2 en supervivencia y reducción de las hospitalizaciones, con un riesgo significativamente menor de reemplazo del dispositivo debido a la trombosis de la bomba. La incidencia de los eventos hemorrágicos y de las complicaciones tromboembólicas con la HeartMate 3 fue significativamente inferior a la HeartMate 2 y a las registradas en los estudios previos con dispositivos más antiguos. De hecho, las tasas actuales de supervivencia a 2 años en pacientes que reciben una HeartMate 3 son comparables a las posteriores al TC, con tasas de supervivencia del 80% a 1 año y de más del 70% a los 2 años⁴⁴.

Los principales retos clínicos en relación con el implante de DAVI siguen siendo la selección tanto del candidato idóneo como del momento para el implante⁴⁵. En relación a esto último, los perfiles de INTERMACs⁴ se crearon para clasificar a los posibles candidatos a SMC en cuanto a la gravedad de la enfermedad, lo cual facilita la orientación al clínico para el momento de la indicación de implante de la DAVI. Los pacientes en situación de INTERMACs 1-3 deben ser considerados para el implante de un SMC en un periodo corto de tiempo (horas, días o semanas para los pacientes con INTERMACs 3)⁴⁶. Sin embargo, la situación no está tan clara para los pacientes ambulatorios con ICA. El ensayo ROADMAP analizó el papel del

implante de DAVI en una población de pacientes con ICA en situación ambulatoria (INTERMACS 4-7)⁴⁷. En este estudio, los pacientes que se sometieron directamente a un implante de DAVI mejoraron su capacidad funcional y su calidad de vida, aunque con un aumento concomitante de eventos de hemocompatibilidad, especialmente durante el primer año después del implante. Se trata de un estudio pragmático donde era el paciente el que decidía si someterse al implante de una DAVI o continuar el tratamiento médico, permitiéndose el cruce en el seguimiento, lo cual ocurrió en un porcentaje muy elevado de pacientes que decidieron inicialmente el tratamiento médico. En el estudio ROADMAP el retraso por deterioro clínico en el implante de una DAVI en esta cohorte no aumentó la mortalidad, si bien ha de tenerse en cuenta que el grupo de implante directo de DAVI presentaba una situación clínica basal peor y además se estudió un dispositivo con una tasa mayor de eventos adversos mayor a la HeartMate 3 que se usa actualmente. Existe, por tanto, una falta de evidencia que permita seleccionar el momento quirúrgico exacto para ofrecer una indicación de DAVI en pacientes con ICA ambulatorios.

Los perfiles de INTERMACS son insuficientes para cuantificar el riesgo y el pronóstico del paciente, por lo que se deben tener en cuenta otros factores, como la afectación hepática y renal, la edad, el sexo, la fragilidad y la necesidad de procedimientos concomitantes. Los ensayos en curso Early-VAD (NCT02387112) y Swedish evaluation of LVAD (SweVAD)⁴⁸ (NCT02592499) aportarán respuestas a esta cuestión clínica. Como parte de esta tesis se encuentra un análisis de propensión de los registros españoles de levosimendán paliativo y del registro de asistencias ventriculares, que a su vez intenta dar algo de luz a este dilema clínico con evidencia retrospectiva.

La selección de candidatos donde es más probable que una DAVI sea exitosa, mejorando la supervivencia y la calidad de vida del paciente con ICA, precisa de una evaluación multiparamétrica⁴⁹. Este hecho convierte, de nuevo y al igual que el TC, a las DAVI en una terapia útil para una minoría de pacientes con ICA dado que se requieren estrictos criterios clínicos, aunque a diferencia del TC, no hay límite de edad claramente establecido la terapia. A pesar de ello, el porcentaje de pacientes mayores de 75 años en los grandes registros internacionales es $< 5\%$ ⁵⁰, aunque el mayor número de pacientes con ICA es mayor de 75 años. Si bien se ha demostrado que los pacientes mayores pueden mejorar la calidad de vida, la realidad es que se trata de pacientes altamente seleccionados y con muy escasas comorbilidades que presentan una mejor situación hemodinámica (mejor función ventricular derecha con menos hipertensión pulmonar o disfunción hepática y menor necesidad de soporte mecánico) comparado con los pacientes más jóvenes.

De hecho, la existencia de elevada comorbilidad puede hacer a un paciente más joven mal candidato para una DAVI. La disfunción renal significativa (entendida como una tasa de filtrado glomerular $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ o diálisis, especialmente asociada a proteinuria severa y datos anatómicos de nefropatía crónica con mala diferenciación cortico-medular y atrofia renal), especialmente cuando es progresiva y sin respuesta a la mejoría esperable tras optimización con tratamiento de la congestión e inotrópico, puede ser una contraindicación para una DAVI⁵¹. Asimismo la disfunción hepática, especialmente cuando coexiste cirrosis hepática o con un índice MELD-XI elevado⁵², las diátesis hemorrágicas o la presencia de condiciones médicas que supongan un aumento del riesgo de sangrado, la disfunción neurológica significativa, la fragilidad considerada no reversible, las infecciones activas, las toxicomanías, la enfermedad vascular periférica severa o la presencia de neoplasias con un

pronóstico de vida inferior a 2 años pueden ser una contraindicaciones para la terapia con DAVI⁵³.

Sumado a lo anterior, y al ser dispositivos donde el soporte ventricular es solo izquierdo, se precisa que el corazón nativo presente ciertos criterios que permitan un adecuado funcionamiento del dispositivo. Un ventrículo izquierdo restrictivo o de pequeño tamaño (< 55 mm)⁵⁴ se relaciona con mayor mortalidad por aumento del riesgo de fenómenos de succión y fracaso del ventrículo derecho, y, por tanto, estas dos características suelen contraindicar la DAVI. De hecho, el fallo de ventrículo derecho es una de las principales causas de morbilidad después del implante de DAVI. Se desarrolla hasta en el 25% de los casos⁵⁵, y se relaciona con mayor mortalidad intrahospitalaria⁵⁶ y a largo plazo y peor calidad de vida⁵⁷, especialmente cuando persiste a partir de los 6 meses del implante⁵⁵. Una adecuada valoración preoperatoria del ventrículo derecho en la que se comprueba una función del mismo que permita predecir que éste será suficiente para soportar el aumento del gasto cardíaco y los cambios fisiológicos secundarios al implante de la DAVI es otra de las piedras angulares para la selección de candidatos a DAVI y una de las principales razones para descartar DAVI en un paciente con ICA⁵⁸. Para ello se usa una combinación de parámetros clínicos, de imagen cardíaca, hemodinámicos e índices pronósticos como el EUROMACS RHF⁵⁹ o el HeartMate risk score⁵⁴.

1.5. Tratamiento paliativo en la insuficiencia cardíaca avanzada. Manejo de los síntomas.

La franca desproporción entre el número de pacientes con ICA y las posibilidades de recibir tanto un TC como una DAVI hace que la mayoría de pacientes, en realidad, sean tratados de forma paliativa con el objetivo de alivio sintomático⁶⁰. No debe considerarse a los cuidados paliativos como cuidados de fin de vida, sino como el proceso en el que los

profesionales de la salud adaptan los tratamientos al estilo de vida deseado por un paciente con ICA antes de que su capacidad de toma de decisiones disminuya, iniciándose desde una etapa relativamente temprana cuando la IC se vuelve sintomática y no existen más tratamientos modificadores del pronóstico que ofrecer⁶¹. No obstante, lo difícilmente predecible de la evolución de la IC así como la sobreestimación de la supervivencia por los propios pacientes con IC⁶², hace en una gran mayoría de ocasiones difícil determinar el momento idóneo para un plan de cuidados paliativos.

El alivio del dolor físico y de los síntomas es uno de los pilares básicos del tratamiento paliativo en la IC. La disnea⁶³ es el síntoma más común (90%), seguido de la ansiedad, depresión, malestar general o el dolor. Debido a que la congestión y el bajo gasto cardíaco puede desencadenar estos síntomas, el tratamiento paliativo implica también el uso de fármacos útiles para el tratamiento de la propia IC dirigidos a aliviar la congestión e idealmente a mejorar el gasto cardíaco⁶⁴. Los diuréticos y vasodilatadores son los fármacos más usados para ello; sin embargo, en fases avanzadas pueden ser poco eficaces para aliviar los síntomas debido a varios factores, como la hipotensión y la disfunción renal. Además, los fármacos usados para bloqueo neurohormonal en pacientes con ICA suelen ser mal tolerados y la escasa evidencia acerca de su uso en este escenario es poco alentadora. Recientemente se han publicado los datos del estudio LIFE⁶⁵, uno de los escasísimos estudios que han analizado el bloqueo neurohormonal en el escenario de la ICA, donde el sacubitril-valsartán ni siquiera redujo los valores de NT-ProBNP en comparación con el valsartán; si bien el ensayo no tenía potencia estadística suficiente para evaluar eventos clínicos, hubo una tendencia a más eventos adversos y peor tolerancia con el fármaco estudiado. De hecho, y sin ser técnicamente pacientes con ICA, los pacientes con IC muy sintomáticos en NYHA III-IV se

benefician generalmente menos de la cuádruple terapia que los pacientes en NYHA II, probablemente por encontrarse en fases más avanzadas y menos reversibles de la enfermedad⁶⁶⁻⁶⁸.

1.6. Tratamiento inotrópico ambulatorio en insuficiencia cardíaca avanzada

Los fármacos inotrópicos como tratamiento final de la ICA son una opción atractiva y que de hecho ha ido ganando peso terapéutico en los últimos años, a la par de los avances en el tratamiento de la IC crónica. Sus efectos sobre el aumento del gasto cardíaco, la vasodilatación periférica y el aumento de diuresis consecuente los hacen una opción atractiva y con sentido fisiopatológico para el tratamiento de estos pacientes. No obstante, ello debe balancearse con el aumento potencial de eventos adversos de hipotensión y arritmias que pueden originarse por su tratamiento. Por otro lado, algunos de estos fármacos como la dobutamina o la milrinona, deben ser administrados en infusión continua con bombas intravenosas, lo cual los hace logísticamente complejos de pautar con carácter ambulatorio.

En la actualidad sigue existiendo falta de evidencia contundente sobre el efecto de los inotrópicos paliativos y poco consenso sobre cómo se puede utilizar esta terapia de manera óptima. En primer lugar, la calidad de los datos que evalúan los riesgos y beneficios de los inotrópicos ambulatorios, incluso en los ensayos controlados aleatorios, es limitada, lo que aconseja una consideración cuidadosa al interpretar los resultados. En segundo lugar, la mayoría de los estudios son pequeños por lo que las estimaciones están plagadas de amplios intervalos de confianza. Sin embargo, con base en la evidencia disponible, la administración de inotrópicos parece mejorar la clase funcional, la calidad de vida y reducir las hospitalizaciones^{31,69}. A pesar de que éstas y las arritmias ventriculares son frecuentes, la

evidencia mencionada anteriormente es insuficiente para concluir si los inotrópicos afectan el riesgo de estos eventos.

La perfusión intermitente de levosimendán merece una discusión aparte. En la última década, este sensibilizador de calcio con efecto inotrópico, vasodilatador y lusotrópico ha ganado popularidad debido a su farmacocinética, debido a que su metabolito activo hace que el efecto del fármaco dure más allá del período de infusión, llegando a ser de 7 a 10 días⁷⁰, lo cual permite su administración intermitente. Varios estudios clínicos demuestran que la administración intravenosa intermitente de levosimendán puede reducir las descompensaciones de IC en pacientes con ICA. Los ensayos LAICA⁷¹ y LIONHEART⁶⁹, realizados con dos protocolos diferentes de administración del fármaco, demostraron que reduce las hospitalizaciones por IC y mejora la calidad de vida en pacientes con ICA candidatos a terapias avanzadas. Las diferencias en las pautas de administración y el perfil de los pacientes es posible que esté detrás de la ausencia de beneficio del fármaco observada en los ensayos LEVOREP⁷² y LEODOR⁷³, además de las dificultades de este último que se llevó a cabo durante la pandemia Covid-19. Además de esta evidencia resultante de los ensayos clínicos, existen registros donde se sugiere que el levosimendán, tanto en pacientes paliativos como candidatos a terapias avanzadas, puede disminuir los eventos de IC que requieren asistencia médica^{32,74}. Es de destacar que las tasas de mortalidad anual de los estudios con levosimendán paliativo son inferiores a los realizados con inotrópicos de infusión continua^{75,76}, probablemente por la facilidad de la logística de administración del fármaco, con lo que se puede ofrecer a pacientes en fases menos avanzadas de la enfermedad que los pacientes tratados con infusiones continuas de dobutamina o milrinona.

Por tanto, existen una serie de incógnitas relacionadas con el tratamiento paliativo con levosimendán. Desconocemos si existen protocolos de administración del fármaco que sean significativamente superiores, si la dosis acumulativa del fármaco juega un papel en el beneficio, si podemos identificar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta al levosimendán y también si el efecto de estas infusiones es extrapolable a poblaciones más añosas no candidatos a terapias avanzadas. Algunas de estas incógnitas serán tratadas en los trabajos que componen esta tesis doctoral.

1.7. Justificación de la homogeneidad del trabajo

Los tres trabajos incluidos en el presente Proyecto de Tesis Doctoral siguen una línea de investigación homogénea por las siguientes razones:

- Parten en su origen de un único registro multicéntrico a nivel español de uso de levosimendán en infusiones intermitentes con objetivo paliativo en pacientes con ICA. Este registro ha resultado, en el momento de escribir este proyecto de tesis, en la publicación de 4 artículos originales en revistas Q1 del ámbito cardiovascular y en la presentación en la reunión anual de IC de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 8 trabajos.
- Este registro, y por tanto todas las publicaciones que de él devienen, ha sido liderado por el grupo de cardiología del Hospital Álvaro Cunqueiro del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.
- En los tres trabajos se analizan diferentes aspectos acerca del uso de levosimendán como terapia de destino en pacientes con ICA. Se busca aportar evidencia al análisis de los factores pronósticos de pacientes con ICA remitidos a tratamiento inotrópico, evaluar la probabilidad de respuesta al levosimendán en pacientes paliativos y también aportar luz sobre el papel de

los fármacos inotrópicos en la actualidad comparado con las DAVI, en este último caso apoyado además en los datos del registro español de asistencias ventriculares (REGALAD)⁴⁰.

2. Hipótesis

La hipótesis general de la presente Tesis Doctoral es que el tratamiento con levosimendán de forma intermitente en pacientes con ICA no candidatos a terapias avanzadas es beneficioso permite reducir las descompensaciones y por tanto aumentar el tiempo del paciente fuera del hospital, lo que generalmente se traduce en una mejor calidad de vida ⁷⁷.

Además, cada trabajo presentado en esta Tesis Doctoral por compendio de artículos tiene un enfoque e hipótesis específicas:

- Existen parámetros clínicos que nos permiten identificar pacientes con ICA que pueden beneficiarse más del tratamiento con levosimendán y pacientes en los que es fútil.
- Las calculadoras existentes actualmente para valoración pronóstica de los pacientes con IC infraestiman la mortalidad de los pacientes con ICA, especialmente cuando están tratados con inotrópicos ambulatorios.
- Existen pacientes remitidos a levosimendán paliativo que podrían rescatarse y ser candidatos a una DAVI como terapia de destino, dado que en pacientes seleccionados estos dispositivos demuestran reducir la mortalidad a largo plazo comparativamente.

3. Objetivos generales

El objetivo general de los trabajos que conforman esta Tesis Doctoral es analizar el uso de levosimendán de forma repetida e intermitente durante el seguimiento a largo plazo como último recurso en pacientes con IC terminal, concretamente en aquellos que reciben un tratamiento médico óptimo y que no son candidatos a terapias avanzadas.

Además, en esta tesis doctoral se analizan, basados en datos del registro, otros dos objetivos:

- La utilidad en poblaciones de ICA de las calculadoras validadas para la valoración pronóstica de los pacientes con IC
- Realizar un análisis comparativo entre los pacientes ancianos y pluripatológicos con ICA remitidos a levosimendán paliativo y los pacientes remitidos a DAVI como terapia de destino.

4. Métodos

4.1. Marco del estudio

Esta Tesis Doctoral es el resultado de una serie de estudios derivados fundamentalmente de la creación del registro retrospectivo multicéntrico de levosimendán como terapia de destino en pacientes con ICA (en adelante registro LEVO-D), liderado por el servicio de cardiología del Hospital Álvaro Cunqueiro del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Se trata de un centro de asistencia terciaria, que dispone de una Unidad de ICA con la capacidad para el implante de DAVI y administración de inotrópicos intermitentes en un hospital de día dedicado, así como de un Servicio de Cirugía Cardíaca. La Unidad de IC avanzada es referencia para más de 600.000 personas del área sur de la provincia de Pontevedra, salvo para el TC, y tanto la Unidad de Cardiología Intervencionista como el Servicio de Cirugía Cardíaca lo son para más de un millón de personas que viven en el sur de Galicia en las provincias de Pontevedra y Ourense.

Los trabajos presentados son fruto de la colaboración con otros 22 servicios de cardiología de hospitales a nivel nacional, todos ellos con una Unidad de IC avanzada o especializada, y con un total de 32 servicios de cardiología de hospitales españoles más para el último de los trabajos donde se usaron además datos del registro REGALAD. Doce hospitales participaron en los 2 registros, incluyendo al Hospital Álvaro Cunqueiro y estaban representadas la gran mayoría de las comunidades autónomas del país de la siguiente forma:

- Andalucía: Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Hospital Universitario Virgen del Rocío y Hospital Universitario Virgen de la Victoria.
- Asturias: Hospital Universitario Central de Asturias.

- Baleares: Hospital Universitario Son Espases
- Cantabria: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- Castilla y León: Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Complejo Asistencial de Salamanca y Complejo Hospitalario Universitario de León.
- Cataluña: Hospital Clinic i Provincial, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona y Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- Galicia: Complexos Hospitalarios Universitarios de Vigo (Hospital Álvaro Cunqueiro), A Coruña, Santiago de Compostela (Hospital Clínico Universitario), Pontevedra (Hospital de Montecelo) y Ferrol (Hospital Arquitecto Marcide).
- Comunidad Foral de Navarra: Hospital Universitario de Navarra.
- Comunidad de Madrid: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario 12 de octubre, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Hospital Universitario La Paz y Hospital Universitario Infanta Leonor.
- Murcia: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
- País Vasco: Hospital Universitario de Cruces y Hospital Universitario de Basurto.
- Comunidad Valenciana. Hospital Universitario La Fe.

Los datos de los tres trabajos presentados surgen de la creación de una base de datos retrospectiva específicamente para el registro LEVO-D, así como de una prospectiva y retrospectiva para los datos extraídos del registro REGALAD, resultado del riguroso seguimiento de los pacientes tratados con levosimendán y DAVI en estos hospitales.

4.2. Creación de la base de datos y tratamiento de las variables.

Para la creación del registro retrospectivo y multicéntrico LEVO-D se invitó a finales de 2020 a varias unidades de ICA o especializada de otros tantos servicios de cardiología a nivel estatal, conformando finalmente el grupo investigador un total de 23 hospitales. Se convocaron una serie de reuniones iniciales por teleconferencia con los investigadores principales seleccionados de cada hospital para diseñar el protocolo del estudio, criterios de inclusión y exclusión y la base de datos a realizar, y se confeccionó finalmente un diccionario de variables acordadas, tal y como se adjuntan en el anexo I. Con el protocolo acordado se solicitó la aprobación para la realización de este registro tanto a la AEMPS como al comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia, que se aprobó en octubre de 2020 con el código de promotor HUV-LEV-2020-01 y el código de registro 2020/455.

Las variables fueron recogidas por todos los centros participantes en los estudios, ajustándose a los criterios definidos en las reuniones. Todo ello ha permitido una homogeneidad en el tratamiento de los datos de los diferentes grupos participantes en los trabajos. Finalmente, para el registro se creó una base de datos colaborativa específica en la nube con códigos de acceso individuales para cada centro y datos anonimizados de los pacientes.

4.3. Población a estudio

Se acordó incluir en el registro a pacientes con ICA que tuvieran terapia médica óptima y que no fueran candidatos a TC o DAVI a criterio de sus médicos responsables en el momento de la toma de decisión, basado en sus protocolos internos y las guías de práctica clínica. El tratamiento médico óptimo se definió de acuerdo con las guías de la ESC vigentes en el

momento del diseño del estudio⁶ y no incluyó a los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) por ese motivo.

Estos pacientes tenían que haber sido tratados con levosimendán entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de septiembre de 2020. Debido a que el objetivo fue estudiar pacientes en tratamiento ambulatorio, tenían que haber recibido al menos una dosis fuera de un ingreso hospitalario urgente por IC aguda, independientemente de si esta administración se realizó en hospital de día o en planta de hospitalización como ingreso programado. Sí se incluyeron pacientes que recibieron levosimendán en contexto de ingreso hospitalario urgente pero necesariamente debían haberlo recibido al menos una vez de nuevo fuera del contexto agudo y en cualquier caso el tratamiento con levosimendán tenía que ser recibido en al menos 2 ocasiones cualquiera que fuera la pauta a utilizar.

Se excluyeron pacientes menores de 18 años y con IC de debut, definida ésta como el primer episodio de IC que condujo al diagnóstico de la enfermedad. También se excluyó a los pacientes que hubieran sido sometidos a cualquier tipo de procedimiento con potencial impacto pronóstico o funcional tras el inicio del protocolo de levosimendán (revascularización percutánea o quirúrgica, reparación mitral quirúrgica o percutánea, implante de resincronizador).

4.4. Recogida de datos y seguimiento

Los datos basales (los clínicos y los relacionados con el tratamiento) se recogieron el día de la primera dosis ambulatoria de levosimendán, fuera del contexto agudo, incluidas la presión arterial y la frecuencia cardíaca antes de administrar el fármaco. Los parámetros de laboratorio que no se suelen realizar en una muestra de sangre urgente (como colesterol

total, depósitos de hierro, HbA1c, etcétera) se incluyeron si la muestra se había tomado hasta 21 días antes de la primera administración de levosimendán. Los datos de laboratorio que habitualmente se realizan de forma urgente, como el hemograma, la función renal o el NT-ProBNP, procedían del día de la primera infusión ambulatoria de levosimendán. Para el resto de las variables incluidas se tomaron los datos más próximos posibles previos a la administración de levosimendán (si es posible, del mismo día). El seguimiento de los pacientes y las decisiones acerca de su tratamiento se basaron en los protocolos de su hospital de referencia bajo el criterio de su médico responsable. Los eventos de seguimiento se actualizaron hasta junio de 2021.

4.5 Patrones de uso de levosimendán

Se exploraron en este estudio los patrones de uso de levosimendán, porque en una encuesta preliminar a los hospitales participantes se detectó una significativa heterogeneidad. Se analizó la "estrategia de levosimendán" y la dosis del fármaco por cada administración. Se clasificó la variable "estrategia de levosimendán" en una de estas categorías: rescate, número fijo y *sine die*. La administración como rescate se definió como la administración de levosimendán después de la ocurrencia de deterioro clínico sin haberse preestablecido su administración previamente. La administración en número fijo se definió como un número fijo de dosis durante un período preestablecido. La administración se consideró *sine die* cuando el fármaco se inició y se administró de manera intermitente con un período preespecificado entre dosis sin el plan de suspenderlo en ningún momento. También se analizó la estrategia inicial de uso del fármaco y si esta estrategia cambió a otra durante el seguimiento.

Se analizó cómo se administraba este fármaco en cada una de las infusiones ambulatorias. Se definió "dosis alta" cuando fue de al menos 6,25 mg de levosimendán por administración, y "dosis baja" cuando se administraron menos de 6,25 mg durante una de las infusiones.

4.6 Objetivos específicos

Se analizaron los siguientes objetivos:

- Muerte por todas las causas, muerte cardiovascular, hospitalizaciones urgentes por IC y las visitas no programadas por IC sin necesidad de ingreso durante todo el periodo de seguimiento.
- Muerte por todas las causas, muerte cardiovascular, hospitalizaciones urgentes por IC y las visitas no programadas por IC al año después de recibir al menos una dosis de levosimendán y se compararon las hospitalizaciones por IC y las visitas no programadas por IC con las del año anterior a recibir el levosimendán.
- Pacientes respondedores al levosimendán. Se definió como "respondedores" a aquellos que estaban vivos 1 año después del tratamiento con levosimendán, sin ingresos urgentes por IC o visita hospitalaria no planificada por IC. Se estudiaron los parámetros relacionados con la respuesta al levosimendán definida con los criterios descritos.
- Como criterio de seguridad, se analizó la necesidad terapias por el DAI (choques o terapia antitaquicardia -ATP-) durante el año anterior y posterior a la administración de, al menos, una dosis de levosimendán.

- Se analizó también la retirada del tratamiento con levosimendán debido a efectos secundarios, futilidad o cualquier otra razón. Se definió "retirada" cuando se decidió activamente no administrar más dosis de levosimendán, independientemente de la situación clínica.

4.7 Análisis estadístico.

Los resultados se expresaron como media +/- desviación estándar, medianas (rango intercuartílico [RIC]) o porcentajes), dependiendo de la distribución de cada variable. Las diferencias estadísticas se analizaron con la prueba T de Student (distribución gaussiana), la U de Mann-Whitney (distribución no gaussiana), la prueba no paramétrica de McNemar o la prueba Chi-cuadrado según correspondiera. Se realizó un análisis simple de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier y se utilizó la prueba long-rank para evaluar la significación estadística. Se utilizó el análisis de regresión logística univariante para analizar datos demográficos, clínicos, de laboratorio o ecocardiográficos y su relación con los resultados clínicos. Las variables con un valor de $p < 0,10$ en un análisis de regresión logística univariado entraron en el análisis multivariado y se creó un modelo de regresión de Cox para predecir los 3 resultados medidos: Supervivencia global, supervivencia a 1 año y respuesta a 1 año. La variable relacionada con la decisión activa de no administrar más levosimendán se excluyó del modelo, dado que probablemente reflejaba más factores de confusión que el efecto real de suspender el fármaco. Las variables cuantitativas se dicotomizaron para crear la puntuación Levo-D con aquellas variables significativas en el análisis multivariante. La dicotomización se basó principalmente en la relevancia clínica. Para calcular la puntuación Levo-D se utilizó la magnitud relativa de los coeficientes de regresión del modelo de regresión a partir de variables estadísticamente significativas en el modelo multivariable final. Los datos

perdidos de los parámetros considerados más relevantes en la base de datos se gestionaron mediante el método de imputaciones múltiples, usando para ello la función automatizada del programa SPSS versión 25, estableciéndose un límite del 20% de datos perdidos para excluir las variables. Los resultados se expresaron como hazard ratio (HR) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

4.8. Aspectos metodológicos específicos del trabajo 2.

El trabajo 2 que compone esta Tesis doctoral analizó la utilidad de las calculadoras para la predicción del riesgo de muerte en pacientes con ICA tratados con inotrópicos intermitentes. Se utilizó la versión actualizada del BCN-Bio-HF (Versión 3.0) para estimar el riesgo de mortalidad por todas las causas a 1 año y el riesgo compuesto de muerte u hospitalización por IC y también el MAGGIC-HF para estimar el riesgo de mortalidad por todas las causas a 1 año.

La muerte anual por todas las causas fue el criterio de valoración principal para comparar las capacidades predictivas de las dos calculadoras. En un análisis secundario, se comparó el riesgo compuesto de muerte u hospitalización por IC por BCN-Bio-HF con la proporción observada a 1 año.

Las capacidades de discriminación de las puntuaciones se compararon con el índice C de Harrell para la mortalidad por todas las causas a 1 año. El AUC que considera la muerte como un evento binario también se evaluó en un análisis de sensibilidad. La calibración se evaluó mediante gráficos de calibración comparando los eventos observados versus los esperados en función del riesgo estimado por cada calculadora, con la incorporación de curvas LOWESS, que permiten evaluar la calibración a nivel individual. En un análisis de sensibilidad, se comparó el rendimiento del modelo BCN-Bio-HF con NTproBNP con el modelo

sin NTproBNP. Los análisis estadísticos se realizaron con el software STATA V.15.1 (StataCorp, College Station, Texas, USA). Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ bilateral.

4.9. Aspectos metodológicos específicos del trabajo 3

Para el tercero de los trabajos, el análisis de propensión de pacientes con ICA tratados con levosimendán en el registro LEVO-D frente a sus pares tratados con DAVI del registro REGALAD, se accedió a la base de datos creada específicamente para este último, dado que el Hospital Álvaro Cunqueiro también formó parte de los investigadores del registro REGALAD. Se acotaron las variables que se compartían en ambos registros y con ello se generó una nueva base de datos homogénea que es la que posteriormente se analizó.

El registro REGALAD⁴⁰ es un estudio observacional y multicéntrico que incluye todos los procedimientos de DAVI a largo plazo realizados en adultos en España desde 2007 hasta el 31 de diciembre de 2021. Participaron en este registro todos los hospitales españoles que realizan implante de DAVI a largo plazo. En cada centro, un médico y un cirujano se comprometieron a introducir todos los procedimientos de DAVI. Para el análisis realizado en el tercer trabajo de esta Tesis Doctoral solo se incluyeron aquellos dispositivos utilizados como terapia de destino. Esto incluyó los siguientes modelos de DAVI de flujo continuo intracorpóreo para soporte ventricular izquierdo aislado: INCOR (Berlin Heart GmbH), HeartMate II (Abbott, Estados Unidos) y Jarvik 2000 (Jarvik Heart Inc, Estados Unidos), que proporcionan flujo axial, y HeartWare HVAD (Medtronic, Estados Unidos) y HeartMate 3 (Abbott), las bombas de última generación que proporcionan flujo continuo centrífugo.

La recogida de datos del registro REGALAD incluyó la mayoría de las variables de los registros IMACS⁷⁸ (International Society for Heart and Lung Transplantation Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) y EUROMACS⁵⁹ (European Registry for Patients

with Mechanical Circulatory Support), así como variables adicionales consideradas pertinentes por los investigadores. Estas variables incluyeron las características demográficas, clínicas, de laboratorio, ecocardiográficas y hemodinámicas de los pacientes, los datos relacionados con el implante de las DAVI y los datos de seguimiento a 3 meses, 1 año y anuales. Los eventos adversos asociados con el dispositivo se registraron específicamente. La severidad de la IC en el momento del implante se clasificó mediante la escala propuesta por el INTERMACS⁴⁶. Se realizó un seguimiento de los pacientes hasta la muerte o el cierre del estudio el 31 de diciembre de 2021.

Se analizaron las muertes por todas las causas durante el seguimiento y el criterio de valoración combinado de muerte/hospitalizaciones por IC al año después de recibir al menos una dosis de levosimendán o ser implantada una DAVI.

Se realizó un emparejamiento de puntuaciones de propensión (PSM) para minimizar el sesgo inherente a los estudios observacionales⁷⁹. En primer lugar, se utilizó la puntuación de propensión para evaluar la probabilidad de que cada paciente fuera tratado con levosimendán o DAVI, según las características basales. A continuación, se realizó la PSM para que coincidiera con las características de ambos grupos (LEVO-D y REGALAD). Se utilizó un protocolo 1:1 sin reemplazo, y calibradores de ancho igual a 0.2 de la desviación estándar del logit del PSM. Todas las covariables medidas estaban bien equilibradas en el grupo de comparación. El PSM se realizó mediante regresión logística binaria en la que la variable dependiente fue el tratamiento realizado (DAVI o levosimendán) y las variables explicativas fueron: edad, sexo, índice de masa corporal, hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, clase NYHA, INTERMACS, presión arterial sistólica, presión arterial pulmonar sistólica, frecuencia cardíaca, FEVI, disfunción ventricular derecha,

insuficiencia mitral moderada-grave, insuficiencia tricuspídea moderada-grave, ≥ 3 hospitalizaciones por IC y tratamiento médico (betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina -IECA/ARA2-, inhibidor del receptor de angiotensina/inhibidor de neprilisina -ARNI-, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, amiodarona, digoxina, hidralazina, tiazida, furosemida y anticoagulación oral).

5. Resultados

5.1. Artículo 1 (Anexo 2).

Titulo. Soporte inotrópico intermitente con levosimendán en insuficiencia cardíaca avanzada como terapia de destino: registro LEVO-D

Revista. ESC Heart Failure. **FI** 3.2 (Q1 JCR 2023)

Autores. David Dobarro¹, Raquel Lopez-Vilella², Eduard Sole³, Sonia Mirabet⁴, José Manuel Garcia-Pinilla⁵, Silvia Lopez-Fernandez⁶, Nuria Farré⁷, Carles Diez-Lopez⁸, Javier Castrodeza⁹, Ana Mendez¹⁰, David Vaqueriza¹¹, Marta Cobo-Marcos¹², Javier Tobar¹³, Igor Sagasti¹⁴, Miguel Rodriguez¹⁵, Vanessa Escolar¹⁶, Ana Abecia¹⁷, Pau Codina¹⁸, Ines Gómez-Otero¹⁹, Francisco Pastor²⁰, Raquel Marzoa²¹, Eva González-Babarro²², Javier de Juan-Baguda²³, Maria Melendo-Viu¹, Fernando De Frutos¹², José Gonzalez-Costello⁸.

(1) Hospital Álvaro Cunqueiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España (2) Hospital Universitario La Fe, Valencia, España (3) Hospital Clinic, Barcelona, España (4) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España (5) Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España (6) Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España (7) Hospital del Mar, Barcelona, España (8) Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat, España (9) Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España (10) Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España (11) Hospital Infanta Leonor, Madrid, España (12) Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España (13) Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid, España. (14) Hospital de Cruces, Bilbao, España. (15) Complejo Hospitalario Universitario de León. León, España. (16) Hospital de Basurto, Bilbao, España. (17). Hospital de Navarra, Pamplona, España. (18). Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España (19) Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, España. (20) Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España. (21) Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol, España. (22) Hospital de Montecelo. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra, España. (23) Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid, España.

Resumen

Objetivos. Los pacientes ICA que no son candidatos para terapias avanzadas tienen un pronóstico pobre. Algunos estudios han demostrado que el tratamiento con levosimendán intermitente puede reducir las hospitalizaciones por IC en este tipo de pacientes. En este registro de vida real describimos los patrones de uso, la seguridad y los factores relacionados con la respuesta a la administración intermitente de levosimendán en pacientes con ICA no candidatos a terapias avanzadas.

Métodos. Estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes con diagnóstico de ICA, no candidatos a TC o DAVI que estaban recibiendo terapia médica óptima según su médico tratante. Los pacientes con IC de novo o que se sometieron a algún procedimiento que pudiera mejorar el pronóstico no se incluyeron en el registro.

Resultados. Se incluyeron 403 pacientes. El 77,9% precisó al menos un ingreso hospitalario por IC el año anterior a la primera administración de levosimendán debido a la IC. La tasa de mortalidad a 1 año fue del 26,8% y la mediana de supervivencia fue de 24,7 [IC95%: 20,4-26,9] meses. El 43,7% de los pacientes cumplieron los criterios para ser considerados respondedores al levosimendán. En comparación con el año anterior, hubo una reducción significativa de los ingresos hospitalarios por IC (38,7% frente a 77,9%; $p<0,0001$), de las visitas no programadas por descompensación de IC (22,7% frente a 43,7%; $p<0,0001$) y del evento combinado que incluyó muerte por todas las causas (56,3% frente a 81,4%; $p<0,0001$) durante el año posterior a la administración de levosimendán. Se creó una calculadora que ayuda a predecir la respuesta al levosimendán (puntuación LEVO-D), que mostró un buen desempeño en el análisis de las curvas ROC

Conclusión. En esta serie de vida real de pacientes con ICA tratados con levosimendán como terapia de destino, se sugiere que el fármaco consigue una disminución significativa de los eventos de IC durante el año posterior a su primera administración ambulatoria. La puntuación LEVO-D podría ser de ayuda a la hora de decidir sobre la futilidad de la terapia en esta población.

Resultados

Características basales. Demografía y línea de base (Tabla 1). Se incluyeron 403 pacientes. El 77,9% necesitó al menos un ingreso hospitalario el año anterior a la primera administración de levosimendán por IC (44,5% dos o más veces). El ecocardiograma se realizó una mediana de 64 [IQR 22-218] días y los datos de laboratorio una mediana de 0 [IQR 0-14] días antes de que se administrara levosimendán por primera vez. La frecuencia cardíaca media fue superior a 70 latidos por minuto, pero se debe considerar que el 60,9% de los pacientes tenían en arritmia auricular permanente. La mediana de la puntuación MAGGIC fue de 27, lo que confirmó el alto riesgo de la población del registro LEVO-D.

		Total (403)	Vivos (191)	Exitus (212)	p
Edad (años)		71.5 [64-78]	71 [63-79]	73 [67-79]	0.02
Muerte en el seguimiento	Total	52.6%	-	-	-
	Cardiovascular	73.9%	-	-	-
	No cardiovascular	17.5%	-	-	-
	Desconocida	8.5%	-	-	-
IMC (kg/m²)		26.3±4.9	26.5±5.1	26.0±4.6	0.30
Sexo varón		79.5%	75.9%	82.5%	0.10
Fumador		7.4%	7.3%	7.7%	0.24
Hipertensión		68.8%	64.4%	72.6%	0.07
Dislipidemia		65.6%	67.5%	64.2%	0.47
Diabetes Mellitus 2		49%	41.4%	56.1%	0.003
EPOC		23.8%	20.9%	26.4%	0.20
Fibrilación/Flutter auricular		60.9%	56%	65.1%	0.06
Episodios de FA en el año previo		14.7%	13.7%	15.5%	0.32
Etiología	Miocardopatía dilatada	27%	24.1%	29.2%	0.52
	Cardiopatía isquémica	52.5%	56%	49.5%	
	Hipertensión Pulmonar	2.2%	2.6%	1.9%	
	Otros	18.3%	17.3%	19.3%	
Ablación de TV		6.2%	5.8%	6.6%	0.73
Anticoagulación		69.7%	67.5%	71.6%	0.38
Betabloqueantes		78.7%	83.2%	74.9%	0.04
IECA/ARA2		39.4%	34.4%	44.5%	0.04
ARNI		33.4%	41.8%	26.5%	0.001
IECA/ARA2/ARNI		70.7%	72.6%	68.9%	0.41
ARM		69.3%	71.1%	68.4%	0.56
Estatinas		69.6%	73.8%	69%	0.29
Diuréticos de asa		96%	95.6%	96.2%	0.83
Dosis diaria de furosemida	< 40 mg	25.5%	28%	23.3%	0.57
	> 41-80 mg	35.7%	34.4%	36.9%	
	> 80 mg	38.8%	37.6%	39.8%	
Tiazidas		26.5%	28.9%	24.1%	0.27
Digoxina		19.1%	16.8%	21.2%	0.25
Amiodarona		22.8%	21.7%	24.2%	0.56
Hidralazina-Nitratos		9.2%	11.1%	7.5%	0.22
Ivabradina		17.2%	19.4%	15.3%	0.28
TRC		30.9%	26.2%	35.1%	0.05
DAI		55.2%	55.5%	54.7%	0.87
Descargas del DAI en el año previo		18.4%	11.3%	24.8%	0.01
ATP del DAI en el año previo		14.8%	7.5%	21.4%	0.004
Reparación mitral transcatóter		7.9%	9.5%	6.6%	0.29
Número de ingresos por IC en el año anterior	0	22.1%	27.8%	16.6%	0.004
	1	33.4%	36.7%	30.7%	
	2	22.6%	16.7%	28.1%	
	3 o más	21.9%	18.9%	24.6%	
Número de visitas por IC en el año anterior	0	45.8%	55.2%	46.8%	0.20
	1	17.3%	20.1%	18.6%	
	2	9.7%	9.8%	11.7%	
	3 o más	16.7%	14.9%	22.9%	
Clase NYHA	II	8.4%	7.9%	9%	0.20
	III	78.7%	82.2%	75.5%	

	IV	12.9%	9.9%	15.6%	
MAGGIC Score (mediana, RIC)		27 [23-32]	26 [22-30]	29 [25-33]	<0.0001
Presión arterial sistólica (mmHg)		106.6±15.5	107.8±16.1	105.3±14.9	0.12
Frecuencia cardíaca (lpm)		73.3±13.6	71.2±13.0	75.2±13.9	0.005
Hemoglobina (gr/dL)		12.6±1.9	12.7±2.1	12.5±1.8	0.44
Linfocitos (%)		19.8±9.4	21.0±8.2	18.8±10.4	0.04
Urea (mg/dL)		91.7±51.2	88.4±52.4	94.4±50.1	0.28
Creatinina (mg/dL)		1.6±0.7	1.6±0.8	1.6±0.6	0.96
CrCl (ml/min)		51.9±24.1	53.2±24.8	50.9±23.4	0.34
Sodio (mEq/L)		138.6±4.2	139.1±3.9	138.1±4.4	0.02
Potasio (mEq/L)		4.2±0.6	4.3±0.6	4.2±0.6	0.32
Bilirrubina (mg/dL)		1.2±0.9	1.1±0.7	1.2±0.9	0.16
Albumina (mg/dL)		3.9±0.5	4.0±0.5	3.8±0.6	0.01
Ácido úrico (mg/dL)		8.2±2.8	8.4±2.8	7.9±2.7	0.24
Colesterol total (mg/dL)		134.2±39.5	142.7±42.4	126.1±35.1	0.01
NT-ProBNP (mediana, RIC, pg/mL)		6168 [3008,12904]	5880 [2457-11979]	7090 [3616-13616]	0.001
FEVI (%)		27.5±9.43	28.7±9.7	26.4±9.1	0.02
DTdVI (mm)		63.2±9.3	63.1±8.2	63.3±10.2	0.78
DSVD moderada-severa		27.4%	36.8%	39.9%	0.52
TAPSE (mm)		15.0±4.3	15.6±4.4	14.6±4.2	0.06
SPAP (mmHg)		51.2±15.8	51.4±16.5	51.1±15.2	0.88
IM III-IV		26.2%	30.7%	22.1%	0.05
IT III-IV		21.4%	22.8%	20.3%	0.54

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el registro LEVO-D. *IMC: índice de masa corporal. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FA: fibrilación auricular. TV: taquicardia ventricular. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA2: antagonistas de los receptores de angiotensina 2. ARNI: antagonistas de los receptores de angiotensina e inhibidores de neprilisina. TRC: terapia de resincronización cardíaca. DAI: desfibrilador automático implantable. ATP: terapia antitaquicardia. IC: insuficiencia cardíaca. NYHA: New York Heart Association. MAGGIC: Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. CrCl: aclaramiento de creatinina. NT-ProBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. DTdVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. DSVD: disfunción sistólica de ventrículo derecho. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursión. SPAP: presión arterial pulmonar sistólica. IM: insuficiencia mitral. IT: insuficiencia tricúspide.*

Eventos. El 52,6% de los pacientes fallecieron durante una mediana de seguimiento de 15,3 [RIC 7,5-28,2] meses. La tasa de mortalidad a 1 año fue del 26,8% y el 73,9% de todas las muertes fueron de causa cardiovascular. La mediana de supervivencia fue de 24,7 [IC95%: 20,4-26,9] meses. Al año después de haber recibido el levosimendán, el 38,7% de los pacientes necesitó al menos un ingreso hospitalario y el 22,3% al menos una visita hospitalaria no planificada debido a IC descompensada. La tasa de mortalidad cardiovascular fue de 24,1 por 100 pacientes-año y la tasa de hospitalización por IC fue de 30,1 por 100 pacientes-año. Las diferencias en el tratamiento médico fueron menos marcadas de lo probablemente esperado, dado que solo se encontró menos tratamiento con betabloqueantes (74,9% vs 83,2%; $p=0,04$) en los pacientes que fallecieron en el seguimiento. Los individuos fallecidos ya tenían más hospitalizaciones previas por IC y mostraban signos de enfermedad más avanzada con mayor frecuencia cardíaca basal y NT-ProBNP, menor sodio, albúmina y colesterol y peor FEVI.

En la Tabla 2 se muestra el perfil de los fallecidos en el primer año y de los respondedores. El 43,7% de los pacientes cumplieron los criterios para ser considerados respondedores al levosimendán. En comparación con el año anterior al tratamiento (Figura 1), hubo una reducción significativa en los ingresos por IC (38,7% vs 77,9%; $p < 0,0001$), las visitas no planificadas por IC (22,7% vs 43,7%; $p < 0,0001$) o el evento combinado de ambas y muerte por todas las causas (56,3% vs 81,4%; $p < 0,0001$) durante el año posterior. El número total de ingresos por IC ($1,12 \pm 1,8$ vs $1,69 \pm 1,7$; $p < 0,001$) y de visitas no planificadas por IC ($0,68 \pm 1,7$ vs $1,37 \pm 3,2$; $p < 0,0001$) también se redujeron comparando el año anterior y posterior al levosimendán. No se encontró que la edad se relacionara con la probabilidad de respuesta al levosimendán al 1 año. Solo el tratamiento con betabloqueantes fue más frecuente en los respondedores (85,2% vs 73,9%; $p=0,006$) y el tratamiento con amiodarona fue más frecuente

en los no respondedores (27,1% vs 17,7%; $p=0,03$). Los signos de presentar una enfermedad más avanzada (mayor frecuencia cardíaca y NT-ProBNP, menor hemoglobina, mayor urea y menor colesterol), pero no el grado de enfermedad cardíaca estructural, se relacionaron con una peor tasa de respuesta.

		Vivo al año (295)	Exitus al año (108)	p valor	Respondedor (176)	No respondedor (227)	p valor
Edad (años)		71 [14]	74 [12]	0.02	71 [14]	72 [14]	0.30
IMC (kg/m ²)		26.5±5.0	25.6±4.3	0.11	26.4±5.2	26.1±4.6	0.28
Sexo varón		79.3%	79.6%	0.94	79.5%	79.3%	0.95
Fumador		6.5%	10.3%	0.44	5.7%	8.9%	0.48
Hipertensión		66.8%	74.1%	0.16	61.9%	74%	0.009
Dislipemia		66.8%	63%	0.47	66.5%	65.2%	0.79
Diabetes Mellitus 2		46.1%	57.4%	0.04	43.8%	53.3%	0.05
EPOC		23.4%	25%	0.74	22.2%	25.1%	0.49
Fibrilación/Flutter atrial		60.3%	62%	0.75	58.5%	62.6%	0.41
Episodios de FA en el año previo		13.3%	18.2%	0.10	14.4%	14.9%	0.65
Etiología	Miocardiopatía dilatada	24.7%	32.4%	0.31	24.4%	28.6%	0.66
	Cardiopatía isquémica	55.3%	45.4%		55.7%	50.2%	
	Hipertensión pulmonar	2.4%	1.9%		1.7%	2.6%	
	Otros	17.6%	20.4%		18.2%	18.5%	
Ablación de TV		5.1%	9.3%	0.12	5.7%	6.6%	0.70
Anticoagulación		68.8%	72%	0.54	69.3%	69.9%	0.89
Betabloqueantes		81.7%	71%	0.02	85.2%	73.9%	0.006
IECA/ARA2		28.5%	43%	0.41	37.9%	41.1%	0.53
ARNI		36.5%	26.2%	0.05	38.5%	30.1%	0.08
IECA/ARA2/ARNI		71.9%	67.3%	0.37	73.9%	66.4%	0.10
ARM		72.4%	62%	0.04	73.6%	68.4%	0.26
Estatinas		73%	66.3%	0.20	71.6%	71.1%	0.91
Diuréticos de asa		95.9%	96.3%	0.86	97.2%	95.2%	0.31
Dosis diaria de furosemida	< 40 mg	28%	18.4%	0.14	30.6%	21.5%	0.06
	> 41-80 mg	33.9%	40.8%		35.8%	35.6%	
	> 80 mg	38.1%	40.8%		33.5%	42.9%	
Tiazidas		28.2%	21.3%	0.16	26.3%	26.4%	0.97
Digoxina		19.7%	17.6%	0.64	20.5%	18.1%	0.54
Amiodarona		21.6%	27%	0.26	17.7%	27.1%	0.03
Hidralazina-Nitratos		9.2%	9.3%	0.98	8%	10.1%	0.46
Ivabradina		17.7%	16%	0.70	18.2%	16.5%	0.66
TRC		32.3%	26.9%	0.29	33.1%	29.1%	0.38
DAI		59.3%	43.5%	0.005	55.1%	55.1%	0.99
Descargas del DAI en el año previo		17.1%	22.9%	0.36	18.6%	18.3%	0.94
ATP del DAI en el año previo		11.4%	27.6%	0.007	14.4%	15.1%	0.89
Reparación mitral transcatóter		8.2%	7.4%	0.79	10.9%	5.8%	0.06
Número de ingresos por IC en el año anterior	0	16.8%	23.7%	0.06	25.7%	18.9%	0.03
	1	32.7%	33.8%		37.7%	30.2%	
	2	31.7%	19.4%		16.8%	27.4%	
	3 o más	18.8%	23%		19.8%	23.6%	
Número de visitas por IC en el año anterior	0	45.2%	52.8%	0.33	64.4%	40.1%	<0.0001
	1	22.6%	18.2%		18.8%	19.8%	
	2	8.6%	11.5%		5%	15.3%	
	3 o más	23.7%	17.5%		11.9%	24.8%	
Clase NYHA	II	8.8%	7.4%	0.003	9.7%	7.5%	0.06
	III	81.7%	70.4%		81.8%	76.2%	
	IV	9.5%	22.2%		8.5%	16.3%	
MAGGIC Score (mediana, RIC)		26 [21,5-30,5]	29 [25,5-32,5]	<0.0001	26 [22-30]	29 [25-33]	0.001
Presión arterial sistólica (mmHg)		107.2±16.1	104.7±13.8	0.16	105.8±16.4	107.2±14.8	0.33
Frecuencia cardíaca (lpm)		71.9±12.5	77.0±15.6	0.001	71.3±11.9	74.8±14.6	0.01

Hemoglobina (gr/dL)	12.7±1.9	12.5±1.9	0.42	13.0±1.9	12.3±1.9	0.001
Linfocitos (%)	19.7±8.1	20.1±12.1	0.79	20.8±7.9	19.1±10.4	0.13
Urea (mg/dL)	87.3±49.8	102.9±53.3	0.01	83.5±48.9	97.7±52.1	0.01
Creatinina (mg/dL)	1.6±0.7	1.7±0.7	0.15	1.6±0.8	1.6±0.7	0.41
CrCl (ml/min)	52.9±23.3	49.4±26.1	0.19	53.3±22.7	50.9±25.1	0.33
Sodio (mEq/L)	138.8±4.1	138.0±4.4	0.10	138.5±4.2	138.6±4.3	0.95
Potasio (mEq/L)	4.3±0.6	4.2±0.6	0.14	4.3±0.6	4.2±0.6	0.09
Bilirrubina (mg/dL)	1.2±0.9	1.1±0.7	0.85	1.2±1.0	1.1±0.7	0.24
Albumina (mg/dL)	3.9±0.5	3.9±0.6	0.45	4.0±0.5	3.9±0.6	0.19
Ácido úrico (mg/dL)	8.5±2.8	7.5±2.5	0.04	8.5±2.8	8.0±2.7	0.19
Colesterol total (mg/dL)	137.4±40.0	125.5±37.3	0.03	140.4±40.1	129.7±38.1	0.03
NT-ProBNP (mediana, RIC, pg/mL)	5874 [2626,11975]	9361 [4281,14906]	0.001	5871 [2536-11464]	6951 [3614-14000]	0.001
FEVI (%)	27.8±9.8	26.5±8.3	0.19	28.0±10.0	27.1±8.9	0.31
DTdVI (mm)	63.5±9.0	62.3±9.9	0.25	63.9±9.1	62.7±9.4	0.24
DSVD moderada-severa	38.2%	38.8%	0.92	39.6%	37.4%	0.66
TAPSE (mm)	15.2±4.3	14.7±4.5	0.36	14.9±4.2	15.1±4.4	0.85
SPAP (mmHg)	51.0±15.9	51.8±15.4	0.69	52.4±16.7	50.4±15.1	0.30
IM III-IV	26.1%	26.4%	0.95	28.5%	24.4%	0.36
IT III-IV	21.8%	20.8%	0.83	22.5%	20.7%	0.67

Tabla 2. Características basales de los pacientes fallecidos y respondedores al año. *IMC: índice de masa corporal. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FA: fibrilación auricular. TV: taquicardia ventricular. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA2: antagonistas de los receptores de angiotensina 2. ARNI: antagonistas de los receptores de angiotensina e inhibidores de neprilisina. TRC: terapia de resincronización cardíaca. DAI: desfibrilador automático implantable. ATP: terapia antitaquicardia. IC: insuficiencia cardíaca. NYHA: New York Heart Association. MAGGIC: Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. CrCl: aclaramiento de creatinina. NT-ProBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. DTdVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. DSVD: disfunción sistólica de ventrículo derecho. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursión. SPAP: presión arterial pulmonar sistólica. IM: insuficiencia mitral. IT: insuficiencia tricúspide.*

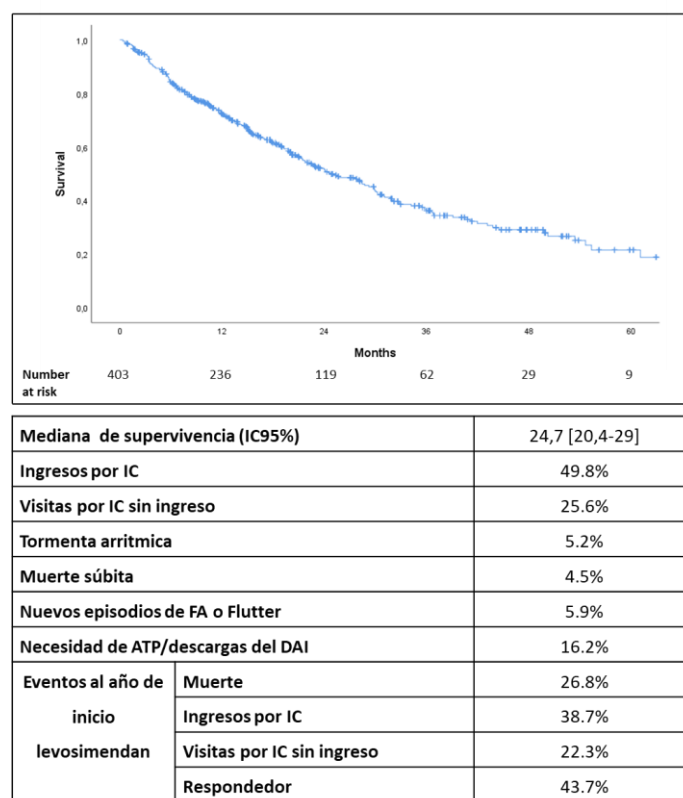


Figura 1. Curva de supervivencia por todas las causas de los pacientes del registro LEVO-D. Principales resultados durante todo el seguimiento y eventos al año de la cohorte LEVO-D. IC95%: intervalo de confianza 95%. IC: insuficiencia cardiaca. FA. Fibrilación auricular. ATP: terapia antitaquicardia. DAI: desfibrilador automático implantable.

Seguridad. En comparación con el año previo al tratamiento con levosimendán, el porcentaje de pacientes que precisaron alguna terapia por el DAI fue el mismo (porcentaje sobre el número de pacientes con DAI, 16,2% frente a 14,9%; $p=0,39$). El número total de terapias por o taquicardia o fibrilación ventricular tampoco se incrementó (episodios por año y paciente, el año previo $0,87 \pm 3,1$ vs $0,91 \pm 7,1$ el año posterior; $p=0,94$). En el 40,4% de los pacientes se retiró activamente el levosimendán durante el seguimiento, en el 48,7% de ellos por mejoría clínica, en el 43,4% por futilidad y solo en el 7,9% (3,7% de toda la cohorte) por eventos adversos o efectos secundarios (7 arritmias ventriculares, 1 hipotensión, 7 otros no

especificados). Los pacientes en los que se retiró el levosimendán por mejoría clínica mostraron la mejor supervivencia (mediana de 54,6 meses), seguidos de los que continuaron con levosimendán (mediana de 24,7 meses IC95% 19,3-29,9). Los pacientes en los que se suspendió el tratamiento con levosimendán por futilidad (mediana, meses, 11,8; IC95%: 6,5-17,1) o a efectos secundarios (mediana, meses, 10,8; IC95%: 4,5-17) mostraron la peor supervivencia ($p<0,0001$).

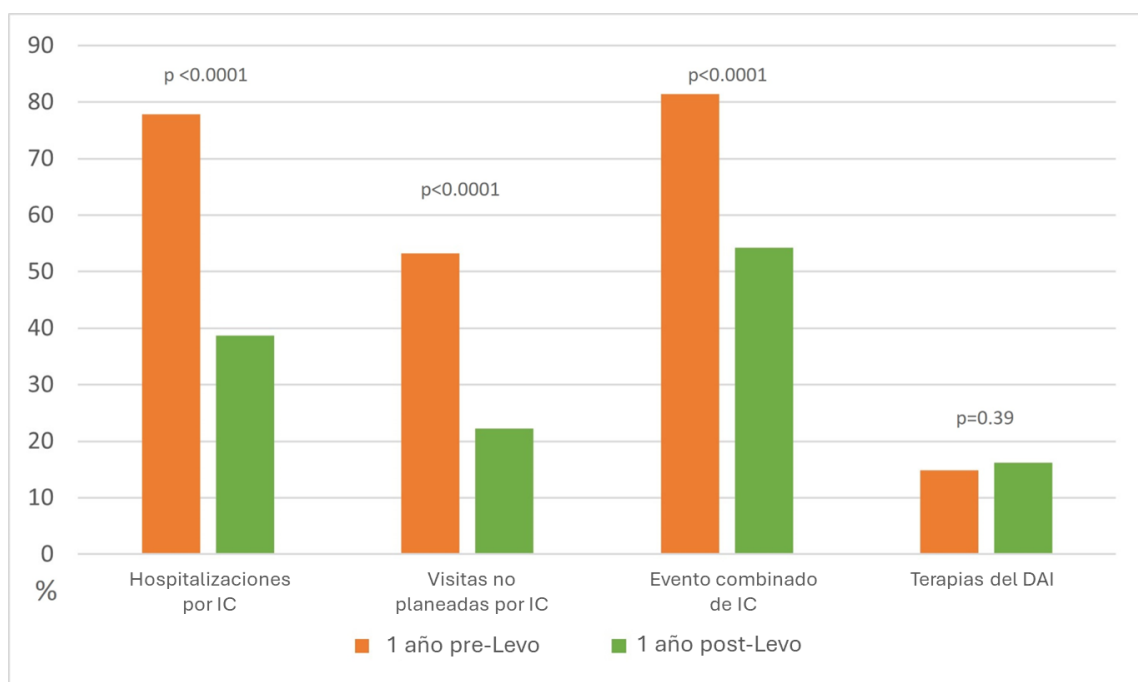


Figura 2. Eventos de IC el año previo y posterior a la primera administración ambulatoria de levosimendán.

Estrategias con levosimendán (Tabla 3). 109 pacientes ya habían recibido al menos una dosis previa durante un ingreso hospitalario (27%). Se encontró que la forma de administración del levosimendán fue muy heterogénea entre centros. La estrategia inicial más común fue el tratamiento con levosimendán como rescate (40,2%) y cuando la estrategia fue de un número fijo de dosis (33,3%), en el 95,5% de los casos se administraron 6 dosis, en el 72,3% cada 2 semanas, similar al protocolo LIONHEART⁶⁹. La mayoría de los pacientes se mantuvieron

dentro de la misma estrategia durante el seguimiento, es decir, las estrategias inicial y final fueron la misma y éstas no influyeron en los resultados. Los pacientes tratados con cada una de las estrategias tampoco difirieron significativamente en cuanto a su perfil de riesgo considerando la puntuación MAGGIC, aunque los pacientes tratados como protocolo *sine die* desde el inicio mostraron los niveles más bajos de sodio (mg/dL, $137,8 \pm 4,3$ vs $138,8 \pm 4,2$; $p=0,04$) y albúmina (mg/dL, $3,8 \pm 0,4$ vs $4,0 \pm 0,6$; $p=0,02$) y una fuerte tendencia a la disminución del colesterol total (mg/dL, $128,6 \pm 35$ vs $136,4 \pm 41,6$; $p=0,06$) y porcentaje de linfocitos (% , $18,6 \pm 8,2$ vs $20,6 \pm 10$; $p=0,07$), todos ellos relacionados con una enfermedad más avanzada, fragilidad y desnutrición.

En cuanto a la dosis en cada administración, los abordajes más frecuentes fueron 6,25 mg (38%) y 0,2 mcg/kg/min durante 6 horas (28%). Según la definición establecida, el 61,5% de los pacientes recibieron dosis altas de levosimendán y el 38,5% dosis bajas. En el análisis univariado los pacientes que recibieron la dosis alta mostraron una mejor supervivencia a 1 año y a largo plazo, pero no una mayor probabilidad de ser respondedores. La dosificación también reflejó un perfil clínico diferente, pero con resultados mixtos, dado que aquellos con dosis más bajas tuvieron peor puntuación MAGGIC (mediana, RIC, 29 [24,5-33,5] vs 26 [21,5-30,5] $p < 0,0001$), menor presión arterial (mmHg, $103,6 \pm 14,3$ vs $108,5 \pm 15,9$; $p=0,002$) y eran mayores (años, $71,3 \pm 11,3$ vs $68,2 \pm 11,3$; $p=0,007$) pero también tenían mejor FEVI (% , $28,8 \pm 5,9$ frente a $26,3 \pm 5,8$; $p=0,05$) y porcentaje de linfocitos (% , $21,1 \pm 10,5$ vs $18,6 \pm 8,2$; $p=0,02$).

	Rescate	Número fijo	Sine die	p valor	Dosis alta	Dosis baja	p valor
Estrategia inicial	40.2%	33.3%	26.5%	-	-	-	-
Estrategia final	35.8%	30.8%	33.4%	-	-	-	-
Score MAGGIC (mediana, RIC)	27 [22,5-31,5]	28 [24,32]	27 [23,31]	0.55	26 [21,5-30,5]	29 [24,5-33,5]	<0.0001
Número de dosis (mediana, RIC)	4 [2,6]	6 [3,9]	11 [3,19]	<0.0001	6 [2,10]	6 [1,12]	<0.0001
Supervivencia mediana (IC95%)	27.7 [21.4-34]	23.3 [15.5-31.1]	22.8 [14.9-30.7]	0.73	29.9 [25-34.7]	18.9 [14.4-23.5]	0.003
Supervivencia 1 año	74.2%	73.5%	69.5%	0.68	78.6%	64.5%	0.002
Hospitalización IC 1 año	34%	42.4%	40%	0.31	39.5%	37.4%	0.67
Respondedor a levosimendán	45.3%	41.7%	43.8%	0.82	44.4%	42.6%	0.73

Tabla 3. Características y resultados en función de la estrategia y de la dosis de levosimendán por administración. *MAGGIC: Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. RIC: rango intercuartílico. IC95%: intervalo de confianza 95%. IC: Insuficiencia cardiaca.*

Análisis multivariante. Se analizaron los factores relacionados con la supervivencia global, la supervivencia a 1 año y el estado del respondedor, incluida la dosis de levosimendán por administración (baja o alta), dado que se relacionó con mejores resultados en el análisis univariante (Tabla 4). El tratamiento con betabloqueantes (HR 1,44, IC95% 1,03-2,06; p=0,04), la hemoglobina superior a 12 gr/dl (HR 1,52; IC95% 1,11-2,08; p<0,008) y el tratamiento previo con MitraClip (HR 2,06; IC95% 1,01-4,27; p=0,04), se relacionaron de forma independiente con la respuesta a levosimendán a 1 año, mientras que la visita no planificada a IC previa (HR 1,97; IC95% 1,43-2,71; p<0,0001), frecuencia cardíaca superior a 70 lpm (FC 1,43; IC95%1,04-1,96; p=0,02) y tratamiento con amiodarona (HR 1,45; IC95%1,01-2,11; p=0,04) se relacionaron con la disminución de la probabilidad de respuesta al levosimendán. La dosis de levosimendán por administración (alta o baja) no influyó en la tasa de respuesta

a 1 año (HR 1,13; IC95% 0,82-1,56; p=0,45), mortalidad a 1 año (HR 0,74; IC95% 0,48-1,14; p=0,17) o mortalidad global por todas las causas, aunque la dosis alta mostró una tendencia cercana a la significación estadística (HR 0,74; IC95% 0,53-1,03; p=0,07).

Mortalidad global		
Variable	Hazard Ratio (95%CI)	p valor
Edad (por año)	1.018 (1.001-1.035)	0.04
Diabetes Mellitus 2	1.37 (1.01-1.90)	0.04
Ablación de TV	1.76 (0.93-3.34)	0.08
Arritmias auriculares	1.33 (0.95-1.88)	0.09
Betabloqueantes	0.90 (0.60-1.29)	0.55
TRC	0.84 (0.59-1.17)	0.31
Terapias del DAI 1 año previo	1.85 (1.09-3.15)	0.02
Hospitalización por IC 1 año previo	1.35 (0.88-2.08)	0.16
Frecuencia cardíaca (por 1 lpm)	1.02 (1.011-1.03)	0.03
Linfocitos (%)	1.01 (0.98-1.03)	0.38
Sodio (mEq/L)	1.03 (1.01-1.07)	0.04
Colesterol total (mg/dL)	0.99 (0.98-1.00)	0.07
NT-ProBNP (por cada 1000 pg/mL)	1.02 (1.01-1.03)	0.02
FEVI (%)	1.02 (1.01-1.04)	0.03
TAPSE (mm)	0.98 (0.93-1.02)	0.32
Levosimendán dosis (baja/alta)	0.74 (0.53-1.03)	0.07
NYHA IV	1.20 (0.77-1.88)	0.41
IM III-IV	1.18 (0.83-1.71)	0.34
Mortalidad a 1 año		
Edad (por año)	1.013 (0.98-1.04)	0.29
Diabetes Mellitus 2	1.28 (0.82-1.96)	0.27
Ablación de TV	2.84 (1.27-6.36)	0.01
Betabloqueantes	0.70 (0.43-1.14)	0.15
ARM	0.94 (0.59-1.51)	0.81
DAI	0.57 (0.34-0.95)	0.03
Terapias del DAI 1 año previo	2.22 (1.05-4.65)	0.04
Hospitalización por IC 1 año previo	1.33 (0.75-2.32)	0.32
Frecuencia cardíaca (por 1 lpm)	1.02 (1.002-1.03)	0.03
Urea (mEq/L)	1.002 (0.99-1.006)	0.51
Colesterol total (mg/dL)	0.99 (0.98-1.003)	0.19
NT-ProBNP (por cada 1000 pg/mL)	1.02 (0.99-1.03)	0.08
Levosimendán dosis (baja/alta)	0.74 (0.48-1.14)	0.17
NYHA IV	1.24 (0.71-2.15)	0.44

Tabla 4. Análisis multivariante: Supervivencia global y a 1 año. TV: *taquicardia ventricular*. DAI: *desfibrilador automático implantable*. IC: *insuficiencia cardíaca*. NYHA: *New York Heart Association*. NT-ProBNP: *prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral*. FEVI: *fracción de eyección del ventrículo izquierdo*. TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*. IM: *insuficiencia mitral*.

Score LEVO-D Score. Se creó una puntuación simple que ayuda a predecir el estado de "respondedor" a 1 año después del levosimendán con el uso de la magnitud relativa del coeficiente de regresión en el modelo multivariable. Se asignaron puntos a las covariables y los valores se redondearon al entero más cercano o entero más 0.5 en caso de ser éste el valor más próximo, lo que resultó en una suma de puntuaciones de 5 variables (Figura 3). La puntuación de LEVO-D osciló entre -5 y + 5. Se crearon 3 grupos: Baja probabilidad de respuesta (LEVO-D Score -5 a -1,5, 24,3% de la cohorte), intermedia (-1 a +1,5, 60,2% de la cohorte) y alta (2 a 5, 15,4% de la cohorte). La probabilidad de respuesta fue significativamente mayor en el primer grupo (68,4%) frente a los otros dos (50,9% y 21,5% respectivamente; $p < 0,0001$). La puntuación LEVO-D tuvo un buen rendimiento al examinar su poder de predicción en el análisis ROC (Figura 4, AUC 0,71), mejor que la puntuación MAGGIC (AUC 0,60) en esta cohorte.

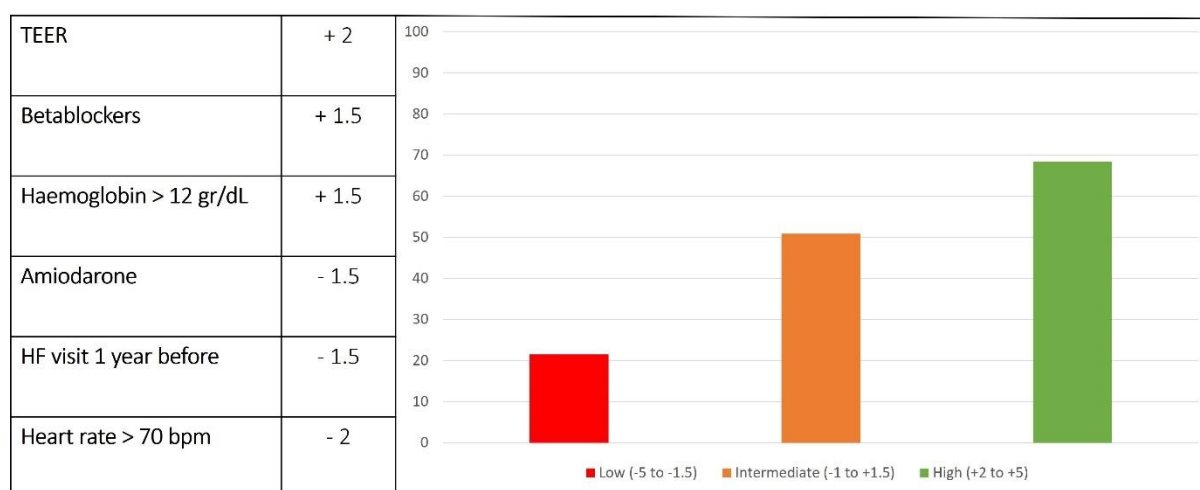


Figura 3. Puntuación LEVO-D y la probabilidad de respuesta al levosimendán de las 3 categorías (baja, intermedia y alta probabilidad de respuesta).

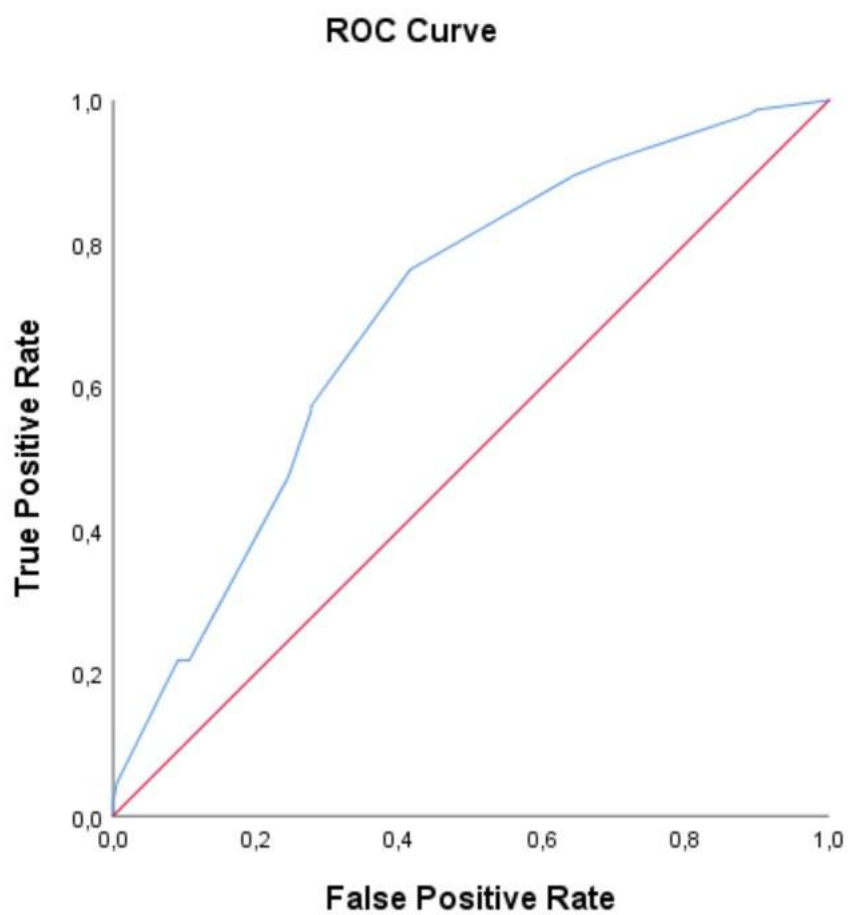


Figura 4. Curva ROC de la puntuación LEVO-D para discriminar la respuesta de levosimendán a 1 año.

5.2. Artículo 2 (Anexo 3).

Titulo. Puntuaciones de riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada: datos del registro LEVO-D

Revista. ESC Heart Failure. **FI** 3.2 (Q1 JCR 2023)

Autores. Pau Codina¹, David Dobarro², Javier de Juan-Baguda³, Fernando De Frutos⁴, José Gonzalez-Costello⁴, Josep Lupón¹, Antoni Bayes-Genis¹, Spanish LEVO-D registry Collaborators.

(1) Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, (2) Hospital Álvaro Cunqueiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain (3) Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain (4) Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat, Spain.

Resumen

Antecedentes: La prevalencia de la ICA está aumentando debido al creciente número de pacientes con IC y a su mejor tratamiento y supervivencia. Existen pocos datos sobre la precisión de las puntuaciones de riesgo en esta población seleccionada.

Objetivo: Evaluar el rendimiento de la predicción de la mortalidad del Meta-Analysis Global Group in Chronic HF (MAGGIC-HF) y del Barcelona Bio-HF Risk Calculator (BCN-Bio-HF) en pacientes con IC que reciben soporte inotrópico intermitente con levosimendán como tratamiento de destino.

Métodos: Se incluyeron 403 pacientes con ICA de 23 hospitales terciarios de España que recibieron soporte inotrópico intermitente con levosimendán como tratamiento de destino. La discriminación por mortalidad por todas las causas se comparó mediante el AUC y el estadístico C de Harrell a 1 año. La calibración se evaluó mediante gráficos de calibración que compararon los eventos observados con los esperados en función del riesgo estimado por cada calculadora.

Resultados: Los pacientes incluidos fueron predominantemente hombres, con 71,5 años de edad [RIC 64-78], con FEVI reducida ($27,5 \pm 9,4\%$), siendo la cardiopatía isquémica la etiología más prevalente (52,5%). La tasa de mortalidad a 1 año fue del 26,8%, mientras que la mortalidad prevista a 1 año por BCN-Bio-HF y MAGGIC-HF fue del 17,0% y del 22,1%, respectivamente. El AUC de BCN-Bio-HF fue de 0,66 (estadístico C: 0,64) y el AUC de MAGGIC-HF fue de 0,62 (estadístico C: 0,61).

Conclusiones: Las dos puntuaciones de riesgo evaluadas mostraron una mala discriminación y calibración con una subestimación del riesgo en pacientes con ICA que recibían levosimendán como tratamiento de destino.

Resultados

Se incluyeron 403 pacientes con ICA y no candidatos a terapias avanzadas, predominantemente hombres, con 71,5 años [RIC 64-78], con FEVI reducida ($27,5 \pm 9,4\%$) y en su mayoría de etiología isquémica (52,5%).

El 77,9% había ingresado previamente por descompensación de la IC al menos una vez durante el año anterior a la administración de levosimendán (44,5% dos o más veces) y el 43,7% tuvo al menos una visita urgente no planificada al servicio de urgencias o a la consulta de cardiología por descompensación de la IC sin necesidad de ingreso hospitalario (26,4% dos o más veces). El 78,7% de los pacientes estaban en la clase III de la NYHA y el 12,9% en la clase IV de la NYHA. La creatinina media fue de $1,6 \pm 0,7$ mg/dl y la mediana basal de NT-ProBNP 6168 pg/mL [IQR 3008-12904].

La mediana de supervivencia fue de 24,7 [IC95%: 20,4-26,9] meses. La tasa de mortalidad a 1 año fue del 26,8%, mientras que la mortalidad por todas las causas prevista a 1 año por BCN-Bio-HF y MAGGIC fue del 17,0% y el 22,1%, respectivamente. En la Tabla 1 se comparan las variables y los resultados de ambas calculadoras entre pacientes supervivientes y no supervivientes a 1 año.

		Vivo al año (295)	Exitus al año (108)	p valor
Edad (años)		71 [14]	74 [12]	0.02
IMC (kg/m ²)		26.5±5.0	25.6±4.3	0.11
Sexo varón		79.3%	79.6%	0.94
Fumador		6.5%	10.3%	0.44
Hipertensión		66.8%	74.1%	0.16
Dislipemia		66.8%	63%	0.47
Diabetes Mellitus 2		46.1%	57.4%	0.04
EPOC		23.4%	25%	0.74
Fibrilación/Flutter atrial		60.3%	62%	0.75
Episodios de FA en el año previo		13.3%	18.2%	0.10
Etiología	Miocardiopatía dilatada	24.7%	32.4%	0.31
	Cardiopatía isquémica	55.3%	45.4%	
	Hipertensión pulmonar	2.4%	1.9%	
	Otros	17.6%	20.4%	
Ablación de TV		5.1%	9.3%	0.12
Anticoagulación		68.8%	72%	0.54
Betabloqueantes		81.7%	71%	0.02
IECA/ARA2		28.5%	43%	0.41
ARNI		36.5%	26.2%	0.05
IECA/ARA2/ARNI		71.9%	67.3%	0.37
ARM		72.4%	62%	0.04
Estatinas		73%	66.3%	0.20
Diuréticos de asa		95.9%	96.3%	0.86
Dosis diaria de furosemida	< 40 mg	28%	18.4%	0.14
	> 41-80 mg	33.9%	40.8%	
	> 80 mg	38.1%	40.8%	
Tiazidas		28.2%	21.3%	0.16
Digoxina		19.7%	17.6%	0.64
Amiodarona		21.6%	27%	0.26
Hidralazina-Nitratos		9.2%	9.3%	0.98
Ivabradina		17.7%	16%	0.70
TRC		32.3%	26.9%	0.29
DAI		59.3%	43.5%	0.005
Descargas del DAI en el año previo		17.1%	22.9%	0.36
ATP del DAI en el año previo		11.4%	27.6%	0.007
Reparación mitral transcatóter		8.2%	7.4%	0.79
Número de ingresos por IC en el año anterior	0	16.8%	23.7%	0.06
	1	32.7%	33.8%	
	2	31.7%	19.4%	
	3 o más	18.8%	23%	
Número de visitas por IC en el año anterior	0	45.2%	52.8%	0.33
	1	22.6%	18.2%	
	2	8.6%	11.5%	
	3 o más	23.7%	17.5%	
Clase NYHA	II	8.8%	7.4%	0.003
	III	81.7%	70.4%	
	IV	9.5%	22.2%	
MAGGIC Score (mediana, RIC)		26 [21,5-30,5]	29 [25,5-32,5]	<0.0001

Presión arterial sistólica (mmHg)	107.2±16.1	104.7±13.8	0.16
Frecuencia cardíaca (lpm)	71.9±12.5	77.0±15.6	0.001
Hemoglobina (gr/dL)	12.7±1.9	12.5±1.9	0.42
Linfocitos (%)	19.7±8.1	20.1±12.1	0.79
Urea (mg/dL)	87.3±49.8	102.9±53.3	0.01
Creatinina (mg/dL)	1.6±0.7	1.7±0.7	0.15
CrCl (ml/min)	52.9±23.3	49.4±26.1	0.19
Sodio (mEq/L)	138.8±4.1	138.0±4.4	0.10
Potasio (mEq/L)	4.3±0.6	4.2±0.6	0.14
Bilirrubina (mg/dL)	1.2±0.9	1.1±0.7	0.85
Albumina (mg/dL)	3.9±0.5	3.9±0.6	0.45
Ácido úrico (mg/dL)	8.5±2.8	7.5±2.5	0.04
Colesterol total (mg/dL)	137.4±40.0	125.5±37.3	0.03
NT-ProBNP (mediana, RIC, pg/mL)	5874 [2626,11975]	9361 [4281,14906]	0.001
FEVI (%)	27.8±9.8	26.5±8.3	0.19
DTdVI (mm)	63.5±9.0	62.3±9.9	0.25
DSVD moderada-severa	38.2%	38.8%	0.92
TAPSE (mm)	15.2±4.3	14.7±4.5	0.36
SPAP (mmHg)	51.0±15.9	51.8±15.4	0.69
IM III-IV	26.1%	26.4%	0.95
IT III-IV	21.8%	20.8%	0.83

Tabla 1. Características basales de los pacientes fallecidos al año y la cohorte completa. *IMC: índice de masa corporal. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FA: fibrilación auricular. TV: taquicardia ventricular. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA2: antagonistas de los receptores de angiotensina 2. ARNI: antagonistas de los receptores de angiotensina e inhibidores de neprilisina. TRC: terapia de resincronización cardíaca. DAI: desfibrilador automático implantable. ATP: terapia antitaquicardia. IC: insuficiencia cardíaca. NYHA: New York Heart Association. MAGGIC: Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. CrCl: aclaramiento de creatinina. NT-ProBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. DTdVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. DSVD: disfunción sistólica de ventrículo derecho. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursión. SPAP: presión arterial pulmonar sistólica. IM: insuficiencia mitral. IT: insuficiencia tricúspide.*

Un año después de la primera perfusión de levosimendán, el 38,7% de los pacientes habían sido hospitalizados por descompensación de la IC, mientras que el riesgo previsto de hospitalización por IC por BCN-Bio-HF fue del 20,5%. El riesgo compuesto de muerte u hospitalización por IC a 1 año por BCN-Bio-HF fue del 33,4% frente al 50,4% observado.

La Figura 1 muestra gráficos de calibración con líneas LOWESS que comparan los eventos observados con los esperados a un año por cada calculadora. En la Figura 2 se muestran las curvas de supervivencia basadas en cuartiles de estimación de riesgo por cada herramienta.

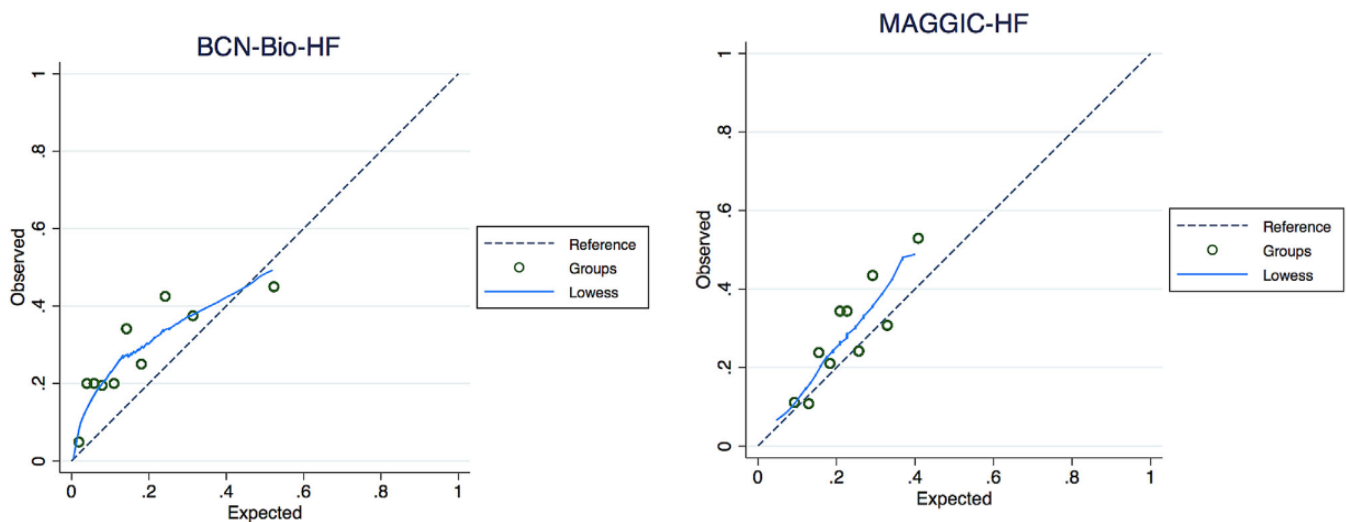


Figura 1. Gráficos de calibración con líneas LOWESS que comparan los eventos observados frente a los esperados a 1 año por cada calculadora. Pie de foto: Eje Y, mortalidad observada; eje X, mortalidad esperada; La línea discontinua representa la curva de mejor ajuste; La curva más suave de LOWESS (línea azul) permite evaluar la calibración a nivel de paciente individual; los círculos representan los grupos creados automáticamente por la prueba.

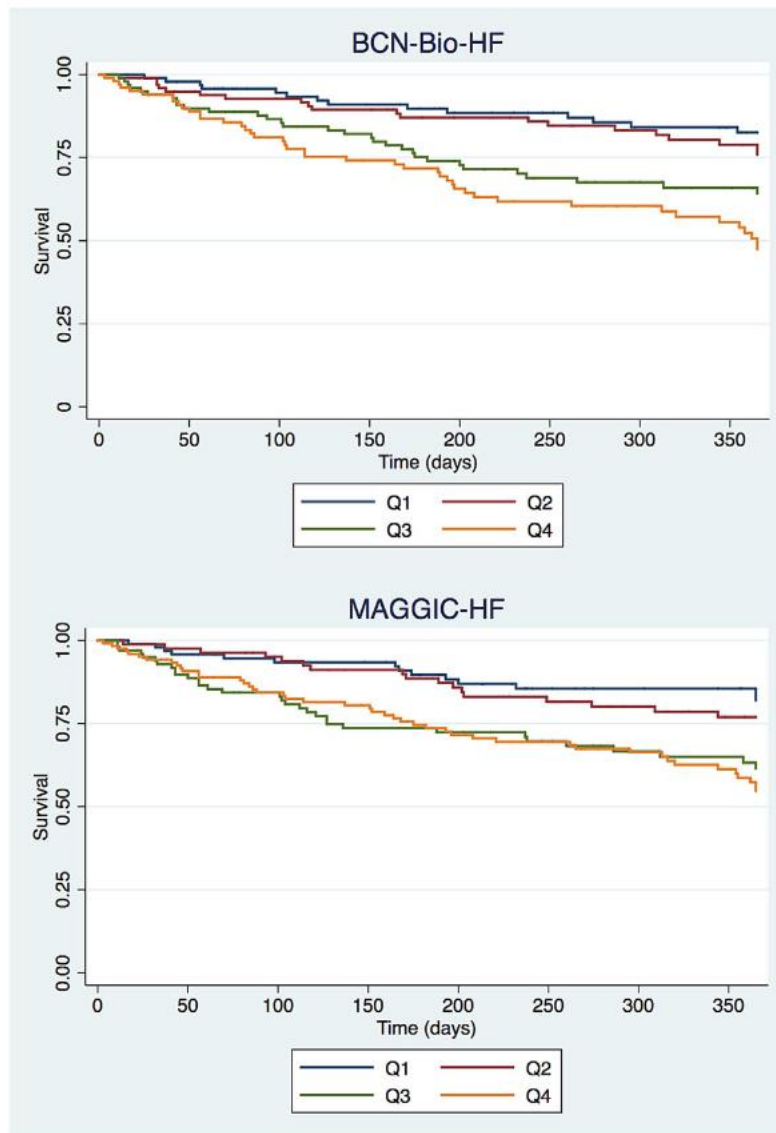


Figura 2. Curvas de supervivencia basadas en cuartiles de estimación de riesgo por everytool.

El BCN-Bio-HF mejoró numéricamente la discriminación del riesgo de mortalidad por todas las causas, basado en el índice C de Harrell y el AUC, sin alcanzar significación estadística (Tabla 2).

	Mortalidad por todas las causas		Muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca	
	C-index	AUC	C-index	AUC
BCN-Bio-HF (95% IC)	0.64 (0.58-0.69)	0.66 (0.60-0.72)	0.61 (0.57-0.65)	0.67 (0.62-0.72)
MAGGIC-HF (95% IC)	0.61 (0.56-0.66)	0.62 (0.55-0.68)	-	-

Tabla 2. Rendimiento de los instrumentos de predicción del riesgo BCN-Bio-HF y MAGGIC-HF de mortalidad por todas las causas y el compuesto de la muerte o la hospitalización por IC a 1 año (n = 403), p=0.344. C-index: índice C de Harrell. AUC: área bajo la curva.

En un análisis de sensibilidad, se comparó el modelo de la calculadora BCN-Bio-HF utilizada en el presente estudio, que contenía NTproBNP, con el modelo de la misma herramienta sin NTproBNP. El estadístico C para la mortalidad por todas las causas mejoró numéricamente con la adición de NTproBNP, pero no mejoró la discriminación del criterio de valoración combinado (muerte o hospitalización por IC) (Tabla 3).

	Mortalidad por todas las causas		Muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca	
	C-index	AUC	C-index	AUC
BCN-Bio-HF con NT-ProBNP (95% IC)	0.64 (0.58-0.69)	0.66 (0.60-0.72)	0.61 (0.57-0.65)	0.67 (0.62-0.72)
BCN-Bio-HF sin NT-ProBNP (95% IC)	0.62 (0.57-0.67)	0.65 (0.59-0.71)	0.61 (0.57-0.65)	0.67 (0.62-0.72)

Tabla 3. Análisis de sensibilidad comparando el modelo del BCN-Bio-HF que contiene NTproBNP con el modelo sin NTproBNP, p=0.006. C-index: índice C de Harrell. AUC: área bajo la curva.

Finalmente, en otro análisis de sensibilidad, se evaluó la discriminación de ambas calculadoras añadiendo marcadores clínicos y de imagen de ICA (Tabla 4). Las variables de ICA utilizadas fueron: uso de inotrópico previo, función ventricular derecha (medida mediante TAPSE), presión sistólica de la arteria pulmonar estimada en el ecocardiograma, arritmias ventriculares previas/descargas de DAI, ablación previa con taquicardia ventricular y albúmina sérica. Otras posibles variables de ICA no estaban disponibles y, por lo tanto, no se incluyeron como covariables en este análisis de sensibilidad.

	BCN-Bio-HF	BCN-Bio-HF + ICA	MAGGIC-HF	MAGGIC-HF + ICA
C-index (mortalidad por todas las causas) (IC 95%)	0.64 (0.58-0.69)	0.69 (0.61-0.77)	0.61 (0.56-0.66)	0.70 (0.62-0.77)

Tabla 4. Análisis de sensibilidad: adición de marcadores de IC avanzada a las puntuaciones de riesgo MAGGIC-HF y BCN-Bio-HF. BCN-Bio-HF vs BCN-Bio-HF + ICA p valor =-0.047. MAGGIC-HF vs MAGGIC-HF + ICA p valor < 0.001. C-index: índice C de Harrell.

5.3. Artículo 3 (Anexo 4).

Titulo. Estrategias para terapia de destino en insuficiencia cardíaca avanzada en pacientes ancianos no candidatos a TC: un análisis de emparejamiento de propensión de los registros LEVO-D y REGALAD.

Revista. Life-Basel. FI 3.2 (Q1 JCR 2023)

Autores. David Dobarro¹, Sergio Raposeiras-Roubin¹, Luis Almenar-Bonet², Eduard Solé-González³, Mireia Padilla-Lopez⁴, Carles Diez-Lopez⁵, Javier Castrodeza⁶, Maria Dolores García-Cosío⁷, Marta Cobo-Marcos⁸, Javier Tobar⁹, Pau Codina¹⁰, Silvia Lopez-Fernandez¹¹, Francisco Pastor¹², Diego Rangel-Sousa¹³, Eduardo Barge-Caballero¹⁴, Beatriz Diaz-Molina¹⁵, Alfredo Barrio-Rodriguez¹⁶, Virginia Burgos-Palacios¹⁷, Jesús Álvarez-García¹⁸, Oscar González-Fernández¹⁹, Andrés Grau-Sepulveda²⁰, José Manuel Garcia-Pinilla²¹, Sonia Ruiz-Bustillo²², Ana B. Mendez-Fernández²³, David Vaqueriza-Cubillo²⁴, Igor Sagasti-Aboitiz²⁵, Miguel Rodriguez²⁶, Vanessa Escolar²⁷, Ana Abecia²⁸, Inés Gómez-Otero²⁹, Raquel Marzoa³⁰, Eva González-Babarro³¹, Manuel Gómez-Bueno⁸ and José Gonzalez-Costello⁵

(1) Hospital Álvaro Cunqueiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, IIS Galicia Sur, Vigo, Spain. (2) Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain (3) Hospital Clinic i Provincial, Barcelona, Spain (4) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB SANT PAU, Barcelona, Spain (5) Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Universitat de Barcelona, CIBER-CV, Hospitalet del Llobregat, Spain (6) Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain (7) Hospital 12 de Octubre Madrid, IMAS12, En CIBERCV, Madrid, Spain, (8) Hospital Universitario Puerta de Hierro, IDIPHISA, Madrid, Spain (9) Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid, Spain. (10) Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain (11) Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain (12) Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, Spain (13) Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. (14) Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, Spain (15) Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain (16) Complejo Asistencial de Salamanca, Salamanca, Spain (17) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain (18) Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain (19) Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain (20) Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain (21) Hospital Universitario Virgen de la Victoria, IBIMA, Malaga, Spain (22) Hospital del Mar, Barcelona, Spain (23) Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain (24) Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain (25) Hospital Universitario de Cruces, Bizkaia, Spain. (26) Complejo Hospitalario Universitario de León. León, Spain. (27) Hospital de Basurto, Bilbao, Spain. (28). Hospital de Navarra, Pamplona, Spain. (29) Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, Spain. (30) Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol, Spain. (31) Hospital de Montecelo. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra, Spain.

Resumen

El TC es el tratamiento de referencia para la ICA, mientras que las DAVI como terapia de destino son una opción en los pacientes no candidatos a TC. No obstante, la mayoría de los pacientes con ICA nunca reciben un TC o una DAVI, por lo que se necesitan estrategias alternativas para el tratamiento. El uso de levosimendán intermitente permite reducir las hospitalizaciones por IC en pacientes con ICA a corto plazo. Se desconoce si la comparación de los resultados entre el tratamiento inotrópico y las DAVI de las generaciones anteriores sería la misma si se realizase en la era actual con dispositivos de última generación en los actuales pacientes con ICA, que presentan un perfil clínico diferente y son de mayor edad. En este trabajo comparamos el uso de dos estrategias terapéuticas para la IC terminal en pacientes no candidatos a TC: Levosimendán intermitente repetitivo vs. DAVI como terapia de destino. Para ello, comparamos dos cohortes multicéntricas de pacientes reales de España: el registro LEVO-D y el registro REGALAD. Se encontraron 715 pacientes procedentes de los 2 registros, 403 del LEVO-D y 312 del REGALAD. La mediana de supervivencia no ajustada fue más corta para los pacientes con LEVO-D; con el beneficio para el DAVI observado solo después del primer año de terapia. La ventaja de supervivencia para la cohorte de DAVI también fue cierta después del análisis de la cohorte emparejada, pero, al igual que en el análisis no emparejado, el beneficio de supervivencia se mostró principalmente después de un año de seguimiento. Concluimos que en los ancianos no candidatos a TC, el tratamiento con DAVI ofrece resultados significativamente mejores a largo plazo en comparación con el levosimendán intermitente; por lo tanto, debe tenerse en cuenta en los candidatos cuidadosamente seleccionados. Por otro lado, en pacientes malos candidatos a DAVI deficientes o con severas comorbilidades, el soporte inotrópico intermitente con

levosimendán podría ser una alternativa razonable al DAVI, dado que los resultados a 1 año son similares.

Resultados

Se identificaron un total de 715 pacientes procedentes de los dos registros, de los cuales 403 pertenecían al registro LEVO-D y 312 al registro REGALAD. De estos últimos, 104 pacientes se identificaron como receptores de un DAVI implantado como terapia de destino; bien porque directamente se implantó con esta intención o bien porque lo hizo como puente hacia la candidatura, aunque sus médicos responsables consideraron que era poco probable que se sometieran finalmente a un TC y, en última instancia, nunca llegaron a recibirlo en el seguimiento.

A la mayoría (91,3%) de los pacientes de la cohorte de REGALAD se les implantó un dispositivo centrífugo de flujo continuo de tercera generación (56,7% HeartMate 3 y 34,6% HeartWare). De los pacientes restantes, uno recibió un Jarvik 2000, cinco recibieron un HeartMate II y tres recibieron un Berlin Heart INCOR. Aunque la base de datos REGALAD incluyó pacientes desde 2007 en adelante, al 92,3% de los pacientes con RE-GALAD se les realizó el implante entre 2015 y 2020, y al 95,1% entre 2014 y 2020; por lo tanto, la mayoría de los pacientes eran contemporáneos del registro LEVO-D. Las características completas de la cohorte de los registros LEVO-D y REGALAD se han publicado en diferentes artículos y no serán objeto de este trabajo.

Características demográficas. En la tabla 1 se comparan las principales características de los dos grupos. Los pacientes remitidos para recibir inotrópicos como destino eran ligeramente más mayores. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la presión pulmonar también

fueron mayores en el grupo LEVO-D, aunque el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo fue menor. Además, el grupo LEVO-D mostró peor función renal, niveles de bilirrubina y péptidos natriuréticos, pero una mayor proporción de pacientes en la cohorte REGALAD estaban en la clase IV de la NYHA. Un mayor número de pacientes con LEVO-D presentaban fibrilación o flutter auricular y, por lo tanto, recibían anticoagulación con mayor frecuencia. Más pacientes con REGALAD tomaban amiodarona y se les implantó un DAI. En cuanto al bloqueo neurohormonal, solo se encontraron diferencias en los betabloqueantes; El 65% de los pacientes de la cohorte REGALAD tomaban betabloqueantes, en comparación con el 78,9% de la cohorte LEVO-D.

	LEVO-D	REGALAD	p valor
Edad (años, media)	69.4±11.4	67.8±5.7	0.046
Género (masculino)	79.4%	80.8%	0.76
Superficie corporal (media)	1.84±0.2	1.85±0.2	0.40
Hipertensión	68.7%	67.3%	0.78
Diabetes Mellitus	49.1%	46.2%	0.59
Arritmias auriculares	60.8%	30.8%	<0.001
Enfermedad renal crónica	54.1%	46.2%	0.15
Diagnóstico IC < 1 mes	3.8%	4.8%	0.76
Diagnóstico IC 1-12 meses	12.6%	11.5%	
Diagnóstico IC 1-2 años	9.8%	5.8%	
Diagnóstico IC > 2 años	73.3%	77.9%	
Etiología IC MCD	26.8%	28.8%	0.002
Etiología IC Isquémica	52.6%	65.4%	
Etiología IC Otros	20.6%	5.8%	
FEVI (% , media)	27.5±9.4	23.2±6.2	<0.001
DTDVI (mm, media)	63.2±9.3	67.5±10.2	<0.001
Diámetro basal VD (mm)	43.4	42.7	0.46
Disfunción VD (%)	67.5%	57.6%	0.54
TAPSE (mm, media)	15.0±4.3	16.0±3.7	0.036
PSAP (mmHg, media)	51.2±15.8	47.5±15.5	0.044
IM severa	10.6%	22.1%	0.005
IT severa	9.2%	5.8%	0.14
IECA/ARA2/ARNI	70.0%	62.5%	0.14
Betabloqueantes	78.9%	65.4%	0.004
Antialdosterónicos	69.7%	68.3%	0.78
Amiodarona	23.0%	36.5%	0.005
Anticoagulación	69.7%	54.4%	0.003
Digoxina	19.1%	16.7%	0.57
Furosemida o equivalente	96%	97.1%	0.60
DAI	55.1%	80.6%	<0.001

TRC	30.8%	36.7%	0.06
NYHA IV	12.9%	57.7%	<0.001
FC (lpm, media)	73.3±13.6	74.5±12.8	0.27
TAS (mmHg, media)	106.5±15.5	102.5±14.7	0.019
TAD (mmHg, media)	63.4±9.6	63.2±9.9	0.83
Ingresos IC 1 año previo	1.7±1.6	2.0±0.7	0.003
Sodio (mEq/L, media)	138.6±4.2	137.4±4.5	0.018
Potasio (mEq/L, media)	4.2±0.6	4.1±0.5	0.12
Urea (mg/dL, media)	91.5±51.2	78.8±44.2	0.018
Creatinina (mg/dL, media)	1.6±0.7	1.4±0.5	0.001
Bilirrubina (mg/dL, media)	1.2±0.8	0.9±0.5	0.002
Albumina (mg/dL, media)	3.9±0.5	3.8±0.6	0.07
Ácido úrico (mg/dL, media)	8.2±2.8	7.9±2.2	0.32
NT-ProBNP (pg/mL, media)	9654±11879	6203±5995	<0.001
Hemoglobina (gr/dL, media)	12.6±1.9	12.0±1.9	0.003
Linfocitos (%)	19.8±9.4	19.0±7.8	0.44
Ingresos IC 1 año posterior	1.12±1.8	0.94±1.64	0.35
Vivo sin ingresos tras 1 año	49.6%	33.7%	0.004

Tabla 1. Datos demográficos de todas las cohortes de LEVO-D y REGALAD. IC: insuficiencia cardíaca. MCD: miocardiopatía dilatada. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. DTdVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. TAPSE: tricúspide anular plane systolic excursión. PSAP: presión arterial pulmonar sistólica. IM: insuficiencia mitral. IT: insuficiencia tricúspide. . IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA2: antagonistas de los receptores de angiotensina 2. ARNI: antagonistas de los receptores de angiotensina e inhibidores de neprilisina. DAI: desfibrilador automático implantable. TRC: terapia de resincronización cardíaca. NYHA: New York Heart Association. FC: frecuencia cardíaca. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. NT-ProBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral.

Supervivencia y eventos de insuficiencia cardíaca en la población no ajustada. No se perdió ningún paciente durante el seguimiento. Durante el periodo de seguimiento, fallecieron el 52,3% de los pacientes del registro LEVO-D y el 42,3% de los pacientes del REGALAD. Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de inotrópicos fallecieron a pesar de tener un tiempo de seguimiento más corto (mediana: 458 días [IC 95%: 412-519] vs. 494 días [IC 95%: 357-730]; $p = 0.08$). La mediana de supervivencia en la población no ajustada fue más corta para los pacientes del LEVO-D (741 días [IC 95%: 611-870] vs. 1486 días [IC 95%: 969-2002]; $p=0.03$), siendo el beneficio de supervivencia para los pacientes del grupo con DAVI evidente sólo después del primer año de tratamiento, como se muestra en las curvas de Kaplan-Meier (Figura 2A). En el primer año de seguimiento, el número de ingresos por IC no difirió significativamente entre los dos grupos (LEVO-D: $1,12 \pm 1,78$ vs. REGALAD: $0,94 \pm 1,64$; $p = 0,35$). Sin embargo, el porcentaje de pacientes vivos sin ingresos fue mayor entre los pacientes con LEVO-D durante este primer año (LEVO-D: 49,6% vs. REGALAD: 33,7%; $p=0,004$).

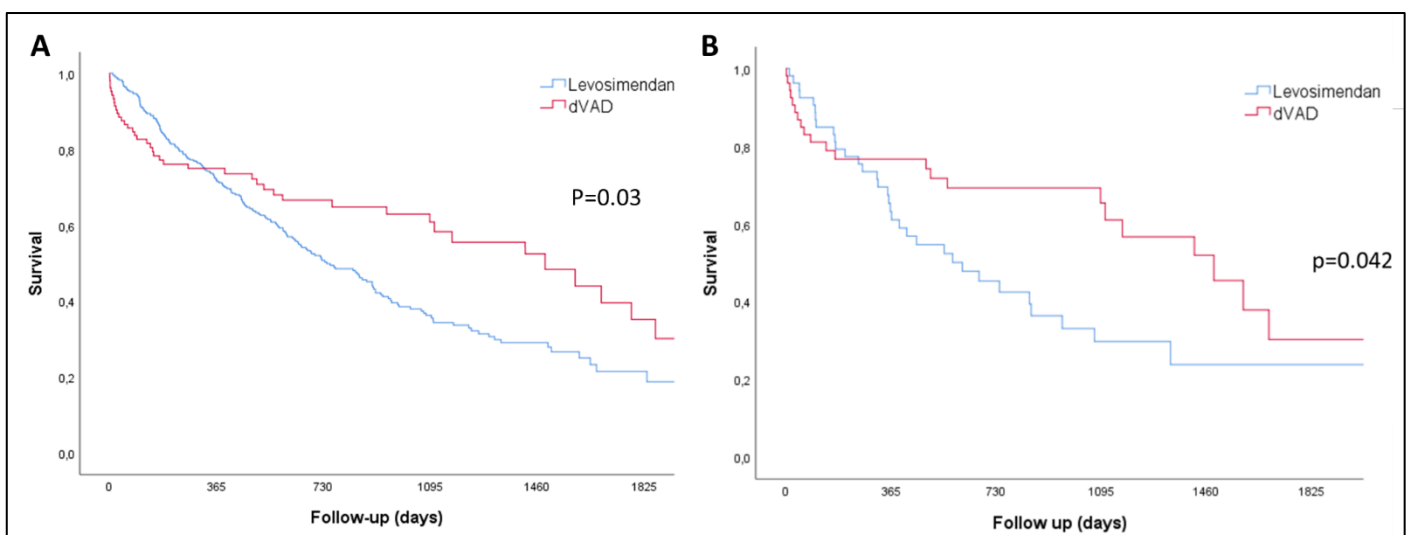


Figura 2. A. Supervivencia global de las cohortes no pareadas LEVO-D y REGALAD. **B.** Supervivencia global de las cohortes emparejadas de LEVO-D y REGALAD.

Emparejamiento por puntuación de propensión. Se realizó un emparejamiento de la puntuación de propensión para minimizar el sesgo inherente a los estudios observacionales. En primer lugar, se utilizó la puntuación de propensión para evaluar la probabilidad de que cada paciente fuera tratado con levosimendán o DAVI, según las características basales. Posteriormente, se realizó el PSM para adecuar las características de ambos grupos (LEVO-D vs REGALAD). Se utilizó un protocolo 1:1 sin reemplazo, y calibradores de ancho igual a 0.2 de la desviación estándar del logit del PSM. Todas las covariables medidas estaban bien equilibradas en el grupo de comparación (Figura 1).

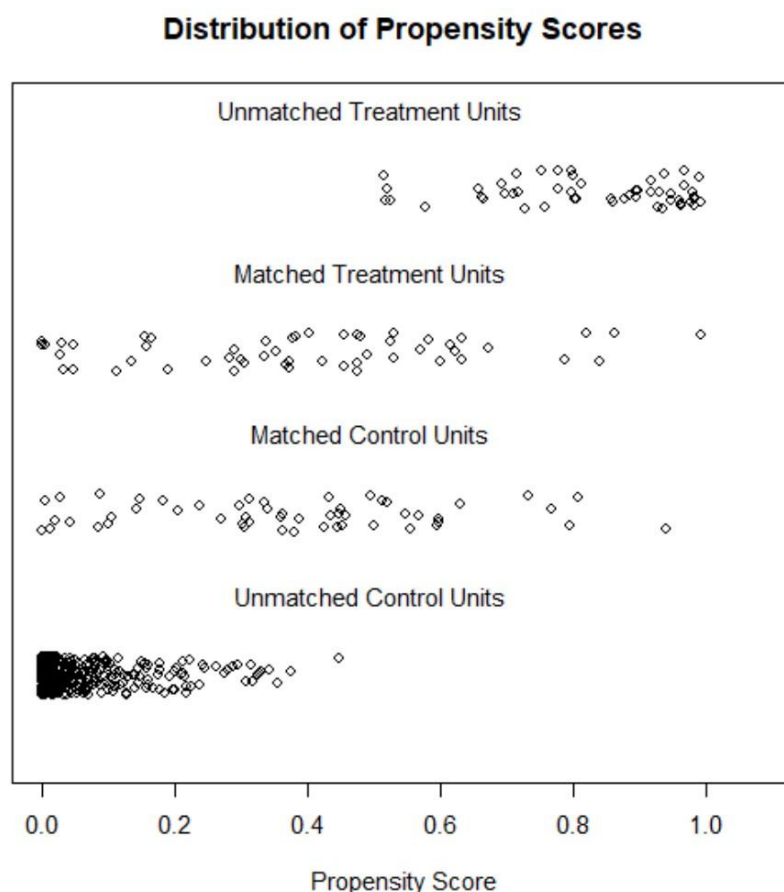


Figura 1. Distribución de las puntuaciones de propensión.

Se crearon dos grupos de 53 pacientes emparejados. El poder predictivo del modelo utilizado para generar la puntuación de propensión fue de 0,91, con una calibración adecuada (prueba de Hosmer-Lemeshow, $p = 0,292$). La ventaja de supervivencia para la cohorte de DAVI también se confirmó en el análisis de cohorte pareado (Tabla 2). Cabe destacar que todos los pacientes con DAVI incluidos en el PSM recibieron el dispositivo a partir de 2015, lo que hace que esta población del REGALAD sea contemporánea en el tiempo con los pacientes LEVO-D.

Los pacientes con DAVI demostraron una supervivencia significativamente mejor en comparación con la cohorte LEVO-D (mediana de supervivencia en días: 1574 [IC 95%: 1048-1923] vs. 612 [IC 95%: 296-927]; $p = 0,042$). Al igual que en el análisis no pareado, el beneficio de la supervivencia de los pacientes con DAVI se observó principalmente después de un año de seguimiento (Figura 2B). Sin embargo, la ventaja aparente sugerida de un año para la cohorte LEVO-D en términos del evento combinado de muerte y hospitalización por IC no fue consistente en el PSM. El porcentaje de pacientes vivos sin ingresos en el primer año fue similar entre los grupos (LEVO-D: 37,7% vs. REGALAD: 39,6%; $p = 0,84$).

	LEVO-D (53)	REGALAD (53)	p valor
Edad (años, media)	69.6±8.9	68.4±4.8	0.39
Sexo (masculino)	73.6%	77.4%	0.87
IMC (media)	25.8±3.9	26.9±3.8	0.16
Hipertensión	64.2%	66%	0.84
Diabetes	52.8%	52.8%	0.99
Arritmias auriculares	39.6%	35.8%	0.84
Cardiopatía isquémica	60.4%	60.4%	0.99
FEVI (% , media)	24.1%	23.5%	0.66
DTDVI (mm, media)	66.5±5.7	67.4±10.8	0.60
Disfunción VD	54.7%	54.7%	0.99
IM III-IV	52.8%	56.6%	0.85
IT III-IV	37.7%	37.7%	0.99
PSAP (mmHg, media)	49.2±10.4	47.5±13.3	0.47
TAS (mmHg, media)	104.3±16.6	103.2±16.5	0.75
FC (lpm, media)	75.9±13.2	75.3±12.7	0.81
MDRD4 (ml/min, media)	53.7±29.4	52±23.6	0.67

NT-ProBNP (pg/mL, media)	7910±7000	7157±6317	0.56
Hemoglobina (gr/dL, media)	11.9±1.7	11.9±2.1	0.87
IECA/ARAII/ARNI	62.2%	68%	0.68
Betabloqueantes	67.9%	67.9%	0.99
Antialdosterónicos	69.7%	69.8%	0.99
Amiodarona	28.3%	30.2%	0.98
Anticoagulación oral	50.9%	56.6%	0.69
Digoxina	18.9%	20.8%	0.99
Furosemida	94.3%	94.3%	0.99
DAI	67.9%	71.7%	0.83
TRC	41.5%	47.2%	0.70
NYHA IV	41.5%	39.6%	0.99
3 o más ingresos por IC	20.8%	24.5%	0.82

Tabla 2. Características demográficas de las cohortes pareadas de los estudios LEVO-D y REGALAD. *IMC: índice de masa corporal. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. DTdVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. VD: ventrículo derecho. IM: insuficiencia mitral. IT: insuficiencia tricúspide. PSAP: presión arterial pulmonar sistólica. TAS: tensión arterial sistólica. FC: frecuencia cardíaca. MDRD4: Modification of Diet in Renal Disease-4. NT-ProBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA2: antagonistas de los receptores de angiotensina 2. ARNI: antagonistas de los receptores de angiotensina e inhibidores de neprilisina. DAI: desfibrilador automático implantable. TRC: terapia de resincronización cardíaca. NYHA: New York Heart Association..*

6. Discusión

Esta tesis reúne tres publicaciones en el campo de investigación del tratamiento con inotrópicos y DAVI en pacientes con ICA no candidatos a TC. En el primer trabajo, se exploran de forma exhaustiva los resultados de la cohorte más extensa publicada hasta la fecha de pacientes tratados con levosimendán como última terapia. En el segundo trabajo se analiza la utilidad de dos escalas pronósticas de IC en esta población de ICA procedente del registro LEVO-D que no habían sido validadas específicamente para estas poblaciones. En el tercer trabajo se compara la estrategia de levosimendán paliativo del LEVO-D con la estrategia de DAVI como terapia de destino en pacientes del registro español REGALAD. Este escenario no se ha vuelto a explorar en los últimos años tras los cambios en el perfil del paciente con ICA y de la tecnología de DAVI.

De forma global, se describen las características y el pronóstico de los pacientes con ICA tratados con levosimendán como último tratamiento, destacando la heterogeneidad en las pautas utilizadas por los diferentes centros. Asimismo, se crea una escala de puntuación pronóstica que puede ser útil a la hora de determinar qué pacientes pueden beneficiarse más del tratamiento con levosimendán y se demuestra que las escalas pronósticas validadas en pacientes con IC son poco exactas en pacientes con ICA. Finalmente, también observamos que en pacientes ancianos no candidatos a TC, las actuales DAVI son globalmente superiores al tratamiento inotrópico, incluso con el cambio de perfil de paciente de los últimos años.

El primer artículo (anexo 2) presenta la mayor serie multicéntrica en vida real de pacientes con ICA en tratamiento óptimo no candidatos a terapias avanzadas que son tratados con infusiones periódicas ambulatorias de levosimendán. Se muestra que en esta población anciana y de alto riesgo, la mortalidad a 1 año fue alta (26,8%) y el levosimendán

logró disminuir la tasa de hospitalización por IC o visitas no planificadas a IC de más del 80% el año anterior al 56% al año siguiente, lo cual es muy significativo dado que en este 56% de no respondedores también se incluyeron los que fallecieron -26,8% al año-. El levosimendán pudo disminuir el número total de hospitalizaciones por IC (en un 33%) y las visitas no planificadas a IC (en un 50%). Esto se logró sin aumentar el número de terapias con DAI y con una baja tasa de efectos secundarios.

6.1. Impacto del tratamiento con levosimendán. El impacto del levosimendán en las descompensaciones de la IC que requieren asistencia médica que se muestra en este trabajo está en consonancia con datos de ensayos pequeños aleatorizados^{69,71} y un pequeño número de trabajos retrospectivos^{32,74} en todo el espectro de la ICA, si bien esta cohorte se centra específicamente en aquellos que no son candidatos a terapias avanzadas. El ensayo LEVO-REP⁷² no mostró mejores resultados con levosimendán, pero el ensayo LION-HEART⁶⁹ posterior, utilizando un protocolo similar pero en 6 dosis, demostró una reducción del riesgo de muerte/hospitalización por IC (principalmente debido a hospitalizaciones por IC) de manera similar a los resultados que se muestran en este trabajo y al ensayo LAICA⁷¹, que utilizó un protocolo diferente de levosimendán de infusiones de 24 horas. Estos ensayos incluyeron a pacientes más jóvenes y candidatos a terapias avanzadas. El registro RELEVANT-HF³² con levosimendán intermitente muestra algunas similitudes con nuestro trabajo, pero la población estudiada fue más pequeña, de menor riesgo, más joven y, alrededor del 40% candidata a terapias avanzadas. A pesar de ello, la tasa de muerte/TC/DAVI a 1 año fue del 24%, muy similar a la mortalidad al año del LEVO-D.

La población del registro LEVO-D mostró gran similitud con la cohorte de alto riesgo (más de 8000 de NT-ProBNP) del ensayo VICTORIA^{80,81}. La puntuación MAGGIC⁸², la FEVI o el NT-ProBNP fueron muy similares. Al comparar los resultados, el LEVO-D mostró una tasa de 24,1 muertes de causa cardiovascular y 30,1 eventos de hospitalización por IC por 100 pacientes-año. La cohorte del estudio VICTORIA de alto riesgo mostró una tasa entre placebo y vericiguat del 22,9 y 26,5 de muerte cardiovascular y entre 51,6 y 60,7 de hospitalización por IC por 100 pacientes-año, respectivamente. Las tasas de mortalidad entre la cohorte de alto riesgo del VICTORIA y el LEVO-D son similares, pero el LEVO-D mostró tasas de hospitalización por IC significativamente más bajas después del levosimendán. Estos hallazgos sugieren que la disminución de los eventos de IC observada en nuestro trabajo no se relacionó con un mayor número de consultas médicas, porque los pacientes incluidos en VICTORIA también tuvieron visitas clínicas frecuentes como parte del ensayo y acceso a una evaluación médica rápida en caso de descompensación. El registro MedaMACS⁸³ también estudia pacientes con ICA y tratamiento médico inicialmente; en este estudio la tasa de muerte/trasplante/DAVI a 1 año fue similar a la de la cohorte LEVO-D (34% frente a 26,8%) y de nuevo la hospitalización por IC a 1 año fue mayor (57% frente a 38,7%), pero los pacientes eran significativamente más jóvenes (más de 10 años), con peor FEVI (21% frente a 27%) y menos comórbidos, lo que dificulta las comparaciones.

6.2. Estrategia de uso de levosimendán y dosificación. Este trabajo demuestra que, en vida real, el levosimendán se utiliza de forma muy heterogénea durante un tiempo medio de tratamiento de alrededor de 10 meses. La estrategia de administración o el número de dosis administradas no se relacionó con mejores resultados en este estudio, lo que sugiere que un enfoque de tratamiento como rescate podría ser suficiente para esta población. En esta

cohorte se utilizó un enfoque de tratamiento *sine die* en pacientes con signos de enfermedad general más avanzada (principalmente desnutrición), por lo que la percepción clínica de la gravedad de la enfermedad probablemente llevó a la decisión de administrar el fármaco indefinidamente, pero esta población no tuvo un peor perfil de IC y no se benefició del mayor número de dosis administradas. La administración de levosimendán en esta cohorte fue aún más heterogénea que en otras experiencias publicadas³², dado que cada centro siguió sus propios criterios y protocolos.

En el análisis univariante, una dosis más alta de levosimendán por administración se relacionó con una mejor supervivencia general y a 1 año; sin embargo, esto no se confirmó en el análisis multivariado. No hay datos claros en la literatura sobre la dosis ideal de levosimendán para pacientes ambulatorios. En los ensayos clínicos fundamentales de pacientes con IC aguda hospitalaria se utilizaron dosis que oscilaron entre 0,05 y 0,2 mcg/kg/min en 24 horas (0,2 mcg/kg/min fue la más utilizada⁸⁴), pero fue de 0,1 mcg/kg/min en la LAICA⁷¹ para los pacientes ambulatorios que requirieron ingreso hospitalario para recibir la infusión. Los protocolos ambulatorios LION-HEART⁶⁹ y LEVO-REP⁷³, utilizaron 0,2 mcg/kg/min durante 6 horas, lo que permite el tratamiento de los pacientes de forma ambulatoria en un hospital de día. Este enfoque en la mayoría de los pacientes da como resultado una dosis menor por administración que las infusiones de 24 horas a 0,1 o 0,2 mcg/kg/min. En la mayoría de los pacientes tratados de levosimendán de forma ambulatoria, se utiliza 1 vial de 12,5 mg para 2 pacientes, por lo que se suele utilizar medio vial (6,25 mg), y este fue el caso en el 40% de nuestra cohorte. Una vez más, la mayoría de los pacientes que utilizaron los protocolos LION-HEART o LEVO-REP recibieron menos de 6,25 mg por administración (el límite inferior para el "grupo de dosis alta"). Se atribuyó al bajo número de

administraciones la causa de la falta de efecto del fármaco en el LEVO-REP y el aumento a 6 dosis en el LION-HEART puede haber resultado en el efecto significativo observado en la reducción de las hospitalizaciones por IC. Nuestra cohorte recibió una mediana de 6 dosis del fármaco. Los resultados de este trabajo podrían plantear la cuestión de si 0,2 mcg/kg/min durante 6 horas es suficiente para la mayoría de los pacientes que reciben al menos 6 dosis de levosimendán. Además, no encontramos datos que sugieran que la dosificación del fármaco se correlacione con los eventos de IC, debido a que la tasa de respuesta a 1 año no se relacionó con la dosificación, lo que podría sugerir que incluso dosis bajas podrían ser beneficiosas en términos de reducción de los eventos de IC.

6.3 Puntuación LEVO-D. La puntuación LEVO-D que se muestra en este trabajo puede ser de ayuda para que el clínico decida si las infusiones de levosimendán pueden ser fútiles en ciertos pacientes, especialmente cuando el juicio clínico es concordante con una baja probabilidad de lograr una respuesta favorable al levosimendán. La edad de los pacientes con ICA tratados con levosimendán no se relacionó con los resultados a 1 año y tal vez más modestamente de lo esperado con la mortalidad general. Esto refleja la corta esperanza de supervivencia de esta población, pero también que la edad no debe ser un factor decisivo para iniciar un tratamiento intermitente con levosimendán en pacientes con ICA no candidatos a terapias avanzadas.

Los factores relacionados con la mortalidad global en el análisis multivariante fueron los habituales descritos en otras cohortes de IC. El tratamiento con bloqueo neurohormonal en nuestro trabajo no se relacionó con una disminución de la mortalidad global o a 1 año, lo que está en consonancia con los escasos datos que tenemos sobre su uso en otros estudios en pacientes con ICA. El bucindolol⁸⁵ no fue capaz de reducir la mortalidad por todas las

causas en un ensayo aleatorizado en pacientes con ICA, pero sí las hospitalizaciones por IC, si bien en sentido estricto estos pacientes no presentaban ICA tal y como la definimos en la actualidad, dado que su perfil de riesgo y sus tasas de mortalidad eran bajas. En el más reciente ensayo LIFE⁶⁵, con pacientes incluidos con ICA real, el sacubitril-valsartán no redujo siquiera los niveles de NT-ProBNP en comparación con el valsartán. De hecho, y sin entrar siquiera en la ICA, los pacientes ya en NYHA III están claramente infrarrepresentados en los ensayos fundamentales de IC. Los análisis de subgrupos realizados en estos estudios sugieren que los efectos sobre los eventos duros como mortalidad por todas las causas y cardiovascular están por lo menos atenuados en estas poblaciones en NYHA III-IV⁷⁵. Por otro lado, disponemos de datos retrospectivos^{11,87} que correlacionan la disminución de la titulación de fármacos por IC con peores resultados, aunque no se puede determinar en qué medida este deterioro se debe a la disminución de los fármacos por IC, o si la disminución de los fármacos por IC es principalmente un marcador de progresión de la enfermedad.

6.4. Rendimiento de los scores MAGGIC y BCN-Bio-HF en la población de ICA. El segundo trabajo utiliza la cohorte de ICA del registro LEVO-D para analizar el rendimiento de dos índices pronósticos de IC, dado que ninguno de ellos ha sido validado en poblaciones con ICA. Estas dos puntuaciones de riesgo evaluadas, MAGGIC-HF²¹ y BCN-Bio-HF²² (esta última con NT-proBNP), mostraron una discriminación y calibración subóptimas con una subestimación del riesgo para esta población.

El pronóstico preciso es especialmente importante en la ICA para identificar el momento ideal para la derivación a un centro adecuado, transmitir adecuadamente las expectativas a los pacientes y sus familias, y planificar el tratamiento y las estrategias de seguimiento. Sin embargo, el pronóstico detallado es complejo y difícil, y no hay puntuaciones

de riesgo que sean realmente útiles en las poblaciones con ICA. De hecho, las propias guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología son contrarias al uso de este tipo de índices pronósticos para la toma de decisiones en ICA, tanto las estudiadas en este trabajo como otras populares como el Seattle Heart Failure Model²⁰.

Pueden existir varias explicaciones que justifiquen que se haya encontrado una la tasa de eventos observada más alta de lo previsto en nuestra cohorte. Las dos herramientas pronósticas evaluadas se derivaron y validaron en poblaciones de ensayos clínicos seleccionadas o en un solo centro, y es posible que no sean generalizables a poblaciones de IC del "mundo real" o a subgrupos específicos de pacientes con IC, como los que tienen ICA. La puntuación MAGGIC se derivó utilizando datos individuales de 39.372 pacientes con IC, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y preservada, de 30 estudios de cohortes y solo el 7,8% de ellos presentaban una clase IV de la NYHA²¹. Las versiones 1.0 y 2.0 de la calculadora BCN-Bio-HF se derivaron de una cohorte de 864 pacientes ambulatorios consecutivos de IC reclutados entre 2008 y 2010^{22,88}. Como se muestra en el estudio comparativo de Codina et al.⁸⁹, estas versiones iniciales del BCN-Bio-HF sobreestimaron el riesgo en una cohorte más contemporánea y esto motivó una recalibración y actualización de la calculadora BCN-Bio-HF, la versión 3.0. Para ello, se estudió una nueva cohorte de 831 pacientes, pero, al igual que con el índice MAGGIC-HF, incluyó una proporción muy baja de pacientes con criterios de ICA.

Estudios previos han evaluado las capacidades de discriminación y calibración de otras puntuaciones de riesgo de IC en un escenario similar. Kalogeropoulos et al. encontraron que el Seattle Heart Failure Model subestimó el riesgo en una cohorte de 445 pacientes con ICA remitidos para TC²⁸. Se observaron resultados similares para los pacientes con ICA listados

para trasplante no urgente⁹⁰ y en el estudio ROADMAP (Evaluación de riesgos y efectividad comparativa de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda frente a manejo médico en pacientes con IC ambulatoria), un estudio prospectivo, multicéntrico y no aleatorizado de 200 pacientes con ICA no tratados con inotrópicos y que cumplían las indicaciones para el implante de DAVI⁴⁷.

LEVO-D, ni la edad ni el bloqueo neurohormonal se relacionaron con los resultados a 1 año, lo que refleja la corta esperanza de vida de esta población. Los pacientes con ICA están claramente infrarrepresentados en los ensayos fundamentales de IC, pero el análisis de subgrupos sugiere que los efectos del tratamiento sobre los criterios de valoración duros están, al menos, atenuados⁶⁷. Por el contrario, otros marcadores de ICA, como el uso previo de inotrópicos, el deterioro del perfil hemodinámico, la disminución de la titulación del fármaco por IC, el empeoramiento de la función ventricular derecha y las arritmias ventriculares o descargas del DAI no se incluyen actualmente en ninguna de las calculadoras estudiadas. Sorprendentemente, observamos en nuestro estudio una mejora en la discriminación al agregar algunas de estas variables a las puntuaciones evaluadas. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que, por lo general, cuantas más variables se incluyen y cuanto más compleja es la puntuación, mayor es la dificultad en la aplicación clínica.

Finalmente, no se observó una mejora significativa en la discriminación con la adición de NT-proBNP en esta cohorte de ICA y esto podría deberse en parte al efecto biológico del levosimendán sobre los niveles de NT-proBNP, como ya se informó en el ensayo LION-HEART. También puede explicarse por el hecho de que el NT-proBNP se correlaciona mejor con el

pronóstico en pacientes con IC sin enfermedad renal crónica y el registro LEVO-D incluyó principalmente pacientes con enfermedad renal crónica⁹¹.

6.5. Levosimendán frente a asistencias como terapia de destino en pacientes no candidatos a trasplante cardíaco. El TC se considera la terapia de elección para el tratamiento de la ICA; sin embargo, en el mundo occidental, muchos pacientes con ICA tienen contraindicaciones formales para este tratamiento, principalmente debido a edad avanzada³⁷. Por lo tanto, se necesitan tratamientos alternativos para disminuir los síntomas, reducir las admisiones hospitalarias y mejorar la calidad de vida de los pacientes con ICA. Entre las opciones comúnmente utilizadas para los pacientes con ICA sin posibilidad de TC se encuentran programas de inotrópicos ambulatorios, bien sean intermitentes o en infusión continua, y los DAVI. No obstante, la comparativa del escenario del uso de DAVI frente a inotrópicos no se ha revisado en los últimos años, a pesar de los cambios en el perfil del paciente con ICA y también en la tecnología de los DAVI. Por ello, los datos en la literatura existentes de hace más de dos décadas comparando ambos tratamientos están claramente obsoletos.

Nuestro análisis, que incluye datos de dos registros multicéntricos contemporáneos en vida real, muestra cómo los pacientes ambulatorios con ICA no candidatos a TC son remitidos o bien para el implante de un DAVI o se incluyen en programas de inotrópicos ambulatorios, en un país con una disponibilidad relativamente alta de trasplantes cardíacos y una población envejecida. La gran mayoría de los pacientes de los registros LEVO-D y REGALAD eran contemporáneos (a partir de 2015), lo que fue cierto para todos los pacientes incluidos en el análisis de propensión. Sobre la base de nuestros hallazgos, concluimos que los pacientes con IC terminal tratados hoy con un DAVI o inotrópicos intermitentes como terapia de destino tienen perfiles clínicos diferentes, ambas terapias ofrecen resultados

similares a un año, pero los DAVI consiguen tasas significativamente superiores de supervivencia a largo plazo, tanto en los análisis no pareados como en los de PSM.

Las cohortes no emparejadas de LEVO-D y REGALAD presentaron diferencias significativas. Los pacientes remitidos para levosimendán como tratamiento de destino presentaron un perfil clínico complejo caracterizado por más comorbilidades, deterioro de la función renal, presiones pulmonares elevadas, mayor prevalencia de arritmias auriculares y una gama más diversa de etiologías de IC. Por el contrario, estos pacientes mostraron una mejor FEVI, menos insuficiencia mitral y menos remodelado adverso ventricular en comparación con los remitidos para el tratamiento con DAVI. Es probable que un alto porcentaje de los pacientes del registro LEVO-D presentasen características anatómicas del ventrículo izquierdo, como una cavidad ventricular relativamente pequeña, y características clínicas, como la coexistencia de insuficiencia renal avanzada, con evidencia de daño glomerular severo, que se han relacionado con malos resultados con los DAVI⁹², por lo que nunca fueron considerados como potenciales candidatos a DAVI. Si bien los pacientes con LEVO-D eran generalmente ligeramente mayores que sus contrapartes del REGALAD, la diferencia de edad no fue tan pronunciada como se podría anticipar, dado que la media de ambos grupos rondó los 70 años. Un análisis pormenorizado de las características basales de ambos grupos sugiere que los pacientes remitidos para el tratamiento con DAVI presentaban un síndrome de bajo gasto más pronunciado y un perfil menos comórbido, lo que teóricamente los hacía más apropiados para ser remitidos a soporte circulatorio mecánico. Esto se evidencia aún más por el menor porcentaje de pacientes con REGALAD que toman betabloqueantes, que a menudo se retiran en casos de bajo gasto cardíaco. Además, la carga de arritmias ventriculares fue probablemente mayor entre los pacientes con REGALAD, como

lo demuestra su mayor dependencia de medicamentos antiarrítmicos como la amiodarona y la presencia de más implantes de DAI, lo que probablemente esté relacionado con el hecho de que los pacientes con REGALAD tenían una FEVI peor. Todos estos datos sugieren que los pacientes con REGALAD presentaron una ICA más relacionada con el fallo puro de la bomba, mientras que los pacientes del LEVO-D incluyeron individuos con una presentación más heterogénea de la IC y una mejor FEVI, donde el deterioro clínico no solo fue atribuible al síndrome de bajo gasto sino también a la progresión de la disfunción de órganos diana, como el síndrome cardiorrenal o la hipertensión pulmonar.

6.6. Levosimendán frente a asistencias. Resultados a corto y largo plazo. Cuando se ajustaron las poblaciones de ambos registros mediante el análisis de propensión, los pacientes de la cohorte del REGALAD presentaron una supervivencia a largo plazo significativamente mejor. Esto indica que, incluso en ancianos con comorbilidades, se debe hacer todo lo posible para identificar candidatos a DAVI dentro de la población de pacientes con ICA no trasplantables.

A pesar de que los DAVI en pacientes mayores de 70 años muestran peor supervivencia en comparación con los pacientes más jóvenes⁵⁰, la mejora de la calidad de vida es al menos igual de buena y el incremento en la capacidad funcional incluso superior. Por lo tanto, en la decisión de implantar un DAVI en ancianos con ICA se debe tener en cuenta este mayor riesgo de mortalidad precoz con una evaluación cuidadosa de las características del paciente. La edad se ha identificado como un factor de riesgo de muerte en las cohortes del estudio MOMENTUM y es un componente del índice de riesgo de mortalidad HeartMate 3 recientemente publicado⁹³, por lo que la edad debe tenerse en cuenta al estudiar a un

candidato a DAVI conjuntamente con la valoración multiparamétrica y de predicción de fallo ventricular derecho habituales.

Nuestros hallazgos muestran que, si bien los DAVI son de forma general superiores a los inotrópicos a largo plazo incluso en este tipo de poblaciones de mayor riesgo, las pautas de levosimendán intermitente podrían ser comparables en relación con la supervivencia y eventos de IC dentro del primer año, incluso en la población ajustada con el análisis de propensión. En este trabajo no se encontraron diferencias en la tasa de mortalidad o ingresos por IC dentro del primer año de ambas terapias. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar a candidatos potenciales DAVI, especialmente cuando se trate de grandes ancianos con múltiples comorbilidades no cardíacas que pueden limitar la supervivencia a un año y aquellos con alto riesgo de IC derecha después del implante de DAVI. La administración intermitente de levosimendán se ha relacionado con reducciones significativas en las hospitalizaciones por IC y una mayor calidad de la vida en ensayos aleatorizados pequeños y registros de la vida real ^{31,32,69,71}, que además muestran una mejoría de supervivencia significativa en comparación con los datos históricos en pacientes con ICA⁹⁴. Por estas razones, el soporte inotrópico con levosimendán intermitente se ha convertido en una herramienta popular para los pacientes con ICA en algunos países, dado que se puede administrar fácilmente en el entorno ambulatorio siguiendo protocolos como el LION-HEART. Esto probablemente explica por qué los pacientes referidos para levosimendán como terapia de destino muestran un perfil menos avanzado en comparación con los pacientes que reciben terapias con otros inotrópicos en infusión continua endovenosa. Es muy probable que el umbral clínico para el inicio de este tipo de pautas sea más bajo en comparación con las

infusiones ambulatorias continuas de otros inotrópicos como la milrinona, que tienen tasas de mortalidad a un año mucho más altas⁹⁵.

6.7. Levosimendán frente a asistencias. Implicaciones clínicas. La interpretación de los ensayos clínicos de soporte mecánico de larga duración que las compararon con tratamiento médico, incluido el tratamiento inotrópico, es complicada por varias razones: los pacientes con ICA ambulatorios tratados médicamente en la actualidad presentan unas tasas de mortalidad significativamente inferiores ^{83,96}, pero a su vez también los DAVI actuales de tercera generación ofrecen mejores resultados clínicos con menores tasas de complicaciones y una probabilidad de supervivencia a largo plazo muy superior⁹⁷.

Los pacientes aleatorizados a tratamiento médico en el ensayo REMATCH mostraron una mortalidad a un año del 75%⁹⁸, y esta fue del 89% en el ensayo INTREPID³⁰, en comparación con el 26,5% observado en el registro LEVO-D³¹ o la tasa de mortalidad, implante de DAVI o TC del 22% en el registro RELEVANT-HF³² y del 34% en el registro MedaMACS⁸³. Un meta-análisis sugiere una mortalidad mensual de pacientes tratados con inotrópico ambulatorio del 4,2%³³, aunque los estudios incluidos fueron heterogéneos y algunos de ellos estuvieron separados por más de 20 años. Si bien es muy evidente que los DAVI actuales son completamente diferentes a los usados hace 2 décadas, cuando se publica el REMATCH, también es cierto que los pacientes tratados en vida real hoy en día son más mayores y tienen más comorbilidades, incluso más que en los ensayos más recientes: los pacientes del registro español REGALAD⁴⁰ fueron más de cinco años mayores que los pacientes de terapia de destino del MOMENTUM 3⁴³ y del registro INTERMACS⁴. De hecho, los pacientes mayores de 70 años están claramente infrarrepresentados en los ensayos

clínicos de soporte mecánico de larga duración⁹⁹, lo cual dificulta la extrapolación de los resultados de los mismos para la toma de decisiones, especialmente en países como España.

Todos estos factores probablemente contribuyen a la relativamente baja tasa de implantación de DAVI en nuestro país, especialmente en comparación con Estados Unidos, dado que la edad creciente de los pacientes con ICA es un factor que dificulta la candidatura a DAVI⁴² al relacionarse de forma general con peores resultados especialmente en los mayores de 75 años⁵⁰. Sin embargo, cuando se analizan los resultados en pacientes mayores adecuadamente seleccionados, los DAVI permiten alcanzar tasas de supervivencia a medio y largo plazo buenas⁵⁰ y ofrecen un significativo aumento en la calidad de vida, lo cual debe tenerse en cuenta cuando se valoran las opciones terapéuticas para pacientes ancianos con ICA. Nuestro trabajo, comparando mediante un análisis de propensión dos cohortes de pacientes mayores con ICA tratados con inotrópicos o DAVI, ofrece una visión actualizada y de esta situación, y permite saber qué esperar de las diferentes opciones terapéuticas. El ensayo clínico aleatorizado SweVAD, actualmente en curso y cuyo objetivo es comparar la terapia con DAVI con el tratamiento médico óptimo en pacientes con ICA no candidatos a TC⁴⁸, ofrecerá más respuestas a este dilema clínico.

7. Limitaciones

Estos trabajos se derivan de estudios retrospectivos y, por lo tanto, están sujetos a sesgos inherentes por la naturaleza de su diseño. Los datos registrados no se obtuvieron en momentos preestablecidos y cada centro utilizó sus propios protocolos de levosimendán para la administración y el seguimiento de los pacientes.

En relación con la utilidad de las puntuaciones pronósticas y su utilidad en esta población de ICA en inotrópicos, en este trabajo puntuaciones como el Seattle Heart Failure Model no pudieron utilizarse en el presente estudio debido a la falta de algunas variables importantes incluidas en estas calculadoras. Tampoco se pudo utilizar el modelo BCN-Bio-HF que incorpora la hs-troponina T y la ST2, el modelo más preciso de la calculadora, porque no se disponía de las mediciones de estos dos biomarcadores en la primera visita.

Si bien el análisis de propensión es más robusto que la regresión, tiene ciertas debilidades: los factores de confusión que no se hayan medido no pueden ser corregidos, utiliza modelos de regresión, la elección de las variables incluidas es arbitraria y los resultados son muchas veces similares a los obtenidos con los modelos tradicionales de regresión^{100,101}. Por ejemplo, al no existir estos datos en los registros, los pacientes no fueron emparejados por factores psicosociales, los cuales pueden influir en la decisión contra el implante de DAVI en pacientes que por otra parte no presentan otras contraindicaciones médicas. Si bien los condicionantes psicosociales no se han relacionado con una peor supervivencia con soporte^{102,103}, sí lo han hecho con un mayor riesgo de complicaciones y una disminución de la calidad de vida.

Debido al número relativamente pequeño de pacientes incluidos en el registro REGALAD el tamaño de la muestra para el análisis de propensión fue pequeño. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este es el único estudio contemporáneo que compara las estrategias de tratamiento médico con inotrópicos o DAVI como terapia de destino.

8. Conclusiones

1. El análisis de esta serie en vida real de pacientes con ICA tratados con levosimendán como terapia de destino muestra una disminución significativa de los eventos de IC durante el año posterior a la primera administración ambulatoria del fármaco. La puntuación LEVO-D podría ser de ayuda a la hora de decidir sobre la futilidad de la terapia en estos pacientes. La heterogeneidad del uso del fármaco en vida real confirma que se necesita más evidencia para refinar los protocolos de dosificación y administración de las infusiones ambulatorias de levosimendán.

2. Nuestros resultados sugieren que en esta población la terapia con DAVI ofrecería resultados a largo plazo significativamente mejores en comparación con la estrategia de levosimendán intermitente como terapia de destino. Por lo tanto, la terapia con DAVI debe considerarse sobre el tratamiento inotrópico en candidatos seleccionados. Por el contrario, para los pacientes que son malos candidatos para un DAVI o son excesivamente comórbidos, el soporte inotrópico con levosimendán ambulatorio podría ser una alternativa razonable, dado que los resultados a un año son similares.

3. A la hora de predecir el pronóstico de pacientes con ICA tratados con programas de inotrópicos ambulatorios, nuestro trabajo muestra que las puntuaciones MAGGIC-HF y BCN-Bio-HF mostraron una discriminación y calibración subóptimas con una subestimación del riesgo en pacientes con ICA que recibieron levosimendán como tratamiento de destino. La interpretación de la predicción del riesgo en la población de ICA debe hacerse con precaución. Existe la necesidad de puntuaciones específicas para los pacientes con ICAH.

9. Bibliografía

1. Metra, M., Dinatolo, E. & Dasseni, N. The New Heart Failure Association Definition of Advanced Heart Failure. *Card Fail Rev* **5**, 5–8 (2019).
2. Crespo-Leiro, M. G. *et al.* Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* **20**, 1505–1535 (2018).
3. Fang, J. C. *et al.* Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail* **21**, 519–534 (2015).
4. Samman-Tahhan, A. *et al.* INTERMACS Profiles and Outcomes Among Non-Inotrope-Dependent Outpatients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* **6**, 743–753 (2018).
5. Authors/Task Force Members: *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* **24**, 4–131 (2022).
6. Ponikowski, P. *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. *Eur J Heart Fail* **18**, 891–975 (2016).
7. Heidenreich, P. & Sandhu, A. Advances in management of heart failure. *BMJ* **385**, e077025 (2024).
8. Morris, P. D., Robinson, T. & Channer, K. S. Reversible heart failure: toxins, tachycardiomyopathy and mitochondrial abnormalities. *Postgrad Med J* **88**, 706–712 (2012).
9. Sokos, G. *et al.* Multidisciplinary Care in Heart Failure Services. *J Card Fail* **29**, 943–958 (2023).
10. Blázquez-Bermejo, Z. *et al.* Dose of furosemide before admission predicts diuretic efficiency and long-term prognosis in acute heart failure. *ESC Heart Fail* **9**, 656–666 (2022).

11. Gilstrap, L. G. *et al.* Initiation, Continuation, or Withdrawal of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Patients Hospitalized with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* **6**, e004675 (2017).
12. Gerra, L. *et al.* Cardiac resynchronization therapy (CRT) nonresponders in the contemporary era: A state-of-the-art review. *Heart Rhythm* **0**, (2024).
13. Pagnesi, M. *et al.* Clinical and prognostic implications of heart failure hospitalization in patients with advanced heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* **25**, 149–157 (2024).
14. Manzi, L. *et al.* Contemporary Evidence and Practice on Right Heart Catheterization in Patients with Acute or Chronic Heart Failure. *Diagnostics* **14**, 136 (2024).
15. Mapelli, M. *et al.* Cardiopulmonary exercise testing and heart failure: a tale born from oxygen uptake. *Eur Heart J Suppl* **25**, C319–C325 (2023).
16. Maisel, A. B-Type Natriuretic Peptide Levels: Diagnostic and Prognostic in Congestive Heart Failure. *Circulation* **105**, 2328–2331 (2002).
17. Myhre, P. L. *et al.* Cardiac Troponin I and Risk of Cardiac Events in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure* **11**, e005312 (2018).
18. Rodriguez, M. *et al.* Hyponatremia in Heart Failure: Pathogenesis and Management. *Curr Cardiol Rev* **15**, 252–261 (2019).
19. Duan, S., Li, Y. & Yang, P. Predictive value of blood urea nitrogen in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* **10**, 1189884 (2023).
20. Levy, W. C. *et al.* The Seattle Heart Failure Model. *Circulation* **113**, 1424–1433 (2006).
21. Pocock, S. J. *et al.* Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from thirty studies. *European Heart Journal* **34**, 1404–1413 (2013).
22. Lupón, J. *et al.* Development of a novel heart failure risk tool: the barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator). *PLoS One* **9**, e85466 (2014).
23. Miranda-Silva, D., Lima, T., Rodrigues, P., Leite-Moreira, A. & Falcão-Pires, I. Mechanisms underlying the pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction: the tip of the iceberg. *Heart Fail Rev* **26**, 453–478 (2021).

24. van Riet, E. E. S. *et al.* Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* **18**, 242–252 (2016).
25. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37797885/>.
26. Ammar, K. A. *et al.* Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* **115**, 1563–1570 (2007).
27. Costanzo, M. R., Mills, R. M. & Wynne, J. Characteristics of “Stage D” heart failure: Insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). *American Heart Journal* **155**, 339–347 (2008).
28. Kalogeropoulos, A. P. *et al.* Progression to Stage D Heart Failure Among Outpatients with Stage C Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* **5**, 528–537 (2017).
29. Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure | New England Journal of Medicine. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa012175>.
30. Rogers, J. G. *et al.* Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. *J Am Coll Cardiol* **50**, 741–747 (2007).
31. Dobarro, D. *et al.* Intermittent inotropic support with levosimendan in advanced heart failure as destination therapy: The LEVO-D registry. *ESC Heart Fail* **10**, 1193–1204 (2023).
32. Oliva, F. *et al.* Scheduled intermittent inotropes for Ambulatory Advanced Heart Failure. The RELEVANT-HF multicentre collaboration. *Int J Cardiol* **272**, 255–259 (2018).
33. Nizamic, T. *et al.* Ambulatory Inotrope Infusions in Advanced Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* **6**, 757–767 (2018).
34. Khush, K. K. *et al.* The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant* **40**, 1035–1049 (2021).

35. González-Costello, J. *et al.* Review of the allocation criteria for heart transplant in Spain in 2023. SEC-Heart Failure Association/ONT/SECCE consensus document. *Rev Esp Cardiol* **77**, 69–78 (2024).
36. González-Vílchez, F. *et al.* Spanish heart transplant registry. 35th official report of the Heart Failure Association of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* S1885–5857(24)00232–9 (2024) doi:10.1016/j.rec.2024.05.015.
37. Peled, Y. *et al.* INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION GUIDELINES FOR THE EVALUATION AND CARE OF CARDIAC TRANSPLANT CANDIDATES-2024. *J Heart Lung Transplant* S1053-2498(24)01679–6 (2024) doi:10.1016/j.healun.2024.05.010.
38. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients - The Journal of Heart and Lung Transplantation.
[https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(22\)02185-4/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(22)02185-4/fulltext).
39. Colvin, M. M. *et al.* OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Heart. *Am J Transplant* **24**, S305–S393 (2024).
40. Gómez-Bueno, M. *et al.* Durable ventricular assist device in Spain (2007-2020). First report of the REGALAD registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **76**, 227–237 (2023).
41. Miller, L. W. & Rogers, J. G. Evolution of Left Ventricular Assist Device Therapy for Advanced Heart Failure: A Review. *JAMA Cardiol* **3**, 650–658 (2018).
42. Tropea, I., Cresce, G. D., Sanesi, V., Salvador, L. & Zoni, D. Outcome Through the Years of Left-Ventricular Assist Devices Therapy for End-Stage Heart Failure: A Review. *J Clin Med* **13**, 6622 (2024).
43. Mehra, M. R. *et al.* A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N Engl J Med* **380**, 1618–1627 (2019).
44. Mehra, M. R. *et al.* Primary results of long-term outcomes in the MOMENTUM 3 pivotal trial and continued access protocol study phase: a study of 2200 HeartMate 3 left ventricular assist device implants. *Eur J Heart Fail* **23**, 1392–1400 (2021).

45. Melendo-Viu, M. *et al.* Left Ventricular Assist Device as a Destination Therapy: Current Situation and the Importance of Patient Selection. *Life (Basel)* **13**, 1065 (2023).
46. Stevenson, L. W. *et al.* INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* **28**, 535–541 (2009).
47. Starling, R. C. *et al.* Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. *JACC Heart Fail* **5**, 518–527 (2017).
48. Karason, K. *et al.* Randomized trial of a left ventricular assist device as destination therapy versus guideline-directed medical therapy in patients with advanced heart failure. Rationale and design of the SWEdish evaluation of left Ventricular Assist Device (SweVAD) trial. *Eur J Heart Fail* **22**, 739–750 (2020).
49. Prinzing, A. *et al.* Left ventricular assist devices—current state and perspectives. *Journal of Thoracic Disease* **8**, (2016).
50. Emerson, D. *et al.* Contemporary Left Ventricular Assist Device Outcomes in an Aging Population: An STS INTERMACS Analysis. *J Am Coll Cardiol* **78**, 883–894 (2021).
51. Ibrahim, M., Saint Croix, G. R., Lacy, S. & Chaparro, S. Impact of Renal Dysfunction on Outcomes after Left Ventricular Assist Device: A Systematic Review. *Int J Heart Fail* **3**, 69–77 (2020).
52. Critsinelis, A. *et al.* Model of End-Stage Liver Disease-eXcluding International Normalized Ratio (MELD-XI) Scoring System to Predict Outcomes in Patients Who Undergo Left Ventricular Assist Device Implantation. *Ann Thorac Surg* **106**, 513–519 (2018).
53. Potapov, E. V. *et al.* 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg* **56**, 230–270 (2019).
54. Prediction of Survival After Implantation of a Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device | JACC: Heart Failure. <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jchf.2022.08.002>.

55. Kapelios, C. J. *et al.* Right Heart Failure Following Left Ventricular Device Implantation: Natural History, Risk Factors, and Outcomes: An Analysis of the STS INTERMACS Database. *Circulation: Heart Failure* **15**, e008706 (2022).
56. Al Hazzouri, A. *et al.* Left Ventricular Assist Device in Advanced Refractory Heart Failure: A Comprehensive Review of Patient Selection, Surgical Approaches, Complications and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel)* **14**, 2480 (2024).
57. Lo Coco, V. *et al.* Right ventricular failure after left ventricular assist device implantation: a review of the literature. *J Thorac Dis* **13**, 1256–1269 (2021).
58. Landra, F. *et al.* Right ventricular myocardial work for the prediction of early right heart failure and long-term mortality after left ventricular assist device implant. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **25**, 105–115 (2023).
59. Soliman, O. I. I. *et al.* Derivation and Validation of a Novel Right-Sided Heart Failure Model After Implantation of Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices. *Circulation* **137**, 891–906 (2018).
60. Kida, K., Doi, S. & Suzuki, N. Palliative Care in Patients with Advanced Heart Failure. *Heart Failure Clinics* **16**, 243–254 (2020).
61. Haydock, P. M. & Flett, A. S. Management of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart* **108**, 1571–1579 (2022).
62. Allen, L. A. *et al.* Discordance between patient-predicted and model-predicted life expectancy among ambulatory patients with heart failure. *JAMA* **299**, 2533–2542 (2008).
63. Kuragaichi, T. *et al.* Nationwide Survey of Palliative Care for Patients with Heart Failure in Japan. *Circ J* **82**, 1336–1343 (2018).
64. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines | *Circulation*. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>.

65. Mann, D. L. *et al.* Effect of Treatment with Sacubitril/Valsartan in Patients with Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* **7**, 17–25 (2022).
66. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure | New England Journal of Medicine. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1409077>.
67. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction | New England Journal of Medicine. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303>.
68. Two Tales: One Story | Circulation.
<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051122>.
69. Comín-Colet, J. *et al.* Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail* **20**, 1128–1136 (2018).
70. Antila, S., Sundberg, S. & Lehtonen, L. A. Clinical pharmacology of levosimendan. *Clin Pharmacokinet* **46**, 535–552 (2007).
71. García-González, M. J. *et al.* Efficacy and safety of intermittent repeated levosimendan infusions in advanced heart failure patients: the LAICA study. *ESC Heart Fail* **8**, 4820–4831 (2021).
72. Altenberger, J. *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* **16**, 898–906 (2014).
73. Pözl, G. *et al.* Repetitive levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure in the vulnerable post-discharge period: The multinational randomized LeoDOR trial. *Eur J Heart Fail* **25**, 2007–2017 (2023).
74. Ponz de Antonio, I. *et al.* Levosimendan as bridge to transplant in patients with advanced heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **73**, 422–424 (2020).

75. Eaton, R. E., Kissling, K. T., Haas, G. J., McLaughlin, E. M. & Pickworth, K. K. Rehospitalization of Patients with Advanced Heart Failure Receiving Continuous, Palliative Dobutamine or Milrinone. *Am J Cardiol* **184**, 80–89 (2022).
76. McPherson, A. *et al.* Continuous Intravenous Inotropic Support for Advanced Heart Failure: Palliative Considerations. *J Pain Palliat Care Pharmacother* **36**, 59–67 (2022).
77. Delaney, A. *et al.* The Association Between Days Alive and Out of Hospital and Health-Related Quality of Life in Patients with Sepsis. *CHEST Critical Care* **1**, (2023).
78. Hernandez-Montfort, J. A. *et al.* Longitudinal impact of temporary mechanical circulatory support on durable ventricular assist device outcomes: An IMACS registry propensity matched analysis. *J Heart Lung Transplant* **39**, 145–156 (2020).
79. Austin, P. C. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* **46**, 399–424 (2011).
80. Senni, M. *et al.* Vericiguat and NT-proBNP in patients with heart failure with reduced ejection fraction: analyses from the VICTORIA trial. *ESC Heart Fail* **9**, 3791–3803 (2022).
81. Armstrong, P. W. *et al.* Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* **382**, 1883–1893 (2020).
82. Sawano, M. *et al.* Performance of the MAGGIC heart failure risk score and its modification with the addition of discharge natriuretic peptides. *ESC Heart Fail* **5**, 610–619 (2018).
83. Ambardekar, A. V. *et al.* Outcomes with ambulatory advanced heart failure from the Medical Arm of Mechanically Assisted Circulatory Support (MedaMACS) Registry. *J Heart Lung Transplant* **38**, 408–417 (2019).
84. Packer, M. *et al.* Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail* **1**, 103–111 (2013).
85. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators *et al.* A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* **344**, 1659–1667 (2001).
86. Verma, S., McGuire, D. K. & Kosiborod, M. N. Two Tales: One Story: EMPEROR-Reduced and DAPA-HF. *Circulation* **142**, 2201–2204 (2020).

87. Vardeny, O. *et al.* Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* **18**, 1228–1234 (2016).
88. Codina, P. *et al.* Barcelona Bio-HF calculator version 3.0: recalibration and incorporation of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor treatment. *European Journal of Heart Failure* **25**, 131–132 (2023).
89. Codina, P. *et al.* Head-to-head comparison of contemporary heart failure risk scores. *European Journal of Heart Failure* **23**, 2035–2044 (2021).
90. Gorodeski, E. Z. *et al.* Application of the Seattle Heart Failure Model in Ambulatory Patients Presented to an Advanced Heart Failure Therapeutics Committee. *Circulation: Heart Failure* **3**, 706–714 (2010).
91. Horii, M. *et al.* Prognostic value of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal proBNP fragment for cardiovascular events with stratification by renal function. *J Cardiol* **61**, 410–416 (2013).
92. Chivukula, V. K. *et al.* Small LV size is an independent risk factor for VAD thrombosis. *ASAIO J* **65**, 152–159 (2019).
93. Mehra, M. R. *et al.* Prediction of Survival After Implantation of a Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device. *JACC: Heart Failure* **10**, 948–959 (2022).
94. Heart Failure Clinicians Want to Revive the REVIVE-IT Study Following the Results of the MOMENTUM 3 and ENDURANCE Supplement Trials - ClinicalKey. <https://www.clinicalkey-es.mergullador.sergas.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S1053249818312117?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1053249818312117%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fmergullador.sergas.es%2F>.
95. Laufer-Perl, M. *et al.* Repetitive milrinone therapy in ambulatory advanced heart failure patients. *Clin Cardiol* **45**, 488–494 (2022).
96. Dunlay, S. M. *et al.* Advanced Heart Failure Epidemiology and Outcomes: A Population-Based Study. *JACC: Heart Failure* **9**, 722–732 (2021).

97. Schmitto, J. D. *et al.* Fully magnetically centrifugal left ventricular assist device and long-term outcomes: the ELEVATE registry. *European Heart Journal* **45**, 613–625 (2024).
98. Rose, E. A. *et al.* Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. *New England Journal of Medicine* **345**, 1435–1443 (2001).
99. Mariani, S. *et al.* Is this the right MOMENTUM? —evidence from a HeartMate 3 randomized trial. *Journal of Thoracic Disease* **11**, (2019).
100. Shah, B. R., Laupacis, A., Hux, J. E. & Austin, P. C. Propensity score methods gave similar results to traditional regression modeling in observational studies: a systematic review. *J Clin Epidemiol* **58**, 550–559 (2005).
101. Stürmer, T. *et al.* A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol* **59**, 437–447 (2006).
102. DeFilippis, E. M. *et al.* Psychosocial Risk and Its Association with Outcomes in Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Patients. *Circ Heart Fail* **13**, e006910 (2020).
103. Fakoya, O. A., McCorry, N. K. & Donnelly, M. Loneliness and social isolation interventions for older adults: a scoping review of reviews. *BMC Public Health* **20**, 129 (2020).

Anexos

Anexo I. Variables recogidas del registro LEVO-D. Diccionario de variables.

Definiciones:

Dosis. Cada una de las administraciones de levosimendán.

Ciclo. Dosis repetitivas de levosimendán en número prefijado.

Demográficos y antecedentes personales

- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Peso
- Talla
- Fumador
- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- EPOC
- Diabetes mellitus 2
- Fibrilación auricular o flutter
- Etiología. Miocardiopatía dilatada, cardiopatía isquémica u otros.
- Fecha de diagnóstico de la IC

- Descargas del DAI apropiadas previas a la administración de levosimendán
- Número de TVMS precisando terapia (ATP/Shock) 1 año pre-levosimendán
- Número de episodios de FA/FTA/TPSV 1 año pre-levosimendán
- Tormenta arritmica
- Hospitalizaciones urgentes por IC en 12 meses previos a levosimendán
- Visitas hospitalarias no programadas sin ingreso por IC en 12 meses previos a levosimendán
- Ablación de taquicardia ventricular
- Clase funcional NYHA

Analítica previa a primer levosimendán

Se acepta la toma de analítica no urgente (para colesterol, ácido úrico, albúmina, perfil de ferrocínética y HbA1c) realizada en los 21 días previos a la analítica considerada como inicial y de la cual se recoge su fecha.

- Fecha de la analítica inicial
- Hemoglobina (gr/dL)
- Porcentaje de Linfocitos
- Urea (mg/dL)
- Creatinina (mg/dL)
- Filtrado glomerular MDRD (mL/min)

- Sodio (mEq/L)
- Bilirrubina (mg/dL)
- GPT (UI/L)
- Albumina (gr/dL)
- Ácido úrico (mg/dL)
- Colesterol total (mg/dL)
- Ferritina (ng/mL)
- Índice de saturación de transferrina (%)
- HbA1c (%)
- NtproBNP (pg/ml)

Ecocardiograma previo a primer levosimendán

Los datos ecocardiográficos corresponden a la última ecocardiografía realizada en un gabinete de imagen cardíaca previa al primer levosimendán

- Fecha del ecocardiograma transtorácico
- Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- Insuficiencia mitral (0-4)
- Insuficiencia tricuspídea (0-4)

- Fracción de eyección del ventrículo derecho cualitativa

- TAPSE

- Presión sistólica en la arteria pulmonar

- Tamaño de vena cava inferior

Tratamiento concomitante

- Anticoagulación

- Betabloqueantes

- IECA/ARA II

- ARNI

- Antagonistas de la aldosterona

- Diuréticos de asa

- Dosis de diuréticos de asa

- Diuréticos tiazídicos

- Acetazolamida

- Digoxina

- Amiodarona

- Hidralazina más Nitratos

- Ivabradina

- Inhibidores fosfodiesterasa tipo 5
- Antagonista de la endotelina
- Terapia de resincronización cardíaca
- Desfibrilador automático implantable
- Reparación percutánea de la válvula mitral con terapia borde a borde

Constantes

Constantes inmediatamente previas a la primera administración de levosimendán:

- Tensión arterial sistólica (mmHg)
- Tensión arterial diastólica (mmHg)
- Frecuencia cardíaca (lpm)

Levosimendán

La variable estrategia final busca analizar cambios en la pauta de administración. Se consideró imposible por la heterogeneidad de la práctica detectada en este registro reflejar con exactitud lo que cada hospital hace, decidiendo centrarse en valorar la frecuencia de administración y la decisión o no de pautas de un número de dosis “fijas”.

- Fecha de primera administración de levosimendán
- Levosimendán previo: Si lo recibió previamente en contexto agudo
- Tipo de pauta de administración: dosis de 2.5 mg, 0.2 mcg/kg/min durante 6 horas, 0.1 mcg/kg/min durante 24 horas u otras pautas.

- Estrategia inicial: puntual (según requerimientos clínicos, variable), fija (pauta fija de X número de dosis) o indefinida (pauta fija sin límite de número de dosis)
- Número de dosis de pauta fija inicial (en caso de estrategia fija)
- Tiempo entre dosis de pauta fija o indefinida inicial: número de semanas
- Estrategia final: puntual (según requerimientos clínicos, variable), fija (pauta fija de X número de dosis) o indefinida (pauta fija sin límite de número de dosis)
- Número de dosis de pauta fija final (en caso de estrategia fija)
- Tiempo entre dosis de pauta fija o indefinida final: número de semanas
- Dosis en mg/kg administrados en totalidad
- Número de dosis administradas
- Distancia máxima entre dosis: Número de semanas máximo entre 2 administraciones de levosimendán. En pacientes que siempre han seguido una administración indefinida no se rellenará.
- Fecha de la última dosis de levosimendán
- Retirada: Decisión de no administrar más levosimendán por eventos adversos, futilidad, mejoría u otra razón
- Fecha de retirada: Fecha del último levosimendán en caso de que se haya retirado el fármaco
- Retirada por mejoría
- Retirada por eventos adversos

- Razón de retirada por eventos adversos: hipotensión; arritmia ventricular, arritmia supraventricular u otras.
- Retirada por futilidad: Retirada del fármaco por considerarlo fútil.

Eventos en seguimiento

- Exitus
- Fecha de exitus
- Causa primaria de exitus: cardiovascular; o no cardiovascular. Las muertes cardiovasculares incluyen las muertes que resultan de un infarto de miocardio, la muerte cardíaca súbita, la muerte por IC, por accidente cerebrovascular, por procedimientos cardiovasculares, por hemorragia cardiovascular y la muerte por otras causas cardiovasculares.
- Hospitalización urgente por IC: No se incluyen hospitalizaciones programadas para infusiones de levosimendán u otros procedimientos; aunque sean infusiones que se programen en las siguientes horas tras un contacto telefónico por deterioro (típico de la administración puntual del fármaco).
- Fecha de la primera hospitalización por IC
- Número total de hospitalizaciones urgentes por IC
- Visitas a urgencias u hospital de día no programada por IC sin ingreso
- Número de visitas a urgencias u hospital de día no programada por IC sin ingreso
- Fecha de primera visita a urgencias u hospital de día no programada por IC sin ingreso
- Tormenta arrítmica

- Fecha de la primera tormenta arrítmica
- TVMS con terapia (ATP/Shock) en 1 año post-levosimendán
- Muerte súbita en 1 año post-levosimendán
- Número de FA/FTA/TPSV en 1 año post-levosimendán
- Fecha del primer episodio de FA/FTA/TPSV
- Fecha de último seguimiento (igual a fecha de muerte si éxitos en el seguimiento)

Calculadoras

- MAGGIC: Puntuación score MAGGIC y riesgo de muerte al año
- BCN BioHF sin biomarcadores: Riesgo de muerte al año sin biomarcadores
- BCN BioHF con biomarcadores: Riesgo de muerte al año con biomarcadores

Anexo I. Artículo 1.

DOI: 10.1002/ehf2.14278

Anexo II. Artículo 2.

DOI: 10.1002/ehf2.14400

Anexo III. Artículo 3.

DOI: 10.3390/life14121570

Agradecimientos a los directores

- A Alberto San Román y Javier López, por la oportunidad que me disteis hace ya una década de trabajar y aprender con vosotros.