

COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE FRACCIÓN DE EYECCIÓN (FE),  
DIÁMETRO DE FIN DE DIÁSTOLE (DFD) Y PÉPTIDO ATRIAL NATRIURÉTICO  
(NT-PRO-BNP) ANTES Y DESPUÉS DE LA INFUSIÓN INTERMITENTE DE  
LEVOSIMENDÁN EN PACIENTES CON FALLA CARDÍACA AVANZADA

COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE FRACCIÓN DE EYECCIÓN (FE),  
DIÁMETRO DE FIN DE DIÁSTOLE (DFD) Y PÉPTIDO ATRIAL NATRIURÉTICO  
(NT-PRO-BNP) ANTES Y DESPUÉS DE LA INFUSIÓN INTERMITENTE DE  
LEVOSIMENDÁN EN PACIENTES CON FALLA CARDÍACA AVANZADA

Camilo Andrés Gómez Pachón  
**Fellow De Cardiología**

Asesor Temático:  
**Dr. Fernán Mendoza Beltrán, Dra Claudia Jaramillo**

Asesor Metodológico:  
**Dr. Lineros**

Asesor Estadístico:  
**Dr. Fabián Cortez**

**FUNDACIÓN CLÍNICA SHAI0  
UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIZACION CARDIOLOGÍA DE ADULTOS**

**PACIENTES QUE ASISTEN A LA CLINICA FALLA CARDIACA PARA TERAPIA  
DE HIERRO CARBOXIMALTOSA COMO TRATAMIENTO DE LA FERROPENIA  
EN INSUFICIENCIA CARDIACA. UN ESTUDIO DESCRIPTIVO**

Línea de Investigación: Cardiología

Investigación de postgrado

Camilo Andrés Gómez Pachón  
Investigador Principal

Dr. Alberto Lineros, Dr. Fabián Cortez  
Asesor Metodológico y Estadístico:

**FUNDACIÓN CLÍNICA SHAO  
UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIZACION CARDIOLOGÍA DE ADULTOS**

## Página de Aprobación

---

---

---

Presidente del Jurado

---

Jurado

---

Jurado

Bogotá, agosto 2022

## Nota de responsabilidad institucional

“La Universidad El Bosque, y la Fundación Clínica Shaio no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## **Agradecimientos**

Agradecemos al servicio de Cardiología y Departamento médico de la Fundación Clínica Shaio (FCS) por permitirme ejecutar este trabajo de investigación con un grupo de muestra de su población atendida; a nuestro asesor temático que a su vez es el jefe del departamento médico de la FCS, Dr. Fernán Mendoza Beltrán, por su guía, orientación y apoyo; a los asesores metodológicos por brindarnos todas las herramientas técnicas para el adecuado desarrollo del proyecto

## **Dedicatoria**

*Dedicado a mi esposo Daniel Rivera que durante el tiempo de desarrollo de esta especialización me apoyó de forma incondicional y se unió a este sueño de forma desinteresada. A mi tía Sonia Pachón que siempre soñó junto a mí el día que pudiera llegar a decir soy Cardiólogo. A mis padres de quien siempre recibí voz de aliento, ánimo y su amor sincero y a la fundación Clínica Shaio gran institución de la cual siempre quise ser parte y que me permitió el desarrollo de este sueño.*

## ABREVIATURAS

ACV	Ataque cerebrovascular
AHA	American Heart Association
ARM	Antagonista del receptor mineralocorticoide
ARNI	Inhibidor del receptor de la angiotensina y neprilisina
BRA	Bloqueador del receptor de la angiotensina
DM	Diabetes mellitus
EAP	Enfermedad arterial periférica
ERC	Enfermedad renal crónica
FEVI	Fracción eyección del ventrículo izquierdo
FCS	Fundación Clínica Shaio
HB	Hemoglobina
HCTZ	Hidroclorotiazida
HTA	Hipertensión arterial
HTP	Hipertensión pulmonar
IC	Insuficiencia Cardíaca
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
iSGLT2	Inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
RI	Rango Inter cuartil

## Tabla de Contenido

<b>1. Introducción</b> .....	12
<b>2. Problema</b> .....	14
2.1 Pregunta de Investigación .....	16
<b>3. Justificación</b> .....	17
<b>4. Marco teórico</b> .....	18
<b>5. Objetivos</b> .....	29
5.1 Objetivo general: .....	29
5.2 Objetivos específicos: .....	29
<b>6. Metodología</b> .....	30
6.1 Tipo de estudio .....	30
6.2 Ubicación de la Población Objetivo .....	30
6.3 Criterios de Elegibilidad .....	31
6.4 Tabla de Variables .....	32
6.5 Plan de Recolección de Datos .....	36
6.6 Control de Sesgos y Errores .....	36
6.7 Plan de Análisis .....	37
<b>7. Aspectos Éticos</b> .....	38
<b>8. Aspectos Administrativos</b> .....	41

8.1 Cronograma .....	41
8.2 Gastos Del Proyecto .....	43
<b>9. Resultados .....</b>	<b>44</b>
<b>10. Discusión.....</b>	<b>54</b>
<b>11. Conclusiones .....</b>	<b>58</b>
<b>12. Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>59</b>
<b>13. Anexos .....</b>	<b>64</b>

## Lista de Tablas

**Tabla 1.** Características basales..... *Error! Bookmark not defined.*

**Tabla 2.** Estado clínico inicial..... *Error! Bookmark not defined.*

**Tabla 3.** Perfil metabolismo del hierro ..... *Error! Bookmark not defined.*

## 1. Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) afecta aproximadamente a 64 millones de personas en el mundo con un incremento esperado de un 24% aproximado hacia 2030, generando una gran carga a los sistemas de salud. Debido a la mayor prevalencia de IC conforme la edad aumenta, el riesgo de por vida de presentar IC es mayor en una población que mundialmente va envejeciendo cada vez más, con una mortalidad descrita en 2017 de 89.7 por 100.000 personas para un total de 80.480 en los Estados Unidos, con variaciones dadas por factores de riesgo, donde en hombres blancos era de 111.3, afrodescendientes 118.2 y 69.2 por 100.000 personas para hispanos respectivamente, entre otros.

En nuestro medio, los registros muestran que el riesgo de muerte a cinco años para este grupo de pacientes con IC avanzada con estadio de la American Heart Association (AHA) C es del 25% y del estadio AHA D fue del 80%, demostrando la gran importancia de lograr intervenciones efectivas en estos estados avanzados de la enfermedad (1,2).

Los costos estimados alrededor de esta enfermedad se elevan de manera proporcional y exponencial llegando alrededor de 108 mil millones de dólares/año con costos directos de 65 mil millones e indirectos de 43 mil millones de dólares por año siendo gran parte de este presupuesto invertido en hospitalizaciones por descompensación de la IC (3). Estos mismos costos relacionados con la atención de pacientes con IC, en un estudio de 2017 demostró que en Colombia se invierten aproximadamente 1.7 billones de peso convirtiéndola en una enfermedad de alto costo.

Por esto empezaron a crear a nivel mundial las Clínicas de Insuficiencia cardiaca con un modelo integrativo, bajo este esquema se logra ubicar a las unidades de IC avanzada las cuales se ubican en hospitales de cuarto nivel y cuentan con terapias avanzadas para IC como asistencia ventricular, trasplante cardiaco y cuidados paliativos (4).

En las clínicas de insuficiencia cardíaca a nivel mundial se han logrado integrar diferentes tratamientos para pacientes con estadios avanzados, refractarios al manejo medico con persistencia de signos congestivos, hospitalizaciones recurrentes, con aplicación de inotropia intermitente, manejo de anemia cardiorrenal y diuréticos endovenosos, todo con el fin de dar manejo paliativo o ser una terapia puente previo a un manejo definitivo, ya sea trasplante cardiaco o implante de dispositivo de asistencia ventricular.

En Colombia no existe un estudio que compare los valores antes y después de la infusión intermitente de este medicamento en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, por lo que se realiza este estudio cuantitativo de tipo pseudoexperimental de antes y después que compara los valores de fracción de eyección (FE), diámetro de fin de diástole (DFD) y péptido atrial natriurético (NT-pro BNP) antes y después de la infusión intermitente de levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada

## 2. Problema

A nivel mundial la población está envejeciendo. La IC afecta aproximadamente a 64 millones de personas en el mundo con un incremento esperado de un 24% aproximado hacia 2030, representando una gran carga a los sistemas de salud pública. Debido a que la mayoría de las presentaciones de IC tienden a manifestarse en pacientes con edad avanzada, el riesgo de por vida de presentar IC es mayor en una población que mundialmente va envejeciendo cada vez más, con una mortalidad descrita en 2017 de 89.7 por 100.000 personas para un total de 80.480 en los Estados Unidos, con variaciones dadas por factores de riesgo, donde en hombres blancos era de 111.3, afrodescendientes 118.2 y 69.2 por 100.000 personas para hispanos respectivamente, entre otros.

En nuestro medio, los registros muestran que el riesgo de muerte a cinco años para este grupo de pacientes con IC avanzada con estadio de la American Heart Association (AHA) C es del 25% y del estadio AHA D fue del 80%, demostrando la gran importancia de lograr intervenciones efectivas en estos estados avanzados de la enfermedad. (1,2)

Sin ser suficiente la problemática del envejecimiento con aumento de la incidencia y prevalencia de la IC, los costos estimados alrededor de esta enfermedad se elevan de manera proporcional y exponencial siendo estos hacia 2012 en un análisis de costo de la IC siendo mundialmente alrededor de 108 mil millones de dólares/año con costos directos de 65 mil millones e indirectos de 43 mil millones de dólares por año siendo gran parte de este presupuesto invertido en hospitalizaciones por descompensación de la IC. (3) Estos mismos costos relacionados con la atención de pacientes con IC,

en un estudio de 2017 demostró que en Colombia se invierten aproximadamente 1.7 billones de peso convirtiéndola en una enfermedad de alto costo.

Por esto, se empezaron a crear a nivel mundial las Clínicas de Insuficiencia cardíaca con un modelo integrativo el cual se basa en diferentes niveles de atención con un fin común de promoción, prevención, tratamiento, rehabilitación a lo largo de la evolución de la enfermedad, bajo este esquema se logra ubicar a las unidades de IC avanzada las cuales se ubican en hospitales de cuarto nivel y cuentan con terapias avanzadas para IC como asistencia ventricular, trasplante cardíaco y cuidados paliativos. (4)

En las Clínicas de Insuficiencia cardíaca a nivel mundial se han logrado integrar diferentes tratamientos para pacientes con estadios avanzados, refractarios al manejo médico con persistencia de signos congestivos, hospitalizaciones recurrentes, con aplicación de inotropia intermitente, manejo de anemia cardiorrenal y diuréticos endovenosos, todo con el fin de dar manejo paliativo o ser una terapia puente previo a un manejo definitivo, ya sea trasplante cardíaco o implante de dispositivo de asistencia ventricular.

En Colombia no existe un estudio que compare los valores antes y después de la infusión intermitente de este medicamento en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada por lo que se realiza este estudio cuantitativo de tipo pseudoexperimental de antes y después que compara los valores de fracción de eyección (FE), diámetro de fin de diástole (DFD) y péptido atrial natriurético (NT-pro BNP) antes y después de la infusión intermitente de levosimendán en pacientes con falla cardíaca avanzada

## 2.1 Pregunta de Investigación

¿Cuál es el cambio de los valores de FE, DFD y NT-Pro BNP antes y después de la infusión intermitente de levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada?

**P** - Pacientes que asisten a la clínica de insuficiencia cardíaca de la Fundación Clínica Shaio en un periodo comprendido entre 1 enero de 2014 y diciembre 31 del 2019.

**I** – Administración de infusión intermitente de levosimendán como parte de tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada

**C** – Comparar la FE, DFD y NT-ProBNP antes y después de la infusión intermitente de levosimendán en un periodo de 6 meses, 12 meses y cualquier tiempo comprendido en el año de seguimiento

**O** – Determinar el cambio en la FE, DFD y NT-ProBNP en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada posterior a las infusiones intermitentes de levosimendán

### **3. Justificación**

La insuficiencia cardíaca avanzada representa aproximadamente 4 a 6% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y se asocia a más síntomas, más comorbilidades y mayor mortalidad (hasta 75% a un año) con tasas de rehospitalización que pueden alcanzar el 35% a 3 meses. En este punto, las terapias convencionales han fallado o son refractarias y se requiere la toma de decisiones para instaurar tratamientos más avanzados o paliativos en donde la infusión de levosimendán intermitente ha logrado demostrar disminución de la hospitalización en probable relación con el cambio de algunas variables ecocardiográficas y los niveles de péptidos natriuréticos sin embargo la evidencia no es contundente y en Colombia no existe un estudio que compare los valores antes y después de la infusión intermitente de este medicamento en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada por lo que se realiza este estudio cuantitativo de tipo pseudoexperimental de antes y después para comparar los valores de fracción de eyección (FE), diámetro de fin de diástole (DFD) y péptido atrial natriurético (NT-pro BNP) antes y después de la infusión intermitente de levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada

#### 4. Marco teórico

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) representa un reto importante para los sistemas de salud de Colombia, dada la necesidad de optimizar y racionalizar el uso de los recursos especializados. Teniendo en cuenta la complejidad del tratamiento de los pacientes con IC avanzada, estos deben ser remitidos en algún momento a las Clínicas de IC y trasplante que cuentan con profesionales altamente calificados y una estructura administrativa, logística y tecnológica que busca garantizar el acceso a un tratamiento integral y multidisciplinario con estándares de calidad altos. (5)

##### Definición

La IC es un síndrome clínico caracterizado por síntomas y/o signos causados por una estructura y / o función cardíaca anormal y corroborado por niveles elevados de péptidos natriuréticos y/o evidencia objetiva congestión pulmonar o sistémica. (6). Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por síntomas como dificultad respiratoria y fatigabilidad fácil, que usualmente se acompañan de signos como ingurgitación yugular, estertores pulmonares y edema de miembros inferiores, entre otros (7). La definición actual de IC también incluye los estadios recientemente actualizados del A-D: En riesgo de insuficiencia cardíaca (estadio A), para pacientes con riesgo de IC pero sin síntomas actuales o previos o signos de IC y sin evidencia estructural o de Biomarcadores de enfermedad cardíaca. Pre-insuficiencia cardíaca (estadio B), para pacientes sin síntomas o signos actuales o previos de insuficiencia cardíaca, pero evidencia de enfermedad cardíaca estructural o función cardíaca anormal, o niveles elevados de péptidos natriuréticos. IC (estadio C), para pacientes con síntomas y / o

signos actuales o previos de insuficiencia cardíaca causado por una anomalía cardíaca estructural y / o funcional. IC avanzada (estadio D), para pacientes con síntomas graves y / o signos de IC en reposo, hospitalizaciones recurrentes a pesar de terapia médica dirigida por pautas (GDMT), refractaria o intolerante a terapia médica dirigida por metas (TDM), requiriendo terapias avanzadas como consideración para trasplante, soporte circulatorio mecánico o cuidados paliativos. (6). Así mismo es fundamental establecer la etiología para determinar cuál es el mejor tratamiento para el paciente modificando su progresión y pronóstico (8).

La definición más actual de IC avanzada incluye síntomas refractarios al tratamiento convencional, independiente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, acompañados de elevación de péptidos natriuréticos destacando condiciones específicas, como la necesidad frecuente de diurético intravenoso, hospitalizaciones o consultas frecuentes por falla cardíaca, medicación inotrópica intermitente y arritmias malignas recurrentes, por lo que se tendrán en cuenta los siguientes elementos para definir IC avanzada: (9)

1. Síntomas severos y persistentes (clase funcional de la New York Heart Association-NYHA- III avanzada - IV).

2. Disfunción cardíaca severa definida como FEVI  $\leq$  30%, falla cardíaca derecha aislada, anomalías congénitas o valvulares inoperables y disfunción diastólica severa con elevación de péptidos natriuréticos (BNP o NT-ProBNP).

3. Hospitalizaciones recurrentes o consultas no planeadas en el último año por episodios de congestión (pulmonar o sistémica), bajo gasto o arritmias ventriculares malignas.

4. Necesidad de ciclos intermitentes de soporte inotrópico.

5. Capacidad limitada de ejercicio de origen cardiovascular (prueba de caminata de 6 minutos < 300 m, VO<sub>2</sub>< 14 ml/kg/min o menor al 50% del predicho para la edad).

### **Clasificación de la IC avanzada**

Se clasifica en tres grupos según la FEVI recientemente actualizada (tabla 1) (10). Se debe incluir además los péptidos natriuréticos (PN), la función diastólica (flujo transmitral) y el volumen auricular izquierdo. (7)

La insuficiencia cardiaca avanzada se presenta en aproximadamente 4 a 6% de los pacientes con falla cardiaca y se asocia a más síntomas, más comorbilidades y mayor mortalidad hasta 75% a un año (11). En este punto las terapias convencionales han fallado o son refractarias y se requiere la toma de decisiones para instaurar tratamientos más avanzados (p. ej.: inotrópicos, dispositivo de asistencia ventricular, trasplante cardiaco, cuidado paliativo). Aunque no hay una definición uniforme de falla cardiaca avanzada, hay algunas características que son sugestivas de esta etapa.(5)

#### Tabla 2

La clasificación de la insuficiencia cardiaca avanzada más utilizada es la derivada del registro INTERMACS, que estratifica el riesgo del paciente, define el pronóstico y ayuda a guiar el tratamiento de acuerdo con el nivel donde se clasifique el paciente

(12) Tabla 3. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los perfiles INTERMACS se desarrollaron para clasificar a los pacientes a considerar para el implante de un dispositivo MCS a largo plazo en función de los síntomas y el compromiso hemodinámico y, lo que es más importante, es específico para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (mientras que, el término de insuficiencia cardíaca avanzada se puede aplicar también a pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. (13)

### **Estratificación de riesgo en insuficiencia cardíaca avanzada**

Los pacientes que cumplan con las características para definir IC avanzada deberán ser dirigidos a una unidad o clínica de insuficiencia cardíaca en donde se evaluará de forma integral el historial clínico, los estudios de estratificación y diagnóstico etiológico, así como la terapia farmacológica instaurada con el fin de escalar y optimizar el manejo de así requerirlo y perfilar el paciente para definir si cumple indicaciones de implante de dispositivos de resincronización o cardioversión (8).

Se recomienda también la aplicación de escalas de riesgo junto con la prueba de esfuerzo cardiopulmonar para calcular la supervivencia de los pacientes con falla cardíaca avanzada y guiar la decisión de intervenciones más evolucionadas. Las dos escalas más utilizadas son la Heart Failure Survivor Score y el Seattle Heart Failure Model (HFSS y SHFM sus siglas en inglés, respectivamente). El análisis de las curvas ROC muestran un área bajo la curva para sobrevivir a un año libre de eventos de 0.72 y 0.73 respectivamente y a 2 años de 0.7 y 0.74 siendo igualmente comparables entre ellas.(14) El modelo HFSS incluye siete variables: etiología isquémica, trastornos de

la conducción intraventricular, frecuencia cardíaca en reposo, presión arterial media, FEVI, consumo de oxígeno y sodio sérico. A cada una de ellas se le asigna un valor derivado del análisis multivariado, mediante el cual se obtiene la siguiente puntuación:

- Riesgo bajo HFSS  $\geq 8,10$ : supervivencia al año 88%.
- Riesgo moderado HFSS 7,20 a 8,09: supervivencia al año 60%.
- Riesgo alto HFSS  $\leq 7,19$ : supervivencia al año 35%.

El SHFM identificó veintiuna variables en la población del estudio PRAISE y posteriormente ha sido validado en más de 10 000 pacientes con falla cardíaca. La supervivencia estimada puede calcularse con base en variables clínicas, de tratamiento, bioquímicas e implante de dispositivos. Este modelo tiende a infravalorar la gravedad, así que se recomienda combinarlo con el modelo HFSS y con el consumo de oxígeno.

Una supervivencia a un año menor a 80% estimada por el SHFM o un score de riesgo en el rango alto o intermedio estimado por el HFSS, justificarían valorar opciones avanzadas de tratamiento como dispositivo de asistencia ventricular o trasplante cardíaco.(5)

### **Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca avanzada**

El tratamiento farmacológico oral puede controlar algunos signos y síntomas de la enfermedad e incluso modificar la mortalidad de la IC, pero es un reto en aquellos pacientes con IC avanzada dado que usualmente estos pacientes son intolerantes a las terapias y en algunos casos su patología es refractaria a este tipo de

intervenciones. Se conoce que la IC avanzada puede estar asociado a un deterioro progresivo de la función renal como parte de un síndrome cardiorrenal lo que limita el uso de ciertos fármacos como los IEACA, ARNI, ARA II y antialdosterónicos. Además, no es infrecuente que en estos pacientes exista resistencia a diuréticos lo que dificulta aún más la terapia de descongestión y exige el aumento de dosis de estos lo que conlleva a una mayor mortalidad por lo que esto es un marcador de mal pronóstico. (15)(16). Para mejorar el efecto de los diuréticos se debe estudiar los factores que pueden alterar su función: restringir el consumo de agua, mejorar el aporte de potasio, mejorar la anemia si la hay, vigilar estrictamente la función renal, usar la dosis mínima necesaria crónicamente, incrementar la frecuencia de administración y optimizar el bloqueo neurohormonal para la IC evitando fármacos concomitantes como los AINE o inotrópicos negativos (17)(18) . No hay datos sobre la eficacia comparativa de las combinaciones de diuréticos, por lo que la elección de éstas se basa en factores específicos del paciente teniendo en cuenta los efectos secundarios de las diferentes combinaciones. Los diuréticos tiazídicos pueden ayudar a superar la resistencia de los diuréticos de asa debida a la hipertrofia tubular distal, pero como efecto a considerar también limitan la excreción de agua libre y deben ser retirados en casos de hiponatremia severa. (11).

El tratamiento farmacológico parenteral de la insuficiencia cardíaca avanzada está sujeto a la progresión de la enfermedad y a aquellos pacientes que tengan imposibilidad para terapias con dispositivo de asistencia ventricular o trasplante, escenario en donde la infusión intermitente de inotrópicos como el levosimendán de

forma ambulatoria y de diuréticos tienen un valor importante para el alivio de los síntomas y mejoría de la calidad de vida. (19)

La evidencia al respecto del impacto en desenlaces fuertes como sobrevida en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada que se destinan a infusión intermitente de levosimendán es poca sin embargo el estudio LION – HEART aleatorizó casi 70 pacientes ambulatorios con falla cardíaca avanzada a levosimendán ((0,2 microgramos/kilogramo/minuto) por 6 horas cada 2 semanas por 12 semanas versus placebo en un hospital de día - clínica de insuficiencia cardiaca encontrando que posterior a la administración del medicamento se encontró que los niveles de NT-Pro BNP, las hospitalizaciones y el deterioro de la calidad de vida fueron estadísticamente menores en el grupo intervenido y que los efectos adversos en ambos grupos fueron parecidos sin evidenciarse mayor incidencia de arritmias en el grupo tratado con levosimendán (20). Así mismo se ha demostrado por Parissis y colaboradores que las infusiones intermitentes seriadas de levosimendán mejoran el desempeño cardiaco y modulan la activación neurohormonal e inmune en beneficio de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada sin incrementar la lesión miocárdica, pues en 24 pacientes con insuficiencia avanzada los aleatorizaron a razón de 2:1 a recibir 5 infusiones de levosimendán cada 3 semanas vs placebo y evaluaron los diámetros de fin de diástole y fin de sístole así como los niveles de NT-ProBNP y la proteína C reactiva, demostrando una disminución de estas variables en el grupo intervenido. (21). Así mismo en un metaanálisis reciente Elsherbini y colaboradores concluyen que efectivamente los niveles de NT-Pro BNP disminuyen en el grupo tratado con levosimendán independiente del tiempo de seguimiento en relación a el grupo placebo

con una disminución de -550 (95% IC -886 a -233 p <0.001 sin embargo con una heterogeneidad importante entre los estudios (I<sup>2</sup>: 87%). (22) Hace falta evidencia más contundente respecto al cambio de estos péptidos después de las infusiones de levosimendán, así como datos locales al respecto.

Existen otras variables de laboratorio que se han estudiado posterior a las infusiones de levosimendán como los valores séricos de creatinina sin embargo diferentes estudios demostraron que no hubo cambios significativos en el valor de creatinina ni en la TFG en los pacientes con falla cardiaca avanzada en infusión intermitente de levosimendán (22).

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos diferentes estudios han estudiado los cambios en la FE posterior al inicio de las infusiones intermitentes de levosimendán durante seguimiento de 6-12 meses, demostrando que si hay un cambio significativo de la misma en 4 estudios con aumento de esta hasta en un 6% con un buen nivel de homogeneidad entre los estudios. (22). También se ha estudiado medidas como los volúmenes de fin de diástole y de sístole como medidas de la geometría del ventrículo, en este aspecto la literatura es heterogénea, algunos estudios de pocos pacientes han demostrado que si hay una disminución en estas variables lo que hablaría de un cambio en la conformación geométrica y volumétrica del ventrículo izquierdo posterior a la administración de levosimendán intermitente (22), pero otros demostraron que no hubo cambios significativas en estas variables ecocardiográficas y que se requiere de un mayor número de pacientes para determinar este beneficio de la terapia

Se sabe por estudios de costo-efectividad realizado por Olivia y colaboradores que el costo por paciente definido como costo diario multiplicado por el total de días durante

el uso de levosimendán por 6 meses es de aproximadamente 5616 euros vs 7290 euros antes de la terapia de infusión intermitente generando un ahorro promedio de 8676 euros en relación con menores tasas de re consulta y hospitalización (22). Así mismo Manito y colaboradores demostraron que el ahorro total por cada paciente tratado con levosimendán podría ser de -698,48 euros y probabilísticamente, el ahorro por paciente tratado sería de -849,94 (IC95%, 133,12 al -2.255,31) euros. La probabilidad de que se produzcan ahorros con levosimendán en comparación con la opción de no tratar sería del 94,8%. (23).

Por lo anterior se considera que la terapia intermitente con levosimendán en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada es una terapia segura que hace parte del tratamiento guiado por metas y avalado por las diferentes sociedades científicas y que mejora la calidad de vida de los pacientes, disminuye la tasa de hospitalización y genera cambios neuro-hormonales y estructurales que podrían traducirse en beneficios clínicos, sin embargo en nuestra población no se ha estudiado el efecto de las infusiones de levosimendán en variables con la FE, en NT-Pro BNP y el VFD por lo que se realiza este estudio de antes y después pseudoexperimental con una cohorte de pacientes atendidos en una institución de alta complejidad cardiovascular con insuficiencia cardíaca avanzada.

Tabla 1 nueva clasificación de IC según FEVI

IC con FE reducida ICFEr

- IC con FEVI  $\leq$  40%

IC con FE levemente reducida ICFEmr

- IC con FEVI 41-49%

IC con FE preservada ICFEp

- IC con FEVI %  $\geq$  50%

IC con FE mejorada ICFEm

- IC con una FEVI basal  $\leq$  40%, un incremento  $\geq$  a 10% de la FEVI basal y una segunda medición de la FEVI  $\geq$  40%

**Tabla 2 Características de la falla cardiaca avanzada**

- Necesidad de soporte inotrópico para alivio sintomático o perfusión de órganos
- Consumo pico  $<$  14 ml/kg/min o menos del 50% del predicho
- Test de caminata 6 minutos:  $<$  300 metros
- 2 Hospitalizaciones o visitas no planeadas por falla cardiaca en los últimos doce meses.
- Disfunción ventricular derecha, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca derecha e hipertensión pulmonar.
- Refractariedad al diurético y/o empeoramiento de la función renal.
- Limitación circulatoria (hipotensión arterial) para el uso de medicamentos bloqueadores neurohormonales.
- Clase funcional avanzada III/IV.
- Incremento de la mortalidad con escalas de modelos de supervivencia.
- Hiponatremia persistente.
- Arritmia ventricular refractaria (manejo farmacológico o múltiples descargas de Cardiodesfibrilador implantable)
- Caquexia cardíaca
- Incapacidad para realizar actividades de la vida diaria

Tabla 3 clasificación INTERMACS

Nivel INTERMACS	NYHA	Descripción	Dispositivo	Supervivencia a un año con dispositivo de asistencia ventricular
<b>1. Choque Cardiogénico</b>	IV	Inestabilidad hemodinámica pese a dosis crecientes de catecolaminas o asistencia mecánica circulatoria con hipoperfusión crítica de órganos diana (choque cardiogénico crítico)	Soporte vital extracorpóreo, ECMO, dispositivos percutáneos de apoyo	52,6% $\pm$ 5,6%
<b>2. Deterioro progresivo a pesar de apoyo inotrópico</b>	IV	Soporte inotrópico intravenoso con cifras aceptables de presión arterial y deterioro rápido de la función renal, el estado nutricional o los signos de congestión	Soporte vital extracorpóreo, ECMO, dispositivo de asistencia ventricular	63,1% $\pm$ 3,1%
<b>3. Estable pero dependiente de inotrópicos</b>	IV ambulatorio	Estabilidad hemodinámica con dosis de inotrópicos bajas o intermedias, pero necesarias debido a hipotensión, empeoramiento sintomático o insuficiencia renal progresiva	Dispositivo de asistencia ventricular	78,4% $\pm$ 2,5%
<b>4. Síntomas en Reposo</b>	IV ambulatorio	Es posible retirar transitoriamente el tratamiento inotrópico, pero el paciente sufre recaídas sintomáticas frecuentes, habitualmente con sobrecarga de fluidos	Dispositivo de asistencia ventricular	78,7 $\pm$ 3,0%
<b>5. Intolerancia al Ejercicio</b>	IV ambulatorio	Limitación absoluta de la actividad física, con estabilidad en reposo, aunque habitualmente con retención moderada de fluidos y cierto grado de disfunción renal	Dispositivo de asistencia ventricular	93,0% $\pm$ 3,9%
<b>6. Ejercicio Limitado</b>	III avanzada	Menor limitación de la actividad física y ausencia de congestión en reposo. Fatiga fácil con actividad ligera	Dispositivo de asistencia ventricular como opción	-
<b>7. Variable (Placeholder)</b>	III avanzada	Paciente en NYHA II-III sin balance inestable de fluidos actual ni reciente	Dispositivo de asistencia ventricular como opción	

## **5. Objetivos**

### **5.1 Objetivo general:**

Establecer diferencias en los valores de fracción de eyección (FE), diámetro de fin de diástole (DFD) y péptido atrial natriurético (NT-Pro-BNP) antes y después de la infusión intermitente de levosimendán en pacientes con falla cardíaca avanzada

### **5.2 Objetivos específicos:**

- Caracterizar la población de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada que recibieron infusión intermitente de levosimendán en características sociodemográficas, antecedentes clínicos, patológicos, farmacológicos
- Comparar los valores de FE antes y después de la infusión intermitente de levosimendán en los sujetos a estudio
- Establecer diferencias entre los valores de DFD previos y posteriores a la infusión intermitente de levosimendán en estos pacientes
- Determinar el cambio de los valores de NT-Pro-BNP antes y después de la administración intermitente de levosimendán en los pacientes a estudio
- Determinar la frecuencia de las arritmias y episodios de hipotensión que obliguen a la suspensión de la infusión de inotrópicos de los pacientes que asistieron a hospital día

## **6. Metodología**

### **6.1 Tipo de estudio**

Observacional, descriptivo Estudio cuantitativo de tipo pseudo-experimental de antes y después.

### **6.2 Ubicación de la Población Objetivo**

#### **Universo:**

Pacientes que asisten a una Clínica de insuficiencia cardíaca para infusión de levosimendán en la Fundación Clínica Shaio en Bogotá

#### **Población, lugar y tiempo:**

La población corresponde a individuos con insuficiencia cardíaca y la muestra a individuos con esta patología que cumplen los siguientes criterios de selección:

#### **Población de estudio**

Pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada diagnosticada por un Cardiólogo que asisten a terapias programadas de infusión parenteral de hierro carboximaltosa con diagnóstico de ferropenia.

#### **Tipo de muestreo:**

El tipo de muestreo a utilizar será no probabilístico por conveniencia. De este modo, se incluirán todos los sujetos que cumplan los criterios de selección definidos en el estudio. Así, el tamaño de la muestra estimado es de 162 sujetos.

#### **Marco muestral:**

En la Clínica de falla cardiaca se encuentran aproximadamente 172 pacientes en total en este periodo de tiempo a estudiar.

**Muestra:**

Se obtuvo una muestra de 144 pacientes seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Los datos se recolectaron en el primer mes de duración del estudio.

### **6.3 Criterios de Elegibilidad**

#### **Criterios de Inclusión**

- Diagnóstico de insuficiencia según criterios clínicos y paraclínicos estipulados en las guías de práctica clínica nacionales e internacionales
- FE reducida menor de 50%
- Atendidos en el programa de falla cardíaca de la Fundación Clínica Shaio entre 1 enero de 2014 y diciembre 31 del 2019 y que hayan recibido infusión de levosimendán intermitente como parte del manejo farmacológico de su patología.
- Edad igual o mayor a 18 años al momento de la infusión con este medicamento.

#### **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes en quien no se pueda comparar la FE, DFD y/o NT-ProBNP dado que no se cuenten con estos datos antes o después de la infusión intermitente de levosimendán.

## 6.4 Tabla de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	ESCALA	FUENTE	INDICADOR
Edad	Años cumplidos.	Cuantitativa	Continua	Historia clínica	No aplica
Género	Concepto social para hombre o mujer.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Masculino
					2.Femenino
Etiología de la cardiopatía	Enfermedad cardíaca de base del paciente, conlleva a ingresar al paciente al programa en la clínica de insuficiencia cardíaca.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Isquémica
					2. Enfermedad de Chagas
					3. Hipertensiva
					4. Valvular
					5. Idiopática
					6. Periparto
					7. Infiltrativa
					8. Pericarditis/ endocarditis bacteriana
					9. Pericarditis/ endocarditis viral
					10. Malformaciones/ Congénita
					11. Derecha: Cor pulmonar
					12. Mixta
Diabetes mellitus (DM)	Antecedente personal de diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si
					2.No
Hipertensión arterial (HTA)	Antecedente personal de hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si
					2.No
Enfermedad arterial periférica (EAP)	Antecedente personal de enfermedad arterial periférica	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si
					2.No
Ataque cerebrovascular (ACV)	Antecedente personal de ataque cerebrovascular	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si
					2.No

Dislipidemia	Antecedente personal de dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si
					2.No
Hipotiroidismo	Antecedente personal de hipotiroidismo	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si
					2.No
Enfermedad pulmonar	Antecedente personal de enfermedad pulmonar	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si
					2.No
Hipertensión pulmonar (HTP)	Antecedente personal de hipertensión pulmonar.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si
					2.No
Arritmias	Antecedente personal de arritmias cardíacas	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si
					2.No
Dispositivo de estimulación cardíaca	Antecedente personal de implante de dispositivo de estimulación cardíaca.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si
					2.No
Enfermedad renal crónica (ERC)	Antecedente personal de enfermedad renal crónica.	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1.Si
					2.No
Medicamentos infundidos	Medicamentos aplicados de forma endovenosa diferentes a hierro carboximaltosa durante la asistencia a la Clínica de insuficiencia cardíaca	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Furosemida
					2. Levosimendan
Tratamiento al inicio del programa	Tratamiento que viene recibiendo el paciente	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. ARNI



FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo registrada mediante realización de un ecocardiograma transtorácico o transesofágico previo al ingreso a la clínica de insuficiencia cardiaca	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. $\geq 50\%$
					2. 40 – 49%
					3. $< 40\%$
Diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo	Parámetro ecocardiográfico obtenido de manera transtorácica en corte de eje para esternal largo diferenciado para hombres como para mujeres	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	1. Hombre normal (4.2 – 5.8 cm)
					2. Hombre ligeramente anormal (5.9 – 6.3 cm)
					3. Hombre moderadamente anormal (6.4 – 6.8 cm)
					4. Hombre severamente anormal ( $> 6.8$ cm)
					5. Mujer normal (3.8 – 5.2 cm)
					6. Mujer ligeramente anormal (5.3 – 5.6 cm)
					7. Mujer moderadamente anormal (5.7 – 6.1 cm)
					8. Mujer severamente anormal ( $> 6.1$ cm)
NT-ProBNP	peptido atrial antriuretico proteina secretada por las celular auriculares y ventriculares en respuesta a distensión de las fibras musculares por sobrecarga	cualitativa	nominal	historia clínica	menor de 300 pg/mL

## **6.5 Plan de Recolección de Datos**

Para la realización del presente estudio, se hizo una coordinación entre grupos de trabajo en el servicio de clínica de falla cardiaca, archivo de historias clínicas y estadística de la Fundación Clínica Shaio, con lo que se planteó:

Los sujetos que cumplen los criterios de selección serán identificados de la base de datos de pacientes del programa de falla cardiaca de la Fundación Clínica Shaio. Las variables de interés serán reconstruidas de sus historias clínicas y tabuladas en una base de datos diseñadas en la plataforma REDCap licenciada para la Fundación, a la cual sólo podrán acceder los investigadores vinculados al proyecto. Los datos ingresados serán sometidos a un proceso de control de calidad a fin de evitar la presencia de errores de digitación. Finalmente, la información será exportada en formato Excel para su análisis estadístico

## **6.6 Control de Sesgos y Errores**

Por tratarse de un estudio de antes y después, es posible que los cambios observados en las variables de interés entre el antes y el después puedan ser debidos a la influencia de variables de confusión que puedan modificar el efecto. Es así que la presencia de sesgos de confusión pueden ser potencialmente plausibles. A fin de controlar este fenómeno, se utilizarán técnicas estadísticas como análisis estratificado o multivariado para ajustar por potenciales factores de confusión e interacción

## 6.7 Plan de Análisis

Para la descripción de las variables en general se utilizará como medida de tendencia central el promedio y de dispersión la desviación estándar en variables cuantitativas con distribución normal estándar. En caso de no comprobarse este supuesto, serán descritas con medianas y rangos intercuartílicos. El supuesto de normalidad será evaluado utilizando una prueba de Shapiro- Wilk. Las variables de naturaleza cualitativa serán descritas mediante frecuencias absolutas y proporciones.

Para la comparación de las variables de interés (FE, DFD y NT-pro BNP) entre t<sub>0</sub> (antes de la infusión con Levosimendán) y t<sub>1</sub> (posterior a la infusión) serán utilizadas pruebas estadísticas para datos pareados. Dado a que estas variables son de naturaleza cuantitativa, en aquellas con distribución normal se utilizará una prueba Z de diferencia de medias para muestras no independientes; en caso de no comprobarse el supuesto de normalidad, se utilizará el equivalente no paramétrico (suma de rangos de Wilcoxon).

Las pruebas serán consideradas estadísticamente significativas a un  $\alpha=0,05$  y los análisis estadísticos serán realizados utilizando el software STATA V.17.

## **7. Aspectos Éticos**

En este trabajo se propenderá por proteger la dignidad, la integridad, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en este estudio de acuerdo con lo estipulado en la declaración de Helsinki.

La información que se obtendrá por clínica de insuficiencia cardiaca (base de datos propia e historias clínicas) serán manejadas con total privacidad, esta privacidad de la información está protegida o soportada por el deber de la confidencialidad que tendrán todas las personas que participan en la manipulación de la información de la base de datos (tal como lo estipula la declaración de Taipéi).

Debido a que se revisaran historias clínicas, se expresa que se entiende que la historia clínica es un documento privado, íntegro, secuencial, con racionalidad física y sometido a reserva, por tal motivo, la información allí contenida solo estará disponible para el personal de salud que va a realizar este estudio, esta información no se manipulará ni se utilizará con fines indebidos, ni tampoco se utilizará la información para hacerla pública, tal como lo estipula la resolución 1995 de 1999. Se tomarán todas clase de precauciones para resguardar la confidencialidad de la información que se encuentra en las historias clínicas tal como lo considera la declaración de Helsinki).

Además, también se tendrán presentes los principios de la administración de datos que se encuentran consignados en la ley estatutaria 1266 del 31 de diciembre de 2008 (40) (disposiciones generales del Hábeas Data y la regulación del manejo de la información contenida en bases de datos personales) y en la ley estatutaria 1581 de 2012 (41) (disposiciones generales para la protección de datos personales); La

información contenida en las historias clínicas y base de datos solo será utilizada para realizar la investigación (principio de finalidad), se solicitará autorización formal al operador de la base de datos para acceder a dicha información (principio de acceso y circulación restringida), no se realizará divulgación de datos personales (principio de libertad), se garantizará la reserva de la información (principio de confidencialidad).

Se considera que esta investigación se puede catalogar como “sin riesgo”, debido a que se emplearán técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos (revisión de historias clínicas y bases de datos) y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas o sociales de ningún individuo. Lo anterior se redacta de acuerdo con las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud establecidas en la resolución número 8430 de 1993 expedida por el ministerio de salud de la república de Colombia en su título II, capítulo 1, artículo 11 (42). Se considera que, además, se obtienen grandes beneficios para los pacientes, buscando mejorar la calidad de vida de los mismos, objetivo claro estipulado en la declaración de Helsinki en su última versión (2013).

El trabajo será presentado al comité de Ética Médica e investigaciones de la Fundación Clínica Shaio para consideración, comentario, consejo y su aprobación respectiva para su desarrollo, tal como lo dispone la declaración de Helsinki y la resolución 8430 de 1993 expedida por el ministerio de salud de la república de Colombia.

Se publicarán tanto los resultados negativos e inconclusos, así como los positivos. Se citarán las fuentes de financiamiento y conflictos de interés tal como lo estipula la declaración de Helsinki.

## 8. Aspectos Administrativos

### 8.1 Cronograma

ACTIVIDAD	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Realización Protocolo			
Selección muestra			
Tabulación datos			
Análisis estadístico			
Interpretación de datos y resultados			
discusión			
Sustentación ante comité de aprobación de trabajo final			
Inicio trámites de publicación			



## 8.2 Gastos Del Proyecto

### Gastos intramurales:

1. Horas dedicadas a la investigación del tutor académico.
  - 2 horas por mes, valor / hora: 70.000 pesos → 140.000 pesos /mes.
2. Horas dedicadas a la investigación del tutor metodológico
  - 2 horas por mes, valor / hora: 70.000 pesos → 140.000 pesos /mes.

### Gastos extramurales:

1. Energía gastada tanto de luz, como de uso de computador y demás.
  - 10.000 pesos por mes.

### Gastos mixtos:

1. Horas dedicadas a la investigación del investigador
  - 5 horas por semana, valor/hora 50.000 pesos → 1.000.000 pesos/mes.

**Total del presupuesto: 1.290.000 pesos colombianos.**

### Entidades Participantes

Fundación Clínica Shaio

Universidad El Bosque

### Fuentes De Financiación

Recursos propios del investigador.

## 9. Resultados

Dentro de los registros de consulta de la unidad de insuficiencia cardiaca de enero 1 de 2015 a diciembre 31 de 2019, se revisaron 162 historias clínicas con el fin de realizar la base de datos compuesta por pacientes con falla cardíaca avanzada en infusión intermitente de levosimendán, de estos registros se incluyeron 144, se excluyeron 18 que no cumplían los criterios de inclusión.

En la muestra de 144 registros se valoraron las variables sociodemográficas edad y sexo encontrando una mediana para la edad de 76 (RIQ 66-84), sexo masculino 90 (62.5%) y femenino 54 (37.5%), con razón hombre mujer de 1.7. En el análisis de antecedentes clínico-patológicos se tuvieron en cuenta la: etiología de la insuficiencia cardíaca avanzada, siendo la más frecuente la causa isquémica con un 38.9%, seguida por enfermedad valvular en un 20.8%. Se describen antecedentes patológicos distribuidos de la siguiente manera: diabetes mellitus tipo 2 (32.6%), hipertensión arterial (70.8%), enfermedad arterial periférica (13%), accidente cerebrovascular (14%), dislipidemia (38%), hipotiroidismo (48.6%), hipertensión pulmonar (38.6%), enfermedad renal crónica (52.8%), y enfermedad pulmonar (41.6%), siendo la más prevalente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (36.1%). La tabla 1 representa la distribución de los datos anteriormente expuestos

Tabla 1. Características sociodemográficas y antecedentes clínico-patológicos	
Variable	Valor (n= 144)
<i>Características sociodemográficas</i>	
Sexo (n - %)	
Masculino	90 – 62.50
Femenino	54 – 37.50

Edad del paciente al inicio de la infusión (años)	
Mediana (RI)	76 (66 - 84)
<i>Antecedentes clínicos y patológicos</i>	
Etiología (n - %)	
Isquémica	56 – 38.89
Enfermedad de Chagas	13 – 9.03
Cardiopatía Hipertensiva	6 – 4.17
Valvular	30 – 20.83
Idiopático	7 – 4.86
Periparto	1 – 0.69
Infiltrativa	1 – 0.69
Viral	1 – 0.69
Malformaciones	1 – 0.69
Mixta	28 – 19.44
Diabetes (n - %)	
Sí	47 – 32.64
No	97- 67.36
Tipo de diabetes (n - %)	
Diabetes Mellitus tipo II	47 – 100.0
Hipertensión arterial (n - %)	
Sí	102 – 70.83
No	42 – 29.17
Enfermedad arterial periférica (n - %)	
Sí	19 – 13.19
No	125 – 86.81
Accidente cerebrovascular (n - %)	
Sí	21 – 14.69
No	125 – 86.81
Dislipidemia (n - %)	
Sí	54 – 38.03
No	88 – 61.97
Hipotiroidismo (n - %)	
Sí	70 – 48.61
No	74 – 51.39
Hipertensión pulmonar (n - %)	
Sí	57- 38.58
No	87- 60.42
Enfermedad renal (n - %)	
Sí	76 – 52.78
No	68 – 47.22
Arritmias (n - %)	
Sí	103 – 71.52
No	41 – 28.48
Enfermedad pulmonar (n - %)	
Tiene	60 – 41.66
No	84 – 58.33
Tipo de enfermedad pulmonar (n - %)	
EPOC	52 – 36.11
Asma	3 – 2.08

Otra	5- 3.47
Abreviaturas: RI, rango intercuartílico.	

Dentro de la distribución de alteraciones del ritmo cardíaco registrado en esta cohorte la más prevalente fue la fibrilación auricular (66.7%) seguida de la taquicardia ventricular (2.8%). El 64.6% de los pacientes eran usuarios de algún dispositivo implantado siendo el más frecuente el cardio desfibrilador (32.6%). La tabla 4 muestra la distribución de las arritmias descritas en la cohorte.

Tabla 4. Tipo de arritmia y dispositivo implantado	
Variable	Valor (n= 144)
Tipo de arritmia (n - %)	
Flutter o fibrilación auricular	96 - 66.67
TSPV	2 - 1.39
Fibrilación ventricular	1 - 0.69
Taquicardia ventricular	4 - 2.78
Dispositivo implantado (n - %)	
Sí	93 - 64.58
No	51 - 35.42
Tipo de dispositivo implantado (n - %)	
Marcapasos	33-22.92
Cardiodesfibrilador	47- 32.64
Cardioresincronizador	13 - 9.03

Al ingreso al programa de infusión intermitente de levosimendán la distribución por grupo farmacológico fue: beta bloqueadores (97.1%), diurético de asa (82.6%), ARM (antagonistas de los receptores de mineralocorticoides) (80.4%), digitálico (51.4%), BRA (bloqueadores de los receptores de angiotensina) (20.3%), IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) (17.4%), diuréticos tipo tiazida (8.7%) y los iSGLT2 (inhibidores del cotransportador sodio glucosa) (1.4%). Las figuras 1 y 2 muestran la distribución de los diferentes medicamentos por grupo farmacológico utilizados al inicio del programa.

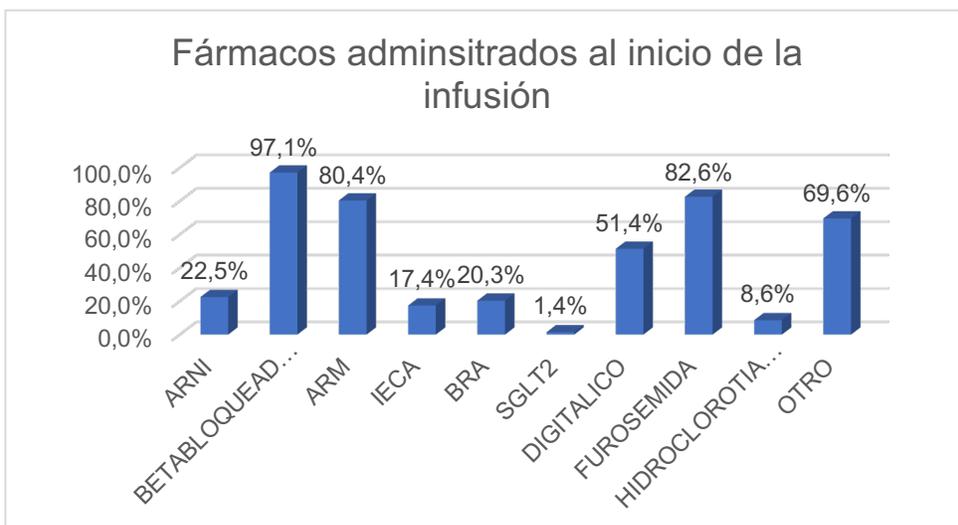


Figura 1. Fármacos administrados al inicio del programa. ARM (antagonistas de los receptores de mineralocorticoides), BRA (bloqueadores de los receptores de angiotensina), IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), iSGLT2 (inhibidores del cotransportador sodio glucosa) (1.4%), ARNI (inhibidor del receptor de angiotensina- neprilisina)

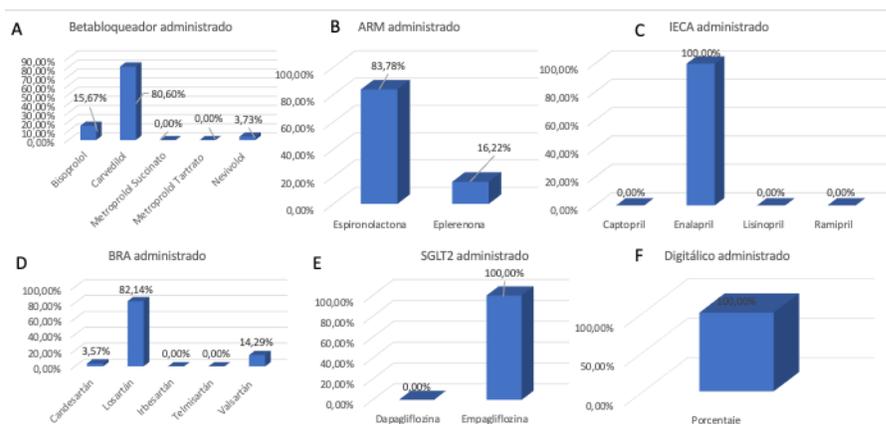


Figura 2. Fármacos administrados al inicio del programa. ARM (antagonistas de los receptores de mineralocorticoides), BRA (bloqueadores de los receptores de angiotensina), IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), iSGLT2 (inhibidores del cotransportador sodio glucosa) (1.4%), ARNI (inhibidor del receptor de angiotensina- neprilisina)

La evaluación de la FE antes y después de la infusión intermitente de levosimendán se llevó a cabo teniendo en cuenta las mediciones realizadas al inicio, a los 6 meses, 12 meses y en cualquier tiempo dentro del año de seguimiento; encontrándose que cuando la FE se mide a los 6 meses después de la intervención existe un incremento de 8 puntos respecto a la inicial; mientras que la medición a los 12 meses el valor incrementa en 4 puntos, ambos hallazgos sin ser estadísticamente significativos con un valor de  $p > 0,05$ . Sin embargo, al realizar el análisis de las mediciones de FE sin tener en cuenta los dos puntos de corte previos de toda la cohorte se encontró un

incremento de 6 puntos en la FE siendo estadísticamente significativo con un valor de  $p < 0.0001$ . La tabla 5 y figura 3 muestran estos hallazgos.

Tabla 5. Comparación de los valores de FEVI antes y a los 6 y 12 meses posterior a la infusión de Levosimendán.				
Valor	FEVI antes de la infusión (%)	FEVI posterior a la infusión (%)	Diferencia (%)	Valor p
Comparación de sujetos con valores a los 6 meses (n=15)				
Mediana (RI)	20 (15 - 35)	28 (15 - 35)	8.0	0.6257*
Comparación de sujetos con valores a los 12 meses (n=90)				
Mediana (RI)	20 (15 - 29)	24 (15 - 32)	4.0	0.0542*
Comparación de todos los sujetos (n=138)				
Mediana (RI)	20 (15 - 27)	26.09 (20 - 30)	6.09	0.0001*

Abreviaturas: RI, rango intercuartílico.  
 \*Diferencias calculadas mediante prueba de suma de rangos de Wilcoxon para datos pareados.

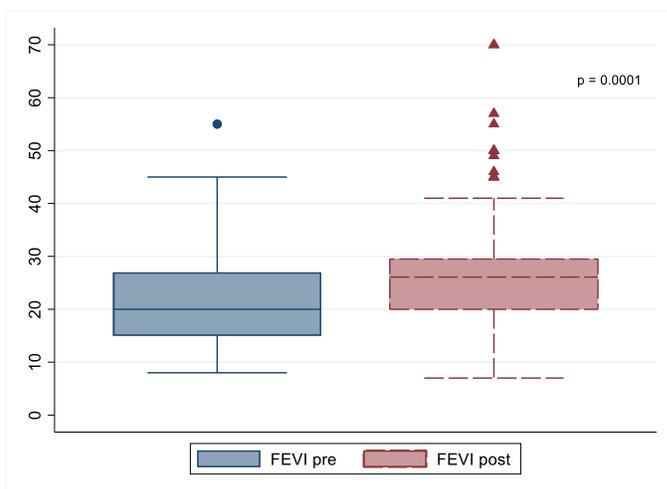


Figura 3. Comparación de los valores de Fracción de eyección del Ventriculo izquierdo (FEVI) antes y a los 6 y 12 meses posterior a la infusión de Levosimendán

La comparación del DFD inicial y posterior a la infusión continua de levosimendán medido a los 6, 12 meses y cualquier tiempo dentro del año de seguimiento encontró que para aquellos pacientes cuya medición se realiza a los 6 meses hay un incremento de 5 mm, a quienes se les realizó la medición a los 12 meses se encontró incremento de 0.5 mm y al evaluar el cambio en cualquier momento del tiempo dentro del año de seguimiento se encontró una reducción de 2.18 mm, valores que resultaron no ser

estadísticamente significativos con una  $p > 0,05$ . En la tabla 6 y figura 4 se describen estos hallazgos

Tabla 6. Comparación de los valores de diámetro de fin de diástole (DFD) antes y a los 6 y 12 meses posterior a la infusión de Levosimendán.				
Valor	DFD antes de la infusión (mm)	DFD posterior a la infusión (mm)	Diferencia (m)	Valor p
Comparación de sujetos con valores a los 6 meses (n=14)				
Mediana (RI)	57.5 (50 - 66)	62.5 (51 - 68)	5.0	0.9499*
Comparación de sujetos con valores a los 12 meses (n=82)				
Mediana (RI)	59 (51 - 65)	59.5 (49 - 65)	0.5	0.7337*
Comparación de todos los sujetos (n=138)				
Mediana (RI)	60 (51 - 66)	57.82 (54 - 62)	-2.18	0.3366*

Abreviaturas: RI, rango intercuartílico.  
 \*Diferencias calculadas mediante prueba de suma de rangos de Wilcoxon para datos pareados

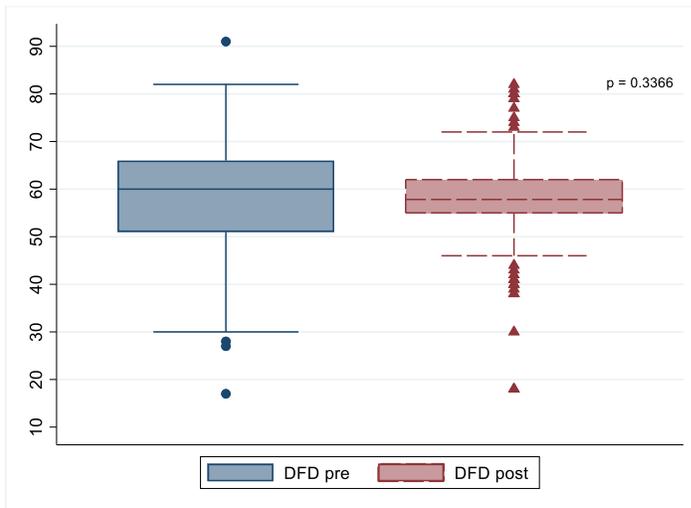


Figura 4. Comparación de los valores de diámetro de fin de diástole (DFD) antes y a los 6 y 12 meses posterior a la infusión de Levosimendán.

Cuando se analiza el cambio en los valores de NT-ProBNP al inicio de la terapia en comparación con las mediciones a los 6 meses, las realizadas a los 12 meses y aquellas medidas en cualquier periodo del año de seguimiento se encuentra que para aquellos pacientes a quienes se les realizó mediciones de NT-ProBNP a los seis meses hubo una reducción con una mediana de 4531 pg/mL siendo estadísticamente

significativa con un valor de  $p= 0.026$ . Aquellos a los que las mediciones se realizaron a los 12 meses de la intervención se encontró un aumento del valor con una mediana de 113.5 pg/mL no siendo estadísticamente significativo. Al analizar la variación de los niveles de NT-ProBNP en cualquier tiempo del seguimiento se identificó un aumento en los valores con una mediana de 277.1 con significancia estadística.  $p= 0.032$ . En la tabla 7 y figura 5 se resume lo anteriormente expuesto.

Tabla 7. Comparación de los valores de NT-Pro BNP antes y a los 6 y 12 meses posterior a la infusión de Levosimendán.				
Valor	NT-Pro BNP antes de la infusión (pg/mL)	NT-Pro BNP posterior a la infusión (pg/mL)	Diferencia (pg/mL)	Valor p
Comparación de sujetos con valores a los 6 meses (n=11)				
Mediana (RI)	9210	4679	-4531	<i>0.0262*</i>
RI	4400 - 16100	3354 - 9080		
Comparación de sujetos con valores a los 12 meses (n=72)				
Mediana	5620	5733.5	113.5	<i>0.4370*</i>
RI	2870 - 9735	2020 - 9286.5		
Comparación de todos los sujetos (n=129)				
Mediana	7100	7377.21	277.21	<i>0.0320*</i>
RI	3210 - 12700	3960 - 7810		
Abreviaturas: RI, rango intercuartílico, NT-ProBNP, porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B.				
*Diferencias calculadas mediante prueba de suma de rangos de Wilcoxon para datos pareados				

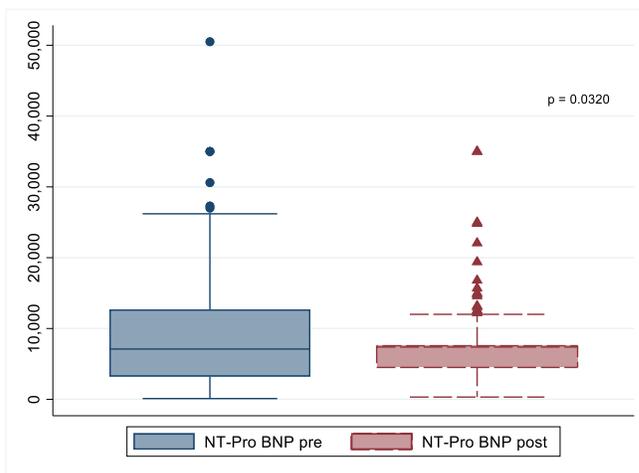


Figura 5. Comparación de los valores de NT-Pro BNP antes y a los 6 y 12 meses posterior a la infusión de Levosimendán

Al finalizar el seguimiento de los pacientes en el programa de infusión intermitente de levosimendán la distribución por grupo farmacológico fue: beta bloqueadores (94.4%), diurético de asa (78.1%), ARM (antagonistas de los receptores de mineralocorticoides) (59.1%), digitálico (29.9%), BRA (bloqueadores de los receptores de angiotensina) (9.5%), IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) (13%), diuréticos tipo tiazida (8.8%) y los iSGLT2 (inhibidores del cotransportador sodio glucosa) (10.9%). Las figuras 6 y 7 muestran la distribución de los diferentes medicamentos por grupo farmacológico utilizados al inicio del programa



Figura 6. Fármacos administrados al final del programa. ARM (antagonistas de los receptores de mineralocorticoides), BRA (bloqueadores de los receptores de angiotensina), IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), iSGLT2 (inhibidores del cotransportador sodio glucosa) (1.4%), ARNI (inhibidor del receptor de angiotensina- neprilisina)

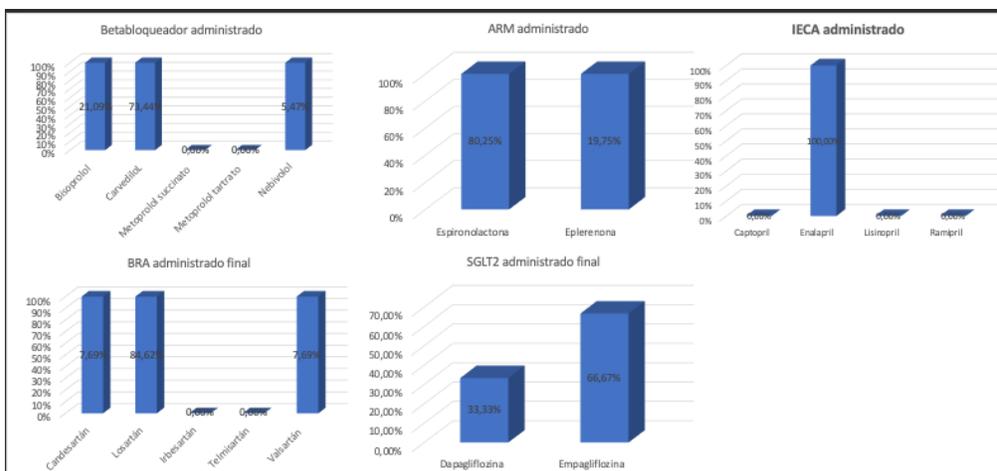


Figura 7. Fármacos administrados al final del programa. ARM (antagonistas de los receptores de mineralocorticoides), BRA (bloqueadores de los receptores de angiotensina), IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), iSGLT2 (inhibidores del cotransportador sodio glucosa) (1.4%), ARNI (inhibidor del receptor de angiotensina- neprilisina)

Por último, las variables de seguimiento de los pacientes dentro del periodo estudiado que se tuvieron en cuenta son, continuidad dentro del programa en donde el 85% no continuaron, causa de salida del programa en donde la más frecuente fue muerte (49.5%), tipo de muerte siendo la más frecuente la causa cardiaca (79.3%), hospitalizaciones (86.3%) y finalmente el diagnóstico de muerte en donde la insuficiencia cardiaca congestiva fue el principal hallazgo (76.1%) seguido del choque cardiogénico (19.6%). Se encontró que en un 28.3% se desconocen las causas de salida del programa. La tabla 8 y figura 8 resumen estos hallazgos.

Tabla 8. variables de seguimiento	
Variable	Valor (n= 144)
<i>Características de seguimiento</i>	
Continuidad en el programa (n - %)	
Si	24 – 14.28
No	120 – 85.72
Causa salida del programa (n - %)	
Fallece	59 – 49.17
Abandono	10 – 8.33
Trasplante cardíaco	1 – 0.83
Decisión del médico tratante	4 – 3.33
Problemas administrativos	1 – 0.83
Desconocida	34 – 28.33
Tipo de muerte (n - %)	

Cardíaca	46 – 79.31
No cardíaca	12 – 20.69
Diagnóstico de muerte (n - %)	
Insuficiencia cardíaca congestiva	35- 76.09
Arritmia cardíaca	2- 4.35
Choque cardiogénico	9 – 19.57

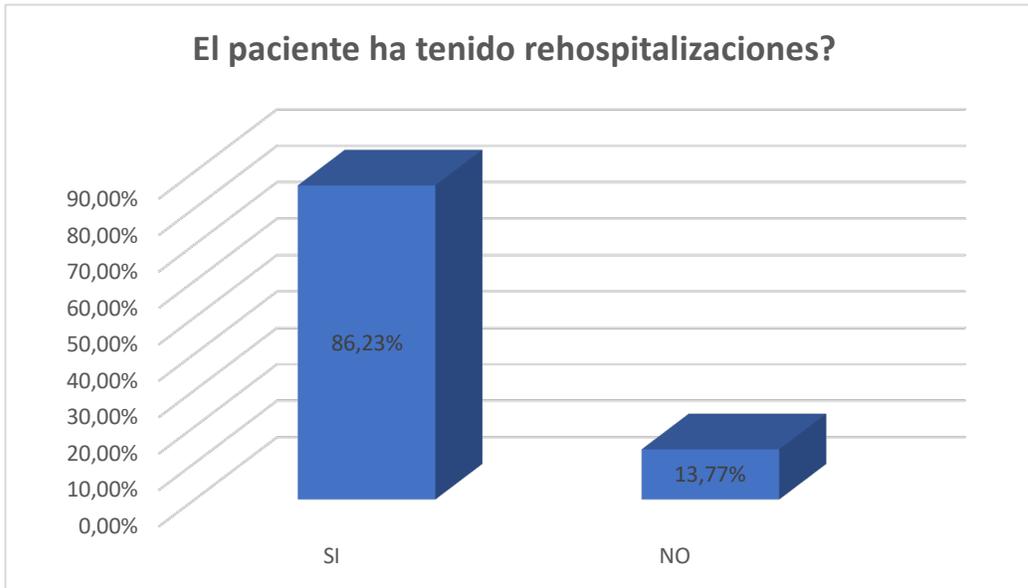


Figura 8. Porcentaje de hospitalizaciones durante el seguimiento al año de iniciada la infusión intermitente de levosimendán

## 10. Discusión

Este estudio pseudoexperimental es el primer estudio de su clase que se realiza en la población colombiana en una unidad de insuficiencia cardíaca y hospital día y muestra la comparación de variables geométricas y elementos neurohormonales antes y después de la infusión intermitente de levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Reportes de estudios previos han demostrado que la FE del ventrículo izquierdo mejora en aproximadamente 6 puntos posterior a la infusión seriada de este medicamento impactando en calidad de vida y tasas de hospitalización de estos pacientes (22). En este estudio se demostró que hay una diferencia estadísticamente significativa de 6 puntos en la FE cuando se comparan las medidas antes y después en cualquier momento del seguimiento a un año de los pacientes y una diferencia casi significativa cuando esta medida se hace al año de iniciada la terapia. Esto está explicado probablemente por la característica inodilatadora del medicamento y por el metabolito activo OR-1896 que permite que se genere una mejoría en el comportamiento del ventrículo izquierdo y en la función cardíaca global en relación a mejoría de la función diastólica y sistólica al mejorar la postcarga del ventrículo en relación a la vasodilatación periférica del lecho como lo demostró Parissis y colaboradores.(21). También se considera que el levosimendán es efectivo en pacientes que venían siendo tratados con betabloqueadores y en esta cohorte el 80% al inicio y el 94% al final venían en tratamiento con estos medicamentos. Sin embargo, se evidenció que este beneficio no tiene significancia estadística a los 6 meses o a los 12 meses cuando se estudiaron por momentos separados lo que puede estar en relación con el número de muestra y a la cantidad de pacientes que tenían estas dos

medidas completas para su comparación, resultados que contrastan con estudios previos que demuestran mejoría de las variables ecocardiográficas como la fracción de eyección al mediano plazo entre los 6-12 meses de seguimiento. (24)

Los beneficios del medicamento también están relacionados con el cambio en la forma y geometría del ventrículo izquierdo y pocos estudios han demostrado cambios sutiles en el volumen de fin de diástole y fin de sístole del VI con alta heterogeneidad entre los resultados, algunos siendo estadísticamente significativos y otros no, pero con muestras de pacientes muy pequeñas (22). En este estudio se evidenció un cambio estadísticamente no significativo del diámetro de fin de diástole del VI antes y después de la infusión intermitente de levosimendán, hallazgo que se puede explicar por la enfermedad avanzada, con el remodelamiento adverso del miocardio característico de las diferentes formas etiológicas que se encontraron en la cohorte especialmente la isquémica que representó el 40% aproximadamente de las causas de falla cardíaca avanzada; proceso que genera pérdida de la fuerza contráctil por necrosis de los miocitos, apoptosis de los cardiomiocitos, hipertrofia celular, y cambios de la matriz extracelular como fibrosis o depósito de productos del metabolismo cardíaco; proceso que resulta en un cambio de la forma, la masa miocárdica, su geometría y su función, lo que impacta en el pronóstico de la enfermedad. (25)

La activación de vías neurohormonales y de la inflamación es un estado característico de la falla cardíaca avanzada y se refleja en los altos niveles de péptidos natriuréticos en relación al estrés de la pared del miocardio y por eso se han convertido en una herramienta para el diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad (26). Algunos estudios han determinado el cambio en los niveles de NT-ProBNP en relación al uso

de levosimendán y han determinado que existe una disminución significativa de estos a los 6 meses y al año de la infusión intermitente de levosimendán (21). En este pseudoexperimento se encontró que en el periodo de los seis meses posterior a la infusión de levosimendán hubo una reducción significativa de los niveles del NT-ProBNP, lo que podría reducir las tasas de hospitalización y la mortalidad de estos pacientes en un mediano plazo, efecto que guarda relación con la disminución de la congestión intravascular y la disminución de la distensión de la pared miocárdica impactando en la mejoría del performance cardíaco(27). Pero este efecto no se demostró al año de infusión del medicamento mostrando que esta terapia podría ser más efectiva al corto y mediano plazo, pero no al largo plazo o que sea un efecto directo de la progresión esperada de la enfermedad y de la intolerancia de los pacientes por algunos medicamentos que pueden disminuir estos péptidos el sacubitrilo – valsartán, estado característico de la insuficiencia cardíaca avanzada. (28).

El levosimendán en infusión intermitente logró demostrar disminución en las tasas de rehospitalización y mejoría en la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada que persistían sintomáticos a pesar de terapia médica óptima; el estudio LION-HEART aleatorizó 69 pacientes ambulatorios con falla cardíaca avanzada en una razón de 2:1 a levosimendán (0,2 microgramos/kilogramo/minuto) por 6 horas cada 2 semanas por 12 semanas versus placebo en un hospital de día. Al final del estudio los niveles de NT-ProBNP, hospitalizaciones y deterioro de la calidad de vida fueron estadísticamente menos frecuentes en el grupo asignado a levosimendán, hallazgos parecidos a los encontrados en el estudio RELEVANT HF

donde las infusiones intermitentes de este medicamento impactaban positivamente en las tasas de rehospitalización a los seis meses. En esta cohorte se describió una tasa de rehospitalización del 86.2% sin embargo hay muchos factores de confusión en este valor dado que no fue un registro diseñado para esto al no ser un estudio aleatorizado que comparara la terapia con placebo y poder determinar el efecto neto del medicamento en la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Una de las limitantes de este estudio es que en cerca del 30% de los pacientes que no cumplieron el seguimiento se desconoce la causa de la salida del programa de hospital día datos muy importantes para estudiar las variables de interés (FE, DFD, NT-ProBNP). Por tratarse de un estudio de antes y después, es posible que los cambios observados en las variables de interés entre el antes y el después puedan ser debidos a la influencia de variables de confusión que puedan modificar el efecto. Es así que la presencia de sesgos de confusión puede ser potencialmente plausibles y se necesitan herramientas como análisis multivariado para ajustar estos factores de confusión.

Se necesitan más estudios en la población con insuficiencia cardíaca avanzada en el programa de hospital día que reciban infusión intermitente de levosimendán para evaluar el impacto de esta estrategia en la calidad de vida y en las tasas de mortalidad y rehospitalización como desenlaces clínicos duros a estudiar, así mismos se deben implementar estrategias que permitan un mejor seguimiento a estos pacientes y garanticen una permanencia en el programa aportando los datos suficientes para la creación de nueva evidencia

## **11. Conclusiones**

Las infusiones intermitentes de levosimendán en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada atendidos en un programa de hospital día mejoran la FE del VI en el seguimiento, en cualquier momento de iniciada la terapia y mejoran los niveles de NT-ProBNP a los seis meses de la terapia, lo que podría traducirse en una reducción de las hospitalizaciones y en menor progresión de la enfermedad; sin embargo hace falta diseñar un estudio aleatorizado controlado prospectivo que compruebe que estos hallazgos paraclínicos impactan en desenlaces clínicos.

## 12. Referencias Bibliográficas

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020. 139–596 p.
2. Zannad F, Jaarsma T, Anker SD, Fonseca C, Køber L, Rønnevik PK, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J* [Internet]. 2012;33(14):1787–847. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/ehs104%5Cnpapers3://publication/doi/10.1093/eurheartj/ehs104>
3. Urbich M, Globe G, Pantiri K, Heisen M, Bennison C, Wirtz HS, et al. A Systematic Review of Medical Costs Associated with Heart Failure in the USA (2014–2020). *Pharmacoeconomics*. 2020;38(11):1219–36.
4. Torres A. Capítulo3. Unidades de falla cardiaca: una propuesta para el sistema de salud colombiano. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23:13–9.
5. Gómez-mesa JE, Saldarriaga C, Milena A, Mari A. Consenso colombiano de falla cardíaca avanzada: capítulo de Falla Cardíaca, Trasplante Cardíaco e Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 2019;26.
6. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart

- Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352–80.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200m.
  8. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Group. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772–810.
  9. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505–35.
  10. Abraham WT, Psofka MA, Fiuzat M, Filippatos G, Lindenfeld JA, Mehran R, et al. Standardized definitions for evaluation of heart failure therapies: scientific expert panel from the Heart Failure Collaboratory and Academic Research Consortium. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2175–86.
  11. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure. *JACC Hear Fail* [Internet]. 2020 Jul;8(7):523–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213177920302080>
  12. Sánchez-Enrique C, Jorde UP, González-Costello J. Heart Transplant and Mechanical Circulatory Support in Patients With Advanced Heart Failure. *Rev Española Cardiol (English Ed.* 2017;70(5):371–81.

13. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, et al. INTERMACS Profiles of Advanced Heart Failure: The Current Picture. *J Hear Lung Transplant*. 2009;28(6):535–41.
14. Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH. Selecting patients for heart transplantation: Comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle Heart Failure Model (SHFM). *J Hear Lung Transplant*. 2011;30(11):1236–43.
15. Guazzi M, Gatto P, Giusti G, Pizzamiglio F, Previtali I, Vignati C, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: Role of lung-right heart-kidney interaction. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;169(6):379–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.09.014>
16. Ter Maaten JM, Valente MAE, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure - Pathophysiology, evaluation, and therapy. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2015;12(3):184–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2014.215>
17. Philipson H, Ekman I, Forslund HB, Swedberg K, Schaufelberger M. Salt and fluid restriction is effective in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(11):1304–10.
18. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(10):1178–95.
19. Chernomordik F, Freimark D, Arad M, Shechter M, Matetzky S, Savir Y, et al. Quality of life and long-term mortality in patients with advanced chronic heart failure treated with intermittent low-dose intravenous inotropes in an outpatient

- setting. *ESC Hear Fail*. 2017;4(2):122–9.
20. Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, García Pinilla JM, Almenar L, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(7):1128–36.
  21. Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, Filippatos G, Paraskevidis I, Panou F, et al. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart*. 2006;92(12):1768–72.
  22. Elsherbini H, Soliman O, Zijderhand C, Lenzen M, Hoeks SE, Kaddoura R, et al. Intermittent levosimendan infusion in ambulatory patients with end-stage heart failure: a systematic review and meta-analysis of 984 patients. Vol. 27, *Heart Failure Reviews*. 2022. p. 493–505.
  23. Grau CE, Segovia-cubero J, Francisco J, Jimenez D, Campo C, Rubio-terre C. ´ mico del tratamiento ambulatorio intermitente Ana ´ n de la insuficiencia cardiaca avanzada en Espan ˜ a con levosimenda. 2020;73(5):361–7.
  24. Malfatto G, Della Rosa F, Villani A, Rella V, Branzi G, Facchini M, et al. Intermittent levosimendan infusions in advanced heart failure: Favourable effects on left ventricular function, neurohormonal balance, and one-year survival. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;60(5):450–5.
  25. Planinc I, Garcia-Canadilla P, Dejea H, Ilic I, Guasch E, Zamora M, et al. Comprehensive assessment of myocardial remodeling in ischemic heart disease by synchrotron propagation based X-ray phase contrast imaging. Vol. 11, *Scientific Reports*. 2021.

26. Roxana ME, Georgică Tă, Ionuț D, Gianina M, Cristina F. Atrial and Brain Natriuretic Peptides- Benefits and Limits of their use in Cardiovascular Diseases. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(4):283–90.
27. Lemon SM, Walker CM. B-type Natriuretic Peptide Levels and Mortality in Patients With and Without Heart Failure. *Physiol Behav.* 2019;71(19):2079–88.
28. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure. *JACC Hear Fail* [Internet]. 2020 Jul;8(7):523–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213177920302080>

## 13. Anexos

Anexo 1. Base de datos