

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

SIMDAX® (LEVOSIMENDAN) (07/02/2005)

DATOS DEL SOLICITANTE

Dr. Lafuente Gormaz del Servicio de Cardiología solicita la inclusión del fármaco **SIMDAX®** para las siguientes indicaciones:

- Descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca crónica severa.
- Insuficiencia cardiaca aguda severa (infarto agudo de miocardio,..).

DATOS DEL MEDICAMENTO

DCI: LEVOSIMENDAN

Grupo terapéutico: C01CX : Otros estimulantes cardiacos.

Presentaciones comerciales:

Forma Farmacéutica	Dosificación	Nombre comercial	Laboratorio	PVL +4% IVA
1 VIAL 5 ML	2.5 MG/ML (12.5 MG/VIAL)	SIMDAX®	ABBOTT LABORATORIES	698,54 €

FARMACOLOGÍA

Acción farmacológica:

Levosimendan procede de simendan y es un derivado piridazinona-dinitrilo, concretamente (D)-(-)-enantiómero de la forma racémica de simendan, potencia la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles, mediante la unión a la tropina C cardiaca, por un mecanismo calcio-dependiente, sin que se modifiquen las concentraciones intracelulares de calcio, el consumo de ATP o las demandas miocárdicas de oxígeno.

Aumenta la fuerza de contracción sin afectar a la relajación ventricular. Además, abre los canales de potasio sensibles al ATP en el músculo liso vascular, provocando la vasodilatación de los vasos arteriales de resistencia sistémicos y coronarios, así como, los vasos venosos sistémicos de capacitancia. In vitro, levosimendan es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa III. No está clara la importancia de esto, a concentraciones terapéuticas.

En pacientes con fallo cardiaco, las acciones inotrópica positiva y vasodilatadora de levosimendan, producen un aumento de la fuerza contráctil y una reducción, tanto de la precarga como de la postcarga, sin afectar de forma negativa a la función diastólica.

La infusión de levosimendan aumenta el flujo sanguíneo coronario en pacientes que se recuperan de una operación coronaria y mejora la perfusión miocárdica en pacientes con fallo cardiaco. Estos beneficios se consiguen sin causar un aumento significativo en el consumo de oxígeno del miocardio.

El tratamiento con infusión de levosimendan disminuye significativamente los niveles circulantes de endotelina-1 en pacientes con fallo cardiaco congestivo. A las velocidades de infusión recomendadas no se produce un aumento los niveles de catecolaminas plasmáticas.

Indicaciones clínicas:

-Tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica grave.

Levosimendan sólo se debe utilizar como terapia añadida en situaciones en las que la terapia convencional con, por ejemplo, diuréticos, inhibidores de la ECA y digitálicos no es suficiente y cuando es necesario soporte inotrópico.

Farmacocinética :

La farmacocinética de levosimendan es lineal en el rango terapéutico de dosis 0.05-0.2 microgramos/kg/min.

Distribución

El volumen de distribución de levosimendan (V_{ss}) es aproximadamente 0.2 l/kg. Se une a proteínas plasmáticas en un 97-98%, principalmente a albúmina. La unión a proteínas del metabolito activo (OR-1896) es del 40%.

Metabolismo

Aproximadamente un tercio de la dosis se excreta inalterado por la orina en 24 horas, y una proporción similar en las heces en el plazo de 3 días. Antes de ser eliminado, el fármaco se conjuga con derivados de la cisteína y cisteinglicina. Aproximadamente el 5% de la dosis, se metaboliza en el intestino por reducción a aminofenilpiridazinona (OR-1855), que después de la reabsorción se metaboliza por la N-acetiltransferasa hasta el metabolito activo OR-1896.

Excreción

El aclaramiento es de unos 3,0 ml/min/kg y la semivida de aproximadamente 1 hora. El 54% de la dosis se elimina en la orina, y el 44% en las heces. Más del 95% de la dosis se elimina en 1 semana.

Cantidades insignificantes (<0.05% de la dosis) se eliminan como levosimendan inalterado en orina. Los metabolitos circulantes OR-1855 y OR-1896 se forman y se eliminan lentamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 2 días después de terminar la infusión con levosimendan. Las semividas de los metabolitos son aproximadamente de 75-80 horas. La eliminación del metabolito activo OR-1896 no se ha investigado completamente. No se pueden predecir las posibles interacciones.

Posología y forma de administración

Levosimendan es sólo de uso hospitalario. Se debe administrar en una unidad de hospitalización donde existan instalaciones de monitorización y experiencia con el uso de agentes inotrópicos.

Se debe diluir antes de su administración. La infusión se puede administrar por vía intravenosa periférica o central.

Posología

La dosis y la duración de la terapia debe ser individualizada de acuerdo con la situación clínica y la respuesta del paciente.

El tratamiento se debe iniciar con una dosis de carga de 12-24 microgramos/kg. perfundida durante 10 minutos y se debe continuar con una infusión continua de 0.1 microgramos/kg./min. Una dosis de carga de 24 microgramos/kg. producirá una respuesta hemodinámica más intensa pero puede estar asociada con un aumento transitorio de la incidencia de efectos adversos. Se debe de evaluar la respuesta del paciente después de 30 a 60 minutos. Si la respuesta se califica de excesiva (hipotensión, taquicardia), se debe disminuir la velocidad de infusión a 0.05 microgramos/kg./min. o suspenderla. Si la dosis inicial es tolerada y se necesita un mayor efecto hemodinámico, la velocidad de infusión se puede aumentar a 0.2 microgramos/kg./min.

La duración de la infusión que se recomienda a pacientes con descompensación aguda de una insuficiencia cardíaca crónica es de 24 horas. No se han observado signos de desarrollo de tolerancia ni efecto rebote después de suspender la infusión. Los efectos hemodinámicos persisten durante al menos 24 horas y se pueden observar durante 9 días después de suspender una infusión de 24 horas.

No hay experiencia de administración repetida de Levosimendan y la experiencia de uso simultáneo con otros agentes inotrópicos (excepto digoxina) es limitado.

La siguiente tabla proporciona las velocidades de infusión detalladas para las dosis de carga y de mantenimiento de la preparación de Levosimendan para infusión de 0.05 mg/ml :

Peso del paciente (kg)	Dosis de carga. Infusión durante 10 min (ml/h)		Velocidad de infusión continua (ml/h)		
	12 microgramos/kg	24 microgram/kg	0.05 microgram/kg/min	0.1 microgram/kg/min	0.2 microgram/kg/min
40	58	115	2	5	10
50	72	144	3	6	12
60	86	173	4	7	14
70	101	202	4	8	17
80	115	230	5	10	19
90	130	259	5	11	22
100	144	288	6	12	24
110	158	317	7	13	26
120	173	346	7	14	29

Interacciones:

No se ha evaluado completamente la eliminación del metabolito activo y no se pueden predecir las posibles interacciones con la eliminación de este metabolito activo. Una posible interacción podría dar lugar a un efecto más pronunciado y prolongado sobre el ritmo cardiaco. La duración de este efecto podría ser de más de los 7-9 días ,que normalmente se ven, después de la infusión con levosimendan.

No se han visto interacciones farmacocinéticas en el análisis de pacientes que recibieron digoxina e infusión de levosimendan. Se puede utilizar en pacientes que reciban agentes beta-bloqueantes, sin pérdida de eficacia. La administración conjunta de mononitrato de isosorbide y levosimendan en voluntarios sanos, dio como resultado una potenciación significativa de la respuesta hipotensora ortostática. No se vio en pacientes una potenciación sobre la disminución de la tensión arterial después de la administración conjunta de nitratos y levosimendan.

La siguiente tabla proporciona las velocidades de infusión detalladas para las dosis de carga y de mantenimiento de la preparación de Levosimendan para infusión de 0.025 mg/ml :

Peso del paciente (kg)	Dosis de carga. Infusión durante 10 min (ml/h)		Velocidad de infusión continua (ml/h)		
	12 microgram/kg	24 microgram/kg	0.05 microgram/kg/min	0.1 microgram/kg/min	0.2 microgram/kg/min
40	115	230	5	10	19
50	144	288	6	12	24
60	173	346	7	14	29
70	202	403	8	17	34
80	230	461	10	19	38
90	259	518	11	22	43
100	288	576	12	24	48
110	317	634	13	26	53
120	346	691	14	29	58

Contraindicaciones :

Hipersensibilidad a levosimendan o a cualquiera de los excipientes.

Obstrucciones mecánicas significativas que afecten al llenado o al vaciado ventricular o a ambos. Daño renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min.) y daño hepático grave. Hipotensión grave y taquicardia. Historia de Torsades de Pointes.

Reacciones adversas :

Las reacciones adversas más comunes en los ensayos clínicos fueron cefalea e hipotensión (ambos 5%).

En los pacientes tratados con levosimendan, se produjeron extrasístoles en el 1,3% de los pacientes, fibrilación auricular en el 1,4%, taquicardia en el 2,4%, taquicardia ventricular en el 1%, palpitaciones en el 0,9% e isquemia miocárdica en el 2%. De todas las reacciones adversas observadas, el 83% se dieron durante la terapia con levosimendan y el 17% después de finalizar la terapia. La mayoría de las reacciones adversas (98.6%) se observaron en los tres primeros días del inicio de la infusión.

Tabla
Reacciones adversas

Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<p><i>Alteraciones de los glóbulos rojos:</i> Disminución de hemoglobina</p> <p><i>Alteraciones metabólicas y nutricionales:</i> Hipopotasemia</p> <p><i>Alteraciones del sistema nervioso central y periférico:</i> Mareo</p> <p><i>Alteraciones cardiovasculares, general:</i> hipotensión</p> <p><i>Alteraciones de mio-, endo-, y pericardio & válvulares:</i> isquemia miocárdica</p> <p><i>Alteraciones de la velocidad y el ritmo cardiaco:</i> extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, taquicardia ventricular</p> <p><i>Alteraciones del sistema gastrointestinal:</i> nauseas, vómitos</p> <p><i>Alteraciones generales – :</i> cefalea</p>
No comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Alteraciones de la velocidad y ritmo cardiaco: Palpitación

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

La eficacia y seguridad de levosimendan en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca descompensada han sido evaluadas en tres ensayos clínicos controlados:

-Ensayo LIDO (levosimendan infusión vs dobutamine); multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, compara la administración de levosimendan (24 mcg./Kg. i.v seguidos de una infusión de 0.1 mcg./Kg./min.) y dobutamina (5 mcg./Kg./min.) durante 24 horas en 203 pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada. La variable principal de eficacia fue la mejoría hemodinámica, definida por un incremento del gasto cardiaco del 30% y una disminución de la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP) del 25% ,tras 24 horas de tratamiento. Si al cabo de 2 horas de infusión el índice cardiaco aumentaba menos del 30%, se incrementaba la infusión de levosimendan hasta 0.2 mcg./Kg./min. También se evaluó el riesgo de empeoramiento y la mortalidad global durante los 30 días posteriores al tratamiento, la incidencia de efectos adversos y la supervivencia a los 180 días. Ambos fármacos mejoraron la sintomatología, reducían la PCWP y aumentaban el índice cardíaco, pero eran mas los pacientes del grupo de levosimendan en los que se alcanzaba un aumento del volumen minuto ≥ 30 % y una disminución de la PCWP $\geq 25\%$, que los del grupo CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

de dobutamina (28% vs 15%, $p=0.022$). El posterior seguimiento de los pacientes demostró que la mortalidad a los 180 días era significativamente menor en el grupo tratado con levosimendan (26% vs 38%, $p=0.029$).El levosimendan también aumento significativamente el número de días fuera del hospital tras seis meses de seguimiento (157 dias vs 133 dias, $p=0.027$).La incidencia total de reacciones adversas y de taquiarritmias fue mayor en el grupo tratado con dobutamina, aunque el grupo tratado con levosimendan presentó mas episodios de hipotensión arterial.

-Ensayo RUSLAN(Randomised study on safety and efectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure after an acute myocardial infarct); ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar principalmente la seguridad del fármaco. Se trataron con levosimendan a diferentes dosis (6,12 o 24 mcg./Kg. durante 10 minutos seguidos de una infusión de 0.1, 0.2 o 0.4 mcg./Kg./min. , durante 6 horas) o placebo , 504 pacientes con descompensación cardiaca tras infarto agudo de miocardio, en los que se determinó que requerían soporte inotrópico. La variable principal fue la proporción de pacientes con hipotensión o isquemia

clínicamente significativa. Objetivos secundarios fueron riesgo combinado de muerte y agravamiento de la IC durante las primeras 6 y 24 horas después de la infusión. No hubo diferencias significativas en la incidencia de la variable hipotensión y/o isquemia entre los dos grupos de tratamiento (levosimendan 13,4% vs placebo 10.8% $p=0.456$). Existe relación entre la dosis administrada de levosimendan y el riesgo de hipotensión y/o isquemia (24mcg./Kg.+0.4 mcg./Kg./min 19% $p=0.054$). En cuanto al riesgo combinado de empeoramiento de la IC y muerte a las 6 horas de infusión para el grupo tratado con levosimendan con respecto al placebo (2% vs 5.9% respectivamente, $p=0.033$), a las 24 horas del comienzo de la infusión (4% vs 8.8%, $p=0.044$), a los 14 días (11.7% vs 19.6% , $p=0.031$) y a los 180 días (22.6% vs 31.4% $p=0.053$).

-Estudio CASINO(Calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated heart failure); multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, designado para evaluar la eficacia en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca descompensada, definida de grado IV por New York Heart Association (NYHA) y fracción de eyección ventricular del 35% o inferior. Fue evaluada la mortalidad al mes, 6 meses y al año en 600 pacientes, a los que se distribuyó de forma aleatoria en tres grupos para recibir tratamiento con levosimendan (dosis de carga de 16 mcg./Kg. seguida de una infusión de 0.2 mcg./Kg./min. durante 24 horas), dobutamina (10 mcg./Kg./min. durante 24 horas) o placebo. El estudio se interrumpió prematuramente con 227 pacientes, debido a la superioridad de levosimendan

frente a placebo y dobutamina. La tasa de mortalidad al mes fue significativamente superior en los pacientes tratados con dobutamina que en los tratados con levosimendan (12.8% vs 6.1, $p=0.04$). En el grupo placebo fue de 8.2%. A los 6 meses de iniciado el tratamiento la tasa de mortalidad fue del 15.3% en los pacientes tratados con levosimendan, 24.7% en el placebo y 39.6% en los tratados con dobutamina

En la actualidad, dos estudios analizan la supervivencia de pacientes con IC descompensada aguda y grave en tratamiento con levosimendan:

-Estudio REVIVE(Estados Unidos)

-Estudio SURVIVE(Europa),

cuyos resultados aun no han sido publicados.

Tabla 1. Ensayos clínicos con LEVOSIMENDAN				
A) Ensayo LIDO: Variable de eficacia principal: gasto cardiaco >30 y descenso PCWP ≥25% a las 24 horas				
B) Ensayo RUSLAN: Variable de eficacia: Isquemia miocárdica o hipotensión clínicamente significativa				
A) Ensayo LIDO:	% EFICACIA		SIGNIFICACIÓN	NNT
<i>Follath F et al. The Lancet 2002 vol 360:196-202.</i> <u>203 pacientes</u>	LEVOSIMENDAN n=103 28%	DOBUTAMINA n=100 15%	P=0.022	7.7
B) Ensayo RUSLAN:	LEVOSIMENDAN n=402 13.4%	PLACEBO n=102 10.8%	P=0.456	-
<i>Moiseyev VS, Eur Heart J. 2002 Vol 231:1-12.</i> <u>504 pacientes</u>				

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

♦ Ensayo clínico LIDO (Follath F 2002): se definieron variables de seguridad como objetivos secundarios definiéndose: reportes espontáneos de reacciones adversas, pruebas de laboratorio y análisis de mortalidad a los 31 y 180 días tras la aleatorización. De forma global en 48% de pacientes en el grupo levosimendan y en 42% de pacientes en el grupo dobutamina tuvieron un efecto adverso. Se han

informado reducciones de hematocrito, creatinina y potasio sérico dentro de las 24 h. en el grupo tratado con levosimendan. Con respecto a la mortalidad, la mediana de nº de días con vida en el brazo levosimendan fue de 157 días (101-173) versus 133 (43.5-169) en el brazo dobutamina (p=0.027) y tras los primeros 180 días hubo 26% de fallecimientos en el brazo levosimendan versus 38% en el brazo dobutamina (p=0.029)

Tabla 2. Efectos adversos LEVOSIMENDAN			
Ensayo LIDO Follath F et al. The Lancet 2002 Vol 360: 196-202.			
203 pacientes			
EFFECTO ADVERSO (nº de pacientes)	LEVOSIMENDAN n=103	DOBUTAMINA n=100	SIGNIFICACIÓN
Total efectos adversos	48	42	P=0.88
Agravamiento de la enfermedad	2	4	P=0.44
Cefalea o migraña	14	5	P=0.052
Desordenes cardiacos o vasculares			
Angina pectoris, dolor torácico, o isquemia miocárdica	0	7	P=0.013
Hipotensión	9	4	P=0.252
Mareos	0	1	NA
Sofocos	1	3	P=0.207

EFECTO ADVERSO (nº de pacientes)	LEVOSIMENDAN n=103	DOBUTAMINA n=100	SIGNIFICACIÓN
Desordenes de la frecuencia y el ritmo	4	13	P=0.023
Fibrilación auricular	2	1	P=1.0
Extrasístoles	1	3	P=0.364
Taquicardia	0	2	NA
Taquicardia supraventricular	0	3	NA
Taquicardia ventricular	1	2	P=0.618
Fibrilación ventricular	1	1	P=1.0
Bradycardia	1	1	P=1.0
Desordenes gastrointestinales	2	7	P=0.098
Efectos adversos serios	1	5	NA
Fallecimientos	0	3	NA
Efectos adversos que llevaron a discontinuar tto.	6	10	NA

NA=no analizados

♦ **Ensayo RUSLAN (Moiseyev VS 2002):**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en incidencia de taquicardia sinusal y ruptura miocárdica. Adicionalmente, el riesgo combinado de muerte y agravamiento de la IC durante el periodo de infusión de 6 h. fue de 2.0% levosimendan(24mcg/Kg+0.1mcg/Kg./min.)versus 5.9%

placebo p=0.033; a las 24 h post infusión fue de de 4.0% levosimendan versus 8.8% placebo p=0.044; a los 14 días , 11.7% levosimendan versus 19.6% placebo p=0.031,y a los 180 días 22.6% levosimendan versus 31.4% placebo p=0.053.

Tabla 3. Efectos adversos LEVOSIMENDAN			
Ensayo RUSLAN: Moiseyev VS, Eur Heart J.2002 Vol 231:1-12.			
504 pacientes			
EFFECTO ADVERSO (% DE PACIENTES)	LEVOSIMENDAN n=502	PLACEBO n=102	SIGNIFICACIÓN (p*)
Total efectos adversos	23.4	17.6	0.233
Agravamiento de la enfermedad			
Cefaleas	1.7	1,0	0.796
Extrasístoles ventriculares	3.5	1.0	0.198
Fibrilación auricular	2.7	2.0	0.653
Hipertensión	1.0	1.0	0.206
Nauseas	1.2	0,0	0.611
Otras arritmias auriculares	1.2	1.0	0.952
Ruptura miocárdica	0.2	1.0	0.027
Taquicardia sinusal	2.0	2.0	0.028**
Efectos adversos serios			
Fallecimientos o agravamiento a 6 h	2.0	5.9	0.094
Fallecimientos o agravamiento a 24 h	4.0	8.8	0.089
Mortalidad a las 6h	0.7	3.9	0.015
Mortalidad a las 24 h	2.0	4.9	0.127
Mortalidad a los 31 días	11.0	19.6	0.112
Mortalidad a los 180 días	21.0	31.4	0.088

*En el grupo levosimendan se emplean valores medios de incidencia de efectos adversos entre los 4 subgrupos del ensayo clínico RUSLAN (correspondientes a dosis de levosimendan de entre dosis de carga de 6, 12 o 24 mcg/Kg y dosis de infusión continua de 0.1, 0.2 o 0.4 mcg/Kg/min durante 6h)

** El test de Fisher es significativo para la comparación entre placebo y la dosis de levosimendan correspondiente a 24 mcg/Kg dosis carga más infusión de 0.4 mcg/Kg/min durante 6h).

Ambos estudios no estaban diseñados para evaluar mortalidad; por tanto las conclusiones al respecto tienen una validez relativa. En el ensayo LIDO la mediana de nº de días con vida en los primeros 180 días en el brazo levosimendan fue de 157 días (101-173) versus 133 (43.5-169) en el brazo dobutamina (p=0.027) y tras los primeros 180 días hubo 26% de fallecimientos en el brazo levosimendan versus 38% en el brazo dobutamina (p=0.029). En el ensayo

RUSLAN el riesgo combinado de muerte y agravamiento de la IC durante el periodo de infusión de 6 h fue de 2.0% levosimendan versus 5.9% placebo p=0.033; a las 24 h post infusión fue del 4.0% levosimendan versus 8.8% placebo p=0.044; la mortalidad a los 14 días 11.7% levosimendan versus 19.6% placebo p=0.031, y a los 180 días 22.6% levosimendan versus 31.4% placebo p=0.053.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

♦ Coste tratamiento completo con levosimendan:

Tabla 4 Coste por paciente/LEVOSIMENDAN				
Peso del paciente (kg)	Dosis de carga (mg) 12-24 mcg/Kg	Dosis a infundir en 24h (mg) 0.1mcg/Kg/min	Dosis en viales de 2,5mg/ml (5 ml) 12.5 mg/vial	Coste total (€)
60	0.72-1.4	8.64	1	698,54
65	0.78-1.56	9.36	1	698,54
70	0.84-1.68	10.08	1	698,54
75	0.9-1.8	10.8	1/2	698,54/1397.08
80	0.96-1.92	11.52	2	1397.08
85	1.02-2.04	12.24	2	1397.08

♦ Coste tratamiento completo con Dobutamina:

Tabla 5 Coste por paciente/DOBUTAMINA			
Peso del paciente (kg)	Dosis a infundir en 24h (mg) 5 mcg/Kg/min	Dosis en viales de 250mg/20ml	Coste total (€)
60	432	2	5.82
65	468	2	5.82
70	504	2/3	5.82/8.72
75	540	3	8.72
80	576	3	8.72
85	612	3	8.72

♦ Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento y coste estimado anual:

La estimación, por parte del Servicio de Cardiología, del consumo de levosimendan al mes sería de 4-8 viales, por lo que el coste anual se estima en **33.529,92 €- 67.059,84€**

Para poder comparar dicho coste, al que supondría si se utilizara dobutamina, voy a suponer que el consumo de 4-8 viales, permite tratar de 4-8 pacientes (paciente de 70 kg.) al mes, por lo que el coste anual se estimaría en

418,56 €- 837.12 €

♦ **Estimación del impacto económico global para el hospital y del impacto sobre la mejora de la salud de los pacientes tratados:**

Para el estudio farmacoeconómico nos basamos en los resultados clínicos de morbilidad y mortalidad del ensayo LIDO:

Tabla 6	DOBUTAMINA	LEVOSIMENDAN	P	OR	RAR	RRR	NNT
Mortalidad a 180 días	38/100 (38%)	27/103 (26%)	0.029	0.57 (0.34-0.95)	11.8 (1-24.5)	31.0 (3.9-54.2)	8.4 (4-100)
Mortalidad a 31 días	17/100 (17%)	8/103 (8%)	0.049	0.43 (0.18-1.00)	9.2 (0.2-18.2)	54.3 (1-79.3)	10.8 (5-500)
Mediana de días vivos	133/180 (43.5-169)	157/180 (101-173)	0.027				

OR=Odds Ratio

RRR= Reducción riesgo relativo

NNT= nº necesario a tratar

RAR= Reducción riesgo absoluto

♦ **Coste eficacia incremental**

Estimación para un paciente de peso medio 70 Kg. con dosis de carga de levosimendan de 24µg/Kg y de infusión de 0.1 µg/Kg/min durante 24h; considerándose un 30% más de consumo (en el ensayo LIDO se doblada la dosis de infusión si la respuesta se consideraba inadecuada respecto a dobutamina en dosis de 5 µg/Kg/min)(4).

Tabla 7	DOBUTAMINA	LEVOSIMENDAN	NNT	Coste Levosimendan	Coste dobutamina	Diferencia	Coste x NNT
Mortalidad a 180 días	38/100 (38%)	27/103 (26%)	8.4 (4-100)	2 viales 1397,08€	3 viales 250 mg/vial 20 ml 8.72 €	1388.36€	12.495,24€ (5553.44 -138836,0 €)
Mortalidad a 31 días	17/100 (17%)	8/103 (8%)	10.8 (5-500)	2 viales 1397,08€	3 viales 250 mg/vial 20 ml 8.72€	1388.36€	15271.96€ (6941.80 -694180,0 €)

Teniendo solo en cuenta el valor correspondiente al coste del medicamento y considerándose la mortalidad a los 180 días en el ensayo LIDO ,el coste diferencial es de 12.495,24 € para conseguir una unidad más de eficacia ,paralelamente y considerándose la mortalidad a los 31 días, el coste diferencial por vida ganada es de 15271.96€

Por otro lado y tal como muestra la tabla 8 según datos extraídos del ensayo LIDO reflejados en la publicación de *Cleland*: No hay diferencia entre Dobutamina y Levosimendan en nº de admisiones, % de pacientes ingresados, media de días ingresado y días en UCI vs planta convencional, medidos en pacientes vivos y durante los primeros 180 días. Por tanto los recursos empleados por el hospital en estancias generados por los ingresos de ambos grupos de pacientes son similares, y no afectaran a los resultados del estudio de coste efectividad incremental.(4)

Tabla 8	DOBUTAMINA	LEVOSIMENDAN
LIDO citado por <i>Cleland</i>	2.3±1.3 admisiones	2.3 ± 1.7 admisiones
LIDO citado por <i>Cleland</i>	64 % de ingresados	62 % de ingresados
LIDO citado por <i>Cleland</i>	media 29 días ingresado	media 29 días ingresados
LIDO 31 días citado por <i>Cleland</i>	2 días en UCI, resto en planta	2 días en UCI , resto en planta

CONCLUSIONES

Los estudios realizados con levosimendan, administrado en forma de infusión intravenosa, demuestran que presenta efectos beneficiosos sobre los parámetros hemodinámicos, en los pacientes que sufren una insuficiencia cardiaca descompensada con bajo gasto. En dichos estudios también se evalúa la mortalidad (siendo un objetivo secundario, por tanto, las conclusiones al respecto tienen una validez relativa), al cabo de un periodo de tiempo después de la administración del fármaco, siendo menor para el grupo de levosimendan comparado con dobutamina.

- Existen varios problemas metodológicos que cuestionan el grado de evidencia: En el ensayo LIDO el comparativo es la dobutamina 5 mc./Kg./min. durante 24h; cuando en realidad se emplean dosis variables, normalmente más altas y durante periodos de más de 24h; no se establece la estadística en las tablas que refieren mejoras en gasto cardíaco y presión capilar pulmonar (siendo objetivo principal) además se excluyeron pacientes con shock cardiogénico, y en el ensayo RUSLAN, las dosis administradas de levosimendan no se corresponden en dosis y duración (combinación de resultados de dosis de carga de 6, 12 y 24 mcg./kg. y dosis de infusión de 0.1; 0.2 y 0.4 mcg./Kg./min. durante 6h) con las recomendadas en ficha técnica (dosis de carga de 24 mcg./kg. y dosis de infusión de 0.1 mcg./Kg./min. durante 24h) y en general ambos estudios posiblemente deberían incorporar un mayor número de pacientes.

- Los datos clínicos para determinar cual es el lugar en la terapia de la ICC, son limitados El levosimendan juega un papel en pacientes que no responden al régimen convencional y su mecanismo de acción aparentemente favorece la terapia combinatoria con otros fármacos, con buenos perfiles de tolerancia.

Se debe tener en cuenta que se trata de un fármaco con deficiencias en la evidencia demostrada (ej: mortalidad es un objetivo secundario) y que supone un alto coste por vial empleado respecto al tratamiento convencional con dobutamina.

Queda por determinar, la eficacia de levosimendan frente a otros grupos de fármacos, como los fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa IV (milrinona, amrinona..)

Existen en la actualidad dos estudios (SURVIVE y REVIVE), cuyos resultados aun no han sido publicados, realizados con mayor número de pacientes, que ayudaran a esclarecer el papel de levosimendan en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

BIBLIOGRAFIA:

Moiseyev VS et al. Eur Heart J.2002 Vol 231:1-12(1)

Follath F et al. The Lancet 2002 Vol 360: 196-202.(2)

Carrera H. et al.European Jpurnal of clinical Pharmacy. Mar-Abr 2004 Vol 6(3)

Informe CFT Hospital Son Dureta.(4)

Micromedex(5)

Ficha técnica Simdax.(6)

Monografía del producto Simdaxr(7)

Catalogo de especialidades farmacéuticas COF (8)

