



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 001-2022

LEVOSIMENDAN 12.5 MG

Inyección

EN TRATAMIENTO DE FALLA CARDIACA CRÓNICA

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos
Esenciales-PNUME)

Lima, Enero de 2022.

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – DFAU
Equipo de uso racional de medicamentos - EURM



Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos–EURM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Levosimendan 12.5 mg Inyección en pacientes en tratamiento de Falla Cardíaca Crónica. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 001-2022. Lima, enero 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



TABLA DE CONTENIDO

1	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA	4
1.1	ANTECEDENTES	4
1.2	Descripción de la condición de salud de interés	4
1.2.1	Descripción de la condición clínica	4
1.2.2	Datos epidemiológicos	6
1.2.3	Tratamiento	6
1.3	Descripción de la tecnología de interés	8
1.3.1	Denominación Común Internacional y formulación solicitada	8
1.3.2	Farmacodinamia	8
1.3.3	Farmacocinética	8
1.3.4	Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	9
1.3.5	Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	9
1.3.6	Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	9
2	PREGUNTA CLÍNICA	9
3	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	10
3.1	Estrategia de búsqueda	10
3.2	Criterios de inclusión	10
3.3	Criterios de exclusión	11
3.4	Estudios identificados y seleccionados	11
4	RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	11
4.1	SUMARIOS	11
4.2	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	12
5	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	12
5.1	Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis	12
5.2	Ensayos clínicos Aleatorizados (ECA)	13
6	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	13
6.1	Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis	13
6.2	Ensayos clínicos Aleatorizados (ECA)	13



6.3	Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	13
6.4	VigiAccess	13
6.5	Eudravigilancia	14
7	DATOS DE CONSUMO	15
8	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	15
9	RESUMEN	15
10	CONCLUSIONES	16

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.



1 INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

1.1 ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Seguro Social de Salud - EsSalud, en relación con la utilización del medicamento Levosimendan 12.5 mg no considerado en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento de Falla cardíaca crónica. En la solicitud no se reporta el número de casos de falla cardíaca crónica al año.

Denominación Común Internacional:	Levosimendan
Formulación solicitada	Levosimendan 2.5mg/mL x 5 mL
Registro Sanitario¹:	03 registros sanitarios vigentes.
Alternativas en el PNUME²:	Dobutamina

1.2 Descripción de la condición de salud de interés

1.2.1 Descripción de la condición clínica^{3,4}

La falla cardíaca no es un diagnóstico patológico único, sino un síndrome clínico que consta de síntomas cardinales que pueden ir acompañados de signos, que se debe a una anomalía estructural o funcional del corazón y que da como resultado presiones intracardiacas elevadas o gasto cardíaco inadecuado en reposo o durante el ejercicio.

Tradicionalmente, la falla cardíaca se ha dividido en distintos fenotipos según la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). La razón fundamental detrás de esto se relaciona con los ensayos de tratamiento originales en falla cardíaca que demostraron resultados sustancialmente mejorados en pacientes con FEVI $\leq 40\%$. Sin embargo, la falla cardíaca abarca todo el rango de la FEVI y la medición por ecocardiografía está sujeta a una variabilidad sustancial.

El Grupo de trabajo para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) clasifica a la falla cardíaca de la siguiente manera:

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Noviembre 2021.

² Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso Noviembre 2021.

³ McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 21 de septiembre de 2021;42(36):3599-726.

⁴ Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. Nat Rev Dis Primer. 5 de marzo de 2020;6(1):16.

1. La falla cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF) se define como $\leq 40\%$, es decir, aquellos con una reducción significativa de la función sistólica del ventrículo izquierdo.
2. La falla cardíaca con fracción de eyección levemente reducida (HFmrEF) se define como una FEVI entre el 41% y el 49% de la función sistólica del ventrículo izquierdo. Los análisis retrospectivos en HFrEF o con fracción de eyección preservada (HFpEF) que han incluido pacientes con fracciones de eyección en el rango de 40 - 50% sugieren que pueden beneficiarse de tratamientos similares a aquellos con FEVI $\leq 40\%$. Esto apoya el cambio de nombre de HFmrEF de falla cardíaca con fracción de eyección de rango medio' a 'falla cardíaca con fracción de eyección levemente reducida'.
3. La falla cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), engloba a aquellos con síntomas y signos de falla cardíaca, con evidencia de anomalías cardíacas estructurales o funcionales o niveles de péptidos natriuréticos elevados, y con una FEVI $\geq 50\%$.

Tabla 1. Definición de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, fracción de eyección levemente reducida y fracción de eyección conservada

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms \pm Signs ^a	Symptoms \pm Signs ^a
	2	LVEF $\leq 40\%$	LVEF 41–49% ^b
	3	–	–
			Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides ^c

HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LV = left ventricle; LVEF = left ventricular ejection fraction.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in optimally treated patients.

^bFor the diagnosis of HFmrEF, the presence of other evidence of structural heart disease (e.g. increased left atrial size, LV hypertrophy or echocardiographic measures of impaired LV filling) makes the diagnosis more likely.

^cFor the diagnosis of HFpEF, the greater the number of abnormalities present, the higher the likelihood of HFpEF.

Sin embargo, la falla cardíaca también suele dividirse en dos presentaciones: falla cardíaca crónica y falla cardíaca aguda. La falla cardíaca crónica describe a aquellos pacientes que han tenido un diagnóstico establecido o que tienen una aparición más gradual de los síntomas y la falla cardíaca aguda se define como la aparición o agravamiento de los síntomas y signos de la falla cardíaca y es la causa más frecuente de ingreso hospitalario no planificado en pacientes > 65 años. Desde una perspectiva clínica, se distingue la falla cardíaca de novo (aquella en la que los síntomas se presentan en pacientes sin antecedentes previos de falla cardíaca) de la falla cardíaca aguda descompensada, aquella en la que los síntomas aumentan en pacientes con falla cardíaca crónica previamente diagnosticada.



Esta clasificación proporciona poca información adicional con respecto a la fisiopatología de la falla cardíaca aguda, pero tiene implicaciones principalmente clínicas (la falla cardíaca de novo requiere un proceso de diagnóstico más extenso para investigar la patología cardíaca subyacente).

1.2.2 Datos epidemiológicos

La magnitud del problema de la falla cardíaca no puede evaluarse con precisión, ya que se carece de estimaciones poblacionales fiables de su prevalencia, incidencia y pronóstico. Parte del problema es que existen grandes diferencias entre los estudios en su definición de la condición y los métodos utilizados para establecer su presencia. Además, la disfunción ventricular izquierda presintomática se utiliza ahora cada vez más como un indicador de insuficiencia cardíaca inminente, si no existente.⁵

Aproximadamente 26 millones de adultos en todo el mundo viven con falla cardíaca, lo que lleva a algunos a describirla como una pandemia mundial. Además, del total de pacientes ingresados en un hospital con insuficiencia cardíaca, del 17 al 45% mueren dentro del primer año de ingreso y la mayoría muere dentro de 5 años de ingreso.⁶

La prevalencia de insuficiencia cardíaca en América Latina se estima en un 1% (95%IC, 0,1% - 2,7%); las tasas de reingreso hospitalario son del 33%, 28%, 31% y 35% a los 3, 6, 12 y 24 días de la hospitalización, respectivamente, con una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 11,7% (95% IC, 10,4% - 13,0%) y una tasa de mortalidad a un año del 24,5% (95% IC, 19,4% - 30,0%).⁷

1.2.3 Tratamiento^{8,9}

El tipo de tratamiento o enfoque depende del grado de fracción de eyección que presente el paciente.

Para los pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida (HFrEF) los objetivos de la terapia farmacológica son mejorar los síntomas (incluido el riesgo de hospitalización), retrasar o revertir el deterioro de la función miocárdica y reducir la mortalidad.

La mejoría de los síntomas se puede lograr con diuréticos, betabloqueantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina [ECA], bloqueadores del receptor de angiotensina II como agente único [ARB] o inhibidor de neprilisina del receptor de angiotensina [ARNI]), dapagliflozina (un cotransportador de sodio-glucosa 2 [SGLT2]), hidralazina más nitrato, digoxina y antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM). Los tratamientos farmacológicos se resumen en la Tabla 2.

⁵ Vasan RS, Willson PWF. Epidemiology and causes of heart failure. En: Dardas TF, editor. Waltham, MA: UpToDate; 2020.

⁶ Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail. septiembre de 2014;1(1):4-25.

⁷ Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. Rev Espanola Cardiol Engl Ed. noviembre de 2016;69(11):1051-60.

⁸ Colucci WS. Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults - UpToDate. En: Dardas TF, editor. Waltham, MA: UpToDate; 2020.

⁹ McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 21 de septiembre de 2021;42(36):3599-726.

Tabla 2. Tratamientos farmacológicos indicados en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida (NYHA clase II – IV)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{110–113}	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{114–120}	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{121,122}	I	A
Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ^{106,109}	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death. ¹⁰⁵	I	B

ACE-I = angiotensin-converting enzyme inhibitor; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LVEF = left ventricular ejection fraction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.

Se ha documentado la prolongación de la supervivencia del paciente con betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-I), inhibidores de neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI), dapagliflozina (un inhibidor de SGLT2), hidralazina más nitrato y antagonista de los receptores de mineralocorticoides (MRA). Sin embargo, se dispone de evidencia limitada de beneficio de supervivencia para la terapia con diuréticos. Los beneficios de tales terapias se resumen en la Tabla 3.

Para el caso de los pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección levemente reducida (HFmEF), se deben utilizar diuréticos para controlar la congestión.

No se ha realizado ningún ECA prospectivo sustancial exclusivamente en pacientes con HFmrEF. Algunos datos pueden obtenerse del análisis de subgrupos de ensayos en HFpEF, ninguno de los cuales ha cumplido su criterio de valoración principal.

Tabla 3. Beneficios demostrados de las terapias para la insuficiencia cardíaca recomendadas por las guías

Terapia recomendada por las guías	Reducciones del riesgo relativo en los ensayos clínicos aleatorizados pivotaes (%)	Número necesario a tratar para el beneficio de mortalidad (estandarizado a 12 m)	Reducción del riesgo relativo en el metanálisis
Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina O bloqueador del receptor de angiotensina II	17	77	20%
Terapia con betabloqueantes (carvedilol, bisoprolol, succinato de metoprolol de liberación prolongada)	34	28	31%
Antagonista del receptor de mineralocorticoides	30	18	25%
Hidralazina más nitrato	43	21	No disponible
Terapia de resincronización cardíaca	36	24	29/22%
Desfibrilador automático implantable	23	70	26%

Figura original modificada para esta publicación. Fonarow GC, Yancy CW, Hernandez AF, et al. Impacto potencial de la implementación óptima de terapias de insuficiencia cardíaca basadas en evidencia sobre la mortalidad. *Am Heart J* 2011; 161: 1024. Tabla utilizada con el permiso de Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

1.3 Descripción de la tecnología de interés

1.3.1 Denominación Común Internacional y formulación solicitada¹⁰

Levosimendan 12.5 mg
 Forma farmacéutica: Inyección
 Grupo farmacoterapéutico: agentes estimulantes cardíacos excluidos los glucósidos cardíacos – Otros estimulantes cardíacos
 Código ATC: C01CX08

1.3.2 Farmacodinamia¹¹

Su mecanismo de acción es complejo y depende tanto de la acción misma del enantiómero, como de su metabolito activo OR-1896 y de la interacción multimolecular en el sistema cardiovascular. Su mecanismo de acción es multimodal y se puede resumir en la Tabla 5:

Tabla 5. Mecanismos de acción principales del levosimendán

Nivel de acción	Inotrópico positivo	Vasodilatación	Cardioprotección
Nivel celular	Miocito	Células del músculo liso	Miocito
Nivel subcelular	Miofilamentos	Sarcolema	Mitocondria
Mecanismo molecular	Troponina C saturado por calcio	Canales de K ⁺ -ATP dependientes	Canales de K ⁺ -ATP dependientes
Mecanismo molecular	Sensibilización del calcio	Hiperpolarización	Protección de la mitocondria en isquemia-reperusión

1.3.3 Farmacocinética¹²

La farmacocinética de levosimendán es lineal en el rango de dosis terapéutica de 0,05 a 0,2 µg/kg/minuto. La semivida corta (aproximadamente 1 hora) permite un rápido inicio de la acción del fármaco, aunque los efectos son duraderos debido al metabolito activo OR-1896, que tiene una semivida de eliminación de 70 a 80 horas.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos de levosimendán después de la perfusión continua en voluntarios y pacientes sanos

Parameter ^a	Healthy volunteers (fast acetylators)	Healthy volunteers (slow acetylators)	Patients with heart failure (NYHA functional class III-IV)		
	0.1 µg/min/kg	0.1 µg/min/kg	0.05 µg/min/kg	0.1 µg/min/kg	0.2 µg/min/kg
Length of infusion	24h	24h	7d	7d	24h
C _{ss} (ng/mL)	37.5 ± 4.7 ^b	38.3 ± 3.6 ^b	14.9 ± 3.6	34.6 ± 8.5	62.6 ± 29.2
CL (L/h/kg)	0.19 ± 0.02	0.18 ± 0.01	0.21 ± 0.05	0.18 ± 0.05	0.22 ± 0.06
V _d (L/kg)			0.33 ± 0.12	0.34 ± 0.18	0.39 ± 0.11
t _{1/2} (h)	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.4 ± 0.7	1.3 ± 0.4
AUC _∞ (ng • h/mL)	783 ± 87	792 ± 52	2510 ± 620	5970 ± 1480	1390 ± 440

a Values are expressed as mean ± SD.

b Expressed as maximum plasma concentration.

AUC_∞ = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; CL = apparent total clearance; C_{ss} = steady-state plasma concentration; NYHA = New York Heart Association; t_{1/2} = elimination half-life; V_d = volume of distribution.

¹⁰ Levosimendan. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=C01CX08

¹¹ Salgado-Pastor SJ, Martínez-Ramírez L, Arce-Salinas CA. Levosimendan: pharmacology, mechanisms of action and current uses. Review. Rev Mex Cardiol. 11 de noviembre de 2015;26(S3):141-51.

¹² Antila S, Sundberg S, Lehtonen LA. Clinical pharmacology of levosimendan. Clin Pharmacokinet. 2007;46(7):535-52

1.3.4 Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

Tabla 8. Indicaciones aprobadas por agencias internacionales.

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA	EMA ¹³
LEVOSIMENDAN 2.5 mg/mL Inyección x 5 mL	No aprobado	Tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca crónica grave con descompensación aguda (ICAD) en situaciones en las que la terapia convencional no es suficiente y en los casos en que se considera apropiado el apoyo inotrópico

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó tres registros sanitarios vigentes de Levosimendan 12.5mg.¹⁴ Las indicaciones aprobadas son:

- Tratamiento a corto plazo de la falla cardíaca crónica severa agudamente descompensada.
- Falla cardíaca aguda postquirúrgica.
- Falla cardíaca aguda post infarto a miocardio
- Pre-acondicionamiento quirúrgico cardíaco

1.3.5 Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Levosimendan no se encuentra incluido dentro de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.¹⁵

1.3.6 Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Levosimendan no se encuentra incluido en el PNUME.¹⁶

2 PREGUNTA CLÍNICA

¿Levosimendan es más eficiente y seguro que dobutamina para el tratamiento de pacientes con falla cardíaca crónica?

Formulación PICO	
Población	Pacientes con Falla cardíaca crónica: Pacientes que requieren tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda severa de la insuficiencia cardíaca crónica en situaciones donde el tratamiento convencional no es suficiente o en casos donde se considere apropiado un soporte inotrópico
Intervención	Levosimendan

¹³ Authorisation number SE/H/0233/001. List of nationally authorised medicinal products. Procedure PSUSA/00001858/201909. [Internet]. 2020. [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/levosimendan-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001858/201909_en.pdf

¹⁴ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Noviembre 2021

¹⁵ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd List. 2021. [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

¹⁶ Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). 2018. Ministerio de Salud – Perú.

Comparador	Dobutamina
Outcome (Desenlace)	Mortalidad BNP: péptido natriurético tipo B Tasa de rehospitalización por insuficiencia cardíaca Eventos adversos Calidad de vida

3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1 Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes¹⁷ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): UpToDate, Micromedex, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta Noviembre del 2021.

La estrategia de búsqueda se dividió en bloques, cada bloque a su vez incluyó dentro de su consulta de búsqueda términos MeSH y All fields unidos mediante los términos booleanos AND y OR. La estrategia se describe en el anexo N° 1

3.2 Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,

¹⁷Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

- Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Estudios publicados hasta Noviembre del 2021.

3.3 Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4 Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- UpToDate: Inotropic agents in heart failure with reduced ejection fraction.

Guías de práctica clínica

01 guía de práctica clínica.

Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

08 meta-análisis

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

02 meta-análisis de seguridad y 01 ensayo clínico

Estudios observacionales de seguridad

No se encontraron estudios de farmacovigilancia intensiva.

4 RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

UPTODATE - Agentes inotrópicos en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida¹⁸

Los efectos hemodinámicos a corto plazo de la administración intravenosa de levosimendán incluyen una reducción dependiente de la dosis de las presiones de llenado cardíacas y un aumento del índice cardíaco.

A pesar de la mejora en los índices del rendimiento cardíaco y falla cardíaca, hay pruebas limitadas de beneficio clínico a corto o largo plazo. El levosimendan está aprobado actualmente para uso intravenoso en algunos países de Europa y América del Sur, pero sigue en fase de investigación en los Estados Unidos.

La evidencia disponible **no demuestra un beneficio clínico** claro de la terapia con levosimendan intravenoso en comparación con placebo:

¹⁸ Colucci WS. Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults - UpToDate. En: Dardas TF, editor. Waltham, MA: UpToDate; 2020.

- En el ensayo RUSLAN, 504 pacientes con insuficiencia ventricular izquierda que complica el infarto agudo de miocardio fueron asignados aleatoriamente a una infusión de seis horas de levosimendán o placebo. Con la terapia con levosimendán, la tasa de mortalidad fue significativamente menor a los 14 días (11,7 frente a 19,6), pero la diferencia de mortalidad sólo fue significativa en el límite a los 180 días (22,6 frente a 31,4 por ciento, $p = 0,053$).
- En los ensayos secuenciales REVIVE I y REVIVE II, 700 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada que permanecieron disneicos después de diuréticos intravenosos fueron asignados aleatoriamente a levosimendán intravenoso o placebo durante 24 horas. Aunque los pacientes del grupo de levosimendán tenían niveles más bajos de péptido natriurético de tipo B y reportaron una mejoría mayor de los síntomas hasta por cinco días, el levosimendán se asoció con hipotensión y arritmias cardíacas más frecuentes y un riesgo nominal pero no significativamente mayor de muerte en los dos ensayos (49 de 350 versus 40 de 350; $p = 0,29$) a los 90 días.

4.2 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Recomendaciones de la European Society of Cardiology (ESC) sobre el diagnóstico y tratamiento de la Falla Cardíaca Crónica o aguda ¹⁹

Los inótrupos siguen siendo necesarios para el tratamiento de pacientes con bajo gasto cardíaco e hipotensión. Deben reservarse para pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, bajo gasto cardíaco y baja presión arterial sistólica (p. Ej., <90 mmHg) que provoquen una mala perfusión de órganos vitales. Sin embargo, deben usarse con precaución comenzando con dosis bajas y aumentándolas con una estrecha monitorización. Los inótrupos, especialmente aquellos con mecanismos adrenérgicos, pueden causar taquicardia sinusal, aumentar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular, pueden inducir isquemia miocárdica y arritmias, y aumentar la mortalidad.

Levosimendán o inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 3 pueden ser preferidos a la dobutamina para pacientes que toman bloqueadores beta, ya que actúan a través de mecanismos independientes cuando se administra en dosis altas o cuando se comienza con una dosis en bolo.

5 RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

5.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

No se hallaron resultados que respondan a la pregunta clínica de interés para el presente informe.

¹⁹ McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 21 de septiembre de 2021;42(36):3599-726.



5.2 Ensayos clínicos Aleatorizados (ECA)

No se hallaron resultados que respondan a la pregunta clínica de interés para el presente informe.

6 RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

No se hallaron resultados que respondan a la pregunta clínica de interés para el presente informe.

6.2 Ensayos clínicos Aleatorizados (ECA)

No se hallaron resultados que respondan a la pregunta clínica de interés para el presente informe.

6.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)²⁰

El CENAFyT al 01 de diciembre de 2021 tiene registrado un reporte de reacción adversa de insuficiencia hepática asociada al principio activo levosimendan en la base de datos nacional de farmacovigilancia.

6.4 VigiAccess²¹

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1988 hasta el 2021 se recuperaron un total de 475 registros que reportaron 744 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento levosimendan divididos de la siguiente forma:

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	Blood and lymphatic system disorders	8
2	Cardiac disorders	189
3	Congenital, familial and genetic disorders	1
4	Ear and labyrinth disorders	1
5	Endocrine disorders	4
6	Eye disorders	4
7	Gastrointestinal disorders	28
8	General disorders and administration site conditions	93
9	Hepatobiliary disorders	13
10	Immune system disorders	9
11	Infections and infestations	11

²⁰ Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: Nov 2021]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

²¹ WHO. Uppsala Monitoring Centre. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 12 Dic 2021]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

12	Injury, poisoning and procedural complications	22
13	Investigations	54
14	Metabolism and nutrition disorders	20
15	Musculoskeletal and connective tissue disorders	10
16	Neoplasms benign, malignant and unspecified	2
17	Nervous system disorders	40
18	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1
19	Product issues	1
Nº	WHO-ART TERMINOLOGY (Continuación)	TOTAL
20	Psychiatric disorders	6
21	Renal and urinary disorders	16
22	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	40
23	Skin and subcutaneous tissue disorders	35
24	Social circumstances	1
25	Surgical and medical procedures	1
26	Vascular disorders	134

6.5 Eudravigilancia²²

En la base de datos EudroVigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta 12 de diciembre del 2021 se reportaron 336 casos de sospecha de reacciones adversas para levosimendan, divididos de la siguiente forma:

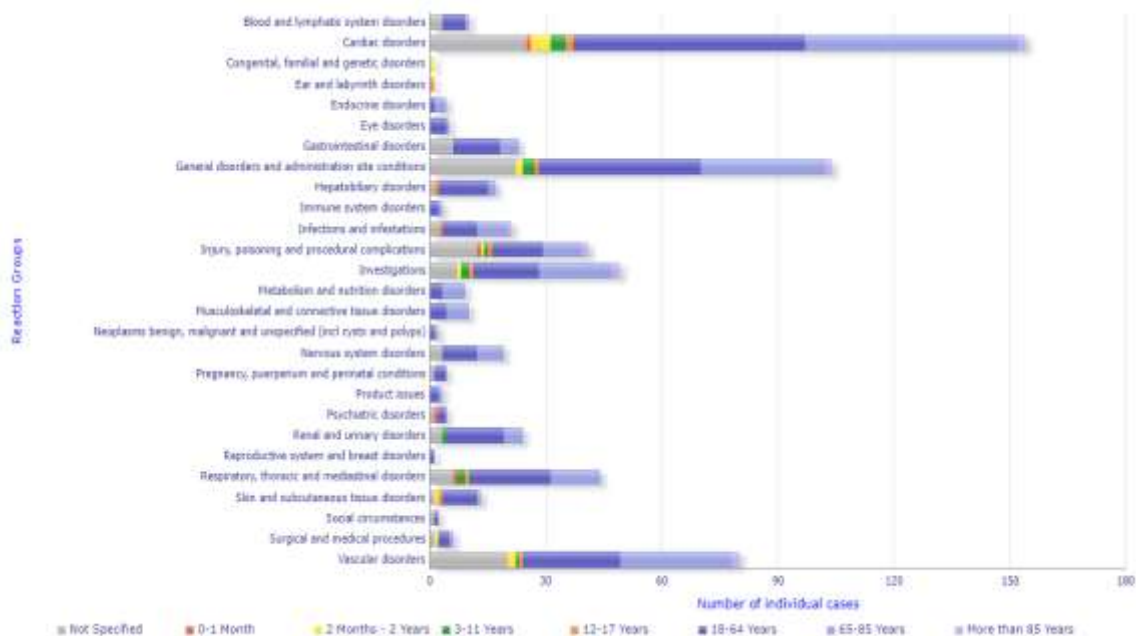


Figura 11. Eventos adversos reportados en Eudravigilance.

²² EMA. EudraVigilance. En: Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. [Internet]. [Fecha de consulta: 11 Nov 2021]. Disponible en: https://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#

7 DATOS DE CONSUMO

El consumo de Levosimendan 12.5 mg Inyección reportado por los establecimientos de salud del Seguro Social de Salud durante el periodo noviembre 2020 hasta Octubre 2021 fue de 7 unidades, se desconoce la indicación médica del consumo de este medicamento en los establecimientos de salud.

CODIGO SAP	PRODUCTO FARMACEUTICO	UNIDAD DE MANEJO	PERIODO NOV.2020 – OCT 2021
			UNIDADES CONSUMIDAS
	Levosimendan 12.5 mg	INY	7

La disponibilidad de Levosimendan 12.5 mg Inyección reportado por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud a través de SISMED²³, actualizada al 30 de noviembre de 2021, reporta que no hay disponibilidad de este producto farmacéutico en los establecimientos farmacéuticos públicos del MINSA.

8 RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los costos comparados de estatinas, reportados por el Seguro Social de Salud a DIGEMID.

Reporte de Precio de Medicamento

Código SAP	Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	Primer Semestre 2021
			Precio promedio por unidad
	Levosimendan 12.5 mg	INY	2271.50* - 6104.93**

* Monto referencial de Adjudicación simplificada del procedimiento 502386 – EsSalud

** Monto referencia según Clínica particular en el observatorio peruano de medicamentos

Costo tratamiento por paciente

Medicamento	Dosis	Costo unitario S/.	Cantidad por mes	Costo tratamiento/mes/ paciente S/.	Costo tratamiento/año/ paciente S/.
Levosimendan 12.5 mg	Dependiente del peso del paciente	2271.50	1-2	2271.50-4543	27,258 - 54,516

9 RESUMEN

²³ MINSA. SISMED En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de actualización: 31 Oct 2021; Fecha de consulta: 11 Nov 2021]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/



Solicitud presentada por el Seguro Social de Salud - EsSalud, en relación con la utilización del medicamento Levosimendan 12.5 mg no considerado en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento de Falla cardíaca crónica. En la solicitud no se reporta el número de casos de falla cardíaca crónica al año.

La falla cardíaca no es un diagnóstico patológico único, sino un síndrome clínico que consta de síntomas cardinales que pueden ir acompañados de signos, que se debe a una anomalía estructural o funcional del corazón y que da como resultado presiones intracardíacas elevadas o gasto cardíaco inadecuado en reposo o durante el ejercicio.

Levosimendan está aprobado por la EMA para el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca crónica grave con descompensación aguda (ICAD) en situaciones en las que la terapia convencional no es suficiente y en los casos en que se considera apropiado el apoyo inotrópico.

Levosimendan no se encuentra incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS como alternativa terapéutica. No se encuentra incluido en el PNUME para pacientes con falla cardíaca ni alguna otra indicación.

La evidencia disponible en sumarios y guías de práctica clínica, no demuestra un beneficio clínico claro de la terapia con levosimendan intravenoso en comparación con placebo respecto a la mortalidad.

De las recomendaciones de la European Society of Cardiology (ESC), el levosimendán o inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 3 pueden ser preferidos a la dobutamina para pacientes que toman bloqueadores beta en dosis de 0.1 ug/kg/min que puede bajar a 0.05ug/kg/min o incrementada a 0.2 ug/kg/min.

Respecto a la evidencia comparativa respecto a la eficacia y seguridad, no se encontró resultados que responda la pregunta clínica de interés para el presente informe.

Levosimendan no se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS, ni se encuentra en el petitorio nacional de medicamentos esenciales (PNUME) bajo ninguna indicación.

10 CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Levosimendan 12.5mg Inyección para pacientes con falla cardíaca crónica, el Equipo Técnico acuerda **NO incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).



ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información.

Bloque 1: Población

Nº de Búsqueda	Consulta de búsqueda	Tipo de Búsqueda	Resultados
1	"Heart Failure"[MeSH Terms]	MeSH	133,430

Bloque 2: Intervención

Nº de Búsqueda	Consulta de búsqueda	Tipo de Búsqueda	Resultados
2	"Simendan"[MeSH Terms] OR "levosimendans"[All Fields] OR "Simendan"[MeSH Terms] OR "Simendan"[All Fields] OR "levosimendan"[All Fields]	MeSH & All Fields	1,632

Bloque 3: Comparadores

Nº de Búsqueda	Consulta de búsqueda	Tipo de Búsqueda	Resultados
3	"dobutamina"[All Fields]	MeSH & All Fields	248,755

Bloque 4: Outcomes

Nº de Búsqueda	Consulta de búsqueda	Tipo de Búsqueda	Resultados
4	"Mortality"[MeSH Terms] OR "Quality of Life"[MeSH Terms] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[MeSH Terms] OR "natriuretic peptide, brain"[MeSH Terms] OR "Hospitalization"[MeSH Terms]	MeSH	1,001,322



Resumen de Búsqueda

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	Árbol de búsqueda Resultados (((#1) AND (#2)) AND (#3)) AND (#4)	00 MA 00 ECA
	Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 25 <i>Meta-Analysis, Systematic Review: 3</i> <i>Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 17</i>	
LILACS	""heart failure" AND levosimendan" Resultados: 1 Review no incluida en MedLine	00
UPTODATE	""heart failure" AND levosimendan" Resultados: 1 sumario	01
MICROMEDEX	""heart failure" AND levosimendan" Resultados: 33	01