

Llega la evidencia de los ensayos clínicos a EMERGENCIAS: el levosimendán en la insuficiencia cardiaca aguda

FRANCISCO JAVIER MARTÍN-SÁNCHEZ¹, CRISTINA FERNÁNDEZ PÉREZ^{2,3}

¹Servicio de Urgencias, ²Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España. ³Universidad Camilo José Cela, Madrid, España.

En este número de EMERGENCIAS, Llorens P *et al* publican un estudio piloto de intervención aleatorizado que incluyó a pacientes atendidos por insuficiencia cardiaca aguda (ICA) descompensada en un servicio de urgencias hospitalario (SUH) con el fin de evaluar la eficacia de la administración precoz de un fármaco inotrópico de nueva generación, el levosimendán¹. Creemos que esta editorial debe destacar dos aspectos importantes en relación a su publicación. Por un lado, el presente trabajo representa un hito en EMERGENCIAS, ya que supone el primer ensayo clínico que se publica las páginas de esta Revista. Y por otro lado, aporta datos de gran interés tanto en lo referente a la investigación de la medicina de urgencias y emergencias (MUE), como específicamente en el campo de la ICA.

Los ensayos clínicos con asignación aleatorizada (o al azar) son el patrón de oro para conocer la eficacia y la seguridad de un determinado tratamiento. Según la OMS, un ensayo clínico se define como cualquier estudio de investigación que asigna de manera prospectiva a humanos o grupo de humanos una o más intervenciones sanitarias con el fin de evaluar los efectos sobre la salud. Actualmente, está considerado el patrón oro en investigación y el único que es capaz de contestar a preguntas concretas de forma esencialmente objetiva. Es cierto que a la hora de publicar un ensayo clínico se exige una serie de consideraciones específicas, aparte del cumplimiento de la normativa ética y legal, con el fin de mejorar la calidad de presentación de los resultados del estudio². Con este fin, se publicaron los criterios CONSORT (acrónimo de *CONS*olidated *ST*andards *OF* *R*eporting *T*rials) en 1996 y posteriormente revisados en

2001 y 2010, donde se indica la necesidad de incluir un diagrama de flujo de pacientes, así como la comprobación de una lista de 25 ítems de obligado cumplimiento³. Además, dentro de las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (CIERM), también está la del registro del ensayo clínico previamente a la publicación⁴. Dicho registro refuerza la transparencia del diseño y la credibilidad de los resultados, y es además un deber desde un punto de vista ético. Por tanto, los editores de cualquier revista biomédica favorecen la publicación de los ensayos clínicos bien diseñados si cumplen las recomendaciones del CONSORT y del CIERM, sean sus resultados negativos o positivos. Desafortunadamente, no son muchos los investigadores españoles que escogen revistas editadas en España para publicar sus ensayos clínicos. Por ejemplo, en una revisión realizada a través de *MedLine* durante los últimos 10 años, sólo se registraron 63 ensayos clínicos en Medicina Clínica, 39 en Revista Española de Cardiología o 9 en Revista Clínica Española, todas ellas de elevada tradición y calidad entre las publicaciones biomédicas editadas en España. Y en muchos casos, estos ensayos correspondían a estrategias no claramente farmacológicas. Por ello, es de agradecer la confianza que depositan Llorens *et al* en EMERGENCIAS como vehículo de comunicación de sus avances científicos.

Desde el punto de vista de la MUE, hay que destacar la importancia de llevar a cabo estudios experimentales de esta índole, y más aún por parte de *urgenciólogos* con marcada función asistencial, con el único fin de dar respuestas a preguntas clínicas de la práctica diaria. Todos somos conscientes de los problemas que existen para la

CORRESPONDENCIA: Francisco Javier Martín-Sánchez. Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos. C/ Profesor Martín-Lagos, s/n. 28040 Madrid, España. E-mail: fjjms@hotmail.com

FECHA DE RECEPCIÓN: 11-6-2012. **FECHA DE ACEPTACIÓN:** 15-6-2012.

CONFLICTO DE INTERESES: Ninguno

realización de investigación en los servicios de urgencias y emergencias, y más aún para el desarrollo de ensayos de intervención con fármacos con asignación aleatorizada⁵. Pero como se comentó anteriormente, sólo este tipo de estudios son los que permiten obtener la mejor evidencia científica de una determinada intervención terapéutica. Los SUH son escenarios particulares donde se atiende a pacientes con problemas específicos, y se realizan intervenciones tiempo-dependientes. Por tanto, la evidencia científica no es extrapolable de estudios realizados en otros pacientes o ámbitos asistenciales. Además, las fuentes de conocimiento e investigación en MUE no pueden estar protagonizadas por profesionales que no trabajan en la asistencia inmediata de los pacientes, ya que quizás no compartan los mismos intereses científicos o no conozcan en profundidad las áreas del conocimiento donde hay que indagar⁵. Por tanto, sólo trabajos como el publicado en este número de EMERGENCIAS conseguirán desterrar la desafortunada afirmación "Qué investiguen ellos"^{5,6}.

En lo referente al área específicamente cardiovascular, los resultados de Llorens *et al* indican un mayor beneficio sintomático a las 24 horas con la administración precoz de levosimendán concomitante al tratamiento convencional, comparado con placebo, en los pacientes con ICA grave descompensada atendidos en urgencias en circunstancias clínicas donde no estaría, *a priori*, indicado un tratamiento inotrópico¹. En las recientes guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en 2012, se recomienda los agentes inotrópicos en los pacientes con ICA e hipotensión (presión arterial sistólica < 85 mmHg) y/o hipoperfusión con el fin de incrementar el gasto cardíaco, la presión arterial y la perfusión periférica, y específicamente el levosimendán cuando se quiera contrarrestar el efecto de un betabloqueante⁷. Hasta la fecha, la evidencia de los ensayos clínicos con levosimendán procede de servicios de cardiología, cirugía cardíaca y vascular y unidades de cuidados intensivos, y no de los SUH⁸⁻¹⁰.

Los beneficios obtenidos en el presente estudio, al añadir el levosimendán al tratamiento convencional en un escenario clínico distinto a la práctica clínica habitual, parecen bastante limitados. En este sentido, nos gustaría realizar una serie de consideraciones en cuanto al diseño y la metodología del estudio. En primer lugar, se trata de un estudio piloto con escaso tamaño muestral con las limitaciones que esto implica a la hora de extraer posibles conclusiones. En segundo lugar, la población seleccionada no fue homogénea, ya que al no realizarse una diferenciación en función del escenario clínico

ni el conocimiento de la función ventricular mediante ecocardiografía en el momento agudo, el trabajo incluyó distintos tipos de ICA. Todo ello podría justificar el no haber encontrado posibles diferencias recientemente descritas a favor de levosimendán en cuanto a resultados pronósticos en términos de mortalidad⁸ frente a placebo o a estancia media en comparación con el grupo control^{8,9}. En tercer lugar, se utilizó como variable principal de resultado la disnea, y otras variables secundarias utilizadas fueron las hemodinámicas, los síntomas y signos de congestión pulmonar y sistémica, y la respuesta diurética. Dada la subjetividad de la disnea, y la poca sensibilidad de las variables clínicas a la hora de valorar el estado de hipervolemia¹¹, hubiera sido muy interesante el disponer de datos, difícilmente cuantificables en urgencias, como el peso, los biomarcadores neurohormonales del tipo de los péptidos natriuréticos tipo B, o las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, ya fuese por métodos invasivos o no invasivos con ecocardiografía, antes y después de la intervención, para una mejor evaluación del fármaco en estudio.

Los presentes resultados, por tanto, no justifican claramente el uso de levosimendán fuera de las recomendaciones actuales, pero sí creemos que invitan a una serie de reflexiones, y abren una puerta al uso de levosimendán en los SUH. Nos gustaría destacar que los tratamientos farmacológicos actualmente indicados para el tratamiento de la ICA tienen limitada evidencia científica, y que sólo alguno ha demostrado beneficio clínico de la disnea y de los síntomas congestivos⁷. Además, los autores incluyeron en el estudio una población con ICA frecuentemente atendida en los SUH, como fueron los pacientes de edad avanzada, más frecuentemente mujeres, con elevada comorbilidad, cierto grado de dependencia funcional y con función ventricular diastólica o desconocida. Esto lo diferencia de lo que ocurre en la mayoría de los ensayos clínicos, donde suelen ser hombres de menor edad media, sin pluriopatología ni polifarmacia, principalmente con disfunción sistólica y que ingresan en servicios de cardiología¹². Por tanto, los resultados de este estudio aportan datos novedosos, y corroboran algunas investigaciones previas que indicaban los efectos beneficiosos clínicos y/o hemodinámicos de levosimendán independientemente de la edad¹³ y del tipo de disfunción del ventrículo izquierdo¹⁴. Por último, y a pesar que el diseño no es apropiado para extraer conclusiones sobre aspectos de seguridad, nos gustaría destacar el escaso número de efectos secundarios graves asociados al fármaco en estudio, y especialmente la

casi inexistencia de episodios de hipotensión arterial. Este hecho podría estar en relación con la innovadora pauta de administración del fármaco y/o con el momento en el que se inicia (en las primeras dos horas de la llegada del paciente a urgencias) y no pasado más tiempo cuando fracasa el tratamiento de primera línea.

Para concluir, querríamos detallar que quedan numerosos aspectos de interés por profundizar en cuanto a la eficacia del tratamiento con levosimendán en la ICA. Entre ellos, la evaluación del momento inicial de administración, el uso o no de dosis de carga, y el tiempo y la dosis de mantenimiento de la perfusión, así como la identificación de un perfil ideal de pacientes a tratar, en función del tipo, etiología y gravedad de la ICA, la comorbilidad y el tratamiento concomitante. Sólo futuros ensayos clínicos, que deberían protagonizar *urgenciólogos* y realizarse en el ámbito de la MUE, podrán dilucidar estos aspectos.

Bibliografía

- 1 Llorens P, Miró O, Román F, Zapater P, Carbajosa-Dalmau J, Llanos L. Eficacia de la administración precoz de levosimendán en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada en un servicio de urgencias: un ensayo clínico aleatorizado. *Emergencias* 2012;24:268-77.
- 2 Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publicación de ensayos clínicos en revistas científicas: consideraciones editoriales. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1206-14.
- 3 Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:213-5.
- 4 De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2004;351:1250-1.
- 5 Miró O, Sesma J, Burillo-Putze G. La investigación en medicina de urgencias y emergencias. *An Sist Sanit Navar*. 2010;33(Supl. 1):215-27.
- 6 Burillo-Putze G, García-Castrillo Riesgo L, Miró Andreu Ó, Montero Pérez J, Núñez Díaz S, Tomás Vecina S, et al. ¿Qué investiguen ellos? *Emergencias*. 2005;17:107-11.
- 7 McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, 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 Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 (en prensa).
- 8 Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med*. 2012;40:634-46.
- 9 Ribeiro RA, Rohde LE, Polanczyk CA. Levosimendan in acute decompensated heart failure: systematic review and meta-analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:230-7.
- 10 Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2010;138:281-9.
- 11 Gheorghiadu M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med*. 2006;119(Supl. 1):S3-S10.
- 12 Llorens P, Martín FJ, González-Armengol JJ, Herrero P, Jacob J, Álvarez AB, et al. Perfil clínico de los pacientes con insuficiencia cardiaca en los servicios de urgencias: Datos preliminares del Estudio EAHFE (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency). *Emergencias*. 2008;20:154-63.
- 13 Kirlidis TT, Skoularigis J, Tsaknakis KT, Karayiannis G, Tsaknakis TK, Triposkiadis F. The influence of beta-blockade on the hemodynamic effects of levosimendan in elderly (>or= 70 years) patients with acutely decompensated systolic heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47:454-9.
- 14 Lunghetti S, Palmerini E, Urselli R, Maffei S, Guarino E, Focardi M, et al. Effects of levosimendan without loading dose on systolic and diastolic function in patients with end-stage heart failure. *Cardiol J*. 2011;18:532-7.