

ORIGINAL

Efectos del midazolam frente a la morfina en pacientes con edema agudo de pulmón con disfunción sistólica ventricular izquierda: un análisis secundario del ensayo MIMO

Alberto Domínguez-Rodríguez^{1,2*}, Daniel Hernández-Vaquero^{3*}, Coral Suero-Méndez⁴, Guillermo Burillo-Putze⁵, Víctor Gil⁶, Rafael Calvo-Rodríguez⁷, Pascual Piñera-Salmerón⁸, Pere Llorens⁹, Francisco J. Martín-Sánchez¹⁰, Pedro Abreu-González¹¹, Francesco Formica¹², Òscar Miró⁶, en representación del Grupo de Investigadores MIMO (Midazolam *versus* Morfina)

Objetivo. El ensayo clínico MIMO demostró que los pacientes con edema agudo de pulmón (EAP) tratados con midazolam tenían menos eventos adversos graves (EAG) que los tratados con morfina. Muchos pacientes con EAP tienen fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada ($\geq 50\%$). El objetivo fue conocer si la disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) (fracción eyección ventrículo izquierdo $< 50\%$) modifica el efecto protector del midazolam frente a la morfina.

Método. El estudio MIMO asignó al azar 111 pacientes con EAP a tratamiento con midazolam (dosis de 1 mg intravenosa, hasta una dosis máxima de 3 mg, $n = 55$) o morfina (dosis de 2-4 mg, hasta una dosis máxima de 8 mg, $n = 56$). Se calculó el riesgo relativo (RR) de padecer un EAG en pacientes con y sin DSVI.

Resultado. La FEVI preservada estuvo presente en 84 (75,7%) pacientes con EAP. En el grupo con DSVI, 4 pacientes (26,9%) en el brazo midazolam frente a 6 (50%) en el brazo morfina presentaron EAG (RR = 0,53; IC 95: 0,2-1,4). En el grupo sin DSVI 6 pacientes (15%) del brazo midazolam frente a 18 (40,9%) del brazo morfina presentaron EAG (RR = 0,37; IC 95: 0,16-0,83). La DSVI no modificó el efecto protector del midazolam en la aparición de EAG con respecto a la morfina ($p = 0,57$).

Conclusiones. En pacientes con EAP el efecto protector del midazolam sobre la morfina en la aparición de EAG y EAG o muerte fue similar en pacientes con y sin DSVI.

Palabras clave: Midazolam. Morfina. Edema agudo de pulmón. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Effects of midazolam vs morphine in patients with acute pulmonary edema with left ventricular systolic dysfunction: a secondary analysis of data from the MIMO trial

Background and objective. The midazolam vs morphine (MIMO) trial showed that patients treated with midazolam had fewer serious adverse events than those treated with morphine. In many patients with acute pulmonary edema, the left ventricular ejection fraction (LVEF) is preserved, at 50% or higher. We aimed to determine whether left ventricular (LV) systolic dysfunction (D), defined by an LVEF of less than 50%, modifies the protective effect of midazolam vs morphine.

Methods. The MIMO trial randomized 111 patients with acute pulmonary edema to receive intravenous midazolam in 1-mg doses to a maximum of 3 mg ($n = 55$) or morphine in 2- to 4-mg doses to a maximum of 8 mg ($n = 56$). We calculated the relative risk (RR) for a serious adverse event in patients with and without systolic LVD.

Results. LVEF was preserved in 84 (75.7%) of the patients with acute pulmonary edema. In patients with systolic LVD, 4 patients (26.9%) in the midazolam arm vs 6 (50%) in the morphine arm developed serious adverse events (RR, 0.53; 95% CI, 0.2-1.4). In patients without systolic LVD, 6 patients (15%) in the midazolam arm vs 18 (40.9%) in the morphine arm experienced such events (RR, 0.37; 95% CI, 0.16-0.83). The presence of systolic LVD did not modify the protective effect of midazolam on serious adverse effects ($P = .57$).

Conclusions. The effect of midazolam vs morphine in protecting against the development of serious adverse events or death is similar in patients with and without systolic LVD.

Keywords: Midazolam. Morphine. Acute pulmonary edema. Left ventricular ejection fraction.

*Ambos autores han contribuido igualmente a este estudio y ambos deben ser considerados como primer autor.

Filiación de los autores:

¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias, Universidad Europea de Canarias, Tenerife, España.

²CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España.

³Área del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España.

Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, España. Universidad de Oviedo, Oviedo, España.

⁴Servicio de Urgencias, Hospital de la Axarquía, Málaga, España. ⁵Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

⁶Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Universidad de Barcelona, Cataluña, España.

⁷Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

⁸Servicio de Urgencias, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España.

⁹Servicio de Urgencias, Hospital General de Alicante, España.

¹⁰Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España.

¹¹Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

¹²Universidad de Parma, Departamento de Medicina y Cirugía, Parma, Italia.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia: Alberto Domínguez-Rodríguez Servicio de Cardiología Hospital Universitario de Canarias C/Ofra, s/n 38410 La Cuesta, Tenerife, España

Correo electrónico: adrvdg@hotmail.com

Información del artículo:

Recibido: 15-68-2022

Aceptado: 1-10-2022

Online: 8-11-2022

Editor responsable:

Aitor Alquézar Arbé

Introducción

El edema agudo de pulmón (EAP) está relacionado con la congestión pulmonar. Los criterios clínicos para el diagnóstico de EAP incluyen disnea con ortopnea, insuficiencia respiratoria (hipoxemia-hipercapnia), taquipnea (> 25 respiraciones/min) y aumento del trabajo respiratorio¹. La gravedad del EAP está determinada por la compleja interacción entre los desencadenantes, comorbilidades del paciente y el sustrato cardiaco subyacente. En este sentido la ecocardiografía juega un papel importante². Según las últimas guías de insuficiencia cardiaca (IC) publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología, es muy recomendable que todos los pacientes con EAP sean evaluados con una ecocardiografía durante el proceso de admisión³. La evaluación debe incluir el cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), identificar trastornos cinéticos segmentarios, evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo y derecho, estimar la presión de la arteria pulmonar e identificar una posible enfermedad valvular.

La IC se ha clasificado en 3 fenotipos en función de la medición de la FEVI: a) IC con fracción de eyección reducida se define con una FEVI \leq 40%, b) IC con fracción de eyección levemente reducida con FEVI entre 41-49%, y c) IC con fracción de eyección preservada con FEVI \geq 50%⁴.

El estudio MIMO fue un ensayo aleatorizado y multicéntrico que demostró en los pacientes con EAP que el grupo con midazolam presentaba menos eventos adversos graves (EAG) y menor evento combinado de muerte o EAG en comparación con el grupo de morfina^{5,6}. Una proporción sustancial de pacientes en el estudio MIMO tenían una FEVI preservada. El objetivo de este análisis *post hoc* es evaluar si la presencia/ausencia de disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) modifica el efecto protector del midazolam frente a la morfina.

Método

El MIMO fue un ensayo abierto, aleatorizado y multicéntrico que se llevó a cabo durante 4 años en 7 servicios de urgencias hospitalarios españoles, que comparó la eficacia y seguridad del midazolam frente a la morfina en pacientes con EAP. Su diseño y resultados se han publicado con anterioridad^{5,6}.

Se incluyeron a 111 pacientes con EAP a recibir tratamiento con midazolam (dosis de 1 mg intravenosa, hasta una dosis máxima de 3 mg) o morfina (dosis de 2-4 mg, hasta una dosis máxima de 8 mg). Se estableció un sistema de supervisión activa para los criterios de inclusión, con aleatorización centralizada y un seguimiento a 30 días tras la inclusión en el ensayo. Un comité de seguridad y adjudicación clínica, independiente al grupo de asignación, supervisó la seguridad de la investigación y evaluó todos los eventos. El ecocardiograma se realizó posterior a la aleatorización, en las primeras 24 horas. En este subestudio *post hoc* se consideró la DSVI con una FEVI < 50%.

Los EAG se definieron como cualquier evento adverso sobre el paciente que comportara su fallecimiento, un riesgo vital, necesidad de hospitalización, la prolongación de una hospitalización existente, resultara en una discapacidad significativa o incapacidad persistente que se desarrollara durante la hospitalización o los 30 días tras la inclusión⁷. Se firmaron los consentimientos informados. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias y se cumplió la Declaración de Helsinki (Estudio MIMO/EudraCTnumber 2016-000884-17/ NCT 02856698).

Objetivos primarios

El primer objetivo primario de este subestudio fue analizar si la DSVI modificaba el efecto protector del midazolam sobre la morfina en la aparición del primer EAG. El segundo objetivo primario fue conocer si la DSVI modificaba el efecto protector del midazolam sobre la morfina en la aparición del evento combinado muerte a 30 días o EAG.

Objetivo secundario

El objetivo secundario de este subestudio fue analizar si la DSVI modificaba el efecto protector del midazolam frente a la morfina en el número total de EAG por paciente.

Análisis estadístico

En el estudio MIMO^{5,6}, el tamaño muestral se calculó en el año 2016 basado en un estudio retrospectivo denominado ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*)⁸. En este estudio se analizaron 147.362 hospitalizaciones, 20.782 (14,1%) recibieron morfina y 126.580 (85,9%) no. Los pacientes que recibieron morfina demostraron una mayor mortalidad (13% vs 2,4%). Por lo tanto, se estimó que 136 pacientes (68 pacientes por brazo) serían necesarios para un error tipo 1 de dos colas del 5% y una potencia estadística del 80%^{5,6}.

En el presente estudio todos los pacientes cumplieron el protocolo y por tanto los análisis por intención de tratar y por protocolo coinciden. Las variables cuantitativas se expresaron con la mediana y rango intercuartil, y las cualitativas con frecuencias y porcentajes. Se comparó las diferencias entre los grupos de FEVI mediante una prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas, según los supuestos. Se calcularon los cocientes de riesgo (riesgo relativo, RR) con su intervalo de confianza del 95% para las medidas de resultado. Se consideró que el grupo de referencia era el brazo de midazolam.

El test de interacción de Mantel-Haenszel se calculó para conocer si la DSVI cambiaba el efecto del midazolam sobre la morfina. Este test fue el utilizado para todos los objetivos estudiados.

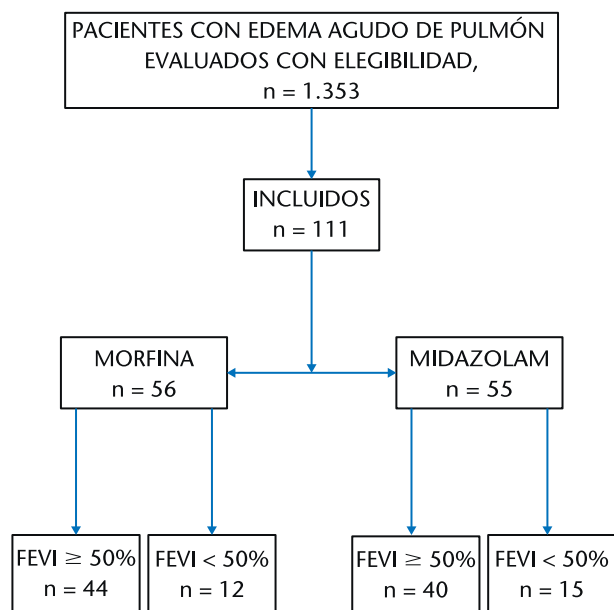


Figura 1. Diagrama de flujo.
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Las curvas de incidencia acumulada están basadas en el análisis de Kaplan-Meier. Los análisis estadísticos se realizaron con Stata versión 16 (STATA Corp, Tx, EEUU.). Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas, y $p < 0,05$ se consideró demostrativo de significación estadística.

Resultados

Características de los pacientes con EAP en función de FEVI preservada frente a DSVI

Se evaluaron 1.353 pacientes y se aleatorizaron 111 en el ensayo MIMO, 55 para recibir midazolam y 56 morfina (Figura 1). Todos los pacientes recibieron el fármaco asignado y no hubo pérdidas durante el seguimiento. Hubo 27 (24,3%) pacientes con DSVI. El grupo de pacientes con DSVI fue similar en todas las variables estudiadas al grupo FEVI preservada (Tabla 1), excepto el tratamiento previo con anticoagulantes, que fue mayor en el grupo de DSVI. Las características clínicas del EAP en cuanto a signos vitales, determinaciones analíticas y tratamiento administrado en urgencias fueron similares entre ambos grupos, excepto las concentraciones de NT-proBNP, que fueron mayores en el grupo de DSVI (Tabla 1).

Objetivos primarios. DSVI como modificador del efecto protector del midazolam sobre la incidencia de EAG y del evento combinado muerte y EAG

En el grupo midazolam ($n = 55$) hubo 15 (27,3%) pacientes con DSVI, mientras que en el grupo morfina ($n = 56$) hubo 12 (21,4%) pacientes con DSVI ($p = 0,51$).

Tabla 1. Características basales y a su llegada a urgencias para los pacientes con y sin disfunción sistólica ventricular izquierda

Variables	FEVI \geq 50% N = 84 n (%)	FEVI < 50% N = 27 n (%)	Valor P
Epidemiología			
Edad [mediana (RIC)]	79 (72-84)	80 (68-83)	0,62
Mujer	45 (53,6)	13 (48,2)	0,66
Factores de riesgo y comorbilidades			
Hipercolesterolemia	55 (65,5)	19 (70,4)	0,82
Hipertensión	74 (88,1)	23 (85,2)	0,74
Diabetes mellitus	41 (48,8)	14 (51,9)	0,83
Cardiopatía isquémica	35 (41,7)	12 (44,4)	0,83
Insuficiencia cardíaca	41 (48,8)	17 (63)	0,27
Valvulopatía previa	29 (34,5)	6 (22,2)	0,34
Fibrilación auricular	31 (36,9)	13 (48,2)	0,37
Marcapasos	9 (10,7)	4 (14,8)	0,51
Enfermedad vascular periférica	13 (15,5)	3 (11,1)	0,76
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	19 (22,6)	6 (22,2)	1
Enfermedad cerebrovascular	14 (16,7)	6 (22,2)	0,57
Tratamiento previo domiciliario			
Diuréticos de asa	63 (75)	22 (81,5)	0,61
Betabloqueantes	45 (53,6)	14 (51,9)	1
Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona	55 (65,5)	18 (66,7)	1
Calcioantagonistas	33 (39,3)	8 (29,6)	0,49
Anticoagulantes	23 (27,4)	14 (51,9)	0,03
Nitratos	28 (33,3)	9 (33,3)	1
Digoxina	2 (2,4)	3 (11,1)	0,09
Signos vitales en urgencias [mediana (RIC)]			
Frecuencia cardíaca (lpm)	105 (97-120)	110 (100-120)	0,44
Frecuencia respiratoria (rpm)	32 (30-35)	30 (28-32)	0,14
Presión arterial sistólica (mmHg)	158 (136-180)	160 (145-197)	0,32
Saturación oxígeno (%)	85 (83-85)	85 (83-86)	0,52
Disnea (puntuación)	9 (9-10)	9 (8-10)	0,21
Datos de laboratorio en urgencias [mediana (RIC)]			
NT-proBNP (pg/mL)	3.200 (2.105-4.621)	4.165 (2.513-6.447)	0,02
Hemoglobina (g/dl)	11,5 (10,5-13,1)	12,2 (10,6-15,1)	0,19
Sodio (mEq/L)	138 (135-141)	139 (136-142)	0,71
Potasio (mEq/L)	4,6 (4,1-5,1)	4,5 (4,3-4,8)	0,69
Creatinina (mg/dl)	1,1 (0,9-1,5)	1,2 (0,9-1,4)	0,82
Tratamiento en urgencias			
Diuréticos intravenosos	84 (100)	27 (100)	1
Ventilación no invasiva	66 (78,6)	19 (70,4)	0,44
Nitroglicerina intravenosa	67 (79,8)	22 (81,5)	1
Vasopresores o inotrópicos	15 (17,9)	5 (18,5)	1

*Los pacientes reportaron su nivel de disnea en un grado de 0 (no disnea) a 10 (máxima disnea posible).

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; rpm: respiraciones por minuto; lpm: latidos por minuto; RIC: rango intercuartil.

En el estudio MIMO se encontró un menor número de pacientes con algún EAG en el grupo con midazolam [10 (18%)] con respecto al de morfina [24 pacientes (43%)]; (RR = 0,42; IC 95: 0,22-0,80; $p = 0,007$)⁶. En el presente análisis secundario, en el grupo con DSVI, 4 pacientes (26,9%) en el brazo midazolam frente a 6 (50%) en el brazo morfina presentaron algún EAG (RR = 0,53; IC 95%: 0,2-1,4). En el grupo sin DSVI, 6 pacientes

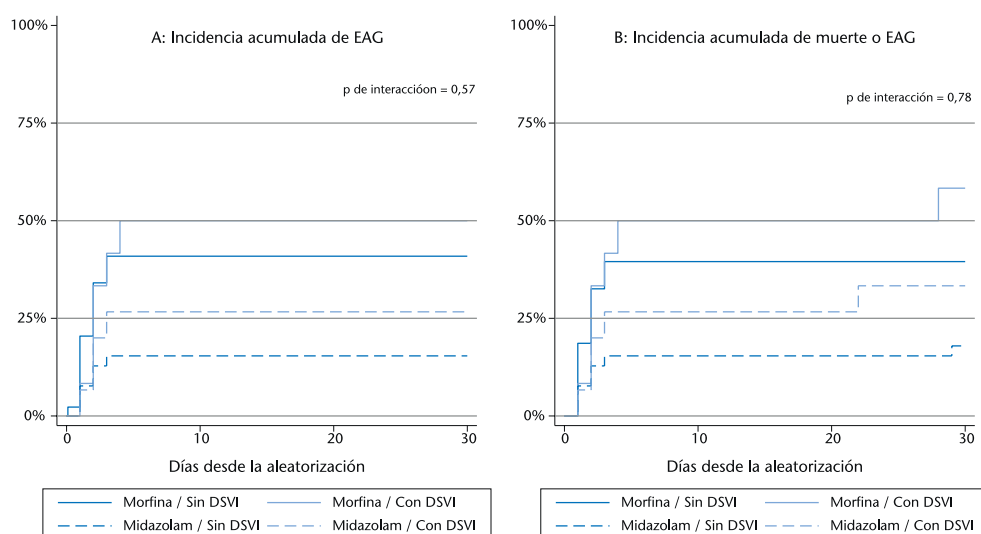


Figura 2. A: Incidencia acumulada de EAG en pacientes asignados a midazolam o morfina con o sin DSVI. B: Incidencia acumulada del evento combinado de EAG o muerte en pacientes asignados a midazolam o morfina con o sin DSVI. EAG: evento adverso grave. DSVI: disfunción sistólica ventricular izquierda.

(15%) del brazo midazolam frente a 18 (40,9%) del brazo morfina presentaron al menos un EAG (RR = 0,37; IC 95%: 0,16-0,83). La DSVI no modificó el efecto protector del midazolam en la aparición de EAG con respecto a la morfina ($p = 0,57$). La Figura 2A muestra la incidencia acumulada de EAG entre los pacientes con o sin DSVI asignados a midazolam o morfina.

Con respecto al evento combinado de muerte a 30 días o EAG, en el estudio MIMO se detectó un efecto protector del midazolam con respecto a la morfina. Trece (24%) pacientes en el grupo midazolam frente a 25 (45%) en el grupo morfina (RR = 0,53; IC 95%: 0,3-0,92; $p = 0,03$)⁶. En el presente análisis secundario, en el grupo de pacientes con DSVI, en el brazo midazolam hubo 5 pacientes (33%) con este evento combinado frente a 7 (58,3%) en el grupo morfina (RR = 0,57; IC 95%: 0,2-1,4). En el grupo sin DSVI, hubo 8 pacientes (20%) en el grupo de midazolam con este evento combinado frente a 18 (40,9%) en el grupo morfina (RR = 0,49; IC 95%: (0,2-0,9). La DSVI no modificó el efecto protector del midazolam con respecto a la morfina en la aparición de este evento combinado. La Figura 2B muestra la incidencia acumulada de EAG o muerte entre los pacientes con o sin DSVI asignados a midazolam o morfina. La Tabla 2 muestra el efecto del midazolam con respecto a la morfina (p de interacción) en otras variables estudiadas.

Objetivo secundario. DSVI como modificador del efecto protector del midazolam sobre el número total de EAG por paciente

En el ensayo clínico MIMO hubo 10 eventos (en 10 pacientes) en el grupo midazolam y 28 eventos (en 24 pacientes) en el grupo morfina. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del midazolam

en cuanto al número total de EAG por paciente, 0 (0-0) vs 0 (0-1) $p = 0,003$ ⁶. En el presente análisis secundario, el número total de EAG por grupo entre los pacientes con y sin DSVI se muestra en la Tabla 2. La DSVI no modificó el efecto protector del midazolam sobre la morfina en el número total de EAG por paciente, $p = 0,68$.

Discusión

En el ensayo clínico MIMO, se demostró que los pacientes con EAP tratados con morfina tenían una tasa significativamente mayor de EAG en relación con el grupo tratado con midazolam. Con respecto a la mortalidad no hubo diferencias significativas entre ambos grupos⁶. En este análisis *post hoc* del ensayo clínico MIMO demostramos que el efecto protector del midazolam sobre la morfina en la aparición de EAG, evento combinado de muerte o EAG fue similar en pacientes con y sin DSVI.

En estudios previos de IC aguda, las proporciones de pacientes con FEVI reducida oscilaron entre 36-66%, FEVI levemente reducida 13% y FEVI preservada entre 17-43%⁹⁻¹⁶. Recientemente, el mayor registro internacional de pacientes con IC en Europa (ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry)¹⁷ describió la prevalencia de las diferentes categorías de la FEVI en los pacientes con IC aguda. Los pacientes con FEVI reducida fueron un 53%, los de FEVI levemente reducida 18% y los de FEVI preservada un 29%. En cuanto al cuadro clínico primario de presentación, el EAP fue de igual frecuencia (13%) en los 3 fenotipos de FEVI¹⁷.

En el ensayo clínico MIMO, el 75,7% de los pacientes con EAP tenían FEVI preservada. Hallazgos similares se han encontrado en la IC aguda diagnosticada en los servicios de urgencias hospitalarios, donde el fenotipo con FEVI preservada fue el más frecuente (64%)¹⁸. En

Tabla 2. Resultados de los objetivos analizados. Se muestra también la p de interacción (DSVI como modificador del efecto)

Variable	FEVI ≥ 50% (N = 84)			FEVI < 50% (N = 27)			P (interacción)
	Midazolam n = 40 n (%)	Morfina n = 44 n (%)	Riesgo relativo (IC 95%)	Midazolam n = 15 n (%)	Morfina n = 12 n (%)	Riesgo relativo (IC 95%)	
Objetivos primarios							
Pacientes con EAG*	6 (15)	18 (40,9)	0,37 (0,16-0,83)	4 (26,9)	6 (50)	0,53 (0,19-1,4)	0,57
Objetivo combinado (EAG o mortalidad a 30 días)	8 (20)	18 (40,9)	0,49 (0,24-0,99)	5 (33,3)	7 (58,3)	0,57 (0,24-1,4)	0,78
Objetivos secundarios							
Número de EAG por paciente	0 (0-0)	0 (0-1)	–	0 (0-1)	1 (0-1)	–	0,68
Número total de EAG	6	20	–				
Evento cardiovascular ^a	5 (12,5)	14 (31,8)	0,39 (0,15-0,99)	3 (20)	5 (41,7)	0,48 (0,14-1,6)	0,79
Evento respiratorio ^b	1 (2,5)	2 (4,6)	0,55 (0,05-5,83)	0 (0)	0 (0)	–	–
Evento neurológico ^c	0 (0)	2 (4,6)	0	1 (6,7)	2 (16,7)	0,4 (0,04-3,9)	0,59
Síndrome cardiorenal ^d	0 (0)	2 (4,6)	0	0 (0)	0 (0)	–	–
Otros ^e	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	1 (8,3)	–	–

*Los EAG se definieron como cualquier evento adverso sobre el paciente que comportara su fallecimiento, un riesgo vital, necesidad de hospitalización, la prolongación de una hospitalización existente, resultara en una discapacidad significativa o incapacidad persistente o significativa que se desarrollara durante la hospitalización o los 30 días tras la inclusión⁷.

Todos los eventos fueron evaluados por un investigador principal dentro de 1 día hábil, seguido de procesos de confirmación por parte del investigador principal. Un médico independiente revisó los registros médicos, los resultados de sangre y las imágenes y completó un formulario de informe de caso estructurado preespecificado que se envió directamente a la unidad de ensayos.

^aSíndrome coronario agudo, taquicardia supraventricular, *shock*, paro cardiaco.

^bNeumonía/neumonitis por aspiración.

^cAccidente cerebrovascular isquémico, convulsiones, neuropatía tóxica.

^dInsuficiencia renal aguda.

^eTiroiditis.

EAG: evento adverso grave; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DSVI: disfunción sistólica ventricular izquierda; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

cuanto a los signos vitales a su llegada al servicio de urgencias, los pacientes con EAP con FEVI preservada o DSVI presentaban iguales signos de gravedad, excepto las concentraciones de los péptidos natriuréticos que empeoraron con la disminución de la FEVI, lo cual es consistente con observaciones previas^{12,13}.

En el presente análisis no encontramos interacciones significativas entre la FEVI categorizada y los tratamientos evaluados. Con respecto al resultado a corto plazo, considerando la FEVI como parámetro clasificatorio, los resultados ajustados fueron similares entre los 2 grupos. Estos resultados concuerdan con estudios previos^{9-12,18}. Una de las fortalezas del presente subestudio es que la FEVI utilizada para clasificar a los pacientes se midió durante el episodio índice del EAP. No hemos encontrado estudios similares en la literatura previa, ni referencias en las guías clínicas y consensos, que relacionen la morfina y midazolam con la FEVI en los pacientes con EAP^{3,19}.

El presente subestudio presenta limitaciones. El análisis presentado se basó en una única evaluación de la FEVI durante el evento índice y no se repitió durante el seguimiento. Por otro lado, la FEVI se obtuvo según rutina local de cada servicio de urgencias hospitalario participante. Finalmente, las conclusiones que se extraen deben interpretarse con cautela, ya que se derivan de un análisis de subgrupos *post hoc* con un tamaño muestral reducido. Por ello, debe considerarse este estudio como generador de hipótesis.

Como conclusión, en pacientes con EAP el efecto protector del midazolam respecto a la morfina en la aparición de EAG y EAG o muerte fue similar en pacientes con y sin DSVI.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

Financiación: Este estudio fue apoyado por una beca del Instituto de Salud Carlos III apoyado con fondos del Ministerio de Sanidad de España FEDER (P117/01590).

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias y se cumplió la Declaración de Helsinki (Estudio MIMO/EudraCTnumber 2016-000884-17/ NCT 02856698).

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Adenda

Grupo de Investigadores MIMO*: Clara Gironés Bredy, Miguel Benito Lozano, María Ángeles López Hernández, Iván Hernández Ramos, Agustina Jurado Sánchez, Aceysele González Díaz (Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España). Elena Porcel Martín, Darío Giménez Cid, María Cabra Bellido, Ana Pérez Ruiz, Rosana Serrano Benavente (Hospital de la Axarquía, Málaga, España). Beatriz Cano Porqueras, Esther Rodríguez Adrada, María del Mar Suárez-Cadenas (Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España). Pedro Alarcón-Martínez, José Andrés Sánchez-Nicolás (Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España). Rosa Escoda, Gemma Martínez-Nadal, Blanca Coll-Vinent, Miquel Sánchez (Hospital Clínic, Barcelona, España). Elena Martínez-Beloqui, Begoña Espinosa, Bárbara Peña-Pardo (Hospital General de Alicante, España).

Bibliografía

- Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martin-Sanchez FJ, Seferovic P, et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39:17-25.
- Jacob Rodríguez J, Herrero Puente P, Martín Sánchez FJ, Llorens P, Miró O, Perelló R; en representación de los miembros del grupo ICA-SEMES. Estudio ECO-EAHFE: análisis de los pacientes con ecocardiografía realizada previamente a una visita en urgencias por episo-

- dio de insuficiencia cardiaca aguda [EAHFE (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency) study: analysis of the patients with echocardiography performed prior to an emergency visit due to an episode of acute heart failure]. *Rev Clin Esp.* 2011;211:329-37.
- 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.* 2021;42:3599-726.
 - 4 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: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:352-80.
 - 5 Dominguez-Rodríguez A, Burillo-Putze G, Garcia-Saiz MDM, Aldeaperona A, Harmand MG, Miró O, et al. Study Design and Rationale of "A Multicenter, Open-Labeled, Randomized Controlled Trial Comparing Midazolam Versus Morphine in Acute Pulmonary Edema": MIMO Trial. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31:209-13.
 - 6 Dominguez-Rodríguez A, Suero-Mendez C, Burillo-Putze G, Gil V, Calvo-Rodríguez R, Piñera-Salmeron P, et al. Midazolam versus morphine in acute cardiogenic pulmonary oedema: results of a multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2022 (en prensa).
 - 7 Medical Dictionary for Regulatory Activities. Introductory guide. MedDRA version 20.0. March 2017. (Consultado 7 Julio 2022). Disponible en http://mjota.org/images/2017_ICH_MedDRA_guide_20_0_english.pdf
 - 8 Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J.* 2008;25:205-9.
 - 9 Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:768-77.
 - 10 Sweitzer NK, Lopatin M, Yancy CW, Mills RM, Stevenson LW. Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction ($\geq 55\%$) versus those with mildly reduced (40% to 55%) and moderately to severely reduced ($<40\%$) fractions. *Am J Cardiol.* 2008;101:1151-6.
 - 11 Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4:464-72.
 - 12 Farmakis D, Simitis P, Bistola V, Triposkiadis F, Ikonomidis I, Katsanos S, et al. Acute heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile, in-hospital management, and short-term outcome. *Clin Res Cardiol.* 2017;106:359-68.
 - 13 Yaku H, Ozasa N, Morimoto T, Inuzuka Y, Tamaki Y, Yamamoto E, et al. Demographics, Management, and In-Hospital Outcome of Hospitalized Acute Heart Failure Syndrome Patients in Contemporary Real Clinical Practice in Japan - Observations From the Prospective, Multicenter Kyoto Congestive Heart Failure (KCHF) Registry. *Circ J.* 2018;82:2811-9.
 - 14 Cho JH, Choe WS, Cho HJ, Lee HY, Jang J, Lee SE, et al. Comparison of Characteristics and 3-Year Outcomes in Patients With Acute Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *Circ J.* 2019;83:347-56.
 - 15 Shiga T, Suzuki A, Haruta S, Mori F, Ota Y, Yagi M, et al. Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved, mid-range, and reduced ejection fractions in Japan. *ESC Heart Fail.* 2019;6:475-86.
 - 16 Chen Y, Voors AA, Jaarsma T, Lang CC, Sama IE, Akkerhuis KM, et al. A heart failure phenotype stratified model for predicting 1-year mortality in patients admitted with acute heart failure: results from an individual participant data meta-analysis of four prospective European cohorts. *BMC Med.* 2021;19:21.
 - 17 Kaplon-Cieslicka A, Benson L, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Anker SD, et al. A comprehensive characterization of acute heart failure with preserved versus mildly reduced versus reduced ejection fraction - insights from the ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:335-50.
 - 18 Miró Ó, Javaloyes P, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, et al. Comparative Analysis of Short-Term Outcomes of Patients With Heart Failure With a Mid-Range Ejection Fraction After Acute Decompensation. *Am J Cardiol.* 2019;123:84-92.
 - 19 Llorens P, Manito Lorite N, Manzano Espinosa L, Martín-Sánchez FJ, Comín Colet J, Formiga F, et al. Consenso para la mejora de la atención integral a los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. *Emergencias.* 2015;27:245-66.