

Número 1 • Septiembre 2005

Levosimendán en descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca

ÁREA DE REVISIÓN

ÁREA DE OPINIÓN

ÁREA DE FORMACIÓN

Coordinación:
Servicio de Farmacia
del Hospital Universitario
Son Dureta.
Palma de Mallorca

NUEVOS MEDICAMENTOS EN EL HOSPITAL: DE LA EVIDENCIA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Presentación

La evaluación de nuevos fármacos es una de las líneas de trabajo desarrolladas en el servicio de farmacia del Hospital Universitario Son Dureta, con la colaboración y participación de los servicios médicos y de la comisión de farmacia y terapéutica del hospital.

Iniciamos con este suplemento la publicación de una serie de artículos cuyo objetivo es presentar los medicamentos recientemente incorporados en terapéutica. Cada suplemento constará de tres artículos, clasificados en tres áreas: área de revisión, área de opinión y área de formación. Los artículos se han redactado desde una perspectiva crítica, independiente y rigurosa, y esperamos que la información que ofrecen sea de interés para identificar las evidencias disponibles y ayudar a definir el lugar en terapéutica del medicamento presentado.

En los últimos tiempos y desde diferentes ámbitos (editores de revistas médicas, instituciones, sociedades científicas), han aumentado las críticas acerca de la excesiva influencia que ejerce la industria farmacéutica sobre el proceso de investigación, autorización, comercialización y difusión de información de los medicamentos. Por otro lado, los métodos de la MBE son cada vez más conocidos y empleados por los profesionales sanitarios que disponen cada vez de mayor capacidad para interpretar las evidencias y extraer conclusiones. En esta línea, esperamos que los contenidos del suplemento aporten información, opinión y formación de utilidad para el lector.

Francesc Puigventós
Septiembre 2005

Levosimendán en descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca

ÁREA DE REVISIÓN

Levosimendán: revisión de evidencias y evaluación

ÁREA DE OPINIÓN

Descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca. ¿Qué avances ofrece levosimendán?

ÁREA DE FORMACIÓN

Validez interna y externa de un ensayo clínico: el ejemplo del estudio LIDO

ÁREA DE REVISIÓN

LEVOSIMENDÁN: REVISIÓN DE EVIDENCIAS Y EVALUACIÓN

Pere Ventayol y Andrés Carrillo.

Servicio de Farmacia. Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

Levosimendán es el primer fármaco comercializado perteneciente a un nuevo grupo terapéutico, el de los inodilatadores. Se registró inicialmente en Suecia y después, por el procedimiento de reconocimiento mutuo, se autorizó en el resto de países europeos, comercializándose en España en el año 2002.

Su mecanismo de acción se basa en un efecto inotrópico y vasodilatador. Potencia la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles, mediante la unión a la tropina C cardiaca por un mecanismo calcio-dependiente, aumenta la fuerza de contracción sin afectar a la relajación ventricular, y 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 de los vasos venosos sistémicos de capacitancia.

La **indicación aprobada** formalmente en ficha técnica es «tratamiento a corto plazo de la **descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca crónica grave**, y 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 sea suficiente, y cuando es necesario soporte inotrópico». Es de Uso Hospitalario¹.

La **dosis y la duración** de la terapia deben ser individualizadas de acuerdo con la situación clínica y la respuesta del paciente. La dosis de carga inicial es de 12-24 mcg/kg perfundida durante 10 minutos, seguida de una infusión continua de 0,1 mcg/kg/min. Si la respuesta es excesiva debe disminuirse la velocidad de infusión o suspenderla. Si se necesita un mayor efecto hemodinámico, la velocidad de infusión puede aumentarse a 0,2 mcg/kg/min. Se recomienda una duración de la infusión de 24 horas¹.

Eficacia y seguridad

Para la evaluación de la eficacia y seguridad de levosimendán en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca descompensada se dispone de dos ensayos clínicos publicados: el ensayo LIDO² y el ensayo RUSLAN³. Están pendientes de publicarse al menos otros cinco ensayos⁴⁻¹⁰, de los cuales sólo se dispone de datos parciales (ver información ampliada en área de opinión). Al no pasar por el sistema centralizado de registro no se dispone del informe técnico público de evaluación emitido por la agencia europea (EMA). Tampoco ha sido evaluado por la agencia americana (FDA).

Las características y resultados principales de los dos ensayos son los siguientes:

Ensayo clínico LIDO²

Ensayo multicéntrico, doble-ciego, con 203 pacientes con fallo cardiaco grave asociado a bajo gasto (fracción de eyección $\leq 35\%$, índice cardiaco $< 2,5$ l/min/m², presión capilar pulmonar de enclavamiento [PCWP] > 15 mmHg) y con necesidad de soporte inotrópico.

En un brazo recibieron **levosimendán** (dosis de carga de 24 mcg/kg durante 10 minutos seguidos de infusión continua de 0,1-0,2 mcg/kg/min) y en el otro brazo recibieron **dobutamina** (5-10 mcg/kg/min) durante 24 horas. La etiología del fallo cardiaco era isquémica en el 47% de los pacientes; el 45% tenían una miocardiopatía dilatada idiopática. El 76% de los pacientes presentaban disnea en reposo. Los criterios mayores de exclusión fueron una presión sistólica sanguínea < 90 mmHg y un ritmo cardiaco > 120 latidos/minuto.

La **variable principal** de valoración fue el aumento del gasto cardiaco $> 30\%$ sobre el valor basal y el descenso simultáneo de la disminución de la presión del lecho capilar pulmonar (PCWP) $\geq 25\%$

Tabla 1.

Ensayo LIDO²: 203 pacientes

Variable de eficacia principal: Proporción de pacientes con un incremento del gasto cardiaco >30% y simultáneamente descenso presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP) ≥25% a las 24 horas

Levosimendán n= 103	Dobutamina n= 100	RAR (IC 95%)*	p	NNT (IC 95%)*
28,2%	15,0%	13,2% (2,0% -24,3%)	0,022	8 (5-51)

*RAR y NNT e IC 95% calculados con programa CASPe <http://www.redcaspe.org/herramientas/hojas.asp>¹¹

(al menos 4 mmHg) a las 24 horas. Según los resultados del análisis realizado por intención de tratar, esto se alcanzó en el 28% de los pacientes tratados con levosimendán, comparado con el 15% de los pacientes tratados con dobutamina ($p=0.025$). (tabla 1).

Entre los **objetivos secundarios de eficacia** se valoraron: cambios de las variables hemodinámicas distintas al gasto cardiaco y la PCWP, variaciones según una escala de sintomatología de disnea y fatiga a las 24 horas, proporción de pacientes que precisan terapia de rescate, mediana del número de días vivo y fuera del hospital y tiempo transcurrido hasta desarrollar o empeorar el fallo cardiaco o muerte. **Resultados:** se observó con ambos tratamientos un aumento de ritmo cardiaco y una mejoría en la disnea y de la fatiga sin diferencias significativas entre ellos. En cuanto a la «mediana de número de días con vida y fuera del hospital durante los primeros 180 días», fue en el brazo levosimendán de 157 días (rango 101-173) frente a 133 (rango 43,5-169) en el brazo dobutamina ($p=0,027$).

Los **objetivos secundarios de seguridad** fueron: efectos adversos, efectos sobre pruebas de laboratorio y mortalidad por cualquier causa medida a los 31 días y a los 180 días. Los resultados muestran que, de forma global, un 47% de pacientes en el grupo levosimendán y un 42% de pacientes en el grupo dobutamina, presentó un efecto adverso, sin diferencias globales significativas. En el grupo dobutamina se observó mayor porcentaje de arritmias, anginas o isquemias miocárdicas, y en valores analíticos las diferencias no fueron relevantes. En cuanto a la **mortalidad** por cualquier causa, tras los primeros 31 días postaleatorización, los resultados del análisis por intención de tratar fue de 7,8% de fallecimientos en el brazo de levosimendán y de un 17% en el de dobutamina (Hazard Ratio de 0,43; $p=0,049$) y tras los primeros 180 días la mor-

talidad fue de un 26 y 38% respectivamente (Hazard Ratio de 0,57; $p=0,029$). Cuando representamos estos resultados en forma de Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) y Número Necesario de pacientes a Tratar (NNT)¹², se obtienen diferencias del orden del 9% en valores absolutos a los 31 días y del 12% a los 180 días, sin diferencias estadísticas significativas en este último caso (tabla 2).

En el estudio LIDO², se realiza un **análisis post hoc de subgrupos** sobre el efecto de los betabloqueantes. Cuando se analizan de forma cuantitativa, se observa que el incremento del gasto cardiaco y la disminución de PCWP mejoran tanto en el brazo dobutamina como en el de levosimendán. Los betabloqueantes atenúan el efecto de la dobutamina y no afectan el de levosimendán. Cuando los mismos datos se valoran según la variable cualitativa principal de mejora hemodinámica definida en el ensayo, los betabloqueantes no afectan dicha variable, y aunque se observa en el subgrupo de los pacientes que llevan betabloqueantes y levosimendán una tendencia a mejores resultados, éstos no llegan a ser significativos HR: 2,93 ($p= 0,056$).

Ensayo clínico RUSLAN³

Ensayo clínico doble-cego, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo que se llevó a cabo principalmente para **evaluar la seguridad**. Se trataron con **levosimendán** a diferentes dosis (de 0,1 a 0,4 mcg/Kg/min) o **placebo**, durante 6 horas, 504 pacientes con descompensación cardiaca tras infarto agudo de miocardio, en los que se determinó la necesidad de soporte inotrópico.

La **variable principal** fue la proporción de pacientes con hipotensión (hipotensión sintomática o asintomática con caída de tensión arterial sistólica de 10 mm de Hg) o isquemia clínicamente significativa (inicio o agravación de dolor anginoso o cambios en el segmento ST de más de 1 mm en ECG).

Tabla 2.

Ensayo LIDO²
Resultados mortalidad a 31 y a 180 días

	Dobutamina n= 100	Levosimendán n= 103	RAR (IC 95%) *	p	NNT (IC 95%)*
Mortalidad a los 31 días	17,0%	7,8%	-9,2% (-0,2% a -18,2%)	s	11 (6 - 501)
Mortalidad a los 180 días	38,0%	26,2%	-11,8% (+1% a -24,5%)**	ns	No calculado***

*Calculados con programa CASPe <http://www.redcaspe.org/herramientas/hojas.asp>¹

**El resultado es compatible con que levosimendán sea un 24,5% mejor que dobutamina en términos absolutos y también con el resultado opuesto, es decir, que dobutamina sea un 1% mejor que levosimendán.

*** Dado que los resultados no son significativos no se ha calculado el NNT cuyo intervalo de confianza incluiría el valor infinito.

Tabla 3.

Ensayo RUSSLAN³

Variable de eficacia principal: Proporción de pacientes con isquemia miocárdica o hipotensión clínicamente significativa

Levosimendán n= 402	Placebo n= 102	RAR (IC 95%)*	p	NNT (IC 95%)
13,4%	10,8%	2,6 % (-4,2% a +9,5%)**	0,456	No calculado***

*RAR e IC 95% calculados con programa CASPe <http://www.redcaspe.org/herramientas/hojas.asp>¹.

**El resultado es compatible con que levosimendán sea un 9,5% mejor que placebo en términos absolutos y también con el resultado opuesto, es decir que placebo sea un 4,2% mejor que levosimendán.

*** Dado que los resultados no son significativos no se ha calculado el NNT cuyo intervalo de confianza incluiría el valor infinito.

El resultado es que no se presentaron diferencias significativas en la incidencia de la variable hipotensión y/o isquemia entre los grupos de tratamiento (levosimendán 13,4% frente a placebo 10,8% $p=0,456$). (tabla 3).

Los **objetivos secundarios** fueron el riesgo combinado de muerte y el agravamiento de la IC durante las primeras 6 y 24 horas después de la infusión, y muerte por cualquier causa a los 14 días. El resultado fue a las 6 h del 2% en el grupo tratado con levosimendán respecto a un 5,9% en el grupo tratado con placebo ($p=0,033$). A las 24 h post infusión fue del 4% en el grupo tratado con levosimendán respecto a un 8,8% en el grupo tratado con placebo ($p=0,044$). A los 14 días fue de 11,7% en levosimendán frente a 19,6% con placebo $p=0,031$, y a los 180 días 22,6% levosimendán frente a 31,4% ($p=0,053$).

Análisis económico

- **Coste del tratamiento comparado.** Cleland¹³ en el estudio LIDO estableció una dosis media por tratamiento de levosimendán de 19,2 mg (2 viales) y de dobutamina 700 mg (3 viales). Además teniendo en cuenta que en el ensayo LIDO la dosis de mantenimiento se dobló si al cabo de 2 h la respuesta era inadecuada, en la práctica es muy posible que sea necesario aumentar la dosis en una determinada proporción de pacientes (por ejemplo, 30%) y se precisen dos viales de levosimendán en vez de uno. Tomando el coste a PVL de 2 viales de levosimendán (1.393,1 €) y 3 viales de dobutamina (12,5 €), se obtiene que el coste diferencial estimado es de 1.380,6 €, con lo que levosimendán multiplica por aproximadamente 100 veces el coste de dobutamina.

- **Coste eficacia incremental (CEI).** Para el estudio farmacoeconómico nos basamos en los resulta-

dos clínicos de mortalidad del ensayo LIDO a los 31 días y del coste diferencial. El resultado es un CEI de 15.185 € por muerte evitada a los 31 días, aunque dados los amplios IC 95% de la diferencia absoluta de riesgos, también es compatible con un CEI que oscila entre 8.283 € y 691.650 € por muerte evitada a los 31 días. (tabla 4)

Para la evaluación de recursos adicionales, además del medicamento, tenemos en cuenta la duración de la estancia hospitalaria. Según datos extraídos del estudio LIDO² y reflejados en la publicación de Cleland¹³, no hay diferencia entre los pacientes tratados con dobutamina y los tratados con levosimendán en el número de admisiones (2,3±1,3 frente a 2,3±1,7), el porcentaje de pacientes ingresados (64 frente a 62%), la media de días ingresado [29 (1-168) frente a 29 (1-181)] y el nº de días de estancia en UCI respecto a la estancia en planta convencional (2 frente a 2), medidos en pacientes vivos y durante los primeros 180 días. Se podría estimar en una media de 4,6 estancias en UCI y 25,4 estancias en planta convencional para ambos tratamientos. Por tanto, los recursos empleados por el hospital en estancias generadas por los ingresos de ambos grupos de pacientes, son similares.

Resumen y conclusiones

Eficacia y seguridad. Sólo se dispone de dos ensayos clínicos publicados. El ensayo LIDO demuestra una mejora en los parámetros hemodinámicos en un 28% de los pacientes tratados con levosimendán, comparado con un 15% en los pacientes tratados con dobutamina. El ensayo RUSLAN evalúa la proporción de pacientes con hipotensión o isquemia clínicamente significativa, y no detecta diferencias estadísticamente significativas entre levosimendán y placebo.

En el ensayo LIDO se presenta una Reducción Absoluta del Riesgo en mortalidad a los 31 días y a los 180 días del orden del 9 y del 12 %, respectivamente, a favor de levosimendán. En el ensayo RUSLAN el riesgo de mortalidad a los 14 y a los 180 días presentó una reducción absoluta del 8 y del 9 %, respectivamente, a favor de levosimendán.

Economía. El coste diferencial entre ambos fármacos es de 1.380,5 € y levosimendán multiplica por aproximadamente 100 el coste de adquisición de dobutamina. El Coste Eficacia Incremental (CEI) en base a la mortalidad a los 31 días en el ensayo LIDO, muestra que el coste adicional de levosimendán para conseguir una unidad más de eficacia respecto a

dobutamina es de 15.185 €, con un IC 95% entre 8.283€ y 691.650 €.

Calidad y validez de las evidencias: Según las recientes directrices de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas por Nieminen S et al¹⁴, levosimendán, al igual que otros inotrópicos, presentan una evidencia de eficacia de clase II, definida como «Datos conflictivos y/o divergencias de opinión sobre la utilidad/eficacia del tratamiento». Dobutamina y levosimendán se clasifican como de clase **Ila** definida como «La mayor parte de los datos/opinión están a favor de la utilidad/eficacia»¹⁴. En pacientes en tratamiento concomitante con betabloqueantes, el uso de milrinona está clasificado también como **Ila** (tabla 5).

Los dos ensayos clínicos publicados de levosimendán^{2,3} presentan varios problemas en lo que respecta a la validez externa, por lo que la calidad de la evidencia para determinar su aplicabilidad es baja (ver información ampliada en Área de Formación). Con la dobutamina se dispone de amplia experiencia de uso y manejo en los hospitales de nuestro ámbito, pero no se han realizado ensayos clínicos.

Conclusión

Los datos clínicos actualmente disponibles son limitados y no concluyentes sobre la superioridad de levosimendán respecto a otros inotrópicos endovenosos. Es de esperar que con la publicación de los estudios PORTLAND⁴, CASINO⁵, SURVIVE⁶⁻⁸, REVIVE⁹ y BELIEVE¹⁰, aparezcan nuevas evidencias que permitan definir de forma más clara el lugar que ocupa este fármaco en terapéutica.

Por todo ello, se recomienda no incorporar levosimendán como agente inotrópico endovenoso de referencia en la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca, hasta disponer de evidencias más sólidas, y valorar individualizadamente su empleo de forma puntual en casos de refractariedad al tratamiento inotrópico estándar.

Se considera que dobutamina es el fármaco inotrópico estándar en caso de descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca con bajo gasto por depresión de la función sistólica, o con gasto cardíaco insuficiente para mantener un aporte tisular de oxígeno adecuado; a excepción del paciente bajo tratamiento betabloqueante, donde estaría indicado el uso de los inhibidores de la fosfodiesterasa, como milrinona.

Finalmente y dado su mecanismo de acción, levosimendán puede ser de utilidad en caso de presencia

Tabla 4.

Coste eficacia incremental sobre la base de resultados mortalidad estudio LIDO²

	Dobutamina	Levosimendán	NNT (IC 95%)	Diferencia coste levosimendán y dobutamina	Coste eficacia incremental (IC 95%)
Mortalidad a 31 días	17,0%	7,8 %	11 (6 - 501)	1.380,5 €	15.185 € (8.283 - 691.630 €)

Tabla 5.

Fármacos inotrópicos recomendados
Nieminen S et al.¹⁴

Clase de recomendación y nivel o grado de evidencia	
Dopamina	IIb C: La utilidad/eficacia no están tan bien establecidas por los datos/opinión
Dobutamina	Ila C: La mayoría de los datos/opinión está a favor de la utilidad/eficacia
Milrinona	IIb C: La utilidad/eficacia no están tan bien establecidas por los datos/opinión
Milrinona con betabloqueadores	Ila C: La mayoría de los datos/opinión está a favor de la utilidad/eficacia. Preferible a dobutamina para los pacientes en tratamiento concomitante con betabloqueantes y/o respuesta inadecuada a dobutamina
Levosimendán	Ila B: La mayoría de los datos/opinión está a favor de la utilidad/eficacia

Grado B: Datos derivados de un único ensayo clínico aleatorizado o de estudios amplios no aleatorizados
Grado C: Opinión consensuada de los expertos y/o estudios pequeños retrospectivos y registros

de efectos secundarios atribuidos al inotrópico utilizado o en caso de refractariedad al mismo, entendiéndose por refractariedad la ausencia de respuesta a dosis máximas o pérdida del efecto terapéutico. La asociación de distintos fármacos inotrópicos con vías de actuación distinta, intentando buscar el máximo beneficio con la menor dosis posible, podría ayudarnos en la optimización terapéutica minimizando el riesgo de complicaciones atribuibles al tratamiento farmacológico, y probablemente por mejorar el pronóstico. Pero son necesarios nuevos estudios que ofrezcan evidencias de su utilidad en dichas indicaciones.

Bibliografía

1. Ficha técnica Simdax 2001
2. Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. for the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan infusion versus Dobutamina (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous Levosimendan compared with dobutamina in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
3. Moiseyev V, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002 Sep 15; 23 (18): 1422.
4. Silva-Cardoso J, Ferreira J, Oliveira-soares A, et al. Levosimendan in Daily Intensive Care Practice- the Experience of 15 Centres. The PORTLAND Study. *Cardoso JS. Rev v Cardiol* 2004; 28(11): 1431; and *Journal of Cardiac Failure* 2004;10 (Suppl 1): S131.
5. Zairis MN, Apostolatos C, Anastassiadis F, et al and CASINO Study Group. Comparison of the effect of levosimendan, or dobutamina or placebo in chronic low output decompensated heart failure. Calcium sensitizer or inotrope or none in low output heart failure (CASINO) Study. *European Journal of Heart Failure* 2004; 3 (Suppl 1): 66.
6. Johansson S, Apajasalo M, Sarapohja T, Garrat C. Effect of levosimendan treatment on length of hospital and intensive care stay in the REVIVE I study. *Critical Care* 2004, 8 (Suppl 1): P88.

7. Garrat C, Packer M, Colucci W, et al. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE I study. *Critical Care* 2004, 8 (Suppl 1): P89.
8. Packer M, Colucci WS, Fisher L, et al. Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: results with levosimendan in the REVIVE 1 study. *Journal of Cardiac Failure* 2003; 9 (Suppl 1):S61.
9. Mebazaa A, Cohen-Solal A, Kléber F, et al. Study design of a mortality trial with intravenous levosimendan (the SURVIVE study) in patients with acutely decompensated heart failure. *Critical Care* 2004, 8 (Suppl 1): P87 and *Journal of Cardiac Failure* 2004:10 (Suppl 1): S8.
10. Bocchi EA, Villas-Boas F on Behalf of the BELIEVE Investigators. The effects of levosimendan in refractory congestive heart failure needing iv inotropic drugs: a logistic regression analysis of the BELIEVE Study comparing responders versus non responders. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2004; 23: 259.
11. Primo J. Hospital de Sagunto. Calculadora para tratamientos grupo CASPe. <http://www.redcaspe.org/herramientas/hojas.asp> Consultado 2-04-2005.
12. Altman DG, Kragh Andersen P. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event *BMJ* 1999;319;1492-1495.
13. Cleland JGF, Takala A, Apajasalo M, et al: Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: and analysis based on the international LIDO trial. *Eur J Heart Fail* 2003; 5,1: 101-8.
14. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Swedberg K Executive summary of guidelines on the diagnosis and treatment of acute Heart failure *European Heart J* 2005, 26(4): 384-416.

ÁREA DE OPINIÓN

DESCOMPENSACIÓN AGUDA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA. ¿QUÉ AVANCES OFRECE LEVOSIMENDAN?

Andrés Carrillo, Miguel Fiol

Servicio de Medicina Intensiva.

Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

El Dr Andrés Carrillo es especialista en medicina intensiva y miembro de la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Dureta. El Dr Miguel Fiol es especialista en medicina intensiva y en cardiología. La actividad asistencial la realizan en el Servicio de Medicina Intensiva, Unidad Coronaria, con amplia experiencia clínica en el tratamiento de los procesos agudos de descompensación cardiaca y también en los aspectos docentes y científicos.

¿Qué es la insuficiencia cardiaca aguda?

La insuficiencia cardíaca aguda es un cuadro sindrómico caracterizado por síntomas clínicos, signos físicos, alteraciones hemodinámicas, neurohormonales y estructurales secundarias a una alteración de la función ventricular responsable del fracaso del corazón para bombear la sangre de forma proporcionada a los requerimientos metabólicos de los tejidos, o cuando sólo puede hacerlo mediante una presión de llenado anormalmente alta. En definitiva, la insuficiencia cardíaca incluye un amplio espectro de situaciones que van desde la presencia de factores de riesgo hasta la existencia de síntomas no controlables con tratamiento, alteraciones neurohormonales y cambios estructurales y biológicos.

¿Cuáles son sus causas y consecuencias?

El envejecimiento de la población y el aumento de la supervivencia tras el infarto agudo de miocardio han incrementado el número de pacientes con insuficiencia cardíaca, hasta dimensiones de características epidémicas. Se asocia a un incremento concomitante del número de hospitalizaciones por descompensación cardíaca. La enfermedad coronaria es la etiología más frecuente (60-70%), particularmente en la población anciana. La mortalidad cardiovascular glo-



Andrés Carrillo y Miguel Fiol

bal se sitúa entre el 12-20% y el 30% a los 12 meses. Se estima que el 45% de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda reingresarán al menos una vez en los siguientes doce meses, y un 15% al menos dos veces.

¿Cuál es el papel de los fármacos inotrópicos en su tratamiento?

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda varía según la etiología y la gravedad del cuadro clínico. Aunque en la actualidad hay muchos recursos farma-

ÁREA TERAPÉUTICA

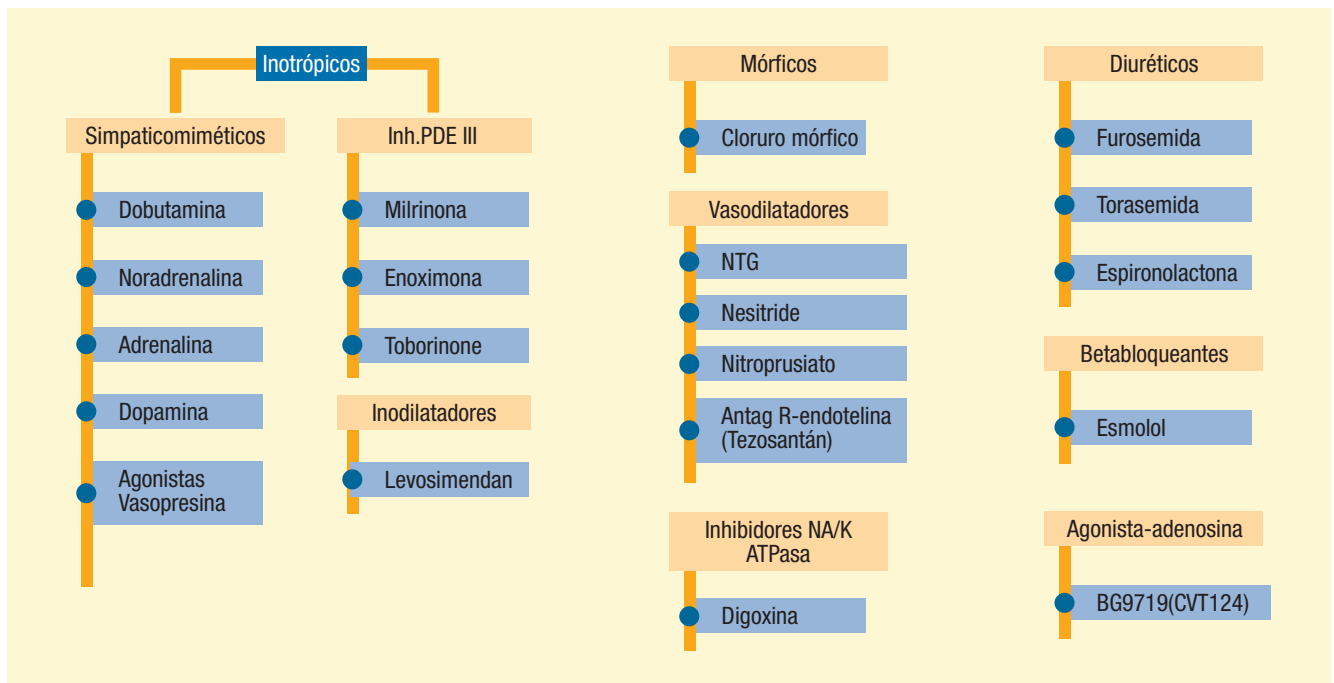


Figura 1. Arsenal farmacológico en el tratamiento de compensación de la insuficiencia cardíaca aguda

cológicos, el uso de agentes inotrópicos tiene un papel protagonista en la fase inicial de la descompensación cardíaca.

El uso de agentes inotrópicos ha demostrado ser eficaz en la estabilización clínica tanto de la insuficiencia cardíaca aguda como en la crónica agudizada, siendo su uso prolongado más controvertido, dado que todos los fármacos con efecto inotrópico positivo empleados en la insuficiencia cardíaca crónica aumentan la mortalidad, excepto digoxina, que tiene efecto neutro. Entre éstos se encuentran milrinona, enoximona, vesnarinona, xamoterol, flosequinán, ibopamina y pimobendán.

¿Qué expectativas se abren con la aparición del levosimendán dentro de los nuevos agentes inotrópicos?

La aparición de este nuevo grupo farmacológico: agentes sensibilizadores del calcio (inodilatadores), cuyo principal representante de uso endovenoso es el levosimendán, junto con otras líneas de investigación (figura 1), ha despertado el interés de la comunidad científica y la aparición de múltiples investigaciones clínicas que, independientemente

de sus resultados, ha sensibilizado a las sociedades científicas en la necesidad de investigar y desarrollar guías de actuación terapéuticas sobre la insuficiencia cardíaca aguda, abriéndose un futuro esperanzador en cuanto a mejora de la calidad de vida, reducción del número de ingresos así como de mortalidad.

¿Cuáles son los objetivos terapéuticos en la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca?

Entre los objetivos terapéuticos, el primer escalón de actuación es **identificar la causa inicial de descompensación**; dado que, por ejemplo, poco beneficio vamos a aportar a un paciente con insuficiencia cardíaca crónica agudizada cuya causa de descompensación es un proceso neumónico, tan sólo tratando la descompensación cardíaca.

En un segundo escalón, una vez identificada la causa de descompensación, hay que **iniciar el tratamiento específico** lo más precozmente posible de la causa de descompensación. En este sentido, por ejemplo, poco beneficio le vamos a aportar a un paciente en fibrilación auricular en el contexto

de un infarto agudo de miocardio al tratar tan sólo la arritmia.

Y en un tercer escalón, **optimizar los mecanismos reguladores de la función cardíaca**, para en definitiva garantizar un aporte tisular de oxígeno adecuado; dado que, por ejemplo, la administración de soporte inotrópico poco beneficio aportará a un paciente con una miocardiopatía dilatada y disfunción sistólica severa que, en el contexto de un síndrome diarreico, presenta clínica de bajo gasto anterógrado, si no optimizamos la volemia.

¿Es el gasto cardíaco un buen parámetro para medir la función cardíaca?

Desde un punto de vista clínico, es importante establecer un correcto diagnóstico para poder optimizar adecuadamente todas aquellas variables que influyen en el gasto cardíaco, pero sin limitarnos exclusivamente al gasto para valorar la función cardíaca. En estado basal, el gasto cardíaco en reposo tiene amplias variaciones, por lo que es un parámetro muy poco sensible de la función cardíaca. Cuando está bajo, representa un trastorno grave de la función circulatoria, y no necesariamente de la función cardíaca. A pesar de esta limitación, nos permite valorar la principal función del corazón: suministro de sangre a los tejidos (figura 2).

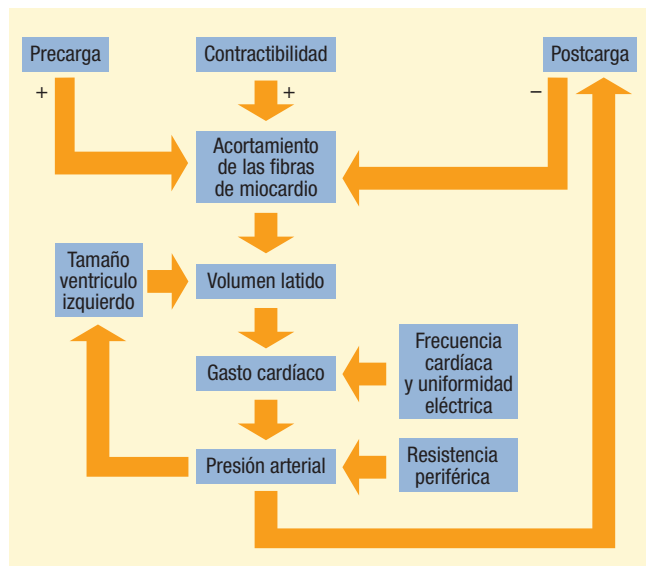


Figura 2. Mecanismos reguladores de la función cardíaca

¿Cuáles son los agentes disponibles para el tratamiento de la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca?

A pesar de que en estudios bien diseñados los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los betabloqueantes y la espironolactona han reducido en más de un 35% la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca, el 50% de los pacientes han fallecido al cabo de cinco años.

Sin embargo, su utilización en caso de insuficiencia cardíaca aguda en la práctica clínica es muy limitada y con poca evidencia. Así, los **IECA** no están indicados en la estabilización de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. En cuanto al uso de **betabloqueantes**, aunque existe experiencia en la literatura, en la práctica no se utilizan, y tan sólo en situaciones clínicas muy concretas (insuficiencia cardíaca hipertensiva, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, isquemia en evolución en pacientes taquicárdicos, etc) y bajo unas medidas de monitorización muy estrictas podemos utilizar esmolol en perfusión (dado su vida media corta que brinda seguridad), atenolol o metoprolol. En cuanto a la **espironolactona**, se utiliza como tratamiento de mantenimiento, ya que en la fase terapéutica de compensación, la elección es la administración intravenosa de diuréticos de asa (furosemida, torasemida, bumetanida).

Así que en la fase de descompensación, una vez determinada la causa etiológica y tratada de forma específica, el arsenal terapéutico que tenemos es: oxigenoterapia, mórficos, diuréticos, vasodilatadores (nitratos, nitroprusiato sódico, nesitiride), asistencia ventilatoria (invasiva y no invasiva), agentes inotrópicos, dispositivo de asistencia ventricular, cirugía cardíaca y trasplante cardíaco.

¿Qué estudios aportan evidencias sobre la utilidad de levosimendán?

Desde el año 2002 se han venido publicando distintos estudios clínicos sobre el uso de levosimendán en la insuficiencia cardíaca aguda, demostrando mejoría de la sintomatología clínica y de las alteraciones hemodinámicas con una probable reducción en la mortalidad en análisis *post-hoc*. Aunque tan sólo han sido publicados los resultados de dos estudios (LIDO¹, RUSSLAN²), estando pendiente la publicación de los resultados de los estudios PORTLAND, CASINO, REVIVE-I y II, SURVIVE, BELIEVE, de los cuales tan sólo disponemos de datos parciales de comunicaciones breves, reportadas en distintas

reuniones científicas. Estos estudios aportan avances en el manejo del paciente con insuficiencia cardiaca aguda, pero plantean interrogantes cuando analizamos sus resultados.

¿Cuáles son las principales dudas sobre las evidencias aportadas por los ensayos clínicos publicados?

En el estudio LIDO no se entiende cómo se puede comparar un fármaco de vida media corta con otro de vida media larga y comparar su beneficio hemodinámico cuando se retira el soporte inotrópico a las 24 horas. Tampoco se entiende cómo no fueron excluidos los pacientes bajo tratamiento con betabloqueantes en el grupo de la dobutamina. Además no debemos olvidar que, a pesar de ser estadísticamente significativa la diferencia, el objetivo primario (beneficio hemodinámico al finalizar la infusión a las 24 horas, definido como incremento del 30% o más en el gasto cardíaco o descenso en un 25% o más de la presión de enclavamiento pulmonar) tan sólo se consiguió en un 28% en el grupo de levosimendán frente al 15% en el grupo con dobutamina. Tal vez se hubiera conseguido mejores resultados siendo más agresivo desde un punto de vista terapéutico. La dosis máxima de dobutamina permitida fueron 10 µg/Kg/min. No se permitía asociar inhibidores de la fosfodiesterasa. Se desconoce si se utilizó soporte ventilatorio mecánico no invasivo.

Referente al estudio RUSLAN, en el se incluyeron pacientes con infarto agudo de miocárdico reciente (antes de 5 días), el criterio de inclusión era la evidencia radiológica de signos de fallo ventricular izquierdo y la necesidad clínica de iniciar tratamiento inotrópico en base a los datos clínicos a pesar del tratamiento habitual. Tampoco se entiende cómo se pudo comparar el brazo de levosimendán con placebo (tan sólo recibió tratamiento inotrópico, dopamina u otros inotrópicos endovenosos, un 20,4% de los pacientes reclutados en el grupo placebo). Así como el bajo porcentaje de trombólisis realizada en los pacientes reclutados (17,1% de promedio).

En cuanto a la reducción de mortalidad informada en la literatura, no debemos olvidar que no se trataba de un objetivo primario en los estudios, con la limitación que ello conlleva en el análisis de los resultados. Además, desde un punto de vista clínico no se justifica que un fármaco como la dobutamina que ha sido mantenida tan poco tiempo (24 horas) pueda influir en la mortalidad estimada a los 31 ó 180 días.

¿Qué aportan los otros estudios realizados con levosimendán?

Se debe esperar los resultados de los estudios CASINO (del cual sólo tenemos la información publicada en una comunicación, donde se informa de un claro beneficio en cuanto a reducción del objetivo primario [mortalidad o rehospitalización debido a fallo cardíaco] a los 6 meses a favor del levosimendán frente a dobutamina o placebo [30,6% frente a 52,7% y frente a 48,1%. Tiempo infusión 24 horas]), REVIVE-I (donde como objetivo primario se incluye el compuesto síntomas y signos, incluida la muerte, durante los primeros cinco días después de iniciado el tratamiento, se compara levosimendán frente a placebo en paciente con clase funcional grado IV sintomáticos a pesar de tratamiento diurético) y sobre todo los resultados del SURVIVE (mortalidad a los 180 días como objetivo primario), que por el tipo de diseño, tal vez se ajusta más a la práctica diaria.

En cuanto al estudio BELIEVE (donde se comparan pacientes respondedores y no respondedores con insuficiencia cardíaca refractaria bajo tratamiento con levosimendán) en el análisis multivariado los pacientes con presión sistólica basal baja y los que presentan hipotensión arterial tras iniciarse tratamiento con levosimendán tienen peor pronóstico. Lo cual nos plantea un nuevo interrogante: si la hipotensión arterial tras instaurarse tratamiento con levosimendán empeora el pronóstico ¿su vida media tan larga realmente es beneficiosa?-

¿Finalmente que expectativas y aportaciones de interés puede esperarse de esta nueva clase de fármacos?

A pesar de las reservas que pueden tener los distintos estudios en su diseño, la incorporación de un nuevo grupo farmacológico con propiedades inotrópicas, vasodilatadoras y antisquémicas³⁻⁶, sin incrementar la demanda de oxígeno⁷, sin interferir negativamente en la relajación del miocardio⁸ y sin atenuarse su efecto en caso de presencia de betabloqueantes⁹, de antidiabéticos orales¹⁰, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina¹¹ o nitratos¹²; así como sin presentar interferencias con los anticoagulantes orales¹³ ni diferencia en eficacia y seguridad según el sexo¹⁴, proporcionando similares beneficios hemodinámicos tanto en pacientes con miocardiopatía dilatada de origen cardioisquémico como idiopática¹⁵, que reduce los niveles de interleucina-6 y pro-BNP¹⁶, proporcionándole propiedades antiinflamato-

rias y antiapoptóticas¹⁷⁻¹⁸, debe ser recibida positivamente dado que nos permite ampliar las posibilidades terapéuticas, sólo o en combinación con otros inotrópicos¹⁹⁻²⁰, y en la estabilización clínica de estos pacientes sin conllevar un incremento de mortalidad.

Bibliografía

1. Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamina in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
2. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002; 23: 1422-1432.
3. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and Neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1903-1912.
4. Slawsky MT, Colucci WS, Goettlib. Acute Hemodynamic and Clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102: 2222-2227.
5. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained Hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation* 2003; 107: 81-86.
6. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, et al. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43: 2177-2182.
7. Todaza K, Geng-Hua JW, Stennett R, et al. Effects of levosimendan on myocardial contractility and oxygen consumption. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1996; 279: 120-12.
8. Janssen PML, Datz N, Zeitz O, et al. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *European Journal of Pharmacology* 2000; 404:191-199.
9. Follath F, Cleland JGF, Kivikko M, et al. Comparison of the effect of concomitant beta-blocking treatment on the symptomatic responses to levosimendan and dobutamine in patients with severe low-output heart failure. *Journal of Cardiac Failure* 2004;10 (Supl 1): S120 .
10. Kivikko M, Sundberg S, Sarapohja, et al. Oral antiabetics do not attenuate the efficacy of levosimendan. *European Journal of Heart Failure* 2004; 3 (Supl): 65.
11. Antila S, Eha J, Heinpalu M, et al. Haemodynamic interactions of new calcium sensitizing drug levosimendan and captopril. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996; 49: 451-458.
12. Sundberg S, Lehtonen L. Hemodynamic interactions between the novel calcium sensitizer levosimendan and isosorbide-5-mononitrate in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55 (11-12): 793-799.
13. Antila S, Jarvinen A, Honkanen T, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the novel calcium sensitizer levosimendan and warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 705-710.
14. Nieminen MS, Follath F, Moiseyev VS, et al. Efficacy and safety profile of levosimendan in male and female patients. *European Journal of Heart Failure* 2004;3 (Suppl): 77.
15. Kivikko M, Sundberg S, Pohjanjousi P, et al. Levosimendan exerts similar beneficial effects in patients with ischaemic and dilative cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure* 2004;10; (Supl 1): S102.
16. Kyrzopoulos S, Adamopoulos S, Parissis JT, et al. Levosimendan reduces plasma B-type natriuretic peptide and interleukin 6, and improves central hemodynamics in severe Heart failure patients. *International Journal of Cardiology* 2005; 99: 409-413.
17. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1309-1312.
18. Parissis JT, Farmakis D, Kremastinos DT. Anti-inflammatory effects of levosimendan in decompensated heart failure: Impact on weight loss and anemia. *The American Journal of Cardiology* 2005; 95: 923-924.
19. Nanas JN, Papazoglou P, Terrovitis JV, et al. Christodoulou K, Anastasiou-Nana MI. Hemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *The American Journal of Cardiology* 2004; 94: 1329-1332.
20. Nanas JN, Papazoglou P, Tsagalou EP, et al, Alexopoulos GP, Anastasiou-Nana MI. Efficacy and safety of intermittent, long-term, concomitant dobutamina and levosimendan infusions in severe heart failure refractory to dobutamina alone. *Am J Cardiol* 2005; 95: 768-771.

VALIDEZ INTERNA Y VALIDEZ EXTERNA DE UN ENSAYO CLÍNICO: EL EJEMPLO DEL ESTUDIO LIDO

Manel Pinteño, Pere Ventayol, Olga Delgado, Montse Vilanova

Servicios de Farmacia
Hospital Universitario Son Dureta y Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

Para valorar si los resultados de un ensayo clínico son útiles en la práctica deben cumplir tres características: ser **Válidos, Importantes y Aplicables (VIA)**¹⁻⁹ (tabla 1).

A. Validez Interna

La validez interna plantea si los resultados obtenidos en un ensayo proporcionan una respuesta correcta al objetivo del estudio, con ausencia de sesgos en los procesos de diseño, ejecución y análisis. Un ensayo clínico «es válido» si permite asegurar que el efecto observado es debido a la diferente intervención que han recibido los grupos de estudio, y no a otros factores que puedan haber conducido a una falsa conclusión. En los estudios de superioridad hay tres aspectos básicos para valorarla:

1-Asignación aleatoria de los individuos. Es la característica metodológica clave. Significa que la decisión sobre qué tratamiento recibirá cada uno de los pacientes incluidos en los diferentes grupos de estudio se realiza al azar, de manera que se tiende a asegurar que se produce una distribución equilibrada de todas las variables pronósticas, tanto de las conocidas como de las desconocidas.

2-Seguimiento exhaustivo de todos los individuos. Dado que los grupos formados por asignación aleatoria tienden a ser comparables, todos los pacientes que los componen deben ser seguidos y tenidos en cuenta al finalizar el estudio. Si no se hace así, los individuos que finalizan el estudio pueden formar grupos que no sean similares, de forma que la comparación de las respuestas observadas no sea imparcial. No obstante, en la

Tabla 1.

Conceptos básicos para evaluar un ensayo clínico: VIA (validez, importancia y aplicabilidad)¹

- V-** La validez interna depende principalmente de:
 - a. Asignación aleatoria de los individuos
 - b. Seguimiento exhaustivo de todos los individuos
 - c. Análisis por intención de tratar (ITT)
- I-** La importancia clínica de los resultados depende de:
 - a. Tipo de variable utilizada
 - b. Magnitud de los resultados
- A-** La aplicabilidad de los resultados del ensayo a nuestros pacientes depende de:
 - a. El tratamiento
 - b. La población
 - c. La asistencia sanitaria

práctica siempre existe un número de pacientes que no pueden ser seguidos, por lo que es importante que en la publicación del ensayo clínico se proporcione información sobre los abandonos y las retiradas. Si sus características son diferentes de las de los individuos que finalizan el estudio, o si se han producido por motivos relacionados con las intervenciones del estudio, su exclusión del análisis podría invalidar las conclusiones.

3-Análisis por Intención de Tratar. La exclusión de determinados sujetos del análisis, por no haberse ajustado al protocolo o al seguimiento clínico definido en el estudio, puede estar relacionado con el pronóstico y ello podría introducir un sesgo de comparación. Para evitarlo, debe utilizarse la estrategia del análisis

por intención de tratar, según el cual en el análisis de resultados, los sujetos se incluyen en el grupo al que han sido asignados independientemente de si han recibido o no correctamente la intervención, seguimiento y evaluación¹⁰.

Otras características secundarias que orientan sobre la validez interna del ensayo clínico son:

Enmascaramiento. Las expectativas de éxito o de fracaso de la intervención, tanto por parte de los pacientes como de los investigadores, pueden influir en la evaluación de la respuesta. Para prevenirlo, se usan técnicas de enmascaramiento o ciego, que implican que los pacientes y/o los observadores desconozcan el tratamiento que recibe cada uno, de forma que no puedan interferir con los resultados. No siempre es posible aplicar estas técnicas, por ello como mínimo es recomendable que las personas que midan la respuesta desconozcan el tratamiento asignado, de forma que se reduzca el posible sesgo¹¹.

Comparabilidad inicial de los grupos. Los grupos deben ser similares en todo, excepto en el tratamiento que reciben. Debe haberse evaluado la comparabilidad inicial de los grupos por los factores pronósticos, ya que la asignación aleatoria no garantiza que se haya producido una distribución equilibrada de todas las variables relevantes, especialmente cuando el número de individuos no es elevado. Si los grupos presentan algunas diferencias importantes por algún factor fuertemente asociado con el pronóstico, aunque no sea estadísticamente significativa, la validez del estudio puede verse comprometida. La comparabilidad de los grupos debe mantenerse a lo largo de todo el seguimiento.

Para llevar a cabo una revisión crítica de un ensayo clínico teniendo en cuenta todo lo anterior se han propuesto diferentes escalas y clasificaciones. Entre las más útiles y empleadas se encuentran la escala de A. Jadad¹²⁻¹⁴, y la lista-guía CONSORT^{15,16}:

-**La escala de Jadad** es muy simple, fácil de aplicar y validada. Tiene 5 ítems que pueden sumar o restar puntos, y en una primera aproximación permite descartar los ensayos de baja calidad.

-**La lista-guía CONSORT** es muy completa y exhaustiva. Contiene un diagrama de flujo de pacientes y una lista con 22 apartados donde se revisan los puntos más relevantes de la validez del ensayo, sobre todo de validez interna.

B. Validez externa y aplicabilidad de los resultados

La validez externa de un estudio ofrece información acerca de la generalización de sus conclusiones a

otros pacientes, que pueden ser similares a los del estudio o diferentes (en cuyo caso hablamos de extrapolación de los resultados).

Al valorar los resultados se analizará la variable estudiada y la magnitud e importancia de los resultados (diferenciando lo que es un valor estadísticamente significativo de lo que se considera como clínicamente relevante)¹⁷. Para determinar la aplicabilidad de los resultados, deben valorarse aspectos como la definición de la enfermedad, los criterios de selección de los sujetos, la intervención que se utiliza como referencia, la pauta y la dosis de las intervenciones que se comparan, y el entorno en el que se realizó el estudio.

El siguiente cuestionario es útil para valorar la validez externa y la utilidad práctica de los resultados del ensayo:

-¿Qué tipo de variable hemos medido? ¿Nos indica resultados clínicos? Si es una variable intermedia/subrogada, ¿ésta validada su asociación con resultados clínicos consistentes con el resultado final?

-¿Cuál es la relevancia clínica de los resultados?

-¿Es el fármaco con que se compara el estándar adecuado y el que se emplea en la práctica habitual de mi hospital?

-¿En caso de que el fármaco de comparación no sea el estándar de mi hospital, aporta el ensayo pívotal evidencias indirectas de utilidad?

-¿Las características basales de mis pacientes son similares a las del ensayo? ¿son muy restrictivos los criterios de inclusión y exclusión?

-¿El seguimiento clínico y asistencial de mis pacientes es similar al del ensayo?

-¿Se han tenido en cuenta todos los desenlaces clínicamente importantes?

-¿Los resultados pueden aplicarse a mi práctica?

C. Ejemplo de evaluación de la validez del estudio LIDO¹⁸

Evaluación de la validez interna del estudio LIDO

Escala de Jadad¹²⁻¹⁴. Como se observa en la tabla 2, el estudio LIDO cumple todos los requisitos con la puntuación máxima de 5.

Lista-Guía CONSORT^{15,16}. El estudio LIDO cumple prácticamente todos los apartados: título y resumen, introducción, métodos, resultados y discusión. Solamente el apartado número 22, correspondiente a la interpretación de los resultados en función de la validez externa, podría considerarse dudoso.

Tabla 2

ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS de A. JADAD ¹²⁻¹⁴ , aplicado al estudio LIDO ¹⁸	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5

(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1
Rango de puntuación: 0-5.
Estudio de baja calidad: Puntuación <3

Globalmente y teniendo en cuenta los criterios anteriores, puede considerarse que el ensayo LIDO cumple con un alto nivel de validez interna.

Evaluación de la validez externa y aplicabilidad del estudio LIDO

La siguiente encuesta (tabla 3) facilita el análisis de la validez externa del ensayo:

Variable principal. La variable principal empleada, «incremento del gasto cardiaco >30% y simultáneamente descenso presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP) \geq 25% a las 24 horas», es una variable intermedia y compleja. Se considera de relevancia clínica, aunque podría haber sido más idóneo emplear una variable como el «índice cardiaco».

Importancia clínica de los resultados. La diferencia absoluta de eficacia encontrada en la variable principal es del 13,2%; sin embargo, debe tenerse en cuenta que la eficacia del tratamiento inotrópico es moderada o baja (15% para dobutamina y 28,2% para levosimendán).

La mortalidad evaluada a los 31 días y a los 180 días presenta una reducción absoluta del orden del 10% pero es un objetivo secundario; se presenta en forma de curvas de supervivencia y se expresa en forma de Hazard Ratio (HR), con resultados de significación esta-

dística muy próximos al límite (ejemplo $p=0,049$). Para unos mismos pacientes y una misma curva de supervivencia, se dan dos resultados de HR diferentes: uno a 31 días y otro a 180 días. Calculadas sobre valores de RAR, sólo es significativa la disminución de mortalidad a los 31 días, y con un IC 95% muy amplio.

Los tiempos de estancia en el hospital se expresan como «mediana del número de días con vida y fuera del hospital durante los primeros 180 días», y sugieren una menor estancia en el grupo levosimendán, pero los datos disponibles en la publicación de Cleland¹⁹, muestran que realmente no hay diferencias en la duración de la estancia hospitalaria entre ambos grupos.

Los resultados de subgrupos de pacientes en tratamiento con betabloqueantes son de tipo *post hoc*, por lo que pueden estar sometidos a sesgos importantes y no se deben sacar conclusiones (podrían plantear hipótesis de partida para nuevos ensayos).

Comparador. El comparador es dobutamina, que puede considerarse un estándar de tratamiento aceptable ya que es el tratamiento usual en nuestro medio, a pesar de los pocos estudios que avalen su eficacia. El problema está en la dosis y la duración del tratamiento utilizados en el ensayo LIDO. Dobutamina se ensaya a dosis de 5 mcg/Kg/min durante 24h y dosis máxima de 10 mcg/Kg/min, cuando en realidad en la práctica habitual se emplean dosis variables y con frecuencia durante periodos de más de 24 h. Como se observa en la figura 3 de la publicación del estudio¹⁸, al suspenderse la administración de dobutamina los parámetros hemodinámicos empeoran, hecho que también podría influir en los resultados de mortalidad encontrados.

Tipo de pacientes. La edad media (58-60 años) y las características clínicas y de gravedad de los pacientes son representativas del paciente tipo atendido en las unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, no lo son de la mayor parte de aquellos con insuficiencia cardiaca descompensada que ingresan en los hospitales de nuestro ámbito. Estos suelen ser de edad más avanzada y de características clínicas diferentes.

Conclusiones

El estudio LIDO es el principal ensayo clínico publicado que aporta evidencias sobre la eficacia y seguridad de levosimendán. Tiene un buen nivel de validez interna, pero presenta problemas de validez externa, sobre todo debido a la dosis y a la duración del tratamiento de dobutamina, con el que se compara, y al tipo de paciente estudiado.

Tabla 3.
VALORACIÓN GLOBAL DE APLICABILIDAD
DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS: Aplicabilidad estudio LIDO

	Sí/no
¿Es adecuada la variable utilizada?	Sí
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Sí ↓
¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No
¿Nuestros pacientes son como los de la población estudiada?	Sí/no
¿La práctica asistencial ensayada es factible?	Sí

Bibliografía

- Motaño Barrientos A, Rivas Agüayo MD. Algunas consideraciones sobre la aplicabilidad de la MBE y la toma de decisiones en la práctica clínica diaria. *Atención Primaria en la red* (www.fisterra.com).
- Jiménez Villa J. Lectura crítica de un ensayo clínico. *Cuadernos de gestión* 1997;3 (2): 76-89.
- Jiménez Villa J. Lectura crítica de la literatura científica (I) validez de estudio. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 2000;7(4):209-220.
- Jiménez Villa J. Lectura crítica de la literatura científica (II). Evaluación de los resultados. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 2000;7(5):283-296.
- Guyatt G, Rennie D, Haywart RSA. *User's Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. AMA ed 2002. (<http://pubs.ama-assn.org/misc/usersguides.dtl>).
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User's guides to the medical literature. (II) How to use an article about therapy and prevention. A: Are the results of the study valid? *JAMA* 1993;270 (21):2598-2601.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User's guides to the medical literature. (II) How to use an article about therapy and prevention. B: What were the results and will they help me in caring for my patients?. *JAMA* 1994;271(1):59-63.
- García López FJ, Gutiérrez S, Galende I, Avendaño C. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos: justificación, utilidad e inconvenientes. *Med Clin (Barc)* 1999;112 (Supl 1):35-42.
- Gayoso P. Lectura Crítica de un artículo sobre tratamiento. Grupo MBE Galicia. www.fisterra.com
- Abraira V. ¿Qué es el análisis por intención de tratar? *SEMERGEN* 2000;26:393-394.
- Rodríguez JL, et al. Doble ciego. El control de los sesgos en la realización de ensayos clínicos, contradicciones, insuficiencias e implicaciones. *Med Clin (Barc)* 2002 ;118: 192-195.
- Jadad AR, Moore A, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996; 17 :1-12.
- Moher D, Jadad AR, Nichol G, et al. Assessing the Quality of Randomized Controlled Trials: An annotated Bibliography of Scales and Checklists. *Controlled Clinical Trials* 1995 ;16 :62-73.
- Jadad AR. *Randomised Controlled Trials*. BMJ Books 1998. 4º reimpression 2004. BMJ Publishing Group. ISBN 0-7279-1208-9.
- Altman DG; Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 1134: 663-694.
- Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004;141(10): 781-788.
- Fernández P, Pértega S. Significancia estadística y relevancia clínica. *Cad Aten Primaria* 2001; 8: 191-195. (www.fisterra.com).
- Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamina in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
- Cleland JGF, et al. Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: and analysis based on the international LIDO trial. *Eur J Heart Fail* 2003; 5 (1): 101-108.