

EFFICACY AND SAFETY OF INTERMITTENT INTRAVENOUS OUTPATIENT ADMINISTRATION OF LEVOSIMENDAN IN PATIENTS WITH ADVANCED HEART FAILURE: THE LION-HEART MULTICENTRE RANDOMISED TRIAL. Comín-Colet J et al. Eur J Heart Failure 2018 2018 Jul;20(7):1128-1136. doi: 10.1002/ejhf.1145.

María José Sepúlveda, Pablo Jordán, Daniela Hurtado, Patricia Arenas, Rosa Reboll, Miguel Ángel García 27 – OCTUBRE - 2022

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. **¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....SÍ**

*Una pregunta debe definirse en términos de:*

- *La población de estudio.*
- *La intervención realizada.*
- *Los resultados considerados.*

Estudio multicéntrico. Registrado en ClinicalTrials.gov y EudraCT database.

P: pacientes extrahospitalarios, no ingresados en el hospital “estables”, con fallo cardiaco crónico avanzado. Criterios de inclusión:

- > 18 años y FEVI<35% (medidos en los 6 meses previos).
- Diagnóstico clínico de fallo cardiaco crónico avanzado. Criterios de diagnóstico:
  - i. signos y síntomas típicos de fallo cardiaco durante más de 3 meses;
  - ii. clase funcional NYHA ambulatoria III-IV durante las 4 semanas previas;
  - iii. sin signos de congestión o de bajo gasto cardiaco en el momento de la inclusión;
  - iv. y episodios de congestión sistémica y/o pulmonar que precise administración iv de diuréticos, de forma ambulatoria o en el hospital, en los 12 meses previos.

Todo ello de forma persistente y pese al mejor tratamiento médico (diuréticos, antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona y betabloqueantes) y dispositivos (desfibrilador -DAI- y/o resincronización cardiaca -TRC-) o intentos de optimizarlo.

- Criterios de exclusión:
  - i. Inclusión concurrente en otro estudio
  - ii. Obstrucción del tracto de salida VI
  - iii. Enfermedad valvular primaria significativa no corregida
  - iv. Recientes SCA o ictus
  - v. Miocardiopatía hipertrófica o restrictiva

- vi. Administración de amrinona, milrinona, enoximona, dopamina o dobutamina en los 3 días previos
- vii. Administración de levosimendán en los 31 días previos
- viii. Potasemia < 3,5 mEq/l
- ix. FG estimado < 30 ml/min/m<sup>2</sup>
- x. TAS < 90 mmHg o FC >110/min en el momento de screening
- xi. Evaluación planeada o implante en la actualidad de TRC, DAI, revascularización coronaria, trasplante cardiaco o dispositivo de TRC/ DAI/ revascularización coronaria/ trasplante cardiaco/ dispositivo de asistencia VI.
- xii. Según el juicio del investigador: pobre compliance (compromiso de seguimiento) e incapacidad o renuencia (ser reacios) para dar el consentimiento informado.
- xiii. (criterio anotado en CLINICALTRIALS.GOV: Bloqueo AV, arritmias malignas)

I: recibir levosimendán (L) iv o placebo (P). Infusión de 6 horas de 0,2 mcg/kg/min sin bolo inicial, en 6 ocasiones: cada 2 semanas durante 12 semanas. Si hipotensión arterial (TAS < 90 mmHg, o <100 con síntomas) o intolerancia clínica al fármaco, reducir la dosis a 0,1 mcg/kg/min. Podría reducirse a 0,05 o interrumpirla si esos efectos adversos persisten. Administración ambulatoria en una localización que permitió la monitorización no invasiva de signos vitales. Monitorización ECG ambulatoria (Holter o telemetría) durante la 1<sup>a</sup> infusión. 6 INFUSIONES.

O: Primario, efecto sobre la concentración plasmática de NT-proBNP a lo largo del periodo de tratamiento: área bajo la curva de concentración de NT-proBNP a lo largo de esas 12 semanas; de la visita basal 1<sup>a</sup> a la visita 6<sup>a</sup> en la semana 12<sup>a</sup>. Con enzimoimmunoensayo con quimioluminiscencia.

Secundarios: valoraciones de seguridad, calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), variables funcionales, eventos referidos por el paciente y eventos clínicos que incluyen hospitalización, muerte y eventos terminales como trasplante cardiaco e implante de dispositivo de asistencia de ventrículo izquierdo. Se valoró el efecto del tratamiento sobre la FC y el riesgo de desarrollar arritmias de riesgo vital. Visitas quincenales durante los primeros 3 meses, y mensuales durante los siguientes 3 meses, con valoración de clase NYHA, FEVI reciente y ECG de 12 derivaciones. Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) con cuestionarios EQ-5D (genérico) y KCCQ (específico de fallo cardiaco de Kansas). Tras el fin del tratamiento, seguimiento durante 12 semanas adicionales (mensualmente), y una valoración del status vital se hizo 9 meses tras la finalización del tratamiento.

## 2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.....Sí

- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?

Aleatorización con una ratio 2:1, centralizada y supervisada por el Clinical Research Organization. Esquema de aleatorización generado por ordenador con el uso de

bloques aleatorios permutados estratificados por centro. Tras aleatorización (sorteo por azar) y localización al grupo L o P, el CRO comunicó el número exacto de lote del tratamiento a la Farmacia local del hospital,

**3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.....SÍ**

- ¿El seguimiento fue completo?
- ¿Se interrumpió precozmente el estudio?
- ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?

El seguimiento fue completo (Figura 1). Describe todas las pérdidas (retiradas prematuras durante las primeras 13 semanas en 2 pacientes del grupo L y 3 del grupo P; y retiradas antes de la revisión de las 25 semanas de 6 en grupo L y 3 en grupo P). entendemos que son enfermos que no reciben el tratamiento completo, pero que finalmente sí son valorados sus resultados, como el resto de pacientes.

No se interrumpe precozmente el estudio.

Refiere que hace análisis por intención de tratar (los pacientes se analizan en el grupo al que fueron aleatorizados). En la evaluación de los resultados (tabla 2) los denominadores son los totales de los pacientes asignados a una rama de tratamiento o a otra (L=48 y P=21).

Si el paciente tiene un evento terminal o ingresa en el hospital, se imputa el valor previo de NT-proBNP más alto para este paciente.

Preguntas de detalle

**4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?.....SÍ**

Doble ciego.

Los 2 productos en infusión tienen la misma apariencia = asegura el cegamiento de los pacientes y los investigadores.

Se intentó hacer una valoración ciega del resultado = la valoración de eventos adversos y de resultados secundarios de eficacia, incluyendo muerte y hospitalizaciones, se hizo por el CRO (Clinical Research Organization) sin contacto con los investigadores (querría decir médicos tratantes) y los pacientes, y la adjudicación de esos eventos se hizo por el investigador local principal de cada centro reclutador.

**5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.....SÍ**

- *En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.*

Tabla 1. 48 pacientes recibieron L y 21 recibieron P. los grupos fueron balanceados para la mayoría de datos demográficos, excepto grupo L tuvieron una edad mayor (mediana 70, p25-p75 63-75 vs 66, p25-p75 57-68 en grupo P, p 0,025) y función renal algo mejor (tasa FG estimada 55 vs 51, p 0,095). 60-71% DAI, 27-24% TRC. Mujeres 15-24%. Clase funcional III 96-91%. FEVI 27 DE 9 vs 25 DE 6. 60-62% isquémicos. Ingreso por motivo cardíaco en el último año 79-86%, ingreso por fallo cardíaco en el último año 71-67%. Test de marcha de 6 minutos 284 vs 299 metros.

**6. Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.....Sí**

Valoración clínica cada 2 semanas durante los primeros 3 meses, y cada 4 semanas durante los siguientes 3 meses. Valoración del status vital a los 9 meses de finalizadas las infusiones (a los 6 meses de la última visita clínica).

Medidas de monitorización antes de la infusión y 24 horas tras finalizar ésta.

Medidas de valoración basal del paciente incluyen calidad de vida relacionada con la salud con los cuestionarios EQ-5D y KCCQ, resultados de laboratorio y distancia caminada en el test de marcha de 6 minutos.

Los adecuados cegamiento y aleatorización deben hacer que el tratamiento y seguimiento de los enfermos deba ser el mismo en ambos grupos de tratamiento.

B. ¿Cuáles son los resultados?

**7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?**

Comparación de áreas debajo de la curva de proBNP en ambos grupos con el test ANCOVA.

Para análisis de eficacia y seguridad secundarios, la diferente tasa de ocurrencia de eventos en los 2 grupos de tratamiento se valoró con una regresión de Cox midiendo Hazard Ratios y curvas de Kaplan Meier.

**8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?**

Entre Noviembre 2010 y Diciembre 2012 (25 meses), se incluyen 69 pacientes procedentes de 12 centros reclutadores en España.

88% de pacientes recibió las infusiones de fármaco programadas (sólo 12% se interrumpieron de forma prematura). Dosis de L acumulada por paciente 30,3 +/-8,9

mg ( $0,2 \text{ mcg/kg/min} \times 360 \text{ minutos} \times 73,5 \text{ kg} = 5292 \text{ mcg} = 5292 \times 6 \text{ infusiones} = 31752 \text{ mcg} = 31,75 \text{ mg}$  dosis máxima aproximada. 45/48 (94%) recibieron los 6 ciclos de tratamiento en el grupo L versus 16/21 (76%) en el grupo P (UN DATO INDIRECTO A FAVOR DE SU EFICACIA).

Área bajo la curva (AUC) pg día/ml: significativamente menor en el grupo L ( $344 \text{ vs } 535 \times 10^3 \text{ pg.día/ml}$ ).

Eventos adversos algo menos frecuentes en el grupo L (tabla 2)

- Muerte de cualquier causa  $15/48 = 31,2\%$  grupo L versus  $8/21 = 38,1\%$  grupo P. HR 0,8 (0,34 – 1,90). Valores de p no significativas
- Hospitalización por fallo cardiaco 19, en 11 pacientes =  $11/48 = 22,9\%$  grupo L versus 18 en 14 pacientes =  $14/21 = 66,7\%$ , HR 0,25 (0,11 – 0,56). Ambos valores de  $p < 0,001$ .
- Curvas de supervivencia K-M del resultado muerte de cualquier causa o ingreso hospitalario por fallo cardiaco. Log-rank test 0,002. Mediana de supervivencia aprox 40 días grupo P vs indeterminado, > 150 días en grupo L.

No diferencias en la probabilidad de experimentar cambios en la clase NYHA o en la escala EQ-5D. Sí se apreció una significativamente menor reducción de la HRQoL a lo largo del tiempo con L ( $5/24 = 21\%$  grupo L versus  $7/11 = 63\%$  en grupo P).

Tienen poco sentido los eventos combinados: mezclar necesidad de ingreso hospitalario con muerte, cuando el “peso” de los 2 eventos es distinto (“preferimos ingresar en el hospital a fallecer”), su única utilidad es aumentar el tamaño de la fracción y encontrar una p significativa.

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

**9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?.....Sí**

- *¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?*

Son enfermos con implante de dispositivos cardiacos eléctricos (TRC o DAI) en un algo porcentaje. No son pacientes que llevan poco tiempo en estadio avanzado, sino que es una cardiopatía avanzada con riesgo elevado de arritmias.

**10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?.....Sí**

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

No plantea el estudio para demostrar diferencias en la presentación de resultados clínicos primarios (eventos clínicos) importantes (hospitalización o muerte), sino que intenta ir a tiro seguro, y conseguir una p significativa. ¿Qué significado biológico tiene el área bajo la curva de la concentración de proBNP?

**11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?.....Sí**

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

Valorando los resultados secundarios, parece que sí. En trabajos observacionales referidos en el comentario del artículo, se describen muy pocos eventos adversos con la administración de L: algunas arritmias cardíacas, y cuadros de diarrea.

Es un fármaco seguro por el hecho de que en pacientes con fallo renal moderado (aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min) no empeora los datos analíticos de fallo renal. También se ha descrito cierta mejoría del grado de hipertensión pulmonar asociado que pueden tener estos enfermos.

EL ABSTRACT QUE PUEDE INDUCIR A ERROR. Una forma más adecuada de enunciar el resultado sería: "La administración intermitente de L en pacientes ambulatorios con fallo cardíaco avanzado SE ASOCIA CON reducción de la concentración de proBNP, del empeoramiento del fallo cardíaco y de la hospitalización por fallo cardíaco", y no "REDUJO LA CONCENTRACIÓN DE PROBNP, REDUJO EL EMPEORAMIENTO DEL FALLO CARDIACO Y LA HOSPITALIZACION". Un trabajo de tan pequeño tamaño (poca potencia estadística) no demuestra nada. ESTUDIO NO PLANTEADO PARA ESTE OBJETIVO. Hemos encontrado un trabajo que está ahora mismo en marcha con vistas a demostrar resultados verdaderamente de peso (hospitalización y muertes) (LEIA-HF).