

## **Título del comentario en formato de título de investigación.**

***"¿Es landiolol eficaz y seguro para tratar la taquicardia en pacientes con sepsis y shock séptico?"***.

**Revisores:** Dr. Luis Alberto Flores(1)(2).- Dra. Karina Lozano (1)(3)(4)

### **Afiliaciones:**

- (1) Comité de Patología Crítica Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva
- (2) Hospital I.G. Iriarte. Quilmes. Provincia de Buenos Aires.
- (3) Servicio de Emergencia Hospital Británico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- (4) Servicio de Terapia Intensiva Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Dirección de correo electrónico:** [cardiovascular.sati@gmail.com](mailto:cardiovascular.sati@gmail.com)

**Referencia del Artículo Seleccionado:** Paner Selvam S, Gamarra-Valverde NN, Tripoli A, Samaniego MA, Giorgi J. Efficacy and Safety of Landiolol in the Treatment of Tachycardia in Patients With Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2025 Jul 15;17(7):e88004. doi: 10.7759/cureus.88004. PMID: 40821221; PMCID: PMC12352523.

## **I. RESUMEN DEL ARTICULO ORIGINAL**

**Justificación:** La taquicardia y la fibrilación auricular (FA) son complicaciones frecuentes en pacientes con sepsis y shock séptico (SS), y a menudo se asocian con un pronóstico desfavorable, con tasas de mortalidad que pueden superar el 70% en algunos estudios. El manejo de estas arritmias es complejo debido a la ineficacia o contraindicación de los tratamientos convencionales. En el SS, la liberación excesiva de catecolaminas provoca sobreestimulación simpática, taquicardia y estrés cardiovascular, lo que deteriora la función cardíaca y aumenta el consumo de oxígeno del miocardio. La reducción de la frecuencia cardíaca (FC) por debajo de 95 latidos por minuto (lpm) (con un rango óptimo de 80-94 lpm) se ha asociado con una mejor supervivencia. Landiolol, un betabloqueante  $\beta_1$ -selectivo de acción ultracorta, se investiga como una posible terapia para reducir la FC y mejorar los resultados. Sus propiedades únicas, como superior selectividad  $\beta_1$ , menores efectos inotrópicos adversos y una vida media más corta (~4 minutos) en comparación con esmolol, lo hacen un candidato interesante para pacientes críticos. Las guías internacionales actuales tienen evidencia limitada sobre el manejo de la FC en sepsis, a pesar de su clara relación con peores resultados. Este metaanálisis (MA) se presenta como el primero en centrarse exclusivamente en landiolol, buscando proporcionar una visión específica de este fármaco.

**Objetivos:** El objetivo principal del estudio fue analizar la eficacia y seguridad del landiolol en el tratamiento de la taquicardia en pacientes con sepsis y shock séptico, incluyendo aquellos con taquiarritmias (TA). Los criterios de valoración primarios fueron la frecuencia cardíaca (FC) a las 96 horas y la mortalidad a los 28 días. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la incidencia de fibrilación auricular (FA), hipotensión, cambios en la puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y la dosis de norepinefrina.

**Diseño:** Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó tres ensayos controlados aleatorizados (ECA). El estudio se llevó a cabo siguiendo las directrices del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones y la declaración PRISMA. Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos como MEDLINE, Embase y Cochrane hasta noviembre de 2024, excluyendo informes no publicados en inglés. Los criterios de inclusión restringieron el estudio a ECA que compararan landiolol con grupos de terapia estándar controlada (STC) (que incluían la atención habitual de la sepsis ± placebo, pero sin betablockeantes en los brazos de control) y pacientes con una frecuencia cardíaca elevada ( $FC \geq 95$  lpm). La extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo se realizaron de forma independiente por dos autores utilizando la herramienta RoB 2 de Cochrane. Se utilizaron razones de riesgo (RR) para resultados binarios y diferencias de medias (DM) para resultados continuos, evaluando la heterogeneidad con la prueba Q de Cochrane y las estadísticas  $I^2$ . En total, se incluyeron 473 pacientes en los tres ECA.

**Intervención:** La intervención consistió en la administración de landiolol, un betablockeante  $\beta_1$ -selectivo de acción ultracorta, a pacientes con sepsis o shock séptico que presentaban taquicardia persistente ( $FC \geq 95$  lpm). Esta intervención se comparó con un grupo de terapia estándar controlada (STC), que recibió la atención habitual para la sepsis, pudiendo incluir placebo, pero excluyendo explícitamente el uso de otros betablockeantes.

#### **Resultados:**

*Frecuencia Cardíaca (FC)* a las 96 horas (criterio primario): El grupo de landiolol mostró una reducción significativa de la FC (DM: -6,36; IC del 95%: -9,25, -3,47;  $p < 0,0001$ ;  $I^2 = 0\%$ ) en comparación con el grupo STC. La magnitud de esta reducción fue de aproximadamente 6 lpm.

*Mortalidad a 28 días (criterio primario):* No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre el grupo de landiolol y el grupo STC (RR: 1,07; IC del 95%: 0,72, 1,58;  $p = 0,74$ ;  $I^2 = 44\%$ ). Se observó una heterogeneidad moderada ( $I^2 = 44\%$ ).

*Hipotensión (criterio secundario):* La hipotensión aumentó significativamente en el grupo de landiolol en comparación con el grupo STC (RR: 3,62; IC del 95%: 1,37, 9,58;  $p = 0,010$ ;  $I^2 = 5\%$ ). Se estimó un aumento del riesgo absoluto del 8,4% en los pacientes tratados.

*Fibrilación Auricular (FA) (criterio secundario):* No se observó una reducción significativa de la FA con landiolol en comparación con el grupo STC (RR: 0,63; IC del 95%: 0,25, 1,59;  $p = 0,33$ ;  $I^2 = 8\%$ ).

*Puntuación SOFA modificada (criterio secundario):* No se observó una mejora significativa (DM: -0,21; IC del 95%: -1,45, 1,04;  $p = 0,74$ ;  $I^2 = 39\%$ ).

*Dosis de norepinefrina (criterio secundario):* Las dosis de norepinefrina aumentaron estadísticamente de forma significativa en el grupo de landiolol en comparación con el grupo STC (DM: 0,09; IC del 95%: 0,01, 0,18;  $p = 0,03$ ;  $I^2 = 0\%$ ).

**Conclusiones:** El landiolol es eficaz para reducir la frecuencia cardíaca en pacientes con taquiarritmias relacionadas con sepsis, sin afectar significativamente la mortalidad a 28 días. Sin embargo, se recomienda una monitorización cuidadosa de la hipotensión, dado el aumento significativo del riesgo. El uso de landiolol es condicional y depende del estado hemodinámico del paciente. El incremento de la hipotensión y los requerimientos de norepinefrina plantean importantes preocupaciones de seguridad, particularmente resaltadas por los hallazgos del ensayo STRESS-L. Por lo tanto, es prematuro hacer recomendaciones amplias para el uso de landiolol en el shock séptico, y se necesita una evaluación adicional de la seguridad antes de su adopción generalizada. Las conclusiones deben interpretarse con cautela debido a la limitada cantidad de datos de ECA y el pequeño número de ensayos. Se requieren futuros estudios con enfoques

estratificados o guiados por biomarcadores para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse más.

**Categories:** Cardiology, Emergency Medicine, Pharmacology

**Keywords:** beta-blocker, heart rate control, landiolol, sepsis, septic shock, tachyarrhythmia

## **II. COMENTARIO CRÍTICO**

### **a) Calidad Metodológicas:**

**Fortalezas:** Adherencia a estándares (PRISMA, Cochrane, PROSPERO); búsqueda exhaustiva; uso de software (Rayyan) para duplicados; análisis de sensibilidad y heterogeneidad; evaluación de bias con RoB 2. **Limitaciones:** Solo 3 RCTs pequeños ( $n=473$ ), limitando poder estadístico y generalizabilidad; alto bias en STRESS-L (desviaciones, selección de resultados, terminación prematura); exclusión de literatura gris/no-inglesa (posible bias de publicación, no evaluable por <10 estudios); heterogeneidad moderada en mortalidad ( $I^2=44\%$ ) por diferencias en poblaciones/protocolos. **Calidad general:** Moderada-alta, pero limitada por escasez de datos primarios.

### **b) Resultados:**

*El estudio concluyó* que el landiolol reduce de forma significativa la frecuencia cardíaca a las 96 horas en pacientes con sepsis y shock séptico con taquicardia persistente (MD: -6,36 lpm;  $p < 0,0001$ ). Sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad a 28 días (RR: 1,07;  $p = 0,74$ ).

*En cuanto a la seguridad*, el landiolol se asoció con un aumento significativo de la hipotensión (RR: 3,62;  $p = 0,010$ ) y un incremento estadísticamente significativo en las dosis de norepinefrina (MD: 0,09;  $p = 0,03$ ). No hubo un efecto significativo en la incidencia de fibrilación auricular ni en la puntuación SOFA.

### **c) Discusión:**

*La discusión del estudio resalta* una disociación clave entre el control de la FC y los resultados clínicos significativos. Aunque landiolol logra su objetivo farmacológico de reducir la FC, la magnitud de esta reducción (aproximadamente 6 lpm) puede no ser suficiente para impactar la supervivencia, dado que investigaciones previas sugieren reducciones superiores a 10 lpm para ver un beneficio clínico. La ausencia de mejoras en la mortalidad, la función orgánica (SOFA) o la FA sugiere que el simple control de la FC podría no ser suficiente en la compleja fisiopatología del shock séptico, o que se necesitan reducciones más profundas. Pequeños tamaños de muestra, duraciones de seguimiento cortas o la heterogeneidad en la gravedad de la enfermedad también podrían explicar esta disociación.

*La preocupación más importante* es el aumento significativo de la hipotensión y los requerimientos de norepinefrina. Esto es especialmente relevante en una población de pacientes ya vulnerables a la inestabilidad hemodinámica, lo que subraya la necesidad de una monitorización extremadamente cuidadosa. El hecho de que el ensayo STRESS-L se haya detenido prematuramente por una "señal de daño potencial" en el grupo de intervención, con un aumento de la mortalidad, es un dato alarmante que no puede ignorarse, aunque la exclusión estadística de este ensayo altere los resultados agregados de mortalidad.

*El estudio también contextualiza* sus hallazgos con los de otros betabloqueantes, como el esmolol. Aunque landiolol tiene un perfil farmacológico superior (mayor selectividad  $\beta_1$ , vida media más corta, menor inotropismo negativo), la falta de ensayos directos comparativos impide sacar conclusiones definitivas sobre las diferencias específicas entre fármacos. Además, los resultados

inconsistentes de metaanálisis previos sobre betabloqueantes de acción ultracorta en sepsis refuerzan la incertidumbre general en el campo.

*Los autores plantean* la posibilidad de efectos pleiotrópicos de landiolol, como la atenuación de la respuesta inflamatoria o la mejora de la microcirculación. Sin embargo, la ausencia de mejoras consistentes en resultados sustitutos como la puntuación SOFA en este MA los mantiene en el terreno de la especulación, requiriendo más investigación basada en biomarcadores.

#### **d) Importancia clínica del resultado**

La importancia clínica de este metaanálisis reside en varios puntos:

- 1) *Identifica* un tratamiento para un problema prevalente: La taquicardia en sepsis/SS es un factor de mal pronóstico, y landiolol es un agente con el potencial de abordarlo.
- 2) *Aporta conocimiento específico del fármaco:* Al ser el primer metaanálisis exclusivo de landiolol, ofrece una guía más precisa para este betabloqueante particular, distinguiéndolo de revisiones más amplias de betabloqueantes.
- 3) *Confirma la eficacia en el control de la FC:* Demuestra que landiolol cumple su objetivo principal de reducir la FC.
- 4) *Subraya importantes alertas de seguridad:* El aumento significativo de la hipotensión es una advertencia crítica para los médicos. Esto exige una selección muy cuidadosa de los pacientes y una monitorización hemodinámica estrecha y continua durante la terapia con landiolol, especialmente en una población ya frágil con inestabilidad hemodinámica.
- 5) *Desafía la suposición de beneficio solo por reducción de FC:* La ausencia de impacto en la mortalidad o la función orgánica, a pesar de la reducción de la FC, sugiere que el control de la frecuencia cardíaca per se podría no ser suficiente o que la magnitud de la reducción es inadecuada para mejorar los resultados clínicos duros en esta población. Esto podría llevar a una reevaluación de las estrategias de manejo de la FC en las guías de sepsis, que actualmente tienen evidencia limitada en este ámbito.
- 6) *Promueve la medicina personalizada:* Los hallazgos refuerzan la necesidad de individualizar la terapia, buscando subgrupos de pacientes (por ejemplo, aquellos con circulación hiperdinámica o FC basal > 110 lpm) que podrían beneficiarse más de landiolol sin sufrir efectos adversos.
- 7) *Guía la investigación futura:* El estudio proporciona una base sólida para futuras investigaciones, instando a realizar ECA más grandes, dirigidos por biomarcadores, que exploren subgrupos, terapias combinadas y evalúen de manera más concluyente los posibles efectos pleiotrópicos.

#### **e) Nivel de Evidencia:**

Una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA) se clasifica generalmente como el nivel de evidencia más alto (Nivel I) en las jerarquías de evidencia clínica. Sin embargo, los autores del estudio reconocen explícitamente limitaciones significativas que obligan a interpretar las conclusiones con cautela. El pequeño número de ECA incluidos (solo tres), el alto riesgo de sesgo en uno de los ensayos principales (STRESS-L) y la naturaleza abierta de los estudios primarios disminuyen la confianza en la robustez de los resultados, a pesar del diseño metodológico de alto nivel de la revisión en sí. Por lo tanto, aunque la estructura es de alto nivel, la calidad subyacente de la evidencia es moderada a baja debido a estas deficiencias.

**f) Respuesta a la pregunta:**

"¿Es landiolol eficaz y seguro para tratar la taquicardia en pacientes con sepsis y shock séptico?"

**Eficacia:** El landiolol es eficaz para reducir la frecuencia cardíaca en pacientes con sepsis y shock séptico con taquicardia persistente. Sin embargo, esta reducción de la FC no se traduce en una mejora significativa en la mortalidad a 28 días, la función orgánica (puntuación SOFA) o la incidencia de fibrilación auricular. La magnitud de la reducción de la FC (aproximadamente 6 lpm) puede no ser clínicamente suficiente para impactar los resultados duros.

**Seguridad:** El landiolol aumenta significativamente el riesgo de hipotensión y se asocia con un aumento en los requerimientos de norepinefrina. Estas preocupaciones de seguridad, reforzadas por la interrupción temprana de un ensayo clave (STRESS-L) debido a señales de daño potencial, sugieren que su uso es condicional y requiere una monitorización hemodinámica extremadamente cuidadosa y una selección individualizada de los pacientes.

**g) Conclusión,**

Aunque landiolol logra el objetivo de controlar la frecuencia cardíaca en pacientes con sepsis y shock séptico, la evidencia actual no demuestra un beneficio significativo en la mortalidad o la función orgánica y, por el contrario, resalta un importante perfil de seguridad adverso, particularmente un aumento del riesgo de hipotensión.

Por lo tanto, las recomendaciones amplias para su uso son prematuras, y se necesita más investigación para identificar subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse y para evaluar su seguridad de forma exhaustiva.

### **III. BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA.**

1. Rehberg S, Frank S, Černý V, et al.: Landiolol for heart rate control in patients with septic shock and persistent tachycardia. A multicenter randomized clinical trial (**Landi-SEP**). *Intensive Care Med.* 2024; 50:1622-34. 10.1007/s00134-024-07587-1
2. Wei Y, Bo F, Wang J, et al.: The role of esmolol in sepsis: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2024; 24:326. 10.1186/s12871-024-02714-3
3. Na SJ, Oh DK, Park S, et al.: The association between tachycardia and mortality in septic shock patients according to serum lactate level: a nationwide multicenter cohort study. *J Korean Med Sci.* 2023; 38:313. 10.3346/jkms.2023.38.e313 .
4. Whitehouse T, Hossain A, Perkins GD, et al.: Landiolol and organ failure in patients with septic shock: **the stress-L**randomized clinical trial. *JAMA.* 2023; 330:1641-52. 10.1001/jama.2023.20134
5. Zhang J, Chen C, Liu Y, Yang Y, Yang X, Yang J: Benefits of esmolol in adults with sepsis and septic shock: an updatedmeta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101:29820.10.1097/MD.0000000000029820
6. Levy B, Fritz C, Piona C, et al.: Hemodynamic and anti-inflammatory effects of early esmolol use in hyperkinetic septic shock: a pilot study. *Crit Care.* 2021; 25:21. 10.1186/s13054-020-03445-w
7. Huang P, Zheng X, Liu Z, Fang X: The efficacy and safety of esmolol for septic shock: a systematic review andmeta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2021; 12:682232.10.3389/fphar.2021.682232
8. Kakihana Y, Nishida O, Taniguchi T, et al.: Efficacy and safety of landiolol, an ultra-short-acting  $\beta$ 1-selectiveantagonist, for treatment of sepsis-related tachyarrhythmia (**J-Land 3S**): a multicentre, open-label, randomisedcontrolledtrial. *Lancet Respir Med.* 2020; 8:863-72. 10.1016/S2213-2600(20)30037-0
9. Liu H, Ding XF, Zhang SG, et al.: Effect of esmolol in septic shock patients with tachycardia: a randomized clinical trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2019; 99:1317-22. 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.17.009
10. Nasrollahi-Shirazi S, Sucic S, Yang Q, Freissmuth M, Nanoff C: Comparison of the  $\beta$ -adrenergic receptor antagonistslandiolol and esmolol: receptor selectivity, partial agonism, and pharmaco chaperoning actions. *J PharmacolExp Ther.* 2016;359:73-81. 10.1124/jpet.116.232884