

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN CORPORATIVA DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MEDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

CARDIOLOGÍA

**EFICACIA DE 3 INOTRÓPICOS EN LA MEJORÍA HEMODINÁMICA DE
PACIENTES CON SÍNDROME DE BAJO GASTO CARDIACO POST-CIRUGÍA
DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA O POST-SUSTITUCIÓN VALVULAR**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN

CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA MARTHA ESMERALDA CEBALLOS DOMINGUEZ

TUTOR :

DR. VICENTE MARIANO SANDOVAL TREJO

ASESOR:

DR. ANDRES LUPIAN SÁNCHEZ

MEXICO, D.F. AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA

DIRECTOR DEL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. SAMUEL GUIZAR FLORES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA

DR. VICENTE MARIANO SANDOVAL TREJO

TUTOR

DR. ANDRES LUPIAN SÁNCHEZ

ASESOR

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, maestros y amigos

ÍNDICE

I.	Introducción.....	5
	a) Definición del problema.....	5
	b) Marco teórico.....	5
	c) Justificación.....	14
	d) Hipótesis.....	15
II.	Objetivo general.....	15
III.	Material y métodos.....	15
	a) Tipo de estudio.....	15
	b) Diseño del estudio.....	15
	c) Criterios de inclusión.....	16
	d) Criterios de eliminación.....	16
	e) Criterios de exclusión.....	16
	f) Variables.....	17
	g) Análisis estadístico.....	18
	h) Recursos disponibles.....	18
	i) Selección de la muestra.....	19
	j) Consideraciones éticas y de biodisponibilidad.....	19
IV.	Resultados.....	19
V.	Discusión.....	44
VI.	Conclusión.....	50
VII.	Bibliografía.....	51

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar con precisión los efectos hemodinámicas en forma comparativa de los 3 fármacos en estudio: dobutamina, milrinona y levosimendan.
2. Estudiar algunos de los efectos secundarios de cada fármaco en cada paciente
3. Demostrar con qué fármaco hay menor número de días de hospitalización en la UCIC, así como menor número de reingresos.
4. Analizar con qué fármaco hay mayor incidencia de mortalidad.

MATERIAL Y METODOS.

a) TIPO DE ESTUDIO:

Estudio de cohorte y comparativo.

b) DISEÑO DEL ESTUDIO:

Retrolectivo

Se realizó el estudio retrolectivo con pacientes derechohabientes de servicio médico de PEMEX, de marzo del 2005 a febrero del 2007 con los siguientes criterios:

c) CRITERIOS DE INCLUSION

Sexo: Masculino o femenino

Edad: >18 años Y < de 95 años

Con Fracción de eyección mayor del 44% preoperatorio mediante Ecocardiograma o Ventriculografía.

INDICE CARDIACO < DE 2.5

INDICE SISTÓLICO < DE 30

INDICE TRABAJO SISTOLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO < DE 50

d) CRITERIOS DE ELIMINACION

Muerte

Utilización de más de un inotrópico al mismo tiempo

Logística

e) CRITERIOS DE EXCLUSION

Menores de 18 años.

FRACCION DE EYECCION < 44%

f) VARIABLES.

Variable dependiente:

Incrementar el índice cardiaco a más de 3 l/min/m²

Variable independiente:

Edad: Variable universal, años cumplidos a la fecha del procedimiento quirúrgico

Sexo: Variable universal

Tabaquismo: Antecedente de tabaquismo en cualquier momento de la vida con un consumo mínimo de 1/año.

Diabetes mellitus: Diagnóstico de DM tipo 1 ó 2 de acuerdo a los criterios de la OMS; en cualquier momento de la vida.

Hipertensión arterial esencial: Diagnóstico de HA sistémica esencial de acuerdo a los criterios del JNC 7 en cualquier momento de la vida

Dislipidemia: Diagnóstico de dislipidemia de acuerdo a los criterios del NCEP (Third Report of the National Cholesterol Education Program) y ATP III (Adult Treatment Panel); en cualquier momento de la vida

Hiperuricemia: Niveles de ácido úrico mayores de 8 mg/100 ml en hombres y mayor de 6 mg/100 ml en mujeres en cualquier momento de la vida.

Variables de la escala ordinal:

Gasto cardiaco: cantidad de sangre expulsada por el ventrículo izquierdo en un minuto, obtenida mediante la siguiente fórmula:

$$GC = V_{O_2} (\text{consumo de } O_2) / DAV_{O_2} (\text{diferencia arterio-venosa de } O_2) / 10$$

Índice cardiaco: Cantidad de sangre expulsada por el ventrículo izquierdo en un minuto por metro cuadrado de superficie corporal, obtenido mediante la siguiente fórmula: $IC = GC/SC$

Volumen sistólico: Volumen en ml que eyecta el corazón por cada latido obtenido mediante la siguiente fórmula: $GC/FC \times 1000$

Índice sistólico: Es el volumen latido por metro cuadrado de superficie corporal obtenido mediante la siguiente fórmula: $IS = VS/SC$

Índice de resistencias vasculares sistémicas: Son las resistencias vasculares sistémicas por metro cuadrado de superficie corporal obtenido mediante la siguiente fórmula: $IRVS = PAM - PVC \times 80 / IC$

Índice de resistencias vasculares pulmonares: Son las resistencias vasculares pulmonares por metro cuadrado de superficie corporal obtenido mediante la siguiente fórmula: $IRVP = PMAP - Cuña \times 80 / IC$

Índice trabajo latido del ventrículo izquierdo: Es el trabajo que ejerce el ventrículo izquierdo por cada latido para eyectar un determinado volumen sanguíneo por metro cuadrado de superficie corporal obtenido mediante la siguiente fórmula: $ITLVI = PAM - Cuña \times 1.36 \times IS / 100$

Índice trabajo latido del ventrículo derecho: Es el trabajo que ejerce el ventrículo derecho por cada latido para eyectar determinado volumen sanguíneo por metro cuadrado de superficie corporal obtenido mediante la siguiente fórmula: $ITLVD = PAMP - PVC \times 1.36 \times IS / 100$

g) ANALISIS ESTADISTICO:

Las variables continuas se resumieron con media y DS y dependiendo de su distribución se analizaron con T – Student o U de Maní Whitney.

Las variables categóricas se resumieron con modas y rangos y se analizaron con χ^2 .

Las relaciones entre variables categóricas se exploraron con razones de momios.

h) RECURSOS DISPONIBLES:

En la realización de este protocolo de investigación los recursos económicos utilizados fueron los recursos ya disponibles en el servicio de la unidad coronaria de este hospital, lo que excluyó de mayores gastos al servicio.

El equipo humano estuvo integrado por los médicos residentes del servicio de cardiología, médicos adscritos al servicio de cardiología, Ecocardiografía, Hemodinamia, Unidad de Cuidados coronarios, Cirugía Cardiovascular, personal de enfermería y pacientes pos-operados con síndrome de bajo gasto cardiaco. El análisis estadístico se realizó con el apoyo del servicio de Medicina Interna y enseñanza del hospital.

Se contó con la sala de Ecocardiografía. Hemodinamia, Quirófano y Cuidados coronarios para llevar a cabo su realización

Recursos Farmacológicos: Dobutamina, Milrinona y Levosimendan

Equipo para realización de parámetros hemodinámicas

i) SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Pacientes sometidos a Cirugía de revascularización coronaria y sustitución valvular, que cursaron con síndrome de bajo gasto cardiaco y requirieron aplicación de inotrópico en la UCIC del HCSAE.

j) CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD:

Los medicamentos están autorizados por la FDA, son de uso común en las unidades posquirúrgicas de cuidados intensivos y coronarias, y constituyen parte del manejo normal del síndrome de bajo gasto cardiaco, con pocos efectos adversos menores.

Todos los procedimientos están realizados de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación para la salud.

Titulo segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección III, investigación con riesgo mayor al mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.

RESULTADOS:

Estudio realizado de febrero del 2005 a febrero del 2007.

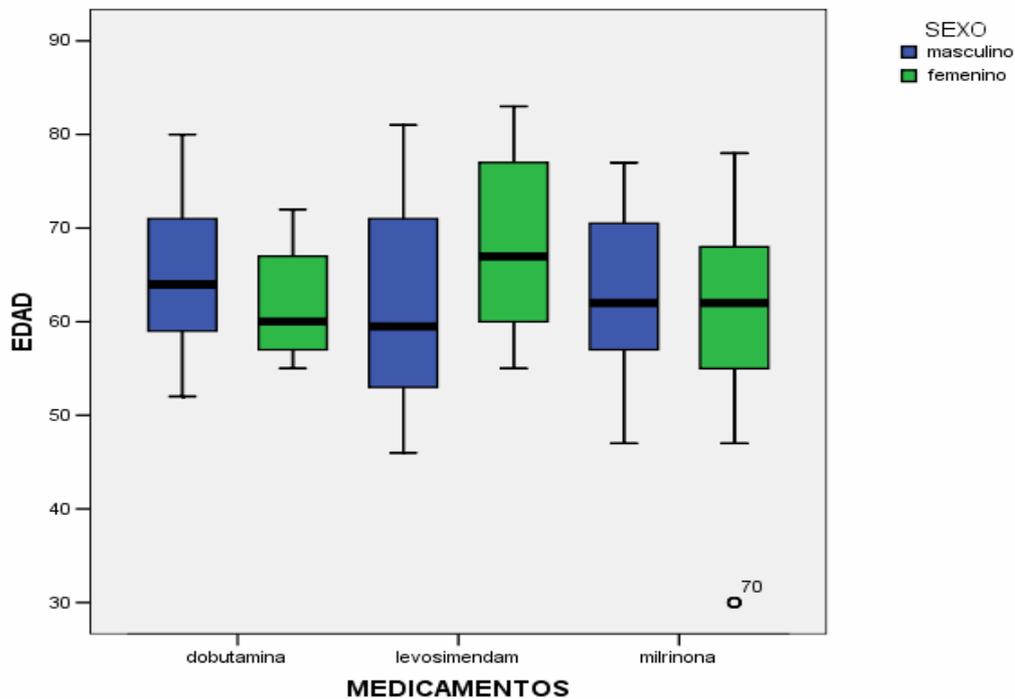
En este periodo se recabaron los datos de 90 pacientes intervenidos quirúrgicamente de revascularización coronaria, sustitución valvular o ambas con síndrome de bajo gasto cardiaco que cumplieron los criterios de inclusión. Se incluyeron 30 pacientes a los que se les aplicó dobutamina, 30 pacientes a los que se les aplicó levosimendan y a 30 con milrinona. A todos se les realizaron parámetros hemodinámicas sin fármaco (en el que se documentó el bajo gasto cardiaco), y las 4 hrs, 24 hrs y 48 hrs posterior al inicio de la aplicación del fármaco. Fueron 23 pacientes de sexo masculino con dobutamina, 20 con levosimendan y 16 con milrinona. La edad promedio fue de 63.43 ± 8.66 . Con diagnóstico de DM2 se incluyeron 16 pacientes en el grupo de dobutamina, 14 con levosimendan y 16 con milrinona ($p = .000$). Con HAS fueron 20 del grupo de dobutamina, 21 con levosimendan y 18 con milrinona ($p = .289$). Con dislipidemia fueron 17 con dobutamina, 22 con levosimendan y 17 con milrinona ($p = .000$). Con hiperuricemia 3 en el grupo de dobutamina, 0 con levosimendan y 1 con milrinona ($p = NS$). La cirugía con BCE se realizó en 15 pacientes del grupo de dobutamina, 15 con levosimendan y 21 con milrinona ($p = NS$). Con el antecedente de tabaquismo 15 del grupo de dobutamina, 18 con levosimendan y 11 con milrinona ($p = NS$). Y con el antecedente de sedentarismo se incluyeron 23 con dobutamina, 27 con levosimendan y 11 con milrinona ($p = .45$), esto realizado mediante T – Student y Chi cuadrada.

Se realizó el análisis estadístico con diferentes variables en los pacientes con y sin éxito, sin tomar en cuenta el fármaco aplicado, el método estadístico fue Chi cuadrada y no hubo p estadísticamente significativas con las siguientes variables: DM2, HAS, dislipidemia, hiperuricemia, cirugía con bomba de circulación extracorpórea, antecedente preoperatorio de infarto antiguo de miocardio, obesidad, tabaquismo o sedentarismo; es decir no influyeron estos factores de

riesgo o comorbilidades en la determinación de éxito o fracaso al tratamiento farmacológico.

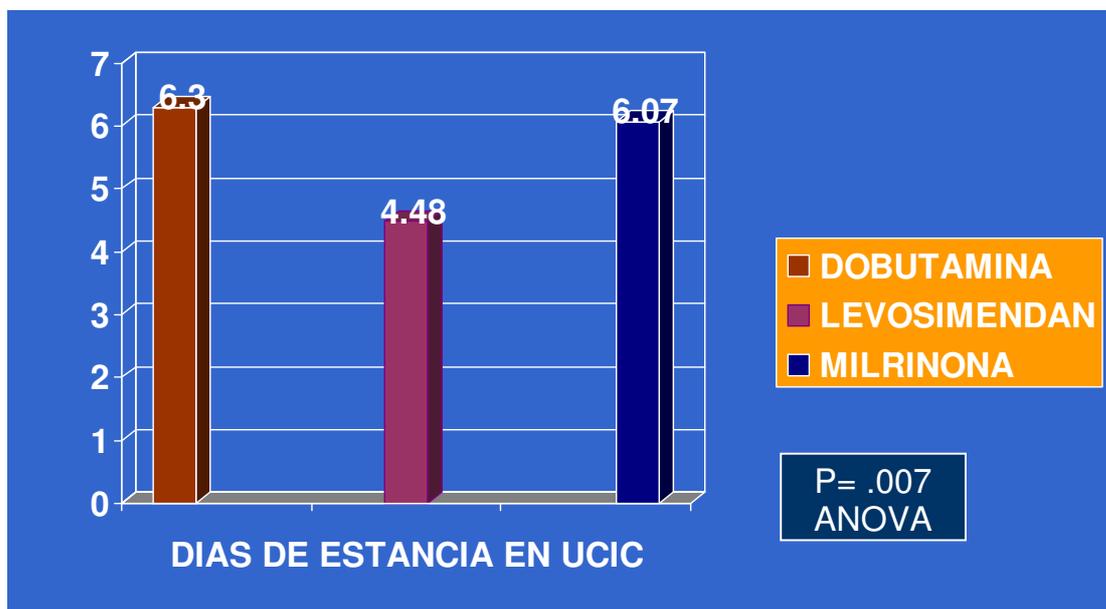
Se realizó el análisis estadístico con T Student para valorar si otras variables (diferentes a las descritas previamente), habían influido en el éxito o no del tratamiento; tales como la edad, en donde se observó que tanto en el grupo con éxito como en el grupo sin éxito la edad promedio de los pacientes fue de 63 años, con $p = .780$. Sobre la frecuencia cardiaca se observó que fue menor en los pacientes con éxito al tratamiento con 83.98, y en los pacientes sin éxito fue de 85.71 con $p = .283$.

En las siguientes gráficas se reportan los resultados obtenidos:



GRAFICA 1: Se observa la diferencia de edad y sexo (masculino en azul, femenino en verde) con cada medicamento de los 90 pacientes estudiados

En la gráfica 1 se observa que en los 3 grupos de medicamento predominó el sexo masculino, en comparación con el femenino, además; el promedio de edad de los 90 pacientes se reportó de 63.43 años. Con dobutamina el rango de edad osciló alrededor de los 60 años en ambos sexos, mientras que con levosimendan se observa que hay mayor diferencia de edades abarcando a pacientes desde los 50 años con predominio en el sexo masculino, mientras que el sexo femenino fue mayor de los 60 años. Con milrinona tanto del sexo femenino como masculino presentaron el mismo rango de edad, de alrededor de los 60 años, presentando ligeramente menor edad los pacientes del sexo femenino.



Gráfica 2: Diferencia en el número de días en promedio de estancia en UCIC con respecto a cada grupo de paciente por medicamento inotrópico utilizado.

En la gráfica 2 se observa los días de hospitalización en UCIC con cada grupo de pacientes de acuerdo al fármaco correspondiente. Es evidente la diferencia que

hay en el grupo de levosimendan con una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los otros dos grupos. Se observó mayor número de días de estancia con dobutamina alcanzando 6.3 días en promedio, seguido por milrinona con 6.07 días y levosimendan con solo 4.48 días en total. Normalmente la estancia en la UCIC de los pacientes que no presentan síndrome de bajo gasto cardiaco es de 2.5 días.

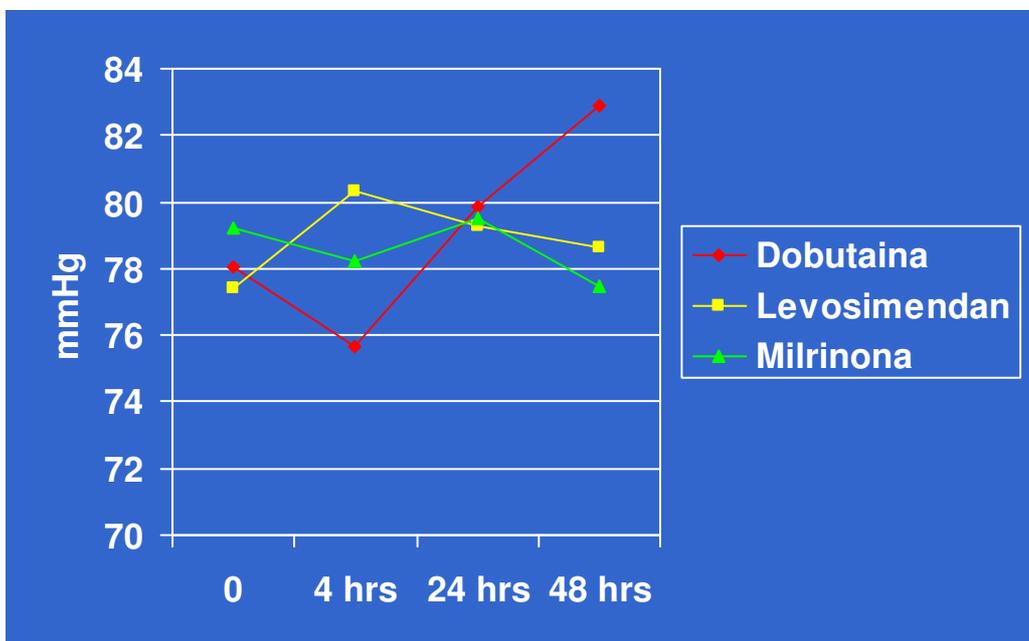


Gráfica 3: Diferencia del número de pacientes que reingresaron a UCIC, por fármaco, en un periodo de 2 meses.

En la gráfica 3 se observa cuántos pacientes pos-operados de revascularización coronaria y de sustitución valvular que cursaron con síndrome de bajo gasto cardiaco y que se egresaron de la UCIC por mejoría, al cabo de 2 meses reingresaron a UCIC por diversas causas. El grupo de pacientes que presentó mayor número de reingresos fue con milrinona, con 5 pacientes, seguido por el grupo de pacientes a quienes se les aplicó dobutamina con 2 reingresos, y en el

grupo de levosimendan no hubo pacientes que reingresaran, lo cual podría sugerir que en este último grupo de pacientes hubo menor número de complicaciones que ameritaran tratamiento o monitoreo en la UCIC.

Se analizaron las diferencias en distintos parámetros hemodinámicos que se apreciaron al inicio y al final de las observaciones con los 3 medicamentos y se calculó la significancia de esta diferencia por medio de prueba de T de Student para muestras independientes y se presentan a continuación en forma gráfica.

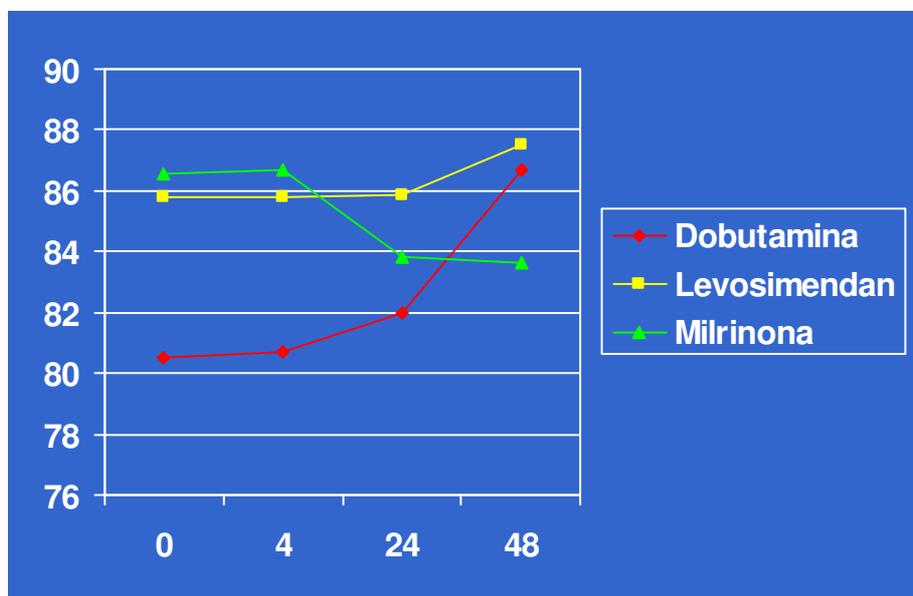


Grafica 3: Evolución de la TAM por medicamento y diferencia de la TAM inicial con respecto a la final

En la gráfica 3 se observa la presión arterial media previo a la aplicación del inotrópico. Lo esperado en el paciente con choque cardiogénico, es una TA baja, con sistólicas incluso por debajo de los 90 mmHg, y con la aplicación del inotrópico lo esperado es un incremento de las cifras tensionales, alcanzando una TAM en promedio entre 70 a 80 mmHg. En esta gráfica se observa que con los 3 fármacos los pacientes tenían cifras tensionales medias alrededor de los 79

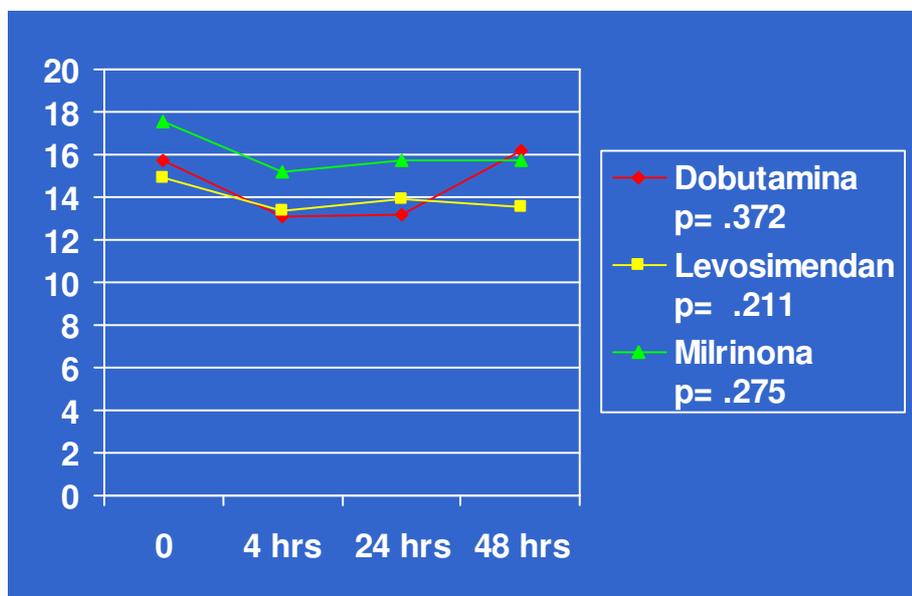
mmHg. Con respecto a dobutamina la TAM inicial fue de 78 mmHg, llama la atención el descenso brusco que presenta a las 4 hrs posterior al inicio de la infusión (lo cual podría explicarse por que es un vasodilatador periférico) y posteriormente se incrementa la TAM en forma progresiva hasta alcanzar mas de 82 mmHg a las 48 hrs de haberse iniciado, esto puede ser causado por su efecto simpaticomimético importante. Con levosimendan se presentó disminución de la TAM, efecto esperado por su mecanismo inodilatador (vasodilatador periférico), sin embargo no disminuyó en forma considerable. Respecto a milrinona inicia la TAM en 79 mmHg, posteriormente disminuye, y a las 24 hrs incrementa para volver a las disminuir a las 48 hrs, esto podría explicarse por el efecto vasodilatador que tiene, demostrado en varios estudios en donde se corrobora con disminución de las resistencias vasculares sistémicas.

Se observa que con levosimendan la TA fue la más baja reportada (por debajo de los 78 mmHg) que a las 4 hrs posterior al inicio del fármaco incrementó para después disminuir progresivamente y quedar a las 48 hrs con una TAM en promedio de 79 mmHg.



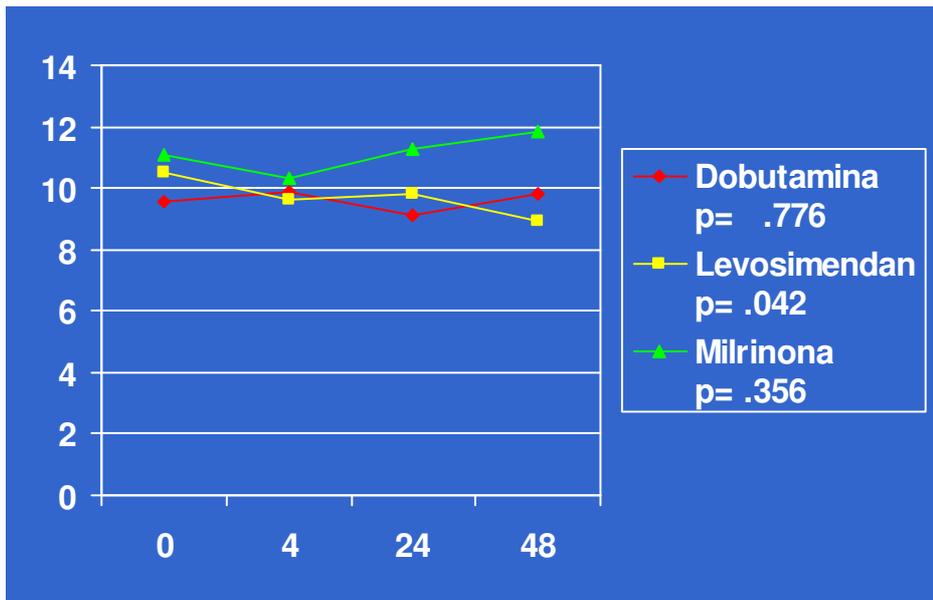
Grafica 4: Diferencia de frecuencia cardiaca en el parámetro inicial con respecto al parámetro final por medicamento

En la gráfica 4 se observa la diferencia de la frecuencia cardiaca con cada fármaco en los diferentes horarios. Dobutamina inició con una frecuencia cardiaca muy por debajo de los otros 2 fármacos, de aproximadamente 81 LPM, en comparación con los otros 2 fármacos que oscilan alrededor de los 86 lpm. Es importante destacar el gran incremento que presentó la frecuencia cardiaca con dobutamina, esto probablemente se debió que produce mayor consumo de O₂, lo que provoca como respuesta compensatoria incremento de la frecuencia cardiaca, aunado a su efecto simpaticomimético, lo cual provoca por si mismo incremento de la frecuencia cardiaca. Con respecto a levosimendan se observa incremento de la frecuencia cardiaca, lo cual indica mejoría del estado de choque cardiogénico, o mecanismo compensador de la disminución de la presión arterial. Con milrinona permanece estable la frecuencia cardiaca las primeras 4 hrs, para después disminuir a partir de las 24 hrs de haberse iniciado el tratamiento. Esto puede estar relacionado con el mayor riesgo de arritmias que se producen con la utilización de este fármaco, por lo que si los pacientes presentaron arritmias, probablemente se les administró medicamentos antiarrítmicos que disminuyeron la frecuencia cardiaca.



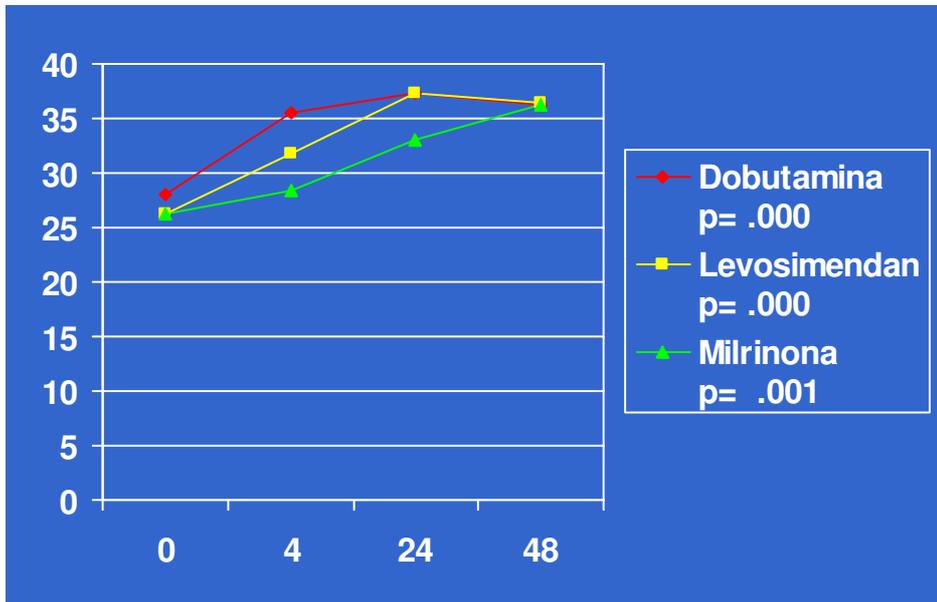
Grafica 5: Evolución de la presión capilar pulmonar por medicamento y diferencia de la presión capilar pulmonar inicial con respecto a la final

En la gráfica 5 se observa la presión capilar pulmonar en cuña de los 3 fármacos. Lo esperado en el síndrome de bajo gasto cardiaco es encontrar una cuña mayor de 18 mmHg, sin embargo el paciente pos-operado presenta un déficit de líquidos importante, ya que en promedio la mayoría de los pacientes que ingresan a la UCIC tienen un balance de líquidos total negativo, ya sea por el volumen que pierden durante la intervención quirúrgica (volumen intravascular), o por que los pacientes intervenidos quirúrgicamente con bomba presentan respuesta inflamatoria sistémica con extravasación al tercer espacio; muchos de los pacientes pos-operados presentan diuresis altas ya sea por utilización de dopamina a dosis dopa, en otros puede ser por descontrol metabólico principalmente en los pacientes con glucemia > de 250 mg/dl, o por movilización de líquidos del espacio intersticial al intravascular con gran carga acuosa al riñón. Por lo tanto la mayoría de los pacientes presentan hipovolemia por lo que la cuña no se incrementa a pesar de la disfunción ventricular izquierda. En la mayoría de los artículos de pacientes con falla de bomba se observa que hay un incremento de la cuña por arriba de 18 mmHg, y que con el uso de inotrópicos esta cifra disminuye a valores normales; sin embargo el paciente pos-operado se comporta de manera diferente por lo previamente expuesto. En esta gráfica se observa que la cuña más alta la presentó el grupo de milrinona, y la más baja levosimendan, presentando en los 2 grupos una disminución estadísticamente no significativa, sin embargo quedando en el valor final dentro de los valores normales. Con dobutamina se observa el valor inicial dentro del límite normal de 15 mmHg, disminuyendo de las 4 a las 24 hrs para posteriormente volver a incrementar a las 48 hrs quedando igual al valor inicial.



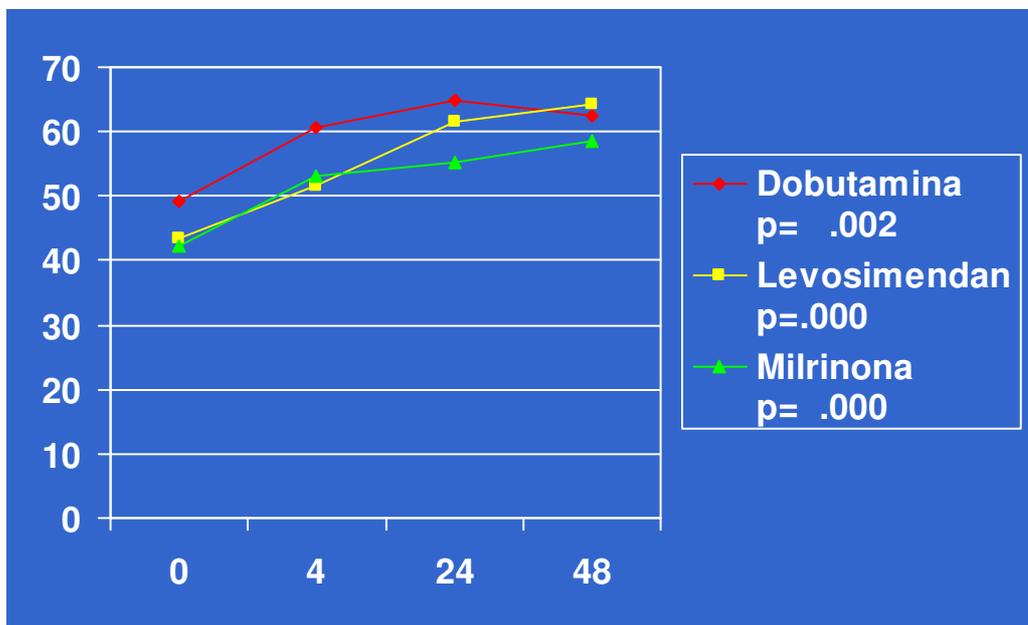
Gráfica 6: Cambio de la PVC inicial y final de cada fármaco, así como las diferencias con horario con cada medicamento

En la gráfica 6 se observa la Presión venosa central inicial, a las 4 hrs, 24 y 48 hrs posterior al inicio del tratamiento inotrópico. Como se explicó en el apartado de la gráfica 5, los pacientes pos-operados muy frecuentemente cursan con hipovolemia, por lo que no hay alteración en el parámetro inicial que es influenciado por el volumen intravascular. En esta gráfica se observa que con dobutamina se inicia con valores normales, permaneciendo casi sin cambios durante la administración del fármaco, con una p de .776, mientras que con levosimendan se observa que inicia con un nivel normal y que disminuye en las primeras 4 hrs posterior a su administración, se incrementa en el parámetro de 24 hrs y vuelve a disminuir a las 48 hrs, con una valor de p de .042. Con respecto a milrinona tanto el parámetro inicial como final se encuentran en valores dentro de a normalidad, sin embargo se incrementó el valor con respecto al inicial en forma estadísticamente no significativa (p=.356).



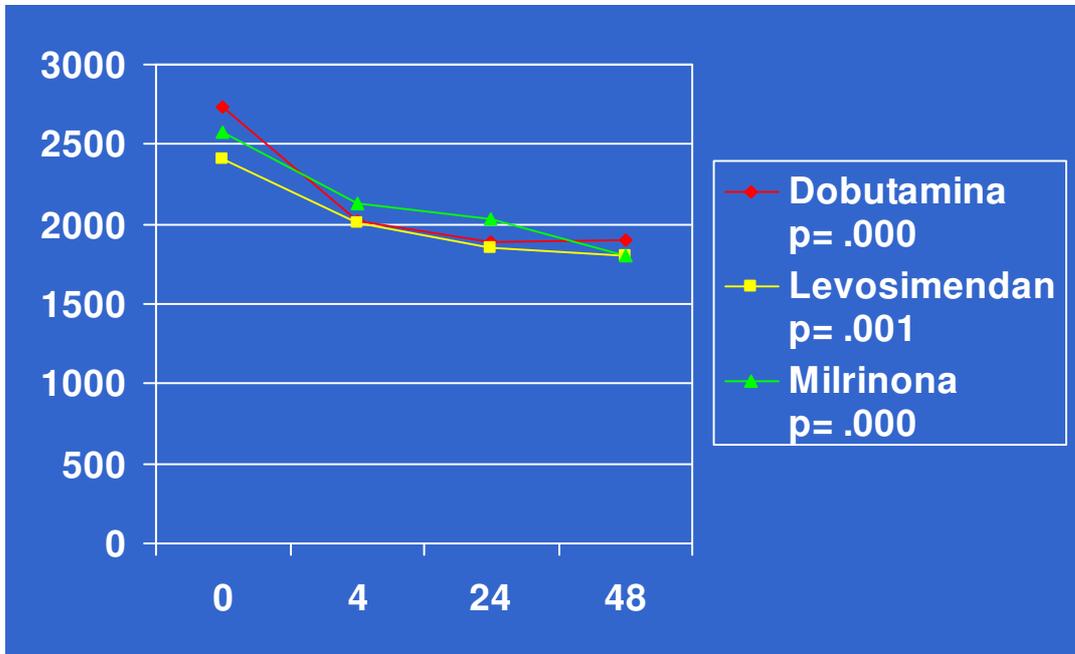
Gráfica 7: Diferencias del índice sistólico antes de iniciar el inotrópico, la modificación que sufre por medicamento en los diferentes horarios, y el resultado final que obtienen por medicamento.

En la gráfica 7 se observa el índice sistólico inicial de los 3 fármacos por debajo del valor normal (< 30 ml/m²), y en los 3 fármacos alcanza niveles normales a las 48 hrs, lo que significa un incremento del volumen latido por superficie corporal con el uso de los 3 inotrópicos alcanzando una p estadísticamente significativa con los 3 fármacos, cabe recalcar que dopamina lo realizó con mayor rapidez y milrinona en forma más paulatina.



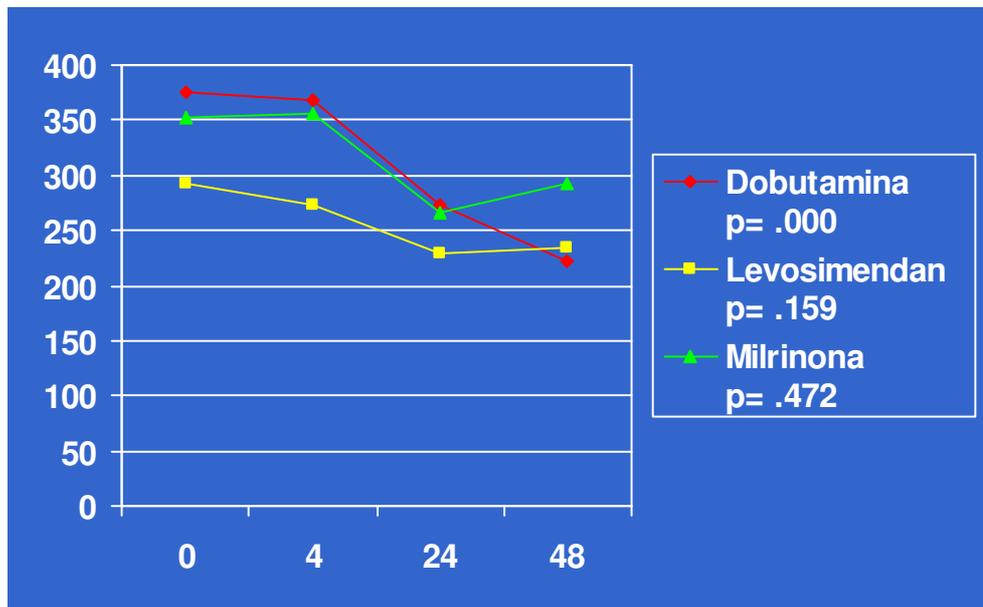
Gráfica 8: Se observa el volumen sistólico en el parámetro inicial y final con cada fármaco, así como su evolución por horario

En la gráfica 8 se observa la evolución del volumen latido con cada fármaco utilizado, todos iniciaron con volúmenes por debajo del valor normal (60-80 ml), de éstos el que se encuentra más bajo el grupo de milrinona y el que se acerca más a la normalidad es dobutamina. Los fármacos con los que se alcanza el valor normal son levosimendan y dobutamina y el que queda de éstos en un valor más alto es levosimendan, lo que infiere un efecto inotrópico más potente y progresivo, ya que como se observa en la curva siempre se encontró en ascenso, mientras que con dobutamina a las 48 hrs. ya se encuentra en descenso, probablemente por su efecto de acción más corto. Lo que indica que con levosimendan se mantiene el efecto inotrópico por tiempo más prolongado.



Gráfica 9: Diferencia de los valores de índice de resistencia vasculares sistémicas al inicio y al final por medicamento

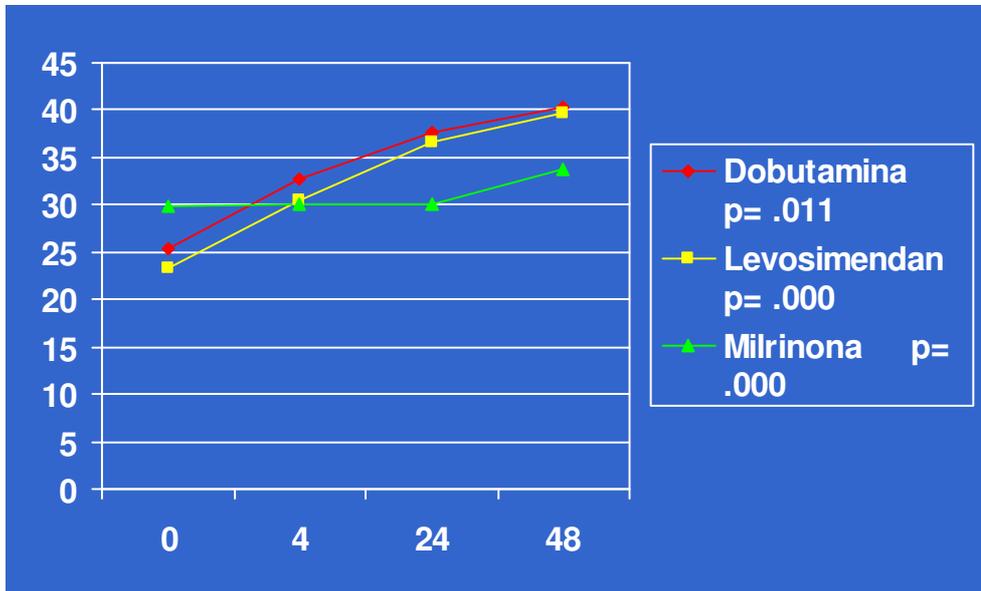
En la gráfica 9 se observa la progresión de cambios de las resistencias vasculares sistémicas en los diferentes horarios con los diferentes medicamentos. Como se observa todos se encuentran en niveles mayores a la normalidad, y con los 3 fármacos se normalizan, el grupo con el nivel más alto fue dobutamina, posteriormente milrinona y por último levosimendan, quedando al final con valor más alto pero dentro de límites normales dobutamina, seguido de levosimendan y el nivel más bajo normal con milrinona. Se ha demostrado que los 3 fármacos producen vasodilatación por lo que esto explica la disminución del índice de resistencias vasculares sistémicas.



Gráfica 9: Valores iniciales de índice de resistencias vasculares pulmonares así como valores finales con cada fármaco.

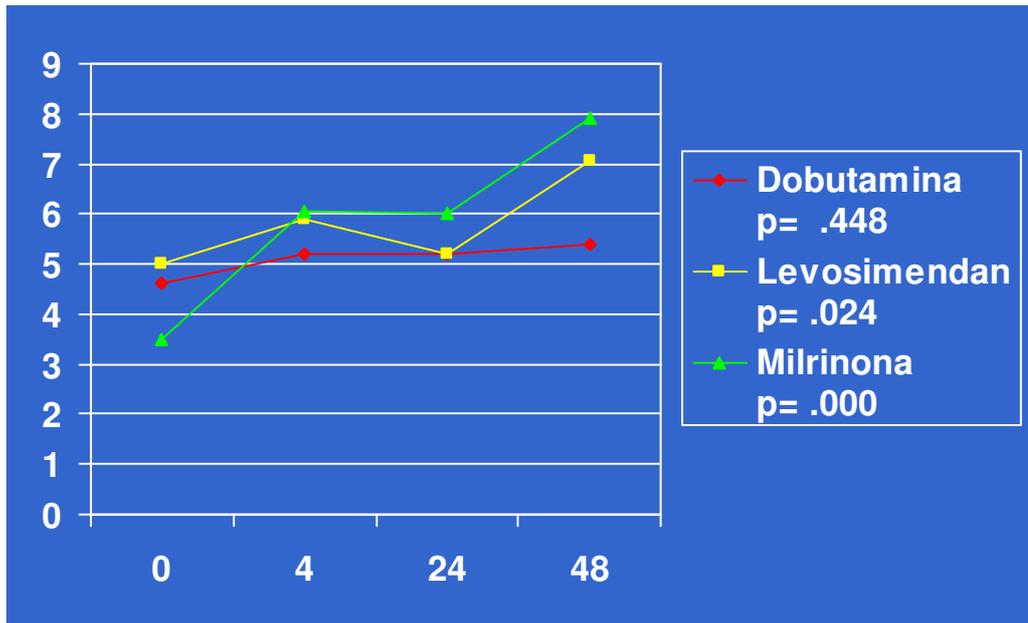
En la gráfica 9 se observa el valor del índice de resistencias vasculares pulmonares inicial, observando que en el grupo con dobutamina y milrinona se encuentran anormalmente alto, mientras que en el grupo de levosimendan se encuentra en valores dentro de los límites normales. Con los 3 fármacos hubo un descenso de los valores, sin embargo el más significativo fue con dobutamina, que se encontraba en un nivel más alto, quedó en un nivel más bajo dentro de la normalidad, con una p estadísticamente significativa de .000, con respecto al grupo de milrinona al inicio tiende a permanecer igual el valor para posteriormente descender a las 24 hrs y a las 48 hrs volvió a elevarse por lo que el valor de p es de .472. Para levosimendan disminuye a las 4 y 24 hrs y se incrementa ligeramente a las 48 hrs quedando dentro de límites normales, con una p estadísticamente no significativa. Lo que se esperaba en los 3 fármacos era la disminución de las resistencias vasculares pulmonares, lo cual se observa con pacientes que las tienen alteradas, sin embargo en el grupo con levosimendan desde el inicio se encontraban en valores normales, lo cual nos ayuda a valorar que en pacientes que tienen síndrome de bajo gasto cardiaco con resistencias

pulmonares normales, no hay riesgo de disminuirlas por debajo de valores normales.



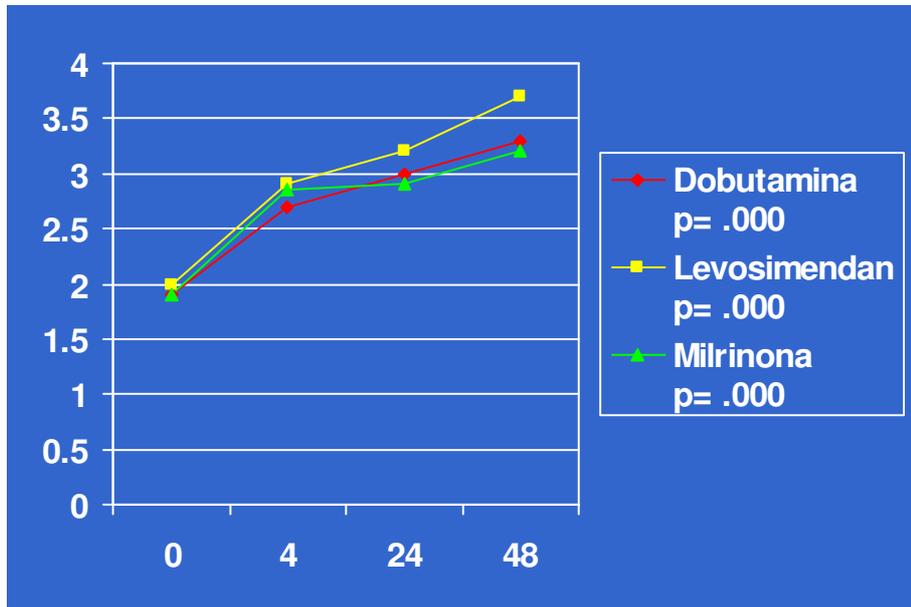
Gráfica 10: Parámetros de índice de trabajo latido del ventrículo izquierdo antes de iniciar el tratamiento y al final del tratamiento inotrópico por medicamento

En la gráfica 10 se observa la comparación del índice trabajo latido del ventrículo izquierdo por medicamento en los diferentes horarios. En los 3 grupos se observa que están por debajo de los niveles normales, estando más bajo el grupo de pacientes con levosimendan, y más alto el valor inicial con milrinona, a las 4 hrs posterior al inicio de la aplicación del fármaco se observa que permanece igual en el grupo de milrinona, y se incrementa en forma significativa en el grupo con dobutamina y levosimendan. A las 24 hrs en el grupo de milrinona continua igual y en el grupo de levosimendan y dobutamina persiste el incremento, y finalmente a las 48 hrs en los 3 grupos de fármacos se observa un incremento de los niveles, lo que demuestra que el efecto inotrópico es más rápido con dobutamina y levosimendan y actúa en forma más lenta con milrinona, y que a pesar de que levosimendan se encontraba con niveles más bajos, a las 48 hrs casi alcanza el nivel de incremento de dobutamina, lo que demuestra su mayor eficacia para incrementar el índice trabajo latido del ventrículo izquierdo.



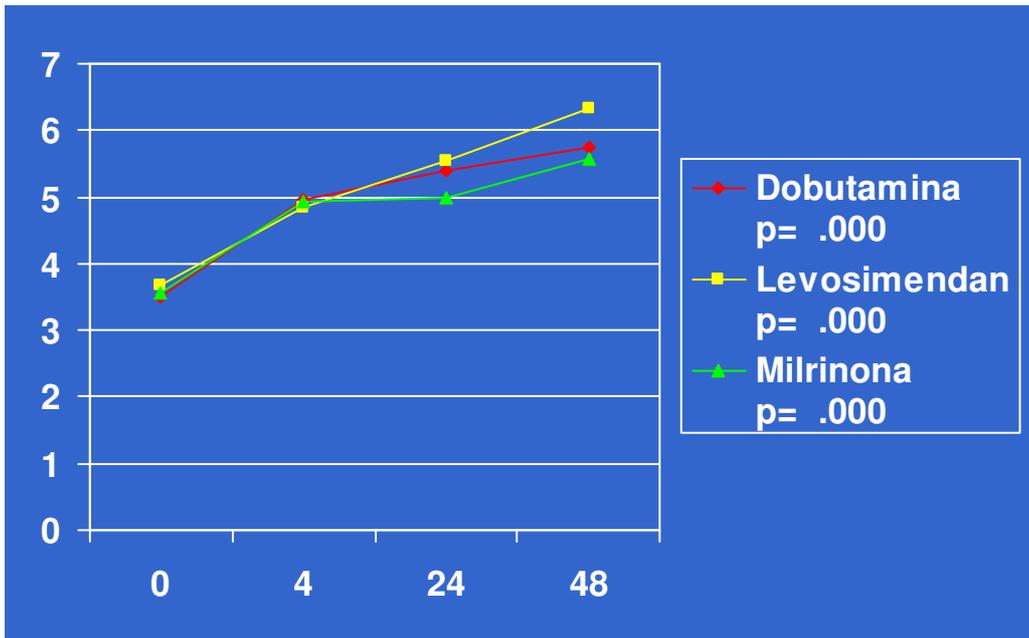
Gráfica 11: Evolución del índice trabajo latido del ventrículo derecho por medicamento y diferencia del índice trabajo latido del ventrículo derecho inicial con respecto a la final

En la gráfica 11 se representa los cambios en el índice trabajo latido del ventrículo derecho, en los 3 grupos se observa que se encuentran por debajo del nivel normal, el más bajo en el grupo de milrinona, seguido por dobutamina y casi alcanzando el nivel normal se encuentra levosimendan. Con dobutamina el incremento fue bajo quedando con valor de $p= .448$, para levosimendan alcanzó el valor normal hasta a las 48 hrs. posterior a su aplicación, alcanzando una $p= .024$ y milrinona alcanzó el nivel normal desde las primeras 4 hrs. posterior a su aplicación, quedando con el valor más alto a las 48 hrs. con un valor de p de $.000$, lo que indica que milrinona es más efectiva y rápida para incrementar el índice trabajo latido del ventrículo derecho.



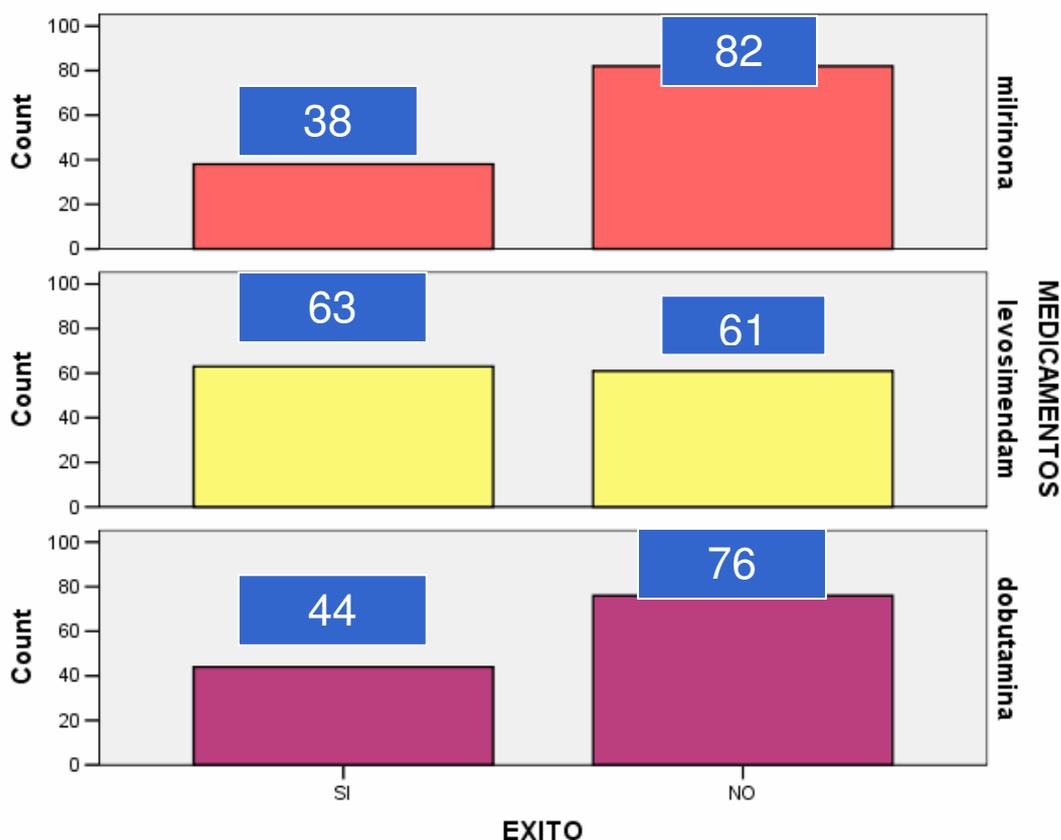
Gráfica 12: Diferencias del Índice cardiaco inicial y final por medicamento así como la diferencia de evolución por horario con cada medicamento inotrópico

En la gráfica 12 se observa el índice cardiaco inicial de los 3 fármacos por debajo del nivel normal (2.5 ml), lo que dio pauta para iniciar el tratamiento farmacológico. De los 3 fármacos el que se encontró con valores más bajos fue milrinona, seguido por dobutamina y finalmente levosimendan. A las 4 hrs. de inicio del tratamiento se observa un incremento en el índice cardiaco en los 3 grupos de fármacos quedando de arriba abajo, levosimendan, milrinona y dobutamina, a las 24 hrs. milrinona permaneció igual, y en el grupo de dobutamina y levosimendan continuó incrementando el índice cardiaco, permaneciendo por arriba levosimendan (más pacientes con levosimendan incrementaron más el índice cardiaco) y a las 48 hrs. permanece levosimendan muy por arriba de los otros 2 fármacos, demostrando el mayor incremento del índice cardiaco en el mayor número de pacientes, seguido por dobutamina y al final milrinona, los 3 con $p = .000$.



Gráfica 13: Gasto cardiaco inicial y final por medicamento, así como la diferente evolución de cada uno de estos en los diferentes horarios.

En la gráfica 13 se observa la diferencia en el gasto cardiaco en los diferentes horarios con los 3 tipos de fármacos. En el parámetro inicial se observan que en los 3 grupos estaba por niveles debajo de lo normal, a las 4 hrs en los 3 grupos hubo un incremento significativo, quedando los 3 grupos casi en el mismo nivel de valor, a las 24 hrs se observa que hay mayor incremento en el gasto cardiaco en el grupo de pacientes con levosimendan, seguido por dobutamina y finalmente milrinona, que permaneció casi igual que a las 4 hrs. Y a las 48 hrs se observa un mayor incremento en el gasto cardiaco con mayor número de pacientes en los que aumentó con levosimendan, seguido por dobutamina quien presenta un menor incremento que levosimendan, e incluso que milrinona, en el que ya se observa un mayor incremento con respecto a las 4 hrs y 24 hrs, lo que indica que levosimendan es más efectivo en incrementar el gasto cardiaco en el mayor número de pacientes.



Gráfica 14: Se observa la relación del total de pacientes en cada grupo de fármaco con éxito y sin éxito por cada medicamento

En la gráfica 14 se observan los resultados del análisis de 360 observaciones, en cada grupo de pacientes, estableciendo como éxito al incremento del índice cardiaco $> \text{ó} = 3 \text{ L/min/m}^2$. Como se observa, en el grupo con dobutamina hay mayor número de pacientes que no alcanzaron el éxito en el tiempo valorado, en el grupo de levosimendán hubo más pacientes que alcanzaron el éxito y en el grupo con milrinona predominaron los pacientes que no alcanzaron el éxito, sin embargo alcanzaron más el éxito en el grupo con milrinona en comparación con el grupo de dobutamina. Esto indica que con levosimendán se obtiene el mayor número de éxito en los pacientes analizados.

Se definió éxito del tratamiento cuando el índice cardiaco alcanzó los 3 l/min/m2. obteniendo los siguientes resultados con base a lo anterior:

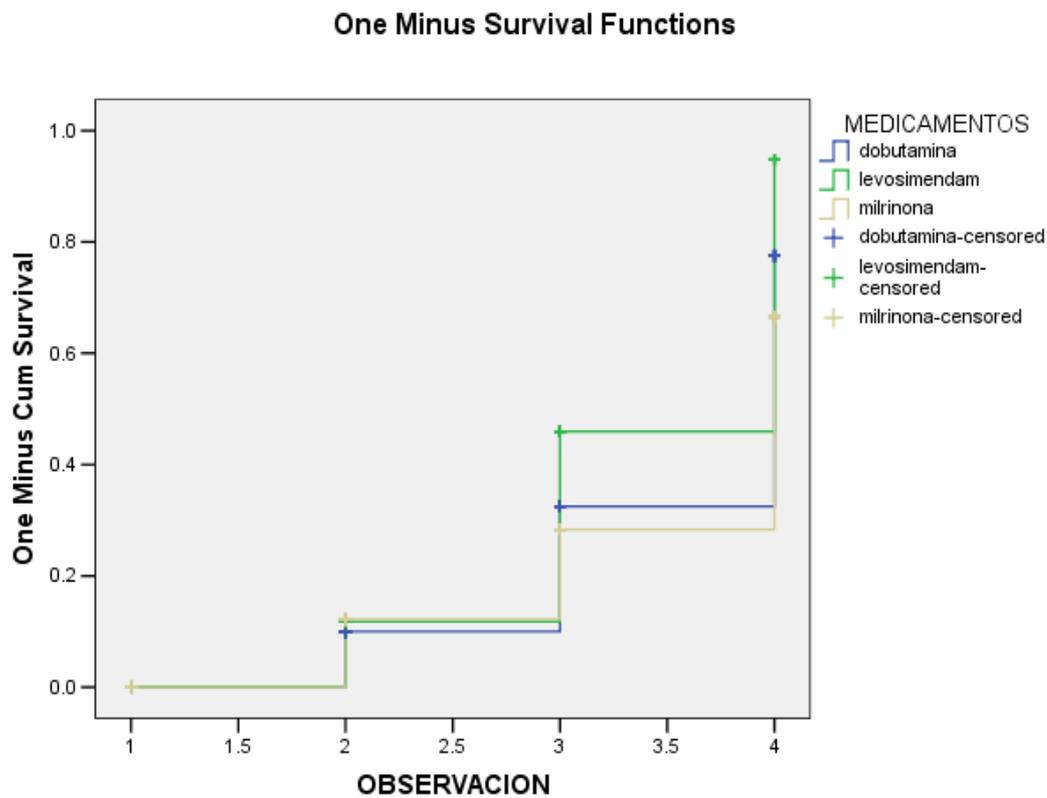
Variable	Exito	DS	No Exito	DS	P= T Student
EDAD	63.39	8.6	63.13	9.5	NS
FEVI	59.66	10.14	58.49	9.7	NS
TAM	78.66	11.58	79.02	13.17	NS
FC	85.57	13.71	84.04	15.66	NS
CUÑA	13.83	6.7	15.22	5.50	.032
PVC	9.55	3.19	10.54	3.58	.008
VL	62.90	17.98	50.71	13.43	.000
IS	37.59	11.11	29.55	7.69	.000
ITLVI	54.96	210.9	27.46	10.76	.035
ITLVD	6.65	6.8	11.85	9.8	.045
IRVS	1709.93	419	2349	733	.000
IRVP	230	143	259	259	.000
GC	5.99	.9	4.1	.75	.000
IC	3.5	.48	2.3	.40	.000

T

Tabla 1: Diferencias de las variables en forma estadística entre los pacientes con y sin éxito independientemente del fármaco utilizado, con el método de T Student

En la tabla 1 se analiza la diferencia en las variables de pacientes que alcanzaron el éxito, contra las variables de los pacientes que no alcanzaron el éxito, esto es independiente del fármaco que se haya utilizado, se compara entre un grupo y otro para saber que factores pudieron haber influido para alcanzar el éxito y no alcanzarlo. Con respecto a la edad, en ambos grupos los pacientes presentan 63 años en promedio con un valor de p no significativo. Por lo que se infiere que no influyó la edad para alcanzar el éxito con determinado fármaco. Con respecto a la FEVI en los pacientes que alcanzaron el éxito tenían una FE de 59.66%, mientras que en el grupo de pacientes que no alcanzaron el éxito la FE fue de 58.49%, por

lo que si se observa mayor fracción de eyección del VI en los pacientes que alcanzaron el éxito, sin embargo la p es no significativa, en ambos grupos la FE es normal. Con respecto a la TAM, los que alcanzaron el éxito la tenían en 78.66 mmHg, y en los que no alcanzaron el éxito la tenían en 79.02, es decir muy similares, con un valor de p no significativo, por lo que no influyó la TAM en el éxito. Sobre la FC en los pacientes con éxito se presentó de 85.57 LPM, mientras que en el grupo con no éxito fue de 84.04, por lo que tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa que influyera en el éxito y no éxito. La presión capilar pulmonar en cuña en los pacientes con éxito fue de 13.83 y en los pacientes sin éxito de 15.22, por lo que sí influyó la cuña para establecer el éxito o no, con un valor de $p = .032$. Sobre la Presión venosa central, en los pacientes con éxito se obtuvo un promedio de 9.55, Vs 10.54 en los pacientes sin éxito por lo que también influyó la PVC para determinar el éxito o no de los pacientes, con una p de .008. El volumen latido en los pacientes con éxito fue de 62.90, y en el grupo de pacientes sin éxito de 50.71, por lo que también influyó el VL para determinar éxito o no de los pacientes, con $p = .000$, sobre el índice sistólico, en el grupo de pacientes con éxito fue de 37.59, mientras que en el grupo de pacientes sin éxito fue de 29.55, lo que indica una gran diferencia e influencia para determinar éxito con $p = .000$. Sobre el ITLVI en los pacientes con éxito fue de 54.96, mientras que en el grupo de pacientes sin éxito fue de 27.46, lo cual también intervino para causar éxito con un valor de $p = .035$. Con respecto al ITLVD en los pacientes con éxito se reportó de 6.65, mientras que en el grupo de pacientes sin éxito fue de 9.8, lo cual también fue importante para determinar el éxito. El IRVS en el grupo sin éxito fue de 1709.93, muy diferente al grupo sin éxito que se reportó de 2349, con $p = .000$, lo cual también influyó para alcanzar el éxito. El IRVP en el grupo con éxito fue de 230, y en el grupo sin éxito de 259, lo cual también fue importante para alcanzar el éxito. El gasto cardiaco en el grupo con éxito fue de 5.99, mientras que en el grupo sin éxito fue de 4.1, con $p = .000$, y lo que determino el éxito o no que fue el índice cardiaco, en el grupo de los que alcanzaron el éxito el promedio de IC fue de 3.5, mientras que en el grupo de pacientes que no alcanzaron el éxito el promedio de IC fue de 2.3.



Gráfica 15: Curva de Kaplan Meyer en donde se grafica 1 menos sobrevida tomando como evento al éxito.

En la gráfica 15 se observa la sobrevida tomando en cuenta como desenlace el éxito que ya se definió como índice cardiaco $> 3 \text{ L/min/m}^2$ en la cual podemos observar como se separan las curvas de cada medicamento conforma el IC se eleva por arriba de 3 l/min/m^2 , podemos apreciar que la curva de levosimendám es consistentemente más exitosa en todas las observaciones con una diferencia significativa medida por la prueba de Log Rank

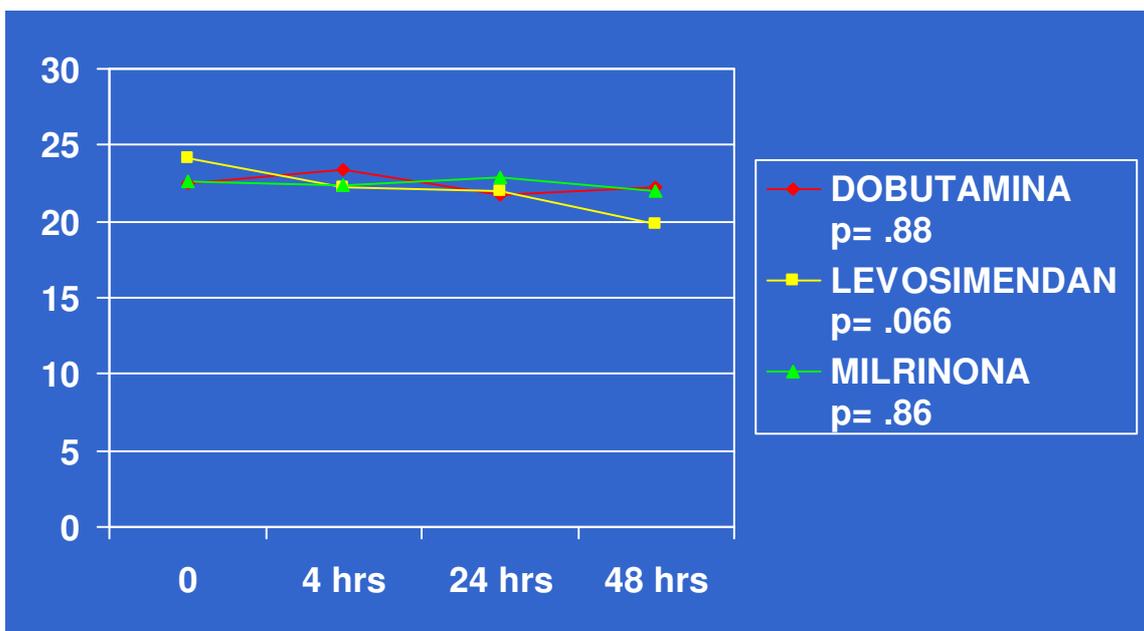
Con respecto a los resultados obtenidos comparando las defunciones Vs las no defunciones independientemente del tratamiento inotrópico utilizado, se obtuvieron los siguientes resultados:

Variable	Defunción	DS	Sin defunción	DS	p= T students
Edad	60.77	11.52	63.57	8.57	.042
FEVI	54.46	11.35	59.70	9.50	.000
TAM	77.38	13.58	79.36	12.27	NS
FC	88.6	15.60	83.64	14.51	.025
CUÑA	15.92	6.8	14.28	5.71	.063
PVC	9.90	9.5	10.12	3.31	NS
VL	53.42	15.34	56.10	16.68	NS
IS	30.50	9.47	33.28	10.03	.065
ITLVI	45.29	18.15	58.17	76.95	NS
ITLVD	8.023	5.20	9.44	5.35	.077
IRVS	2069.3	804.1	2104.8	684.7	NS
IRVP	309.37	324.0	290.51	203	NS
GC	4.9	1.3	5.0	1.21	NS
IC	2.7	2.8	2.8	.73	NS

Tabla 2: Diferencias de las variables entre los pacientes con y sin defunción independientemente del fármaco utilizado, analizado con el método de T Student

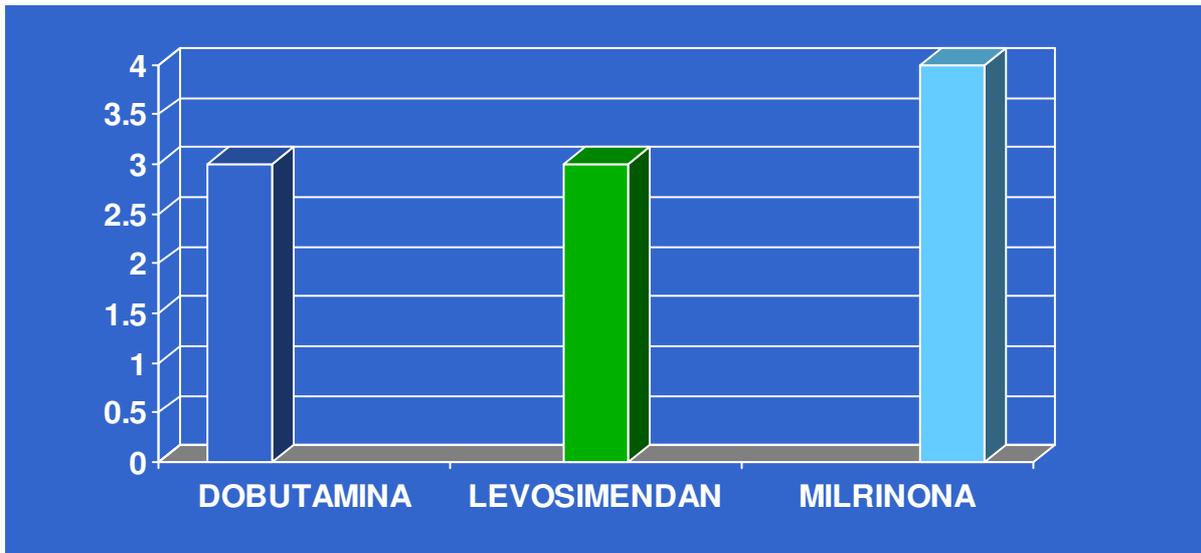
En la tabla 2 se observa la comparación de diferentes variables que se presentaron en los pacientes con y sin defunción; se analizó la TAM, la PVC, Cuña, el VL, el ITSVI, IRVS, IRVP, IS, ITLVD, GC e IC, observando que no hubo diferencias estadísticamente significativas en estas variables, por lo que se infiere que no influyeron para determinar que se presentaran o no las defunciones. La edad fue diferente en ambos grupos, presentando menor edad en el grupo con defunción, reportándose de 60.77 en promedio, Vs 63.57 en los pacientes sin defunción con un valor de $p= .042$. En los pacientes con defunción la FE se reportó más baja, sin embargo dentro de límites normales, en promedio de

54.46%, mientras que en el grupo sin defunción fue de 59.70, con un valor de $p = .000$. La frecuencia cardiaca tuvo diferencia estadísticamente significativa, reportando 88.6 en el grupo con defunción y 83.64 en el grupo sin defunción. De 14 variables, sólo 3 fueron estadísticamente significativos



Gráfica 16: Presión arterial pulmonar inicial, evolución y final. Gráfica comparativa entre los 3 medicamentos.

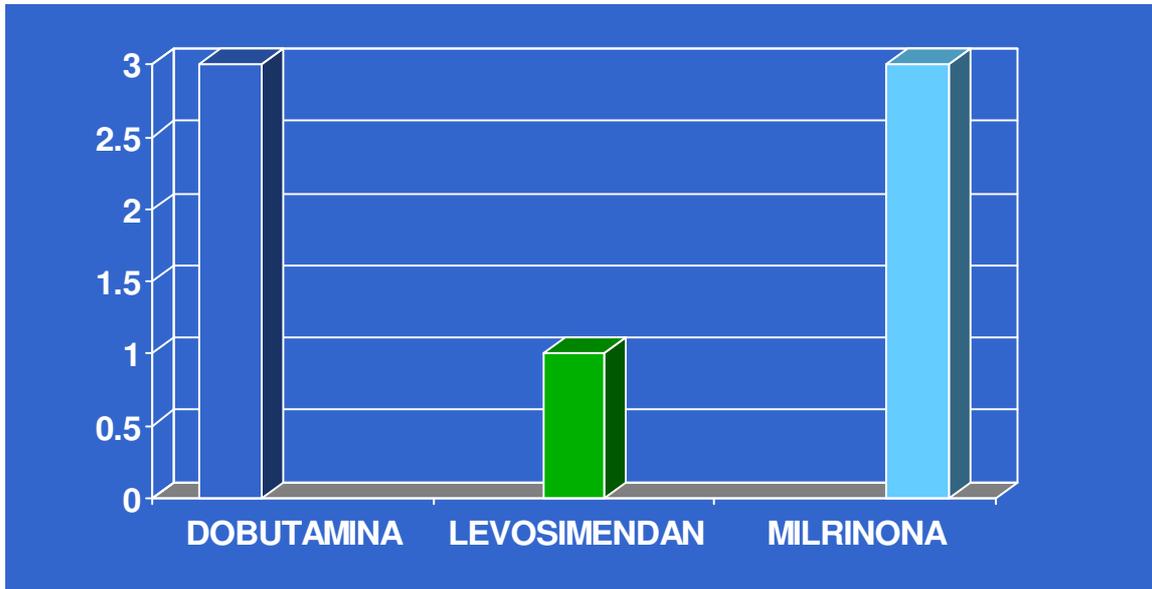
En la gráfica 16 se observa la diferencia entre la presión de arterial pulmonar con los 3 fármacos. La presión arterial pulmonar más alta reportada al inicio fue con levosimendan, y el mayor descenso fue con este mismo medicamento. Quedando todas las p estadísticamente no significativas, sin embargo la que más se acercó a la significancia fue levosimendan. Al contrario de lo reportado en otros estudios en donde el resultado es a favor de milrinona, ya que reportaban mayor disminución de la presión arterial pulmonar, en este estudio se observó el mayor descenso con levosimendan.



Gráfica 17: Número de casos de arritmias por grupo de fármaco.

Se analizó la presencia de arritmias relacionadas con el uso de los inotrópicos como complicación, reportando con dobutamina 1 caso de taquicardia ventricular, 1 de fibrilación ventricular y 1 de taquicardia paroxística supraventricular (3 casos en total). Con levosimendan se presentó 1 caso de fibrilación ventricular y 2 casos de fibrilación auricular (3 casos). Con milrinona se presentaron 2 casos de taquicardia ventricular, 1 de taquicardia paroxística supraventricular y otro con flutter auricular (4 casos).

Si tomamos en cuenta que la incidencia de fibrilación auricular en el posoperado de corazón va de un 13% hasta el 50% de acuerdo a lo reportado en la literatura mundial y que los factores desencadenantes pueden ser los siguientes: mayores de 60 años, la respuesta inflamatoria por la bomba de circulación extracorpórea, solución cardiopléjica, manipulación auricular, los factores isquémicos, y la suspensión de los bloqueadores beta, se consideraría esta arritmia independiente del uso del inotrópico, por lo que no la incluiremos como complicación del uso de estos fármacos. Entonces la gráfica quedaría de la siguiente manera:



Gráfica 18: Número de pacientes con arritmias relacionadas con el uso de fármacos, excluyendo la fibrilación auricular.

Estos resultados coinciden con lo reportado en estudios comparativos mundiales. Por ejemplo, se reporta que milrinona causa el mayor porcentaje de arritmias como latidos ectópicos ventriculares 8.5%, taquicardia ventricular autolimitada 2.8%, taquicardia ventricular mantenida 1% y, fibrilación ventricular 0.2%, además de aumento de la ectopia ventricular, incluyendo la taquicardia ventricular autolimitada. En un 3.8% de los pacientes se presenta arritmias supraventriculares. La incidencia de las arritmias ventriculares y supraventriculares no ha sido relacionada con la dosis o la concentración plasmática de milrinona. También se reporta una incidencia grande de arritmias cardíacas en el grupo dobutamina en comparación con el grupo levosimendan (13% frente a 3,9%; $p=0,023$) en el estudio LIDO.

En este estudio se reporta 1 caso de arritmia con levosimendan, y 3 casos con dobutamina y 3 con milrinona, esto probablemente debido a la menor utilización de O₂ en el músculo cardíaco con la utilización de este fármaco.

DISCUSIÓN:

Como se había mencionado en el marco teórico, no hay ningún estudio reportado en donde se valore el efecto hemodinámico de los 3 inotrópicos en la falla cardiaca, así como tampoco hay estudios que valoren estos 3 fármacos utilizados en pacientes pos-operados de corazón.

Hay un estudio con un tamaño de la muestra pequeño en donde se valoran los parámetros hemodinámicos en pacientes pos-operados, con el uso de levosimendan, llamado "Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on hemodynamics, Coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting" (9) de Lilleberg and cols. Realizado en Helsinki, Finlandia, incluyeron 23 pacientes, 8 recibieron placebo, 8 levosimendan a dosis de 8 mcg/Kg. y 8 levosimendan a dosis de 24 mcg/Kg., todos con fracción de eyección normal. Es importante recalcar que en los 3 grupos, los parámetros iniciales de cuña fueron entre 11 y 12 mmHg, similar a nuestro estudio. El resultado fue que levosimendan incrementa el gasto cardiaco, y el volumen minuto, y disminuye las RVS sin incrementar el consumo miocárdico de O₂ en los primeros 60 minutos de aplicación. Relacionado con nuestro estudio, pero trasladando los resultados a las 48 hrs. del inicio de aplicación, también se observó un incremento del gasto cardiaco, y del volumen minuto, así como disminución de las resistencias vasculares sistémicas por su efecto inodilatador.

Con respecto a la utilización de milrinona, también se observó en nuestro estudio una disminución de la TA, lo que indica que también tienen efecto inodilatador, y esto se corrobora con el estudio "Identification of the direct vasodilator effect of milrinone with an isolated limb preparation in patients with chronic congestive Heart failure" (25) del Dr. Roberta Cody del Cardiology Division, New York Hospital, en donde se identificó propiedades vasodilatadoras directas de milrinona que son independientes de su actividad inotrópica.

En nuestro estudio se observa que la mortalidad es igual con el uso de dobutamina y de levosimendan, a diferencia del estudio CASINO (Calcium

Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure), (19, 17) en el que se valora la mortalidad a 1 mes y 6 meses (el nuestro fue a 2 meses), y se observa que en el primer mes la mortalidad con el uso de dobutamina es del 14%, y los 6 meses del 42%, y con el uso de levosimendan del 6% al mes (es decir menor de la mitad que con el uso de levosimendan), y de 18% a los 6 meses. Esta diferencia probablemente se relacione con el tamaño de la muestra, ya que el número de pacientes en el grupo de dobutamina fue de 100, al igual que con levosimendan. Y sobre todo la mayor diferencia, es que no son pacientes pos-operados de corazón en el estudio CASINO, son paciente con insuficiencia cardíaca por otras causas.

En el estudio PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) (14,20) se analizó un total de 1,080 pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional III y IV de la NYHA, comparado con placebo, se observó que milrinona incrementa la hospitalización, y la mortalidad. Este incremento en la mortalidad fue particularmente evidente en pacientes en clase funcional IV, probablemente por lo ya mencionado que es su capacidad para incrementar los valores de AMPc, y ya sea por incrementar la actividad de la adenilato ciclasa (agonista beta adrenérgico), o por inhibir su degradación (inhibidor de fosfodiesterasa III), esto conlleva a un incremento en la concentración de Ca intracelular, incremento en la contractilidad de las miofibrillas, pero también incrementa la frecuencia cardíaca y las demandas miocárdicas de O₂ y los procesos de necrosis y apoptosis cardíaca, lo que incrementa la incidencia de cardiopatía isquémica, el riesgo de arritmias ventriculares de alto riesgo y finalmente la mortalidad del paciente. En nuestro estudio correlaciona la alta mortalidad observada con milrinona, en comparación con levosimendan y dobutamina.

Hay otros estudios comparativos de mortalidad entre levosimendan y placebo y entre dobutamina y levosimendan como son el REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy Versus Placebo in the Short –Term Treatment of Decompensated Heart Failure) (19) y SURVIVE (Survival of patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support)), (19) observando menor mortalidad con la utilización de levosimendan,

con un resultado diferente a nuestro estudio, en el que se observó que hay igual mortalidad con los 2 fármacos utilizados, sin embargo nuestro tamaño de muestra fue mucho menor que la de los estudios reportados previamente, en donde fue de 1900 pacientes.

Dentro de los estudios más importantes con levosimendan se encuentra el estudio RUSLAN (Randomized Study and Safety and Effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure after an Acute myocardial Infarct) (19) en el que se compararon los efectos de levosimendan vs placebo en pacientes posinfartados. En este estudio se observó que levosimendan disminuía el riesgo de deterioro de la insuficiencia cardíaca y muerte con respecto al grupo tratado con placebo, al cabo de 14 días la mortalidad fue menor en el grupo tratado con levosimendan (11.4 vs 19.6 $p=0.029$). En nuestro estudio como vimos sí se disminuye la mortalidad con la utilización de este inotrópico, y esto se debe probablemente a que en presencia de levosimendan, para cualquier concentración de Ca intracelular, la fuerza contráctil desarrollada aumenta y este efecto inotrópico no se acompaña de cambios en la relajación miocárdica, por lo tanto, no se modifica la concentración de Ca intracelular, el consumo de ATP, las demandas miocárdicas de O₂, o la relajación ventricular, por lo tanto no incrementa el riesgo de mortalidad. (17, 21)

En el estudio LIDO (Levosimendan Infusión versus Dobutamine) (19) se comparó la infusión de levosimendan y dobutamina en pacientes con insuficiencia cardíaca. Si al cabo de 2 hrs. de infusión el índice cardíaco aumentaba menos del 30%, se incrementaba la infusión de levosimendan o de dobutamina. Ambos fármacos mejoraron la sintomatología, redujeron la PCP y aumentaron el índice cardíaco, pero fueron más los pacientes de levosimendan en los que se alcanzó un aumento del volumen minuto en más del 30% y una disminución de la PCP en más del 25% que los pacientes con dobutamina. Además levosimendan redujo más la mortalidad a los 180 días (27% vs 38%) y aumentó significativamente el número de días fuera del hospital tras 6 meses de seguimiento (133 frente a 157 $p=0.027$). a diferencia de nuestro estudio, en el que valoramos la eficacia del

tratamiento, al alcanzar los valores hemodinámicos normales, en el estudio LIDO, valoran la efectividad de acuerdo a porcentajes de mejoría. Esto no lo aplicamos nosotros en nuestro hospital, por que si un paciente presenta un índice cardiaco inicial o de base de 1.6 lt/min./m², (por ejemplo), el 30% es de este valor es de 2.08 lt/min./m², es decir, continua con IC bajo, y en la UCIC de nuestro hospital, lo que continua en el protocolo de tratamiento; es incrementar la dosis del inotrópico utilizado, o agregar otro inotrópico, si es que este ya se encuentra en la dosis mas alta recomendada, por lo tanto somos más exigentes para valorar el éxito del tratamiento, lo cual repercutió en el resultado del estudio, obteniendo promedios de éxito por fármaco más bajos.

Continuando con el estudio LIDO, se podría comparar con nuestro estudio; en el que se observó menor número de reingresos a la UCIC con la utilización de levosimendan en comparación con los otros 2 fármacos evaluados. También se observó que la incidencia total de reacciones adversas y de taquiarritmias era mayor en el grupo tratado con dobutamina, lo cual también se observa en nuestro estudio, con menor índice de arritmias en el grupo de levosimendan. Y finalmente se observó mayor hipotensión arterial en el grupo tratado con levosimendan, lo cual también se observa en nuestro estudio, pero a diferencia del estudio LIDO; en el nuestro la TA incrementó en forma importante con el uso de dobutamina y no disminuyó en forma tan significativa con el uso de levosimendan.

Con respecto al efecto secundario arritmogénico, hay un estudio realizado por Bramah N et. al. De la Universidad de California llamado "Effects of Levosimendan on cardiac Arrhythmia: Electrophysiologic and Ambulatory Electrocardiographic studies in Cardiac Failure" (2). En el que se valoró el efecto electrofisiológico de la infusión intravenosa de levosimendan por 24 hrs. en 147 pacientes con insuficiencia cardiaca, determinando que no hubo evidencia de incremento en el riesgo de desarrollar nuevos eventos de taquicardia supraventricular o ventricular, incluyendo torsade de pointes. Lo que se observó fue que en dosis altas había una prolongación del intervalo QTc a razón de 3-6 msec, lo cual no predispuso a arritmias. También se observó que no hubo

cambios sustanciales en la frecuencia cardiaca (+-1), (similar a nuestro estudio en que hubo un incremento en la frecuencia cardiaca de 1.5 latidos por minuto). Con respecto a este efecto secundario, en nuestro estudio se evaluó la incidencia de arritmias relacionadas con el fármaco, sin embargo, es diferente la etiopatogenia y fisiopatología de las arritmias en el paciente pos-operado, por lo que no se puede comparar este estudio (arriba señalado), con el nuestro, ya que per se, la intervención quirúrgica en corazón es un factor predisponente de arritmias, ya sea por inflamación cerca del las vías de conducción, por manipulación intracardiaca, por liberación de catecolaminas, y factores de la inflamación (respuesta sistémica al trauma), o por isquemia por reperfusión, etc. Por lo tanto con respecto a este apartado concluimos que el resultado en nuestro estudio no es valorable en forma determinante, e incluso para disminuir el sesgo, se eliminaron los casos de fibrilación auricular (que es la arritmia más frecuente en pacientes pos-operados de corazón, se utilice o no inotrópico), que presentaron los pacientes pos-operados, ya que no se sabe si fue causada por el inotrópico o por la cirugía.

Se infiere que con la utilización de levosimendan se cambia el pronóstico del paciente, ya que al mejorar los parámetros hemodinámicos, (disminuye el riesgo de insuficiencia renal, disminuye el riesgo de isquemia mesentérica, cerebral, etc.), disminuye la utilización de O₂ por los miocitos y disminuye el riesgo de arritmias que podrían causar la muerte del paciente. Además permanecen menos días en la UCIC lo que disminuye el riesgo de complicaciones como infecciones, delirium, disminuye la invasividad (Swan Ganz, línea arterial, sonda foley, pevecímetro), se inicia la rehabilitación en forma relativamente temprana y todo esto conlleva a mejorar el pronóstico del paciente; lo cual se refleja en el número de reingresos a UCIC, ya que no hubo ningún caso reportado con la utilización de levosimendan. Esto es relevante no solo para el paciente sino para el hospital ya que disminuye los costos/día/cama.

Respecto a esto hay un estudio realizado por Cleland et. Al. En el Centre for Health Economics Stockolm School of Economics, llamado "Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe

low-output Heart failure: an analysis based on the international LIDO trial" (7). En el que se compara el costo efectividad del tratamiento intravenoso con levosimendan comparado con dobutamina, en pacientes con insuficiencia cardiaca severa (clase funciona III y IV de la NYHA), se realizo en 203 pacientes que recibieron dosis IV por 24 hrs. de estos fármacos. Concluyendo que aunque hubo mayor sobrevida a 3 años en el grupo con levosimendan (disminuyó el riesgo de muerte en el 41% en este grupo), no hubo diferencias en el número de hospitalizaciones o en el número de días de hospitalización por paciente en cada grupo. Y aunque la diferencia absoluta en el costo de la droga fue relativamente alta con levosimendan, el costo por vida/año ahorrado fue mayor con el uso de levosimendan, por lo que es más costo-efectivo.

En nuestro hospital el costo por paciente pos-operado de corazón es aproximadamente de 256,000 pesos en total por una estancia de 10 días (incluyendo piso de cardiología y UCIC). (25.600/día)

Este costo se eleva en los pacientes con síndrome de bajo gasto cardiaco, ya que permanecen más tiempo hospitalizados y utilizan mayor equipo médico (bombas de infusión, catéteres, balón de contrapulsación, etc.) y fármacos. Si bien, al utilizar medicamentos como milrinona con un costo aproximado de 5.500 pesos o de dobutamina con un costo de 150 pesos podría dar la impresión de ser una terapia más barata, sabemos que levosimendan tiene un costo de 6,700 pesos, y se utilizan por lo general 2 frascos por paciente en este estudio observamos que el uso de levosimendan disminuye significativamente la estancia en UCIC en comparación con los otros dos medicamentos (4 vs. 6) por lo que el ahorro para el hospital lo hace la terapia más costo-efectiva.

La mayor relevancia de este estudio fue demostrar cuál medicamento mejora más los parámetros hemodinámicos, (comparando los 3 inotrópicos en el mismo estudio), ya que de esto dependen todos los demás beneficios que obtienen los pacientes pos-operados de corazón con síndrome de bajo gasto cardiaco; beneficios tan relevantes como son el disminuir la mortalidad y el riesgo de complicaciones.

CONCLUSIONES:

1. Este es el primer estudio de ésta índole realizado a nivel mundial (por lo menos no existe registro bibliográfico alguno)
2. Levosimendan mejoró más el mayor número de parámetros hemodinámicos analizados
3. Hubo más éxito con la utilización de levosimendan en comparación con los otros 2 fármacos utilizados
4. Dobutamina y levosimendan se relacionan con menor incidencia de mortalidad
5. Hubo menos días de hospitalización en los pacientes en los que se utilizó levosimendan
6. Hubo menor incidencia de arritmias en pacientes a los que se les aplicó levosimendan
7. Con Levosimendan no hubo reingresos a la Unidad Coronaria, durante su estancia posquirúrgica
8. Proponemos que levosimendan es el tratamiento de elección para pacientes pos-operados de cirugía cardíaca que presentan síndrome de bajo gasto.

BIBLIOGRAFIA:

- 1). Alexandre Mebazaa, MD, PhD,* Damien Barraud, MD, and Stéphane Welschbillig, MD **Randomized Clinical Trials with Levosimendan Am J Cardiol 2005;96[suppl]: 74G–79G.**
- 2). Bramah N. Singh, Jyrki Lilleberg, Esa-Pekka Sandell, Vesa Ylonen, Lasse Lehtonen, and Lauri Toivonen. **Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: electrofisiologic and ambulatory electrocardiographic studies in cardiac failure.** American Journal of Cardiology 1999, 83: 16-20.
- 3). David A. Kass, MD; R. John Solaro, PhD. **“Mechanisms and Use of Calcium-Sensitizing Agents in the Failing Heart”.** American Heart Association DOI: 0.1161/Circulation.AHA.105.542407 2006;113;305-315.
- 4). E. Scott Monrad, M.D. Raymond G. McKay, M.D. Donald S. **Improvement in indexes of diastolic performance in patients with congestive heart failure treated with milrinone.** Circulation 70, NO 6, 1030-1037, 1984.
- 5). Es Monrand, Ds Baim, Hs Smith, A. Lanouse, E. Brauwald and W Grossman. **Effects of milrinone on coronary hemodynamics and myocardial energetics on patient with congestive heart failure.** Circulation 1985; 71; 972-979.
- 6). Gustavo Lopera, Agustín Castellanos y Eduardo de Marchena. **Nuevos farmacos en insuficiencia cardiaca.** Rev. Española de Cardiología 2001; 54, 624-634.
- 7). J.G.F. Cleland, A. Takala, M. Apajasalo, N. Zethraeus, G. Kobelt. **Intravenous levosimendan treatment is cost-effective compared with dobutamine in severe low-output heart failure: an analysis based on the international LIDO trial.** The European Journal of Heart Failure 5 (2003) 101-108

8). J. Gage, H. Rutman, D. Lucido. **Additive effects of dobutamine and amrinone on myocardial contractility and ventricular performance in patients with severe heart failure.** Circulation 1986; 74: 367-373.

9). J. Lilleberg, M.S. Nieminen, J. Akkilat, L Heikkilat, A. Kuitunes, L. Lehtonen, K. Verkkalat, S. Mattilat and M. Salmenpera. **Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting.** European heart Journal (1998) 19, 660-668.

10). John N. Nanas, Panagiotis Papazoglou, Eleftheria P. Tsagalou, Argirios Ntalianis, Elias Tsolakis, John V. Terrovities, John Kanakakis. **Efficacy and safety of intermittent, Long-Term, Concomitant Dobutamine and Levosimendan Infusion in severe heart failure refractory to dobutamine alone.** American Journal of Cardiology 2005; 95: 768-771

11) John R. Teerlink, MD **Overview of Randomized Clinical Trials in Acute Heart Failure Syndromes.** Am J Cardiol 2005;96[suppl]: 59G–67G

12). John T. Parissis, Fotios Panou, dimitrios Farmakis, Stamatis Adamopoulus, Gerasimos Filippatos. **Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure.** American Journal of Cardiology. 2005; 96-423-426.

13). Joseph Gage, m.d., Howard Rutman, David Lucido, and Thierry H. Lejemtel, m.d. **Additive effects of dobutamine and amrinone on myocardial contractility and ventricular performance in patients with severe heart failure.** Circulation 74, No. 2, 367-373, 1986.

14). Juan Tamargo y Jose Lopez Sendon. **Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardiaca.** Revista Española de Cardiología 2004; 57; 447-64.

- 15). Krista Siirilä-Waris, MD,* Raili Suojaranta-Ylinen, MD, PhD,† and Veli-Pekka Harjola, MD, PhD*. **Levosimendan in Cardiac Surgery.** *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 19, No 3 (June), 2005: pp 345-349
- 16) L. Tritapepe¹, V. De Santis^{1*}, D. Vitale¹, M. Santulli², A. Morelli¹, I. Nofroni³, P. E. Puddu⁴, M. Singer^{5†} and P. Pietropaoli¹ **Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting—a pilot study** *British Journal of Anaesthesia* Page 1 of 7 BJA Advance Access published April 4, 2006
- 17). Mara T. Slawsky, Wilson S. Colucci, Stephen S. Gottlieb, Barry H. Greenberg, Ernest Haeusslein, Joshua Hare. **Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure.** *Circulation*: 2000; 102: 2222-2227.
- 18). María G. Crespo Leiro y María J. Paniagua Martín. **tratamiento de la insuficiencia cardiaca refractaria.** *Rev. Española de Cardiología* 2004; 57: 869-83.
- 19). Melanie Maytin, and Wilson S. Colucci. **Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes.** *American journal of cardiology*. 2005: 96: 26G-31G.
- 20). Melike Bayram, MD,^a Leonardo De Luca, MD,^b M. Barry Massie, MD,^c and Mihai Gheorghiade, MD,^{d,*} **Reassessment of Dobutamine, Dopamine, and Milrinone in the Management of Acute Heart Failure Syndromes.** *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:47G–58G.
- 21). Mihai Gheorghiade, MD, John R. Teerlink, MD, and Alexandre Mebazaa, MD, PhD. **Pharmacology of New agents for Acute Heart Failure Syndromes.** *American Journal of Cardiology* 2005, XX (supl): XXX.

22). Mihai Gheorghiade, MD,a,* Wendy Gattis Stough, PharmD,b Kirkwood F. Adams, Jr, MD,c Allan S. Jaffe, MD,d Victor Hasselblad, PhD,b and Christopher M. O'Connor, MD**. The Pilot Randomized Study of Nesiritide Versus Dobutamine in Heart Failure (PRESERVD-HF)** Am J Cardiol 2005;96 [suppl]:18G–25G.

23). Mrugesh B. Patel, Ilya V. Kaplan, Rajiv N. Patni, Daniel Levy, Joel A. Strom, Jamshid Shirani and Thierry H. LeJemtel. **Sustained improvement in flow-mediated vasodilation after short-term administration of dobutamine in patients with severe congestive heart failure.** Circulation 1999; 99; 60-64.

24). Paul S. Hees, PhD. Jerome L. Fleg, MD, Zulfiqar A. Mirza, MD, Sujood Ahmed, MD Cynthia O. Siu. **Effect of normal aging on left ventricular lusitropic, inotropic, and chronotropic responses to dobutamine.** J. Am Coll Cardiol 2006; 47: 1440-7.

25). R.J. Cody, FB Muller, SH Kubo, H Rutman and D. Leonard. **Identification of the direct vasodilator effect of milrinone with an isolated limb preparation in patients with chronic congestive heart failure.** Circulation 1986; 73: 124-129.

26). Samhita S Rhodes*1, Amadou KS Camara1, Kristina M Ropella5, Said H Audi4,5,6, Matthias L Riess1,2, Paul S Pagel1,5,6 and David F Stowe **Ischemia reperfusion dysfunction changes model-estimated kinetics of myofilament interaction due to inotropic drugs in isolated hearts** *BioMedical Engineering OnLine*2006, 5:16 doi:10.1186/1475-925X-5-16

27). Shahzad G. Raja, MRCS, and Benson S. Rayen, DCH **Levosimendan in Cardiac Surgery: Current Best Available Evidence** Departments of Cardiac Surgery and Cardiology, Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, United Kingdom (Ann Thorac Surg 2006;81:1536–46)