



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO**

**Efectos del Levosimendan comparado con la Dobutamina en el tratamiento de
choque séptico en pacientes de la Unidad de Terapia intensiva del Hospital
Regional Lic. Adolfo López Mateos. Estudio clínico experimental.**

**PRESENTA
MELISSA MALO MARTINEZ.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

**ASESOR DE TESIS
DR. ROBERTO BRUGADA MOLINA**

Folio No. 190.2012





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORDINADOR DE CAPADESI

DR. GUILIBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACION

DR. ROBERTO BRUGADA MOLINA
PROFESOR TITULAR

DR. ROBERTO BRUGADA MOLINA
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS:

A todos los médicos adscritos de la Terapia Intensiva del Hospital Lic. Adolfo López Mateos por su apoyo, conocimientos y enorme paciencia para ayudarme a terminar un ciclo más de mi formación.

En especial a la Dra. Maria Eugenia Tejeda y al Dr. Othon Gayosso por haberme dado la oportunidad no solo de pertenecer aunque sea de manera temporal a esta terapia sino de conocerlos y haber ampliado mi visión para estar mejor preparada y tener un mejor abordaje del paciente crítico.

A mis compañeros residentes, a Lucia y a Janicia que a pesar de que somos muy diferentes aceptamos desde el primer año que trabajaríamos juntas durante 3 años, aprendimos hacerlo y gracias a eso hoy terminamos juntas este ciclo.

A mis amigos, que hacen que todo esto de la residencia sea más fácil de sobrellevar.

Y por supuesto a los más importantes, mis padres y hermanos que han soportado mi ritmo de vida y a pesar de eso siempre he contado con su apoyo.

Muchas Gracias.

“El arte de la medicina consiste en entretener al paciente mientras la naturaleza cura la enfermedad.”

Voltaire (1694-1778)

INDICE.

	Pags.
INTRODUCCION	6
RESUMEN	7
ABSTRAC	8
ANTECEDENTES	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
PREGUNTA DE INVESTIGACION	12
JUSTIFICACIÓN	13
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	24
ANEXOS	24
BIBLIOGRAFIA	25

INTRODUCCION

Se estima que la sepsis afecta a 18 millones de personas cada año en todo el mundo y la mortalidad asociada a ella por choque séptico es de casi 30%, lo cual convierte a la sepsis grave en una de las principales causas de muerte, y aun más, los estudios recientes indican que su incidencia continua incrementándose. En México y el resto del mundo los datos recientes del estudio EPIC II muestran que el 60% de los pacientes hospitalizados en terapia intensiva se encuentran infectados y que 35% de ellos morirán. Además de su alta mortalidad, la sepsis es causa de incremento de la estancia hospitalaria y de uso de medios diagnóstico por imagen y días de ventilación mecánica.

Por lo anterior y por el interés que me crea el manejo del choque séptico, resultado de mi práctica diaria, y con base en su elevada prevalencia en nuestro país, he realizado este estudio ya que no solo se trata de encontrar una arma más para este padecimiento sino que en el trayecto del mismo aprender a monitorizar pacientes de este tipo, utilizando medios invasivos o mínimamente invasivos para así ofrecerles una terapéutica más acertada.

Agradezco la oportunidad que me da la institución para llevar a cabo este estudio.

RESUMEN

Antecedentes: En el choque séptico el uso de inotrópico está justificado en aquellos pacientes que presentan datos de hipoperfusión tisular deficiente a pesar de una adecuada reanimación con líquidos. En comparación con otros inotrópicos Levosimendan incrementa la contractilidad miocárdica sin aumentar el consumo de oxígeno, debido a sus características de sensibilizador de los canales de calcio, además de ejercer efectos anti-apoptóticos y antiinflamatorios por lo se ha propuesto como terapia inotrópica en choque séptico. La experiencia con este fármaco en pacientes con choque séptico es limitada.

Objetivo: reportar y comparar los efectos levosimendan y la dobutamina cuando se indica a pacientes con choque séptico que requieren de inotrópico.

Material y método: Se incluyeron 20 pacientes con choque séptico de origen bacteriano cuyo tratamiento incluyó levosimendan a dosis de 0.05 mcg/kg/min hasta 0.2 mcg/kg/min tiempos de infusión de 48hrs, así como dobutamina infusión de 2 hasta 10 mcg/kg/min. En un lapso de 48 horas se midieron: presión arterial media, frecuencia cardíaca, saturación venosa de oxígeno, gasto e índice cardíaco, así como el gasto urinario, antes durante y después de la infusión de cada medicamento. Se realizó prueba T de student para comparar ambos grupos y se tomó como p significativa aquella menor a .005.

Resultados: levosimendan mejoró la saturación venosa, el gasto cardíaco y el índice cardíaco pero no de manera significativa comparado con la dobutamina quien mejoró dichos marcadores sin repercusión en la presión arterial media. En el grupo de la dobutamina se observó un incremento en el gasto cardíaco de 4.52 ± 0.29 hasta 6.08 ± 1.62 ($p = .002$), en el índice cardíaco de 2.6 ± 0.429 L/min/m² a 4.1 ± 1.07 L/min/m² ($p = 0.008$) y en la saturación venosa de oxígeno de $60.02\% \pm 5.64$ hasta $74.77\% \pm 5.33$ ($p = .0005$)

Conclusiones: en este grupo de pacientes con choque séptico levosimendan no mostró ser superior o mejor a la dobutamina.

SUMMARY O ABSTRAC

Background: The use of inotropic justified in those patients with poor data hypoperfusion despite adequate fluid resuscitation. Compared to other inotropic agents, it has been shown to improve myocardial contractility without increasing oxygen requirements, together with anti-apoptotic and anti-inflammatory properties. However, experience with levosimendan in patients with septic shock is limited.

Objective: report the hemodynamic effects of Levosimendan when used in patients with septic shock documented.

Material and Methods: We included 20 patients with septic shock and of bacterial origin whose treatment included Levosimendan at an initial dose of 0.05 mcg/kg to a maximum of 0.2 mcg/kg/min and infusion times 48hrs, as well as dobutamine infusión from 2 to 10mcg/kg/min in a span of 48hours. During a 48 hour observation period the following parameters were measured: mean arterial pressure, central venous pressure, heart rate, central venous oxygen saturation, APACHE II score, before, during and after infusión of each drug. Test was performed T student to compare both groups and was taken as significant when p less tan .005

Results: Levosimendan improved venous saturation, cardiac output and cardiac index but not significantly compared with dobutamine who improved these markers without affecting mean arterial pressure.

In the dobutamine group showed an increase in cardiac output of 4.52 ± 0.29 to 6.08 ± 1.62 ($p=.002$) and cardiac index from 2.6 ± 0.429 L/min/m² to 4.1 ± 1.07 L/min/m² ($p=.008$)and venous oxigen saturation of $60.02\% \pm 5.6$ to $74.77\% \pm 3.33$ ($p=.0005$).

Conclusions: In this group of patients with septic shock showed levosimendan not be superior or better to dobutamine.

ANTECEDENTES

La inestabilidad hemodinámica como un estado clínico es una falla en la perfusión representada por características clínicas de choque circulatorio que incluyen hipotensión, frecuencia cardíaca anormal, extremidades frías, cianosis periférica y piel marmórea junto con mediciones en el lecho del paciente de saturación venosa central, gasto e índice cardíaco así como las presiones de llenado de cavidades derechas y de la reducción de gasto urinario.¹

El uso de inotrópico está justificado en aquellos pacientes que presenten datos de hipoperfusión tisular deficiente a pesar de una adecuada reanimación con líquidos. En la campaña Sobreviviendo a la Sepsis una de las metas que se persiguen en el tratamiento del choque séptico es mantener una saturación venosa por arriba de 70% para optimizar la entrega de oxígeno a los tejidos. En pacientes con bajo gasto cardíaco a pesar de una reanimación adecuada de líquidos está demostrado que la utilización de terapia inotrópica es útil para alcanzar esa meta, la dobutamina es el medicamento de 1ª elección indicado (nivel de evidencia 1C)², sin embargo este medicamento promueve la entrada de calcio al miocito al incrementar las concentraciones de adenosin monofosfato cíclico (AMPc) intracelular a través de un aumento en su producción o al inhibir su degradación. Esta elevación de las concentraciones de calcio intracelular produce un balance energético positivo con incremento en el consumo de oxígeno miocárdico. Se ha reportado que las concentraciones elevadas de AMPc y calcio intracelular son cardiopélicas y que las concentraciones elevadas de calcio son arritmogénicas al producir alteraciones en la electrofisiología de los miocitos. Como efecto secundario, estas condiciones elevan las demandas celulares de energía y el consumo miocárdico de oxígeno. Por otro lado la desensibilización del calcio juega un papel importante en la fisiopatología de la depresión miocárdica por sepsis. La dobutamina se ha considerado, generalmente, el inotrópico de elección en la depresión miocárdica secundaria a sepsis; sin embargo, en este contexto se ha documentado una mala respuesta del miocardio a la estimulación beta adrenérgica lo cual implica el requerimiento de dosis incrementadas de dobutamina para alcanzar las metas terapéuticas. Por esta razón, la atención se ha desviado ahora hacia los agentes sensibilizadores de calcio, los cuales mejoran el desempeño del miocardio sin elevar las concentraciones de calcio intracelular o AMPc.

Levosimendan es un agente farmacológico de última generación con un mecanismo de acción dual; por un lado, durante la sístole incrementa la contractilidad miocárdica a través de la sensibilización al calcio de los miofilamentos cardíacos por una unión calcio dependiente a la troponina C, sin requerir incrementos en la concentración basal del ión, lo cual mejora la contracción a un bajo costo energético; por otro lado, durante la diástole este efecto de sensibilización disminuye debido al descenso en la concentración de calcio, que no causa deterioro de la relajación diastólica sino que, por el contrario, la mejora ya que levosimendan, a diferencia de otros agentes inotrópicos, no produce sobrecarga diastólica de calcio, tiene la ventaja de no causar disfunción del miocito cardíaco, arritmias o incremento en el consumo de energía. La amplificación de la respuesta del miofilamento al calcio resulta en aumento en la formación de puentes cruzados y en mejor contractilidad. Debido a que la formación de puentes cruzados depende de la presencia de calcio, no hay un deterioro en la relajación miocárdica durante la diástole. Levosimendan abre los canales de potasio dependientes de ATP en los miocitos y en las células de músculo liso vascular, lo cual se expresa como vasodilatación en todo el cuerpo incluyendo

vasculaturas pulmonares y coronarias. Este efecto reduce la precarga, la postcarga e incrementa el flujo coronario y hacia otros órganos.³ Por otro lado, se ha asociado a la sepsis con excesiva producción de óxido nítrico a través de la sintetasa de óxido nítrico inducible (iNOS) y se ha descrito que las concentraciones circulatorias elevadas de citocinas pro-inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 beta (IL 1 β) entre otros, incrementan la apoptosis de los miocitos cardiacos y de las células endoteliales al aumentar el estrés oxidativo, llevando a la supresión de la contractilidad cardiaca. A su vez, las concentraciones elevadas de TNF α e IL-6 se han asociado con aumento en la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. En este contexto, evidencia clínica sugiere que levosimendan demuestra efectos anti-apoptóticos y antiinflamatorios al disminuir las citocinas pro-inflamatorias circulantes y los mediadores solubles de apoptosis.⁴

Respecto al efecto neuro-hormonal, en la insuficiencia cardiaca aguda se presentan cambios que incluyen incremento en las concentraciones de fuertes vasoconstrictores como epinefrina y norepinefrina, como respuesta al descenso en el gasto cardiaco. De hecho, esas concentraciones elevadas de catecolaminas son marcadores pronósticos que demuestran un descenso en las tasas de supervivencia. Se ha demostrado que levosimendan a dosis terapéuticas no incrementa las concentraciones de epinefrina y norepinefrina.⁵

En cuanto a la farmacocinética y metabolismo de levosimendan, se metaboliza por completo antes de la excreción, se describe que tiene una vida media de eliminación de 1 hora, sin embargo aproximadamente 5% de la dosis es convertida a OR1855 en el intestino y luego a un metabolito altamente activo OR 1896, las vidas medias de sus dos metabolitos circulantes, OR-1855 y su forma acetilada OR-1896, oscilan entre 70 y 80 horas. Estos metabolitos alcanzan concentraciones séricas máximas dos días después del término de una infusión de 24 horas. Ya que el metabolito OR-1896 es hemodinámicamente activo y tiene propiedades similares a las del levosimendan, los efectos hemodinámicos deberían persistir, teóricamente por al menos 7 a 10 días luego del término de la infusión endovenosa.⁶ Considerando que la depresión miocárdica por sepsis está determinada en gran parte por una disminución en la respuesta del miofilamento al calcio, la sensibilización al mismo se convierte, entonces, en una atractiva opción terapéutica.¹² Sus principales efectos secundarios, son consecuencia de sus efectos sistémicos sobre la vasodilatación, siendo estas dosis dependientes. Los más frecuentes son náuseas, hipotensión, taquicardia, o extrasistolia. En el ensayo LIDO la incidencia de efectos adversos graves fue menor que con la administración de dobutamina. En el ensayo RUSLAN la mayor incidencia de efectos adversos sólo se presentó con las dosis más altas de levosimendan. La incidencia global de reacciones adversas es de 6.8% con la administración de levosimendan contra 18.4% de los pacientes que recibieron placebo o bien dobutamina.

Aún es escasa la información clínica referente a la indicación de levosimendan en el ámbito de la depresión miocárdica en el paciente séptico. No existen además estudios multicéntricos randomizados que indiquen que fármaco es mejor en este tipo de pacientes por lo que llevar a cabo este estudio puede contribuir al conocimiento y mejor terapéutica de esta entidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a las características clínicas y farmacológicas del Levosimendan se deberán tener mejores resultados que con la dobutamina en los pacientes con choque séptico que requieran de inotrópico.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

Se obtiene mejor efecto al usar levosimendan comparado con la dobutamina en el tratamiento de choque séptico en pacientes de la unidad de terapia intensiva adultos del hospital regional Lic. Adolfo López Mateos.

JUSTIFICACION

La sepsis grave y el choque séptico son las principales causas de muerte en las unidades de cuidados intensivos. En los últimos años su incidencia y mortalidad se han incrementado, en presencia de choque hasta un 70%.

En nuestra unidad constituye la 3ª causa de mortalidad. Representa el 30% de los ingresos admitidos al servicio de terapia intensiva del Hospital Lic. Adolfo López Mateos lo que eleva el riesgo de complicaciones el más importante, la Falla Orgánica Múltiple que eleva la tasa de mortalidad. Provoca además un aumento en el número de días de estancia en la unidad y su atención representa una gran carga económica, eleva gastos hospitalarios, y social (reduce su tiempo de vida económicamente activa).

Afortunadamente esta enfermedad puede ser controlada a través de diversas medidas terapéuticas, entre ellas el establecimiento de metas que deben ser alcanzadas de manera temprana con el objeto de disminuir la mortalidad y aumentar la sobrevida. La reanimación con líquidos es la piedra angular en el manejo del choque séptico sin embargo el tejido hipoperfundido con frecuencia permanece a pesar de una reanimación adecuada por lo que es necesario el uso de agentes inotrópicos para mejorar el gasto cardíaco, Levosimendan, a diferencia de la dobutamina no produce sobrecarga diastólica de calcio, tiene la ventaja de no causar disfunción del miocito cardíaco, arritmias o incremento en el consumo de energía del miocardio.

Este estudio pretende comprobar que el Levosimendan puede ser parte de la terapia coadyuvante para mejorar la sobrevida de los pacientes con choque séptico que necesitan de terapia inotrópica y su repercusión en la sobrevida de estos pacientes.

Para ello se dispone del medicamento, suficiente personal, médicos y enfermeras, que están capacitados para administrar el fármaco.

HIPOTESIS

El levosimendan es mejor que la dobutamina para el tratamiento del choque séptico en adultos. Si es correcto deberán mejorar entonces los marcadores de perfusión tisular, a través del incremento de la saturación venosa, gasto e índice cardíaco se mejora la perfusión y entrega de oxígeno a los tejidos.

OBJETIVOS

GENERAL:

1. Demostrar que el levosimendan es mejor que la dobutamina para el tratamiento del choque séptico en adultos.

ESPECIFICOS

2. Comparar las variables de perfusión tisular (saturación venosa, gasto cardiaco, índice cardiaco y gasto urinario) manejadas con Levosimendan VS Dobutamina para determinar que fármaco es mas útil en este tipo de pacientes.
3. Conocer las características epidemiológicas de la población estudiada.
4. Conocer los efectos secundarios y la prevalencia de los mismos de los fármacos utilizados (levosimendan y la dobutamina).

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron todos los pacientes adultos de ambos géneros con edades entre 30 y 85 años, hospitalizados en la unidad de terapia intensiva de nuestra institución entre enero 2011 a diciembre 2012 con diagnóstico de choque séptico que requirieron terapia inotrópica, se excluyeron aquellos con una puntuación de APACHE II mayor a 30 y/o pacientes con antecedentes de cualquier cardiopatía, En total se incluyeron 20 pacientes los cuales se dividieron en 2 grupos a los que se asignaron al azar la administración de levosimendan sin dosis de impregnación, una infusión de .05mcg/k/hr hasta .2mcg/k/hr o dobutamina .a dosis de 5-10mcg/hr de acuerdo a requerimientos del paciente. En todos los casos se evitó el bolo de impregnación de levosimendan, práctica recomendable en pacientes con hipotensión. Se hizo una revisión de los expedientes clínicos y se recolectaron los siguientes datos de los pacientes: edad, sexo, focos infecciosos, APACHEII, saturación venosa, gasto e índice cardiaco previo al inicio de levosimendan, a las 24 y 48horas después dosis de dobutamina, dosis de levosimendan, tiempo de infusión y efectos adversos.

Se realizó análisis descriptivo de las variables del estudio. En las de tipo numérico se emplearon medidas de resumen de tendencia central, media (\bar{x}), desviación estándar (DE) y de dispersión según el caso. Y se realizó comparación de promedios antes y después del tratamiento con levosimendan y con dobutamina a través de la prueba T de student. En el análisis estadístico se empleó el programa SPSS 2008. Se consideraron como significativos los valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 20 pacientes, 12 de sexo masculino y 8 de sexo femenino (60 y 40%, respectivamente). La edad promedio en ambos grupos fue de 59.5 años (DE ± 13.7 años). Los resultados se muestran en el Cuadro 1. Previo al inicio de levosimendan todos los pacientes tenían saturación venosa menor al 70%.

El foco infeccioso más frecuente fue de origen abdominal (10 casos, 50%), seguido pulmón (6), urinario (5). figura 1.

Se observó un descenso significativo de las puntuaciones APACHE II al inicio y final de la administración de los dos fármacos levosimendan (27-16, $p=0.020$) y dobutamina (26-12, $p=0.008$) Todos los pacientes requirieron apoyo con norepinefrina en dosis significativamente decrecientes conforme transcurrió el periodo de infusión de levosimendan y dobutamina.

Los efectos del levosimendan y la dobutamina sobre los marcadores de perfusión tisular al inicio y a las 48 horas de la infusión se observan en el cuadro 2.

Durante las 48 horas de observación luego de iniciar levosimendan y/o dobutamina se registró un descenso de la frecuencia cardíaca $p= .076$ y $p=.067$ para el levosimendan y la dobutamina respectivamente así como un incremento no significativo de la presión arterial media $p= .115$ y $p=.150$ tendencia conservada hasta las siguientes 48 horas aunque no de manera significativa.

En el grupo del Levosimendan el gasto cardíaco se incremento de $4.58 \pm .29$ hasta $4.82 \pm .52$ ($p =.119$), en el índice cardíaco de 2.42 ± 0.27 L/min/m² a $2.8 \pm .32$ L/min/m² ($p = 0.002$) y en la saturación venosa de oxígeno de $61.2\% \pm 6.49$ hasta $65.73\% \pm 5.85$ ($p=.03$)

En el grupo de la dobutamina se observó un incremento en el gasto cardíaco de $4.52 \pm .26$ hasta 6.08 ± 1.62 ($p =.002$), en el índice cardíaco de 2.6 ± 0.429 L/min/m² a 4.1 ± 1.07 L/min/m² ($p = 0.008$) y en la saturación venosa de oxígeno de $60.02\% \pm 5.64$ hasta $74.77\% \pm 5.33$ ($p=.0005$)

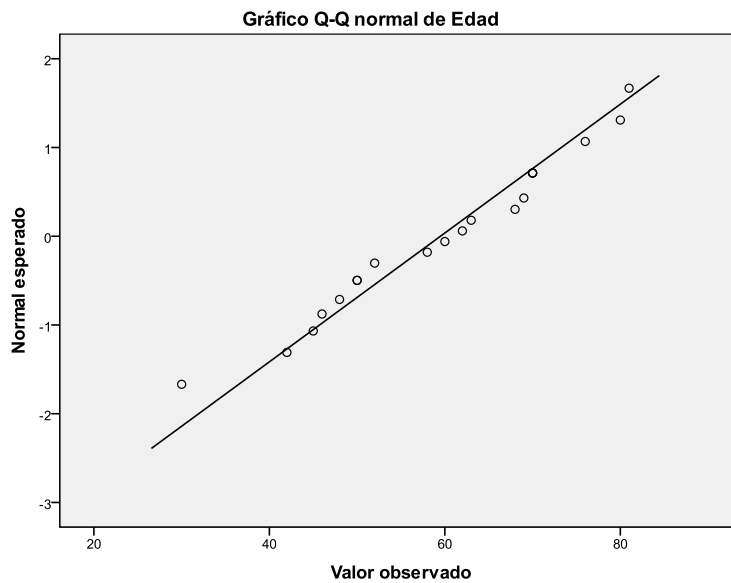
Los indicadores de función renal evaluados mostraron un descenso no significativo reflejado

La mortalidad a lo largo del periodo de estudio fue de 0 pacientes. Y como efectos adversos no se observaron arritmias, sólo se registró vasodilatación en uno de los pacientes, lo cual no fue causa de suspensión del medicamento

Efectos del Levosimendan comparado con la dobutamina en el tratamiento de choque séptico en pacientes de la Unidad de Terapia intensiva del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Estudio clínico experimental.

Cuadro 1. Características Demográficas.

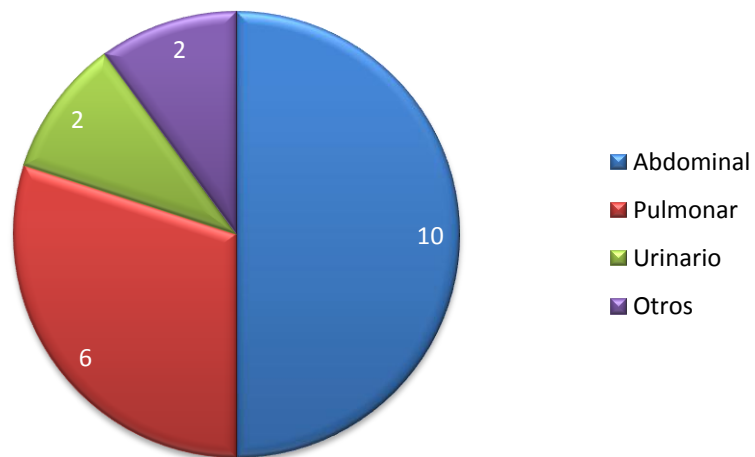
Pacientes n (%)	Masculino	12
	Femenino	8
Edad, años	59.5 años	-13.7
Foco Infeccioso	Abdominal	10
	Pulmonar	6
	Urinario	2
	Otros	2
APACHE al ingreso	Media 22.5	22.5



Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Adultos. 2011-2012.
Hosp. Reg. Lic. Adolfo López Mateos.

Efectos del Levosimendan comparado con la dobutamina en el tratamiento de choque séptico en pacientes de la Unidad de Terapia intensiva del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Estudio clínico experimental.

Figura 1. Foco Infeccioso



Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Adultos. 2011-2012.
Hosp. Reg. Lic. Adolfo López Mateos.

Efectos del Levosimendan comparado con la dobutamina en el tratamiento de choque séptico en pacientes de la Unidad de Terapia intensiva del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Estudio clínico experimental.

Cuadro 2. Variables de perfusión tisular antes y durante el tratamiento con Levosimendan.

		X	DE	P
1. Frecuencia Cardiaca lpm				
Al ingreso	levosimendan	104.4	17.27	
	dobutamina	104.6	26.36	
24hrs	levosimendan	96.6	18.48	0.439
	dobutamina	95.7	16.11	0.384
48hrs	levosimendan	88.4	11.14	0.076
	dobutamina	87.1	9.3	0.067
2. Gasto cardiaco lt/m				
Al ingreso	levosimendan	4.58	0.291	
	dobutamina	4.52	0.267	
24hrs	levosimendan	4.83	0.387	0.138
	dobutamina	5.27	0.462	0.01
48hrs	levosimendan	4.82	0.528	0.119
	dobutamina	6.08	1.62	0.002
3. Indice Cardiaco				
Al ingreso	levosimendan	2.42	0.275	
	dobutamina	2.6	0.429	
24hrs	levosimendan	2.8	0.323	0.014
	dobutamina	3	0.347	0.013
48hrs	levosimendan	2.8	0.449	0.090
	dobutamina	4.1	1.07	0.008
4. SatvO2%				
Al ingreso	levosimendan	61.2	6.49	
	dobutamina	60.02	5.64	
24hrs	levosimendan	62.48	4.56	0.405
	dobutamina	64.7	4.86	0.012
48hrs	levosimendan	65.73	5.85	0.03
	dobutamina	74.77	5.33	0.0005
5. Uresis Kilo Hora				
Al ingreso	levosimendan	0.71	0.302	
	dobutamina	1.07	0.985	
48hrs	levosimendan	1.08	0.432	
	dobutamina	1.61	0.845	

X: media aritmética, DE desviación estándar
Fuente: Unidad de Cuidados Intensivos Adultos. 2011-2012.
Hosp. Reg. Lic. Adolfo López Mateos.

Efectos del Levosimendan comparado con la dobutamina en el tratamiento de choque séptico en pacientes de la Unidad de Terapia intensiva del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Estudio clínico experimental.

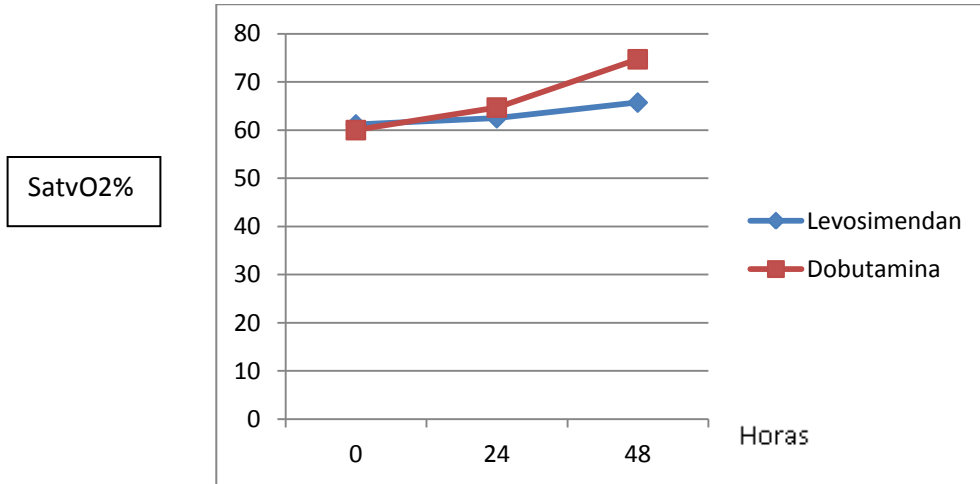


Fig 1. Cambios en la Saturación venosa (SatvO2%). Valores expresados en media aritmética.

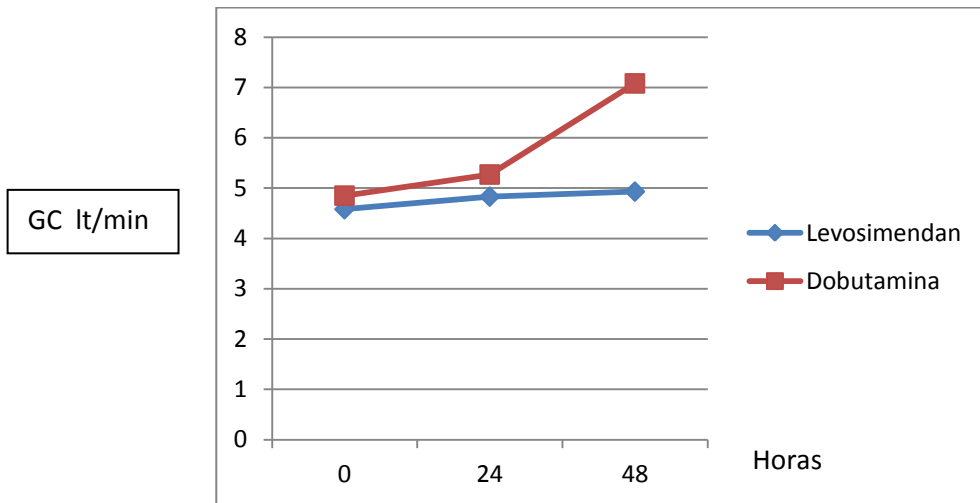


Fig2. Cambios en el Gasto Cardíaco.(GC). Valores expresados en media aritmética.

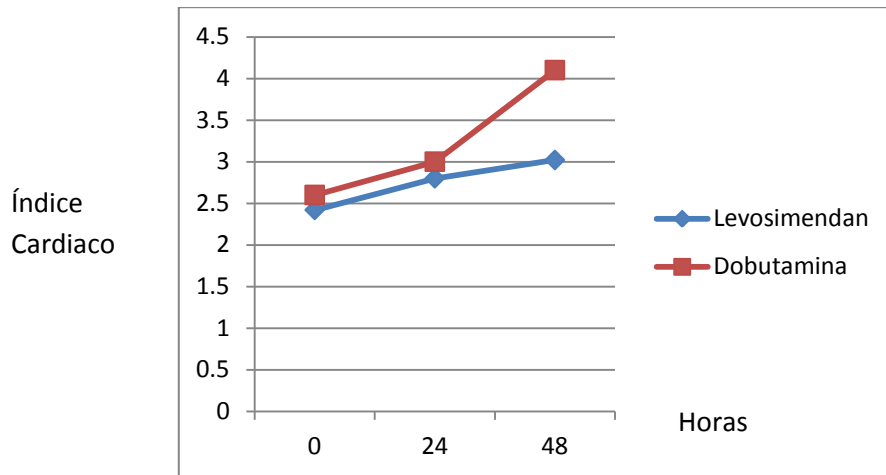


Fig2. Cambios en el Índice Cardíaco.(IC).
Valores expresados en media aritmética.

DISCUSION

Debemos recordar que el diagnóstico de choque séptico se integra al sumar el hallazgo de signos de respuesta inflamatoria sistémica, un foco infeccioso e hipotensión resistente a la expansión del volumen intravascular. A su vez el choque séptico es una forma de choque distributivo caracterizado por un estado hiperdinámico con TAM baja, resistencias vasculares sistémicas bajas y un IC alto. En un paciente séptico reanimado con volumen, el GC se mantiene; sin embargo disminuye la contractilidad cardíaca. Si bien existe un importante componente de vasodilatación de origen inflamatorio que contribuye a este cuadro clínico, también es posible encontrar depresión en la función contráctil del miocardio por sepsis, al considerar estos dos principales elementos fisiopatológicos coexistentes en este padecimiento, como la caída de las resistencias vasculares y depresión miocárdica, se hace lógica la prescripción de agentes farmacológicos vasopresores e inotrópicos positivos, como parte fundamental en la terapéutica en el paciente con choque séptico.

Respecto a los inotrópicos, generalmente se dispone de agentes agonistas beta-adrenérgicos e inhibidores de la fosfodiesterasa III; sin embargo, estos se han relacionado con aumento en el consumo miocárdico de oxígeno y predisposición a las arritmias, lo cual se ha asociado con mayores índices de mortalidad en los grupos de pacientes que reciben estos fármacos. Además, la respuesta clínica a este tipo de agentes puede verse atenuada por internalización de los receptores beta-adrenérgicos en los sitios efectores sin olvidar que dentro de la fisiopatología de la depresión miocárdica por sepsis se observa el fenómeno de desensibilización al calcio lo que nos lleva a considerar a los sensibilizadores de los canales de calcio como una opción más de tratamiento, siendo aun escasa la información clínica.

Surge con esto la necesidad de un estudio multicéntrico a gran escala para investigar el efecto del levosimendan en el pronóstico general de los pacientes sépticos.

Los resultados aquí presentados demuestran este efecto benéfico sobre el índice cardíaco, gasto cardíaco y saturación venosa de oxígeno en los dos grupos a su vez con mejoría también en los marcadores de perfusión tisular sin evidenciarse elevación de la frecuencia cardíaca como posible explicación alterna para el aumento del gasto cardíaco. A pesar de eso no logramos alcanzar con el Levosimendan las metas terapéuticas para el paciente séptico como lo señalan las guías de Sobreviviendo a la sepsis es decir saturación venosa por arriba de 70% no se obtuvo una p significativa, lo cual se pueda explicar por la misma fisiopatología del choque séptico que ya comentamos previamente; el predominio de la vasodilatación periférica –la cual es responsable en gran medida de las alteraciones en la distribución del flujo sanguíneo y microcirculación -, que se acompaña de fuga de plasma al espacio extravascular, lo cual perpetúa la hipovolemia y altera la disponibilidad y extracción de oxígeno...

Sin embargo nos hacen falta mas elementos de juicio para apoyar estos resultados ya que no se pudieron llevar a cabo mediciones con monitoreo hemodinámico de mínima invasión los cuales nos hubieran ofrecido datos o información adicional útil como lo es la variabilidad de pulso, la variabilidad del volumen sistólico o bien el eco bidimensional que provee información importante acerca de la función cardíaca incluidos el tamaño de la cavidad ventricular, fracción de acortamiento y anomalías en la movilidad global y segmentaria de las paredes, recursos mínimos indispensables con los que debe contar una unidad de cuidados críticos y que hasta el día de hoy en nuestra unidad no contamos.

Este estudio tiene distintas limitaciones dadas por el pequeño número de pacientes y por los recursos utilizados. Este último punto constituye una fuente de sesgo porque no se puede descartar la coexistencia de diversos factores de confusión como modo y parámetros de ventilación mecánica, cantidad y tipo de líquidos utilizados así como esquemas antimicrobianos, por lo que aun quedan pendientes resolver preguntas sobre este tema.

CONCLUSIONES

En este grupo de pacientes el Levosimendan no demostró ser mejor que la dobutamina en los pacientes con choque séptico que requirieron terapia inotrópica.

El Levosimendan incrementa el gasto cardiaco, el índice cardiaco y la saturación venosa de oxígeno sin embargo no de manera significativa comparado con la dobutamina.

La dobutamina sigue siendo el medicamento de elección para los pacientes con choque séptico que requieren terapia inotrópica.

Se sugiere la necesidad de realizar un estudio de mayor calidad metodológica, idealmente con asignación al azar y controlado, que considere no sólo las variables de perfusión tisular usuales, sino también la medición de parámetros hemodinámicos más sensibles y específicos a través de la utilización de monitoreo hemodinámico de mínima invasión como lo es el ecocardiograma, vigileo, vigilance resonancia nuclear magnética para lo cual requeriremos de mayor apoyo por parte de la institución que realice la investigación.



Instituto de Seguridad
y Servicios Sociales
de los Trabajadores
del Estado

Subdirección General Médica
Coordinación Nacional de Políticas y Desarrollo Educativo
Departamento Centro Nacional de Investigación

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"
SERVICIO DE MEDICINA CRITICA
CONSENTIMIENTO INFORMADO

MEXICO, D.F. A

Por _____ medio _____ del _____ presente yo _____

Autorizo la participación de mi familiar en el proyecto de investigación EFECTOS DEL LEVOSIMENDAN COMPARADO CON LA DOBUTAMINA EN EL TRATAMIENTO DE CHOQUE SEPTICO EN PACIENTES DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS.

Efectos colaterales que se pueden presentar para la Dobutamina: hipotensión, arritmias, Levosimendan: náuseas, hipotensión, taquicardia, o extrasistolia.

Se me ha explicado que la participación de mi familiar en dicho estudio no modifica su tratamiento ni implica algún riesgo para su evolución.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar las dudas que plantee acerca de los estudios que se le realizarán a mi familiar; así como a conservar la confidencialidad de los datos relacionados con la identificación del paciente que participa en este estudio.

Dra. Melissa Malo Martínez.

Investigador.

RESPONSABLE DEL PACIENTE

TESTIGO

BIBLIOGRAFIA

1. Pinsky, M.R. Monitoreo hemodinámico y funcional. Ed. Distribuna (2011) 9-21.
2. Dilek Memiş MDa, Mehmet Turan Inal MDa, Necdet Sut PhD. The effects of levosimendan vs dobutamine added to dopamine on liver functions assessed with noninvasive liver function monitoring in patients with septic shock. *Journal of Critical Care* 2011.
3. Morelli et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Critical Care* 2010, 14:R232
4. Daun Johnson Milligan, Aaron M. Fields. Levosimendan: Calcium Sensitizer and Inodilator. *Anesthesiology Clin* 28 (2010) 753–760.
5. Sareila O, Korhonen R, Auvinen H, et al. Effects of levo and dextrosimendan on NF-kappaB-mediated transcription, iNOS expression and NO production in response to inflammatory stimuli. *Br J Pharmacol* 2008;155:884–95.
6. Nieminen MS, Akkila J, Hesenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of Levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1903-1912.
7. Leonardo De Luca¹, Wilson S. Colucci², Markku S. Nieminen. Et, al. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings *European Heart Journal* (2006) 27, 1908–1920.
8. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniades C, et al. Effects of Levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:1309-1312.
9. Avgeropoulou C, Andeadou I, Sophia Markantonis-Kyroudis T, et al. The Ca²⁺ sensitizer Levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine. *Eu J Heart Fail* 2005;7: 82-87.
10. Kyrzopoulos S, Adamopoulos S, Parissis JT, et al. Levosimendan reduces plasma B type natriuretic peptide and interleukin and improves central hemodynamic in severe heart failure patients. *Int J Cardiol* 2005;99:409-413
11. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, and et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Critical Care Medicine* 2008; 36:365-68.
12. Marín-Romero MC, Cabrera-Rayó A, Villagómez-Ortiz A, Méndez-Reyes R y col. Disfunción ventricular asociada a sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2009; 23 (1):1
13. Rincon-Villegas JA, Martínez-Montes J, Monteón-Batalla I, and et al. Tratamiento con levosimendan de la depresión miocárdica por sepsis. *Serie de casos y revisión de la bibliografía. Med Int Mex* 2010;26(4):324-33.
14. Etchecopar-Chevreuril C, François B, Clavel M, and et al. Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study. *Intensive Care Med* 2008, 34: 250-256.
15. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F: Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008, 36: 1701-1706.
16. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005, 31: 638-644.
17. Kumar A, Schupp E, Bunnell E, Ali A, Milcarek B, Parrillo J: Cardiovascular response to dobutamine stress predicts outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2008, 12: R35.
18. Vieillard-Baron. Septic cardiomyopathy. *Annals of Intensive Care* 2011, 1:6