



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

“BENEFICIO DEL USO DE LEVOSIMENDÁN EN PACIENTES CON SÍNDROMES DE
INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA Y CRÓNICA DESCOMPENSADA CON FUNCIÓN
SISTÓLICA PRESERVADA”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. DORA BETELGEUSE ARÉVALO ESTRADA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. VICTOR MANUEL ÁNGEL JUÁREZ

ASESOR DE TESIS:

DR. GUSTAVO SÁNCHEZ MIRANDA

ASESOR ESTADÍSTICO:

DRA. MARIA ELENA SOTO LOPEZ

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2012



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.

FIRMAS

Dr. José Hálabe Cherem
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Centro Médico ABC

Dr. Gustavo Sánchez Miranda
Jefe de la Unidad Coronaria Centro Médico ABC
Asesor Principal de Tesis

Dr. Víctor Manuel Ángel Juárez
Profesor Titular del Curso de Cardiología Centro Médico ABC

INDICE

| | |
|----------------------------|----|
| Agradecimientos | 4 |
| Introducción | 6 |
| Planteamiento del problema | 8 |
| Justificación | 8 |
| Objetivo principal | 9 |
| Objetivos secundarios | 9 |
| Pregunta de investigación | 9 |
| Hipótesis H1 | 9 |
| Hipótesis nula | 9 |
| Materiales y métodos | 10 |
| Diseño del estudio | 10 |
| Universo del estudio | 10 |
| Muestra del estudio | 10 |
| Criterios de selección | 10 |
| Procedimientos | 11 |
| Recolección de datos | 11 |
| Análisis estadístico | 12 |
| Costos | 13 |
| Implicaciones éticas | 13 |
| Resultados | 14 |
| Discusión | 24 |
| Conclusiones | 25 |
| Bibliografía | 26 |

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco primero a Dios por proveer durante todos estos años, por haberme dado la confianza y fuerza para seguir adelante.

A mi esposo: mi amor gracias por acompañarme en esta larga travesía y apoyarme todos estos años y sobretodo por enseñarme que siempre puedo sacar lo mejor de mi misma.

A mis hijos: mis dos tesoros y mis motivos para seguir adelante, gracias por sus sonrisas, besos y abrazos cuando más lo necesitaba. Gracias por entender que mamá estaba ocupada.

A mis padres Dora y Henry y mis hermanos Katia, Estefanía, Samanta y Henry por apoyarme y creer siempre en mí.

Al Dr. Tobías Rotberg: Profe gracias por darme la oportunidad, gracias por enseñarme el "brutalmente importante " de la cardiología.

Al Dr. Gustavo Sánchez Miranda: gracias por sus enseñanzas de la cardiología extrema y por la importancia " sin el último minuto no se haría nada ".

Al Dr. Víctor Ángel: por enseñarme el arte de la escoleta en cada casa clínico.

Al Dr. Zajarías: Gracias pos todas sus enseñanzas y sobretodo por interés en mi familia ; por preguntar siempre por mi esposo y mis hijos.

Al Dr. Solana y Dr. Waisser: gracias por todas enseñanzas en ecocardiografía.

Al Dr. Villavicencio: por compartir con nosotros sus conocimientos de hemodinamia e intervencionismo.

A Chio, Betín, Moi, Miguel Martínez y Daniel Micher: gracias por compartirnos cada día sus conocimientos y por apoyarnos acá en la Unidad Coronaria.

A mis compañeros de lucha, Pao y George que bueno haberlos conocido y haber compartido con ustedes estos tres años, son ejemplo de compañerismo y amistad.

A mis compañeros: Nayelli (Nay), Víctor (Vic), Begoña (Belinda), Hugo (Colocho) y Rolando (Rol): por cada uno de sus chistes y su forma de ver la vida, siempre los voy a recordar.

Al personal de la Unidad Coronaria quienes son ejemplo de trabajo y responsabilidad. Gracias por su paciencia y ayuda: Chayito, Lupita, Martín, Benny, Lupita (de la noche), Francis y Pili.

Al personal del Centro Cardiovascular por hacer nuestro trabajo más fácil: Evita, Arely, Lalito, Eric, Juan Carlos, Daney, Paz, Patty, Sarai y Adriana

A todos los médicos que se tomaron el tiempo de enseñarme para mejorar mis conocimientos en cardiología.

Introducción

El levosimendán posee un doble mecanismo de acción: sensibilizador de calcio y activación de las canales de K dependientes de ATP. El primer mecanismo aumenta la afinidad de la troponina C al calcio uniéndose de forma dependiente a la terminal N de la troponina C, lo que produce un efecto inotrópico positivo sin alterar la relajación diastólica o sin producir sobrecarga de calcio en el citosol de la célula miocárdica. La unión del levosimendán a la troponina C es dependiente del calcio en el citosol durante la sístole y en menor magnitud durante la diástole cuando los niveles de calcio intracelular son menores.

Este fármaco inhibe la actividad de la fosfodiesterasa de forma más potente que la milrinona, aumentando los niveles de AMP cíclico con lo que mejora la frecuencia cardíaca y la amplitud de la corriente de calcio en los canales tipo L produciendo un efecto similar al de los agonistas de los beta adrenoreceptores y canales de potasio activados por calcio y dependientes de voltaje en los vasos de alta conductancia.¹

Otro mecanismo de vasodilatación independiente de los niveles de calcio intracelular es la reducción de la sensibilidad al calcio del sistema de contractilidad en las células del músculo liso vascular.^{2, 3,4} La hiperpolarización de la membrana celular de las células del músculo liso vascular produce efectos en la vasodilatación tanto en el sistema coronario como en las arterias pulmonares y en las venas sistémicas.^{5,6} Esta mejoría en el desempeño contráctil y en la vasodilatación lleva a una disminución de la precarga y poscarga con disminución en el consumo de oxígeno.⁷ Además en combinación con la vasodilatación coronaria, produce efectos anti isquémicos.^{8, 9} La mejoría en la función sistólica y la vasodilatación periférica atenúa la hipoperfusión periférica, disminuye la producción extra cardíaca de citocinas e inhibe la muerte celular programada.

Su efecto cardioprotector durante la isquemia del miocardio es secundario a la apertura de los canales de ATP dependientes de potasio en las mitocondrias cardíacas, que previenen la sobrecarga de calcio dentro de la mitocondria, preservando los fosfatos de alta energía, restaurando y estabilizando la membrana de la mitocondria.^{10, 11} El aturdimiento cardíaco es secundario a la disminución de la sensibilidad al calcio de las miofibrillas debido a la producción de radicales libres de oxígeno por la sobrecarga transitoria de calcio durante la reperfusión por lo que la sensibilización del calcio por el levosimendán mejora de forma directa la función del miocardio aturdido.^{12,13} Además mejora el aporte sanguíneo local en las áreas de isquemia miocárdica, aumenta el flujo coronario y disminuye el tamaño del infarto.^{14, 15,16}

El levosimendán aumenta el gasto cardíaco por medio de múltiples mecanismos: efecto cronotrópico, inotrópico positivo e inodilatación.^{17, 18,19} El gasto cardíaco aumenta del 0.4-0.8 L / minuto por el aumento en la frecuencia cardíaca y del volumen latido, la presión capilar pulmonar disminuye de 4-6 mm Hg y el gradiente transpulmonar permanece sin cambios.

La insuficiencia cardíaca es una causa común de hospitalización en los pacientes mayores de 65 años de edad y esto se debe a un aumento en el envejecimiento de la población, mejoría en la sobrevivencia después del infarto agudo al miocardio y buena prevención en la muerte súbita. La insuficiencia cardíaca se clasifica de acuerdo a su presentación clínica (Euroheart Failure Survey II) en: falla cardíaca crónica descompensada (65%), edema pulmonar (16%), choque cardiogénico (4 %), falla cardíaca derecha aislada (3 %) y síndrome coronario agudo acompañado con falla cardíaca (20%).

El manejo médico de la falla cardíaca varía de acuerdo a su causa y forma de presentación. En ocasiones se divide el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en: optimización de la precarga, con la utilización de diuréticos y vasodilatadores venosos; disminución de la poscarga, con el uso de vasodilatadores arteriales; y mejoría en la contractilidad miocárdica a través del uso de inotrópicos, tales como digital, dopamina, dobutamina, milrinona y levosimendán.

Las indicaciones clínicas del uso de levosimendán según algunos estudios realizados LIDO, SURVIVE – W, REVIVE II, CASINO son: los síndromes de insuficiencia cardíaca aguda e insuficiencia cardíaca crónica descompensada con disfunción sistólica en presencia de fracción de expulsión del ventrículo izquierda menor al 40 %, con datos clínicos y hemodinámicos de falla cardíaca sistólica.^{20,21,22} Además se ha propuesto su uso en otros contextos clínicos como son: síndrome de bajo gasto después de la cirugía cardíaca (corazón de piedra, infarto perioperatorio, asistencia cardiopulmonar prolongada etc...), aturdimiento del miocardio después del intervencionismo percutáneo, insuficiencia cardíaca asociada a infarto agudo al miocardio, choque cardiogénico, choque séptico e insuficiencia cardíaca derecha.

Hasta el momento no existe evidencia científica respecto al uso de levosimendán en pacientes con síndromes de insuficiencia cardíaca aguda o crónica descompensada y función sistólica preservada, sin embargo se ha encontrado que es utilizado y sus ventajas o desventajas aun se desconocen.

El levosimendán debe usarse después de una óptima selección de los pacientes, lo cual requiere una adecuada coordinación entre los diferentes servicios hospitalarios, el evaluar el uso de este medicamento dentro de un centro hospitalario permitirá establecer si existe utilidad en este otro grupo de pacientes con función ventricular conservada y en base a los hallazgos determinarse si hay ventajas en su uso.

Planteamiento del problema:

La insuficiencia cardíaca varía de acuerdo a su causa y forma de presentación y va dirigido a optimizar la precarga, disminuir la poscarga y mejorar la contractilidad miocárdica,

La insuficiencia cardíaca aguda y crónica descompensada con disfunción sistólica en presencia de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor o igual al 40 %, con datos clínicos y hemodinámicos de falla cardíaca sistólica es una causa común de hospitalización en los pacientes mayores de 65 años de edad y la utilidad del tratamiento con levosimendán ha sido probado en esos casos.

El levosimendán aumenta la sensibilidad de la troponina C al calcio y produce vasodilatación coronaria, pulmonar y venosa por activación de los canales de potasio dependientes de ATP que se encuentran en el musculo liso de los vasos sanguíneos, todo esto sin aumentar la demanda de oxígeno del miocardio, por lo tanto su uso ha sido establecido en pacientes con falla cardíaca y falla ventricular sin embargo, su utilidad aún no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y función sistólica preservada.

Los beneficios o desventajas aun no han sido explorados.

Justificación:

Durante las últimas tres décadas y hasta el momento, la población con insuficiencia cardíaca en sus diferentes estadios y con requerimientos de terapia ha mantenido un constante crecimiento alcanzando ya proporciones que varían en cuanto a la población estudiada.

Se considera un problema de salud pública no sólo por los gastos elevados que su atención genera, sino también por el impacto que tiene al reducir la calidad y expectativa de vida de la población afectada.

Hasta la fecha no existe evidencia del uso de levosimendán en pacientes con función sistólica conservada y datos de falla cardíaca.

El uso de levosimendán en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y función sistólica disminuida esta bien documentado y recomendado en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica (versión corregida 2010), grado de recomendación II nivel de evidencia B.

Objetivo principal

Investigar el beneficio del levosimendán en los pacientes con síndromes de insuficiencia cardíaca aguda y crónica descompensada y función sistólica preservada.

Objetivos secundarios

- Analizar las indicaciones del uso del levosimendán en los pacientes del Centro Médico ABC campus Observatorio.
- Evaluar el efecto del levosimendán en la función renal.

Pregunta de Investigación.

¿Existe beneficio con el uso de levosimendán en una cohorte de pacientes con síndromes de insuficiencia cardíaca aguda y crónica descompensada con función sistólica preservada atendidos en un centro de asistencia privada?

Hipótesis H1:

En una población con síndrome de insuficiencia cardíaca aguda y crónica descompensada con función sistólica preservada no existen beneficios con el uso de levosimendán.

Hipótesis nula, H0:

En una población con síndrome de insuficiencia cardíaca aguda y crónica descompensada con función sistólica preservada el uso de levosimendán tiene el mismo beneficio que en los pacientes con disfunción sistólica

Materiales y métodos:

Universo: pacientes en el listado de la farmacia del Centro Médico ABC Campus Observatorio hospitalizados a quienes se les administró levosimendán.

El estudio fue evaluado en un periodo de 35 meses desde enero 2008 hasta diciembre 2010.

Diseño del estudio:

Retrolectivo, descriptivo y observacional.

Universo del estudio:

Pacientes que se hospitalizan en una institución privada de la ciudad de México.

Muestra del estudio:

Cohorte de pacientes con y sin función ventricular alterada que fueron tratados con levosimendán.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión fueron:

Pacientes hospitalizados en el Centro Médico ABC Campus Observatorio del listado de farmacia con indicación de levosimendán y quienes en el sistema electrónico de expedientes tenían la indicación de levosimendán.

Que estos casos tuvieran todas las variables de interés para estudiar en el proyecto como: edad, género, indicación del levosimendán, variables de laboratorio (evaluación de creatinina, gasometría arterial antes y después de la aplicación de levosimendán).

Que contaran con un estudio ecocardiográfico antes y después del uso de levosimendán.

Criterios de exclusión:

Expedientes inexistentes en el sistema electrónico del Centro Médico ABC Campus Observatorio, sin las variables de inclusión o sin ecocardiograma antes y después del uso de Levosimendán.

Pacientes que no completarán la dosis planeada de levosimendán.

Procedimiento:

Se revisaron ciento cincuenta expedientes en el sistema electrónico de expedientes del Centro Médico ABC Campus Observatorio.

Se identificaron los expedientes electrónicos de los pacientes con indicación de levosimendán.

Se realizó la base de datos con la información encontrada en los expedientes electrónicos.

Se busco la evaluación del estudio ecocardiográfico, en el cual se utilizó una máquina marca Phillips Sonos 5500.

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se midió con el método área –longitud en un eje de cuatro cámaras.

Recolección de datos:

Los datos fueron recolectados por el investigador en su totalidad y se colocaron en una hoja de Excel 2010. Se analizaron en un programa de SPSS.

Variables

| Variable | Tipo de variable | Manera de calificarla |
|---------------------|------------------|---|
| Edad | Numérica | |
| Género | dicotómica | 1 mujer 0 hombres |
| Uso de levosimendan | Nominal | 0 desconocido 1 falla cardíaca congestiva 2 falla cardíaca sin congestión 3 FEVI baja sin datos de falla cardíaca 4 saturación baja con FEVI normal 5 saturación baja con FEVI baja 6 en preparación para cirugía |
| Dosis | Nominal | 0 desconocida 1 0.05 2 0.01 3 0.1 4 0.2 |
| FEVI | Nominal | FEVI antes del uso de levosimendán FEVI después del levosimendán |

| | | |
|------------|--|--|
| BUN | | BUN antes del uso de levosimendán BUN después del uso de levosimendán |
| Gasometría | | Gasometría antes del levosimendán pH PvCO2 PvO2 HCO3 v Lactato v SVO2 Gasometría después del levosimendán pH PvCO2 PvO2 HCO3 v Lactato v SVO2 |

Análisis estadístico:

Las variables nominales serán presentadas en frecuencias y proporciones. Las variables numéricas continuas serán analizadas mediante la prueba de “Z” de Kolmogorov–Smirnov para conocer su distribución. Los resultados se mostrarán como medias ± desviación estándar en caso de distribución normal y como mediana con límites mínimo y máximo para las variables con distribución anormal. Para el análisis de la diferencia entre 2 o más grupos se emplearán Chi cuadrada en caso de variables nominales y en caso de variables continuas utilizaremos ANOVA de 1 vía con análisis post hoc por el método de Bonferroni cuando las variables muestren una distribución normal o por el método de Kruskal-Wallis si su distribución es no paramétrica. Consideraremos significativa una P<0.05.

Costos:

Los costos del estudio se generaron en el momento de la atención del paciente por ser institución privada, el paciente solicita que se resuelva su padecimiento, los costos adicionales de investigación no se generaron debido a que es un estudio retrolectivo.

Implicaciones éticas:

Este estudio cumple con los lineamientos de la Declaración de Helsinki y la Ley General de Salud. Por ser un estudio retrolectivo y observacional, se consideró investigación sin riesgo por lo que no se requiere consentimiento informado de los pacientes.

En el momento de su hospitalización fue firmado el consentimiento de tratamiento y realización de los estudios que se incluyen en este proyecto.

Los datos obtenidos al final del estudio serán confidenciales.

Resultados:

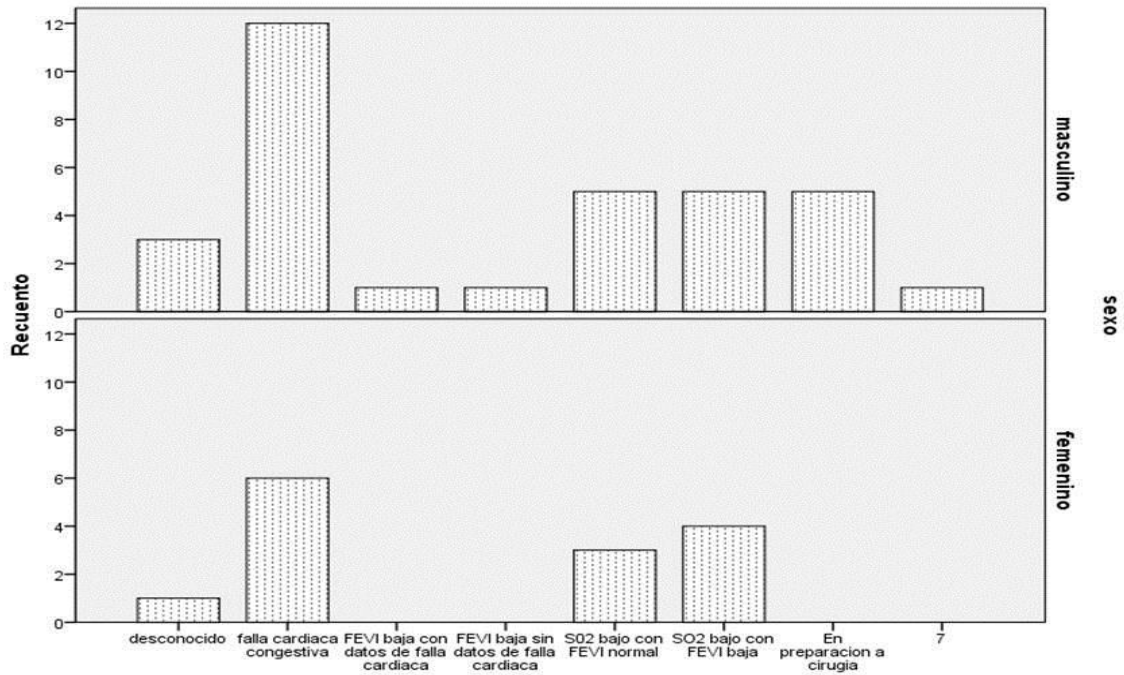
Se obtuvieron 150 pacientes del listado de farmacia, de los cuales un total de 47 expedientes electrónicos cumplían con criterios de inclusión.

Se incluyeron 33 hombres (70%) y 14 mujeres (30%) con edad media de 72 ± 11 y $72 \pm$ mujeres. La indicación de levosimendán se observa en tabla y figura 1

Tabla 1. Frecuencia del motivo de la indicación terapéutica para el uso de Levosimendán.

| Indicación | Hombres | Mujeres |
|---------------------------------------|---------|---------|
| | 33 | 14 |
| Desconocido | 3 (9) | 1 (7) |
| Falla cardiaca congestiva | 12 (37) | 6 (43) |
| Falla cardiaca no congestiva | 1 (3) | 0 |
| FEVI baja sin datos de falla cardiaca | 1 (3) | 0 |
| SvO2 baja con FEVI normal | 5 (15) | 3 (21) |
| SvO2 baja con FEVI baja | 5 (15) | 4 (28) |
| En preparación para cirugía | 5 (15) | 0 |
| Choque séptico | 1 (3) | 0 |

Figura 1. Indicación de levosimendán en el expediente electrónico



La fracción de eyección mostro una tendencia a mejorar en las mujeres después de la aplicación de levosimendán lo cual se muestra en la figura 2 y 3 y en las tablas 2.

Figura 2. Muestra la media de la FEVI previa y posterior a tratamiento en hombres.

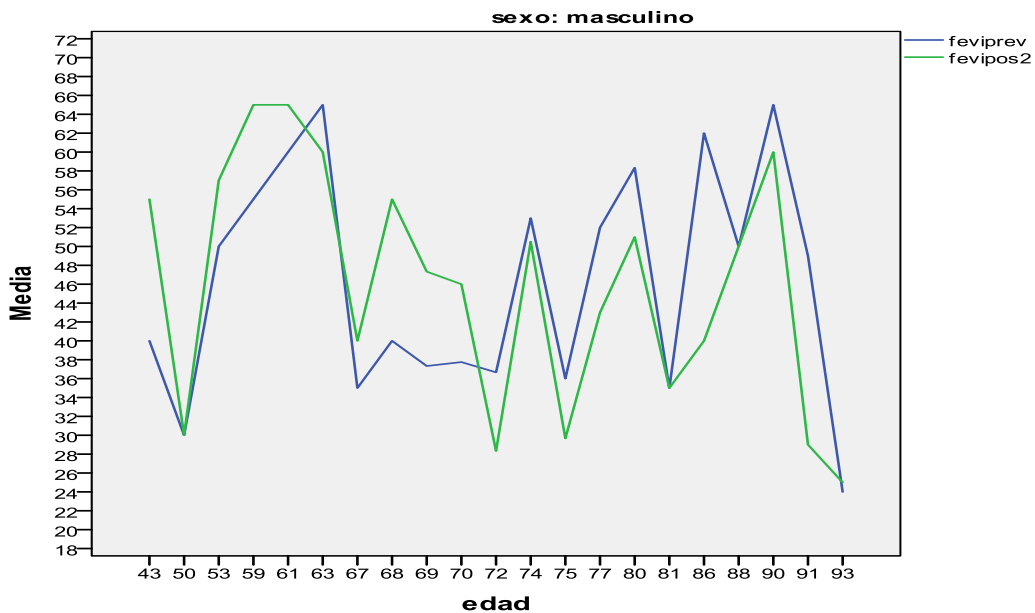


Figura 3. Muestra la media de la FEVI previa y posterior a tratamiento en mujeres.

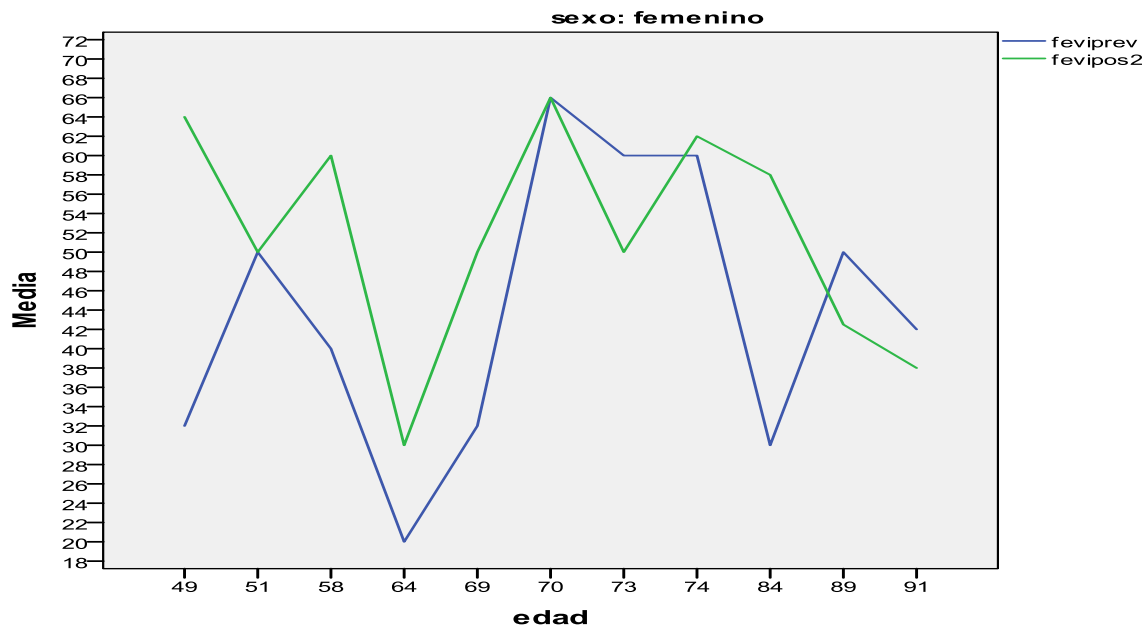


Tabla 2. Estadísticos de las muestras relacionadas que muestran el efecto de la aplicación del levosimendán en la fracción de expulsión y su significancia estadística entre género.

| Sexo | Media | N | Desviación típica | Error típico de la media | p |
|-----------------------------|---------|----|-------------------|--------------------------|-------|
| Masculino Par 1 FEVI previa | 44.67 | 33 | 14.694 | 2.558 | 0.873 |
| FEVI posterior | 44.3333 | 33 | 13.81274 | 2.40449 | |
| Femenino Par 1 FEVI previa | 44.43 | 14 | 14.367 | 3.840 | 0.069 |
| FEVI posterior | 52.3571 | 14 | 12.01030 | 3.20989 | |

Figura 4. Gasometría antes y después del uso de levosimendán.

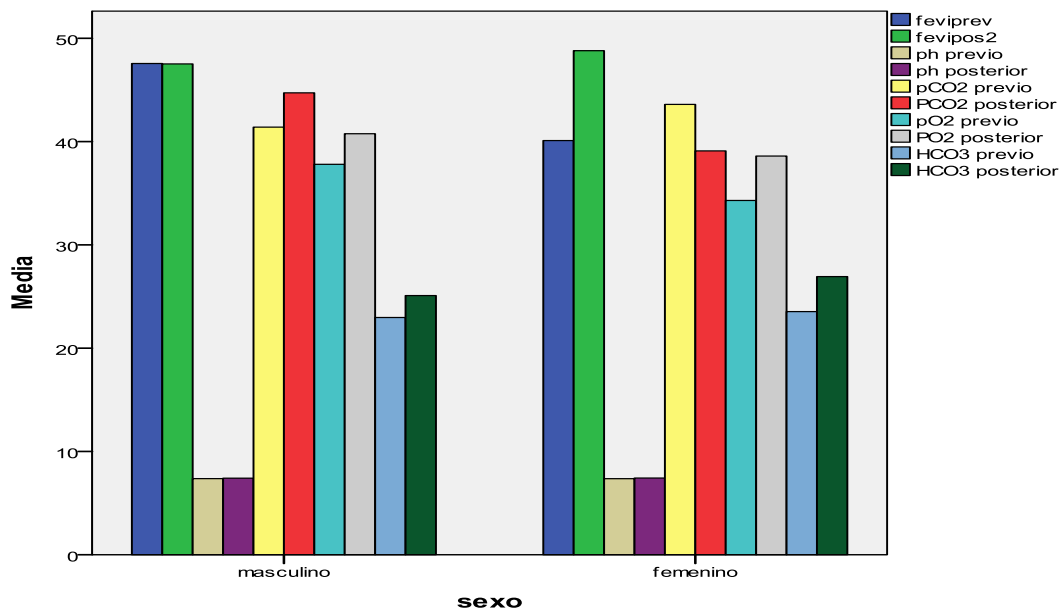


Tabla 3. Estadísticos de muestras relacionadas de los parámetros evaluados antes y después del uso del levosimendán del grupo en general (hombres y mujeres)

| | Media | N | Desviación tip | Error tip. de la media | p |
|----------------------|---------|----|----------------|------------------------|-------|
| Par 1 FEVI previa | 44.60 | 47 | 14.441 | 2.106 | 0.277 |
| FEVI posterior | 46.7234 | 47 | 13.68386 | 1.99600 | |
| Par 2 pCO2 previa | 42.03 | 35 | 8.358 | 1.413 | 0.486 |
| pCO2 posterior | 43.11 | 35 | 7.565 | 1.279 | |
| Par 3 pO2 previa | 36.80 | 35 | 7.223 | 1.221 | 0.28 |
| pO2 posterior | 40.14 | 35 | 6.652 | 1.124 | |
| Par 4 HCO3 previo | 23.131 | 35 | 3.3049 | 0.5586 | 0.13 |
| HCO3 posterior | 25.617 | 35 | 5.6027 | 0.9470 | |
| Par 5 Lactato previo | 2.5382 | 34 | 1.95185 | 0.33474 | 0.790 |
| Lactato posterior | 2.300 | 34 | 4.9299 | 0.8455 | |
| Par 6 SO2 previa | 61.6513 | 35 | 16.96595 | 2.86777 | 0.009 |
| SO2 posterior | 69.7826 | 35 | 18.50414 | 3.12777 | |

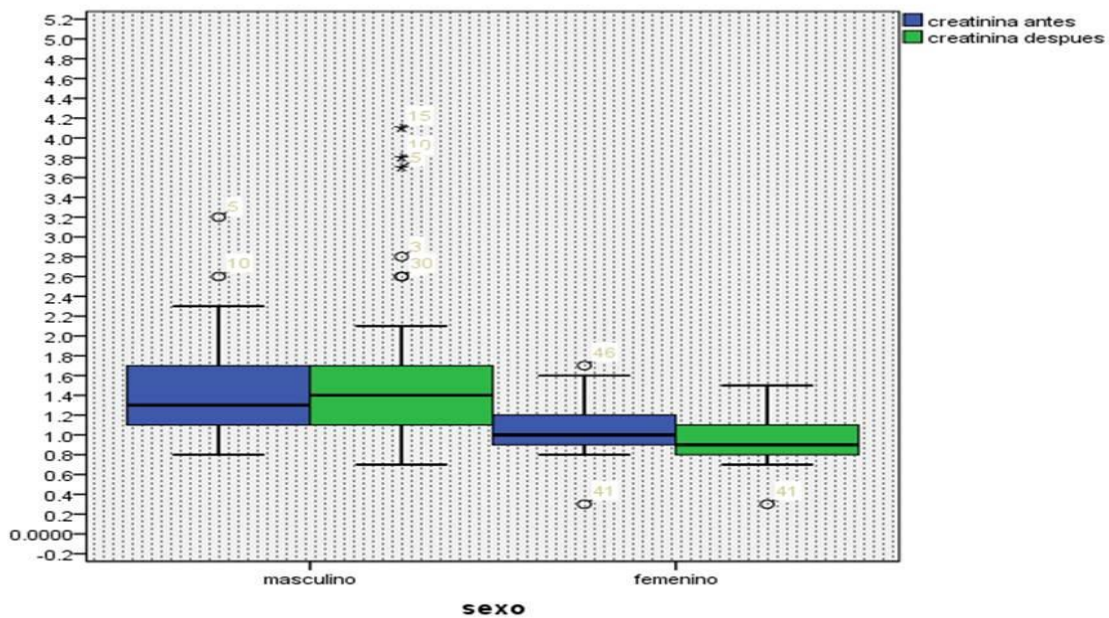
La creatinina sérica y BUN aumentaron después de la administración del levosimendán.

Tabla 4. Estadísticos de muestras relacionadas y su significancia estadística.

| Promedio de la creatinina antes y después del uso de levosimendán del grupo en general | Media | N | Desviación típica | Error típico de la media | p |
|--|--------|----|-------------------|--------------------------|--------|
| Par 1 creatinina antes creatinina después | 1.362 | 47 | 0.5464 | 0.0797 | 0.0279 |
| | 1.4474 | 47 | 0.81432 | 0.11878 | |
| Par 2 BUN antes BUN después | 27.447 | 47 | 12.7071 | 1.8535 | 0.003 |
| | 33.160 | 47 | 16.7209 | 2.4390 | |

Se observó en las mujeres una tendencia a la disminución de la creatinina después del levosimendán.

Figura 5. Muestra promedios antes y después de la aplicación de levosimendán en relación al género.



Un Total de 22 pacientes (47%) tenían una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 40\%$ y 25 pacientes (50%) con FEVI $> 40\%$ antes del inicio de tratamiento con levosimendán. Del grupo en general independiente al género, todos los pacientes con una FEVI $\leq 40\%$ después del tratamiento con levosimendán presentó mejoría en la fracción de expulsión con significancia estadística con $p=0.004$.

Figura 6. FEVI inicial previo a la aplicación y posterior a la aplicación del levosimendán.

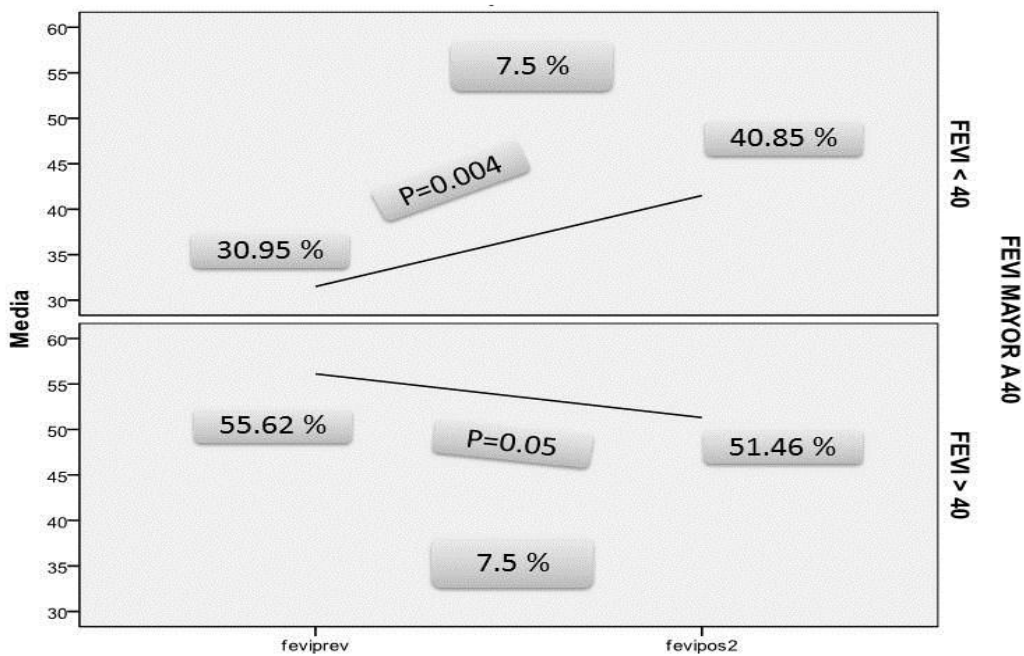


Tabla 5. Estadísticos de muestras relacionadas

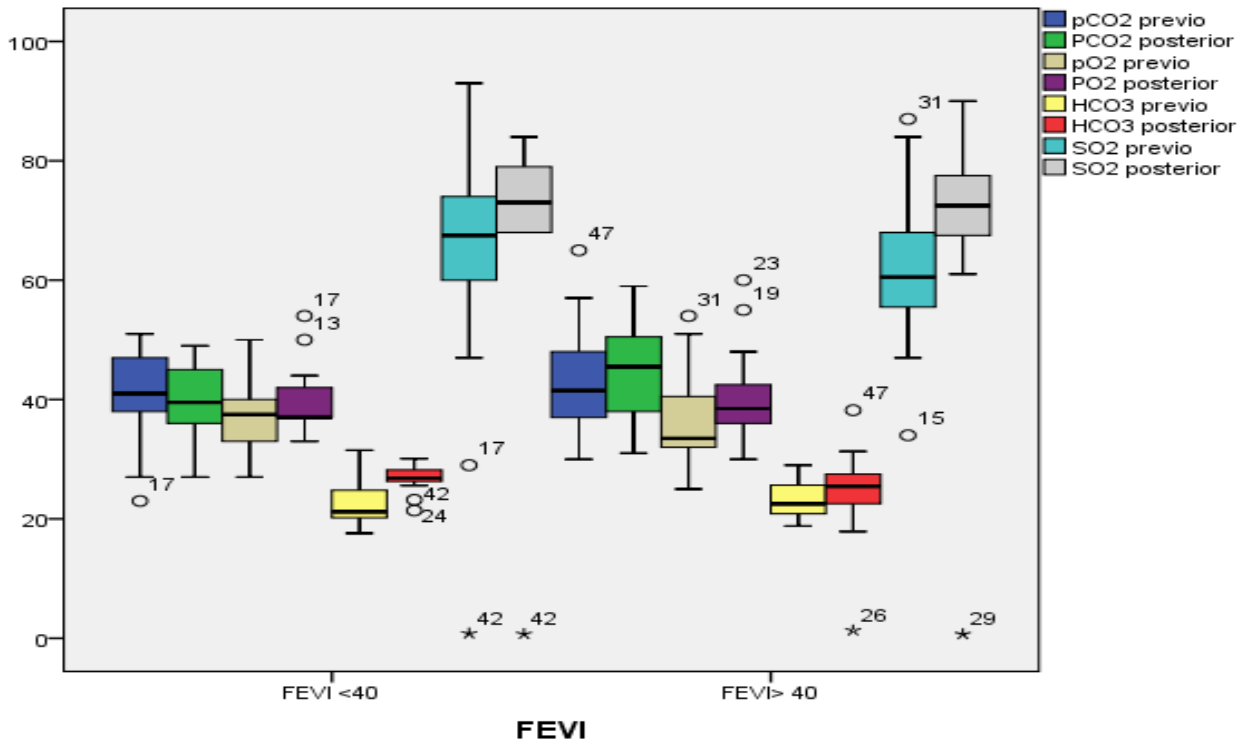
| | Media | N | Desviación típica | Error típico de la media | p |
|-------------------|---------|----|-------------------|--------------------------|-------|
| Par 1 FEVI previa | 30.95 | 21 | 6.852 | 1.495 | 0.004 |
| FEVI posterior | 40.8571 | 21 | 14.96424 | 3.26547 | |

En el grupo de pacientes con FEVI \leq 40% después de la aplicación de levosimendán el bicarbonato y el lactato disminuyeron con significancia estadística ($p= 0.01$ y 0.03 respectivamente). La saturación de oxígeno aumentó con $p= 0.01$ de acuerdo a lo obtenido mediante pruebas pareadas (dependientes) Wilcoxon.

Tabla 7. Estadísticas de muestras relacionadas de gasometría previa y posterior y su significancia estadística.

| | media | N | Desviación típica | Error típico de la media | p |
|-------------------------------|---------|----|-------------------|--------------------------|-------|
| Par 1 creatinina antes | 1.367 | 21 | 0.4983 | 0.1087 | 0.547 |
| Creatinina después | 1.3238 | 21 | 0.54028 | 0.11790 | |
| Par 2 FEVI previa | 2.19 | 16 | 1.109 | 0.277 | 0.423 |
| FEVI posterior | 2.38 | 16 | 1.258 | 0.315 | |
| Par 3 pCO ₂ previa | 41.38 | 13 | 7.054 | 1.956 | 0.571 |
| pCO ₂ posterior | 40.00 | 13 | 6.403 | 1.776 | |
| Par 4 pO ₂ previa | 36.54 | 13 | 5.939 | 1.647 | 0.195 |
| pO ₂ posterior | 39.77 | 13 | 6.392 | 1.773 | |
| Par 5 HCO ₃ previo | 22.862 | 13 | 3.8671 | 1.0725 | 0.010 |
| HCO ₃ posterior | 26.862 | 13 | 2.4683 | 0.6846 | |
| Par 6 Lactato previo | 2.7846 | 13 | 2.27334 | 0.63051 | 0.033 |
| Lactato posterior | 1.246 | 13 | 0.3526 | 0.978 | |
| Par 7 SO ₂ previa | 58.7535 | 13 | 21.66009 | 6.00743 | 0.016 |
| SO ₂ posterior | 68.4392 | 13 | 21.05239 | 5.83888 | |

Figura 7. Parámetros gasométricos antes y después de la aplicación de levosimendán.



En pacientes con FEV1 ≥ 40 % previo al uso de levosimendán no se observó mejoría en la fracción de expulsión, se observa disminución del promedio con significancia estadística (p < 0.02)

Tabla 8. Estadísticos de muestras relacionadas.

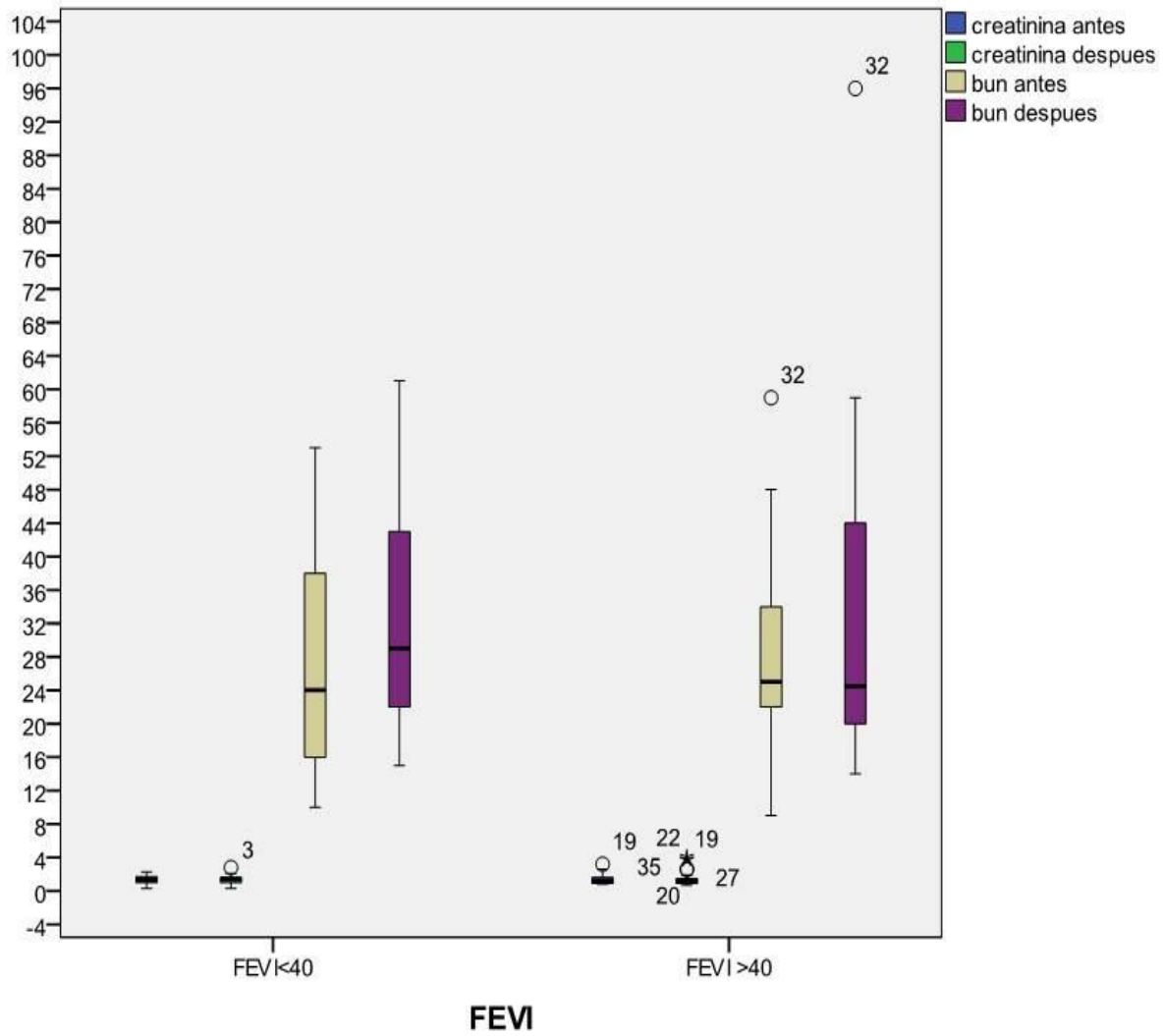
| | Media | N | Desviación típica | Error típ de la media | P |
|-------------------|---------|----|-------------------|-----------------------|-------|
| Par 1 FEV1 previa | 55.62 | 26 | 7.970 | 1.563 | 0.025 |
| FEV1 posterior | 51.4615 | 26 | 10.63666 | 2.08602 | |

Los demás parámetros en este grupo muestran un aumento discreto de la creatinina, urea, PO2 y saturación de oxígeno, pero sin cambios en la fracción de expulsión.

Tabla 9. Estadísticas de muestras relacionadas de gasometría previa y posterior

| | Media | N | Desviación tip | Error tip de la media | p |
|------------------------|---------|----|----------------|-----------------------|-------|
| Par 1 creatinina antes | 1.364 | 25 | 0.6034 | 0.1207 | 0.167 |
| creatinina posterior | 1.5532 | 25 | 1.00129 | 0.20026 | |
| Par 2 BUN antes | 27.720 | 25 | 12.0330 | 2.4066 | 0.087 |
| BUN posterior | 32.940 | 25 | 18.5356 | 3.7079 | |
| Par 3 FEVI previa | 1.85 | 20 | 0.988 | 0.221 | 0.577 |
| FEVI posterior | 1.75 | 20 | 1,333 | 0.298 | |
| Par 4 pH previo | 7.3800 | 21 | 0.4494 | 0.00981 | 0.040 |
| pH posterior | 7.4076 | 21 | 0.05049 | 0.01102 | |
| Par 5 pCO2 previo | 36.81 | 21 | 8.719 | 1.903 | 0.278 |
| pCO2 posterior | 40.52 | 21 | 7.797 | 1.701 | |
| Par 6 pO2 previo | 38.81 | 21 | 8.183 | 1.786 | 0.074 |
| PO2 posterior | 40.52 | 21 | 7.0689 | 1.542 | |
| Par 7 HCO3 previo | 23.400 | 21 | 3.0406 | 0.6635 | 0.298 |
| HCO3 posterior | 28.814 | 21 | 6.9282 | 1.5119 | |
| Par 8 lactato previo | 2.1850 | 20 | 1.54759 | 0.34605 | 0.566 |
| lactato posterior | 3.010 | 20 | 6.3899 | 1.4288 | |
| Par 9 SO2 previa | 61.9524 | 21 | 12.37528 | 2.70051 | 0.070 |
| SO2 posterior | 70.1752 | 21 | 17.62330 | 3.84572 | |

Figura 8. Urea y creatinina antes y después de la aplicación del levosimendán.



Discusión

Estudie dos grupos de enfermos tratados con levosimendán, uno de ellos en pacientes con falla cardíaca y fracción expulsión $\leq 40\%$ ($n= 21$), en ellos la principal indicación de levosimendán fue la insuficiencia cardíaca congestiva venosa; en el segundo grupo consideramos a aquellos pacientes con FEVI mayor 40% y con indicación de levosimendán dada por su médico tratante principalmente por SVO2 baja.

En el grupo con FEVI $\leq 40\%$ el principal hallazgo fue el incremento en la fracción de expulsión de manera significativa en un 25% (30.9 al 40.8% ver figura 6), disminución en el lactato venoso de manera significativa en un 56% , incremento significativo en la SVO2 en 11.7% (61.9 a 70.17) y un incremento del HCO3 venoso en un 17% también de manera significativa (ver tabla 7). La creatinina no se modificó en este grupo de pacientes.

Sin embargo en el grupo con FEVI mayor del 40% , la fracción de expulsión lejos de mejorar disminuyó en 7.5% de manera significativa, la creatinina se incrementó en un 12% y el BUN de 27.7 a 32.9, es decir en un 15.9% ; ambos parámetros cambiaron sin significancia estocástica. El único parámetro que tuvo significancia en este grupo al comparar sus valores pre y post aplicación de levosimendán fue el pH de la gasometría venosa el cual aumentó de 7.38 a 7.40, lo cual tiene un significado clínico marginal.

Estos resultados apoyan la indicación sugerida por las guías Europeas de Cardiología de insuficiencia cardíaca en las que la indicación de levosimendán es precisamente en los pacientes con datos de falla cardíaca congestiva y función sistólica deprimida, en este grupo de enfermos la mejoría no solo de la fracción es muy importante sino que también la mejoría en parámetros de perfusión y de transporte de oxígeno como son el lactato y la saturación venosa central.

Sin embargo en el grupo de pacientes con FEVI mayor del 40% los parámetros de perfusión y transporte de oxígeno no mejoraron. Lo que lleva a pensar que la función cardíaca diastólica (aunque no la analizamos), tampoco mejoró. Llama la atención la disminución de la FEVI en los sujetos con fracción de expulsión normal, no tengo una clara explicación para ello, sin embargo pudiera estar relacionado a vasodilatación e hipotensión favorecida por el levosimendán que incluso pudiera reflejar el uso de vasoconstrictores.

Limitaciones del estudio:

Es un estudio retrospectivo, observacional en un pequeño número de enfermos en donde la decisión de utilizar levosimendán fue tomada por su médico tratante, quien frecuentemente no era cardiólogo. Las conclusiones del estudio deberán ser tomadas con cautela puesto que se trata de una pequeña muestra de un hospital privado de la ciudad de México el cual no es representativo de la población mexicana, por lo que el estudio tiene una validez externa limitada, pero una validez interna aceptable.

Conclusión:

El uso de levosimendán en nuestro medio en pacientes con función sistólica conservada no mostró mejoría ni en la función cardíaca ni en los parámetros de perfusión tisular o transporte de oxígeno, por lo que su uso en este grupo de pacientes debería de ser reconsiderada y probablemente no utilizarlo. En los enfermos con FEVI baja el levosimendán demostró ser útil en mejorar la función ventricular sistólica en un 25% y los parámetros de perfusión tisular en un 28 % en promedio, lo que demuestra su utilidad y excelente respuesta en este grupo de pacientes, lo que fortalece la indicación de las guías Europeas de Cardiología del diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Bibliografía

1. Pataricza J, Krassoi L, Hohn J, Kuri A. functional role of potassium channels in the vasodilating mechanisms of levosimendan in porcine isolated coronary artery. *Cardiovasc Drugs Ther* .2003; 17(2): 115-121.
2. Bowman P, Haikala H, Paul R. levosimendán a calcium sensitizer in cardiac muscle, induces relaxation in coronary smooth muscle through calcium desensitattion . *J PharmacolExpTher*. 1999; 288 (1): 316-325.
3. Haikala H, Linden L. Mechanisms of action of calcium sensitizing drugs. *J CardiovascPharmacol*. 1995; 26 (Supplem 1): S10-S19.
4. Gruhn N, Nielsen-Kudsk J.E, Theilgaard S, Bang L, Olesen S.P. coronary vasorelaxant effect of levosimendan , a new inodilator with calcium sensitizing properties. *J CardiovascPharmacol*. 1998; 31 (5): 741-749.
5. De Witt BJ, Ibrahim I.N, Bayer E, Fields A.M, Richards T.A, Banister R.E et al. An analysis of responses to levosimendán in the pulmonary vascular bed of the cat. *AnesthAnalg*. 2002; 9 (6): 1427-1433.
6. Michaels A.D, Mckeown B, Kostal M, 6.Vakharia K.T, Jordan M.V, Gerber I.L. effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress and myocardial oxygen uptake. *Circulation*. 2005; 11(12): 1504-1509.
7. Todaka K, Wang J, Yi G. H, Stennett R, Knecht M, Pacher M et al. Effects of levosimendán on myocardial contractility and oxygen consumption. *J PharmacolExpTher*. 1996; 279 (1): 120-127.
8. Lilleberg J, Nieminen M.S, Akkila J, Heikkila L, Kwitunen A, Lehtonen L et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary bypass grafting. *Eur Heart J*. 1998; 119 (4): 660-668.

9. Yokoshiki H, Sperelakis N. Vasodilating mechanisms of levosimendan. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003; 17(2): 375-383.
10. Peart J.N, Gross G.J. Sarcolemmal and mitochondrial K (ATP) channels and myocardial ischemic preconditioning. *J CellMol Med.* 2002; 6(4): 453-464.
11. Gross G.J, Peart J.N. KATP channels and myocardial preconditioning: an update. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285 (3): H 921-H930.
12. Soei L.K, Sassen L.M, Fan D.S, Van Veen T, Krams R, Verdow F.D. Myofibrillar calcium sensitization predominantly enhances function and mechanical efficiency of stunned myocardium. *Circulation.* 1994; 90 (2): 959-969.
13. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen L.A, Kleber F.X. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am CollCardiol.* 2004; 43 (12): 2177-2182.
14. Rump A.F, Ascar D, Rosen F, Klawns W. Functional and antiischemic effects of the phosphodiesterase, inhibitor levosimendan in isolated rabbit hearts. *PharmacolToxicol .* 1994; 74 (4-5): 244-248.
15. Kersten J.R, Montgomery M.W, Pagel P.S, Wartier D.C. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K (ATP) channels. *Anesth Analog.* 2000; 90(1):5-11.
16. Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H. Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J CardiovascPharmacol.* 2001; 37(4):367-374.
17. Lilleberg J, Jundberg, Nieminen M.S. Dose range study of a new calcium sensitizer, levosimendan in patients with left ventricular dysfunction. *J CardiovascPharmacol.* 1995; 26 (Suppl 1): 563-569.

18. Niemien M.S, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber F.X, Lehtonen L.A, Mitrovic V et al. Hemodynamic and neurohormonal effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Collcardiol.* 2000; 36 (6): 1903-1912.
19. Slawsky M.T, Colucci W.S, Gottlieb S, Greenberg b.H, Haeusslein E, Hare J et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Study Investigators. Circulation.* 2000; 102 (8): 2222-2227.
20. Haikala H, Levijoki J, Linden IB. Troponin C-mediated calcium sensitization by levosimendan accelerates the proportional development of isometric tension. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:2155–2165.
21. Ukkonen H, Saraste M, Akkila J, Knuuti J, Karanko M, Iida H, Lehtonen P, Nagren K, Lehtonen L, Voipio-Pulkki LM. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *ClinPharmacolTher* 2000; 68:522–531.
22. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360:196–202.