



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)

**“Efecto del levosimendán en pacientes sometidos a cirugía
cardíaca que desarrollan bajo gasto cardíaco postoperatorio”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA

PRESENTA:

DRA. KAREN PATRICIA HERNÁNDEZ ROMERO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL

CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



CIUDAD DE MÉXICO. 2016

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Abel Archundia García
Profesor Titular de la Especialidad de Cirugía Cardiorácica
en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Guillermo Díaz Quiróz
Jefe del servicio de Cirugía Cardiorácica
en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Jose Luis Aceves Chimal
Director de Tesis
Servicio de Cirugía cardiocrónica
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dra. Karen Patricia Hernández Romero
Tesisista
Residente de Cuarto año del Servicio de Cirugía Cardiorácica
del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

INDICE

I: Resumen	6
II: Introducción	8
III: Marco teórico	10
IV: Planteamiento del problema	22
V: Justificación	24
VI: Objetivo general	26
VII: Objetivos específicos	26
VIII: Diseño del estudio	27
IX: Resultados	31
X: Discusión	34
X: Conclusiones	37
XI: Fuentes de información	38

A mis padres por el apoyo incondicional que me brindaron a lo largo del camino que me ha llevado a cumplir mis metas y expectativas, sin importar las noches de desvelo, los meses lejos del hogar y los múltiples obstáculos que encuentras en el camino.

A mis hermanos por darme consejos, alientos, apoyo, regaños y felicitaciones sin los cuales no habría podido lograr este título.

A mis maestros, Gracias por compartir su experiencia y sabiduría con la única finalidad desinteresada de formar un cirujano capaz y hábil, dotándome de armas para formar mi criterio médico y ético con la finalidad de brindar el mejor manejo requerido por el paciente.

I: Resumen

El síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio se observa entre el 4 y 15% de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca, como consecuencia de diversos factores. El levosimendám tiene un efecto inotrópico positivo sobre el miocardio a través de sus metabolitos OR-1855 y OR-1896 que se encuentran activos entre 12 y 48 horas después de su infusión en pacientes con falla cardiaca crónica, sin embargo, no existe evidencia publicada en la literatura médica que aclare el efecto benéfico de este fármaco en pacientes sometidos a cirugía cardiaca que desarrollan bajo gasto cardiaco postoperatorio.

Objetivo: Conocer la efectividad del levosimendám para el tratamiento de pacientes sometidos a cirugía cardiaca que desarrollan bajo gasto cardiaco postoperatorio.

Método: Del registro de cirugías del servicio de Cirugía cardiorádica y del expediente electrónico seleccionaremos a los pacientes sometidos a cirugía cardiaca que desarrollaron bajo gasto cardiaco postoperatorio y en forma retrolectiva registraremos las siguientes variables: Edad, sexo, peso, talla, FEVI, Tipo de cirugía, Estancia en UCI, Estancia hospitalaria, Mortalidad, Índice cardíaco, Inotrópicos utilizados, Duración de inotrópicos.

Análisis estadístico: Utilizamos el programa estadístico SPSS v21.0 para Windows. El análisis descriptivo se realizó con medias, DE, frecuencias y porcentajes. Las diferencias entre grupos se realizó con prueba t de Student y Chi² para variables cualitativas. Consideraremos significancia estadística con un valor de $p < 0.05$

Resultados: Analizamos 30 pacientes que recibieron tratamiento con levosimendám (n=15) y dobutamina más noradrenalina (n=15). Ningún paciente de ambos grupos presentó arritmias durante la infusión de los fármacos. El Gasto cardíaco e Índice Cardíaco post tratamiento con levosimendám vs dobutamina más noradrenalina no mostraron diferencias significativas ($p = 0.90$ y 0.81 respectivamente). En los pacientes que recibieron levosimendám, solo el gasto cardíaco mostró diferencia significativa ($p = 0.04$) y en el grupo de pacientes que recibió dobutamina solo el índice cardíaco mostró una mejoría significativa ($p = 0.002$). El resto de variables no mostró diferencias pre post infusión del fármaco.

Conclusión: En pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollan síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio el levosimendám tiene un efecto similar a la dobutamina más noradrenalina en la mejoría del gasto e índice cardíaco.

II: Introducción

El síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio se observa entre el 4 y 15 de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca, como consecuencia de diversos factores, requiriendo el apoyo de fármacos con efecto inotrópico positivo agudo como la dopamina, dobutamina, noradrenalina e incluso de dispositivos de apoyo ventricular como el balón de contrapulsación intra-aórtico. Estos fármacos y dispositivos han mostrado su efecto agudo en la mejoría de la contractilidad miocárdica y resistencias vasculares periféricas aunque con efectos secundarios adversos por su potencial arritmogénico cuando se utilizan en dosis elevadas.

El fármaco levosimendán emergió para el tratamiento de la falla cardiaca crónica mostrando en diferentes estudios su efecto benéfico a mediano y largo plazo sobre la mejoría en la contractilidad miocárdica y en la mortalidad en pacientes con falla cardiaca crónica agudizada. El síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio podría ser considerado como una forma de insuficiencia cardiaca aguda, sin embargo, tiene diferente etiología y sustrato fisiopatológico (Trauma quirúrgico, isquemia secundaria al pinzamiento aórtico, efecto de la circulación extracorpórea, hipotermia y efecto de anestésicos).

El levosimendán tiene un efecto inotrópico positivo sobre el miocardio a través de sus metabolitos OR-1855 y OR-1896 que se encuentran activos entre 12 y 48 horas después de su infusión, por lo que su uso como inotrópico agudo podría ser discutible. Por otro lado, este fármaco tiene un efecto vasodilatador periférico y pulmonar inmediato que

podría reducir la congestión pulmonar en pacientes que desarrollan bajo gasto cardiaco agudo. Sin embargo, no existe evidencia publicada en la literatura médica que aclare el efecto benéfico de este fármaco en pacientes sometidos a cirugía cardiaca que desarrollan bajo gasto cardiaco.

El retardo en la formación de los metabolitos activos hace difícil pensar en el uso del levosimendán como un inotrópico positivo agudo en pacientes sometidos a cirugía cardiaca que desarrollan bajo gasto cardiaco postoperatorio, pues es necesario alcanzar en estos pacientes una mejoría prácticamente inmediata para mejorar la perfusión tisular del organismo y reducir así los efectos indeseables del bajo gasto cardiaco persistente. No obstante, su efecto vasodilatador sistémico y pulmonar, podría reducir importantemente la postcarga ventricular, que en condiciones de bajo gasto cardiaco, podría disminuir el estrés sistólico del tejido miocárdico y la congestión del lecho vascular pulmonar.

En estas circunstancias, es posible que el uso de levosimendán en las Unidades de Cuidados Intensivos que atienden pacientes sometidos a cirugía cardiaca que desarrollan bajo gasto cardiaco, aporte su beneficio con la reducción de la postcarga cardiaca o a la mejoría de la función contráctil del tejido miocárdico a mediano plazo. Sin embargo, a la fecha no hemos encontrado información en la literatura médica que aclare su uso en este tipo de pacientes.

III: Marco teórico

El síndrome de bajo gasto cardiaco en el postoperatorio de cirugía cardiaca (BGCP) es una complicación frecuente, con una incidencia que varía entre el 3 y el 45%, asociada a un incremento de la morbimortalidad, prolongada estancia hospitalaria y aumento en el consumo de recursos materiales y financieros para las instituciones de salud. En la literatura médica se identifica al BGCP como disfunción miocárdica postoperatoria, disfunción cardiocirculatoria postoperatoria, disfunción cardiovascular aguda, fracaso cardiaco postcirugía, fracaso cardiaco y shock postcardiotomía. ¹

La Guía de Práctica Clínica para el manejo del síndrome de bajo gasto en el postoperatorio de cirugía cardiaca, establece las siguientes definiciones:

- **Síndrome de bajo gasto postcirugía:** índice cardiaco (IC) medido $<2,2$ l/min/m², sin hipovolemia relativa asociada. Puede deberse a fracaso ventricular izquierdo y/o derecho y asociar o no congestión pulmonar. Puede cursar con presión arterial (PA) normal o baja.
- **Cuadro clínico compatible con Síndrome de bajo gasto postcirugía:** Contempla pacientes en quienes se desconoce, el gasto cardiaco (GC), pero presentan oliguria (diuresis inferiores a 0,5ml/kg/h), saturación venosa central de oxígeno $<60\%$ (con saturación arterial normal) y/o niveles de lactato >3 mmol/l, sin hipovolemia relativa. Dentro de este grupo se incluyen pacientes con inotrópicos positivos y/o balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo).
- **Shock cardiogénico:** Corresponde a la situación más grave del espectro del Síndrome de bajo gasto postcirugía. Se define como: $IC < 2,0$ l/min/m², con presión arterial sistólica (PAS) <90 mmHg, sin hipovolemia relativa y con oliguria.

Diversos estudios prospectivos y observacionales han identificado múltiples factores asociados con el desarrollo de bajo Gasto Cardíaco Postoperatorio: Baja Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) preoperatoria, clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) preoperatoria III y IV, tiempos prolongados de circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico e infarto del miocardio reciente.¹

El BGCP a la cirugía cardíaca es una circunstancia peculiar y compleja en la que están presentes de forma asociada, en mayor o menor grado, componentes cardiogénicos (Aturdimiento miocárdico, distributivo e hipovolémico), fenómenos inflamatorios y de apoptosis celular. En general, el bajo gasto cardíaco es transitorio y reversible con recuperación paulatina en 24-48h aproximadamente. No obstante, en ocasiones no infrecuentes, la persistencia de bajo gasto cardíaco postoperatorio conduce a disfunción multiorgánica e incluso a la muerte del paciente.¹

FISIOPATOLOGIA DEL BAJO GASTO CARDÍACO POSOPERATORIO

El Síndrome de BGCP tiene un origen y un modo de presentación diferente a los de la Insuficiencia Cardíaca Aguda (ICA) no quirúrgica, por lo que las clasificaciones propuestas por la Sociedad Europea de Cardiología y la *American College of Cardiology* no se ajustan de manera directa a pacientes con BGCP de cirugía cardíaca.

1,3

El gasto cardíaco se define como la cantidad de sangre que expulsa el corazón en una unidad de tiempo, se expresa como litros/minuto y se puede indexar a la superficie corporal, en cuyo caso se denomina índice cardíaco. Las principales determinantes del gasto cardíaco son la precarga, poscarga, el inotropismo y el cronotropismo. Así que aquellas situaciones que alteren la precarga, afectarán directamente la generación de un

volumen latido adecuado, por ejemplo en pacientes con infarto del ventrículo derecho, el empleo de vasodilatadores disminuye el retorno venoso provocando una hipovolemia “relativa” situación que impacta negativamente en el grado de estiramiento de la fibra y de acuerdo con el principio de Frank-Starling la eficiencia mecánica de la sarcómera; por otro lado, en estados en donde existe un incremento sustancial de la precarga como en la cardiomiopatía dilatada, el nivel máximo de estiramiento de la sarcómera impide la interrelación de las bandas de actina con las cabezas de miosina y por ende la contracción de los miocitos. ^{1,3}

El inotropismo miocárdico requiere la existencia de fibras miocárdicas viables que puedan utilizar con eficacia sustratos bioenergéticos y de oxígeno. La isquemia miocárdica representa uno de los modelos más claros para explicar la afectación directa del inotropismo: En el caso del Infarto miocárdico agudo, se produce una pérdida de elementos contráctiles se traduce directamente en disfunción sistólica o inotrópica; del mismo modo, la hibernación miocárdica observada en casos de isquemia crónica representa otro ejemplo en donde si bien no existe pérdida estructural de miocitos, sí se aprecia pérdida funcional de los mismos como respuesta al bajo aporte de sustratos y oxígeno. ^{1,3}

Con relación a la poscarga, un incremento sostenido de la misma como el que se observa en los pacientes con estenosis aórtica o en la hipertensión arterial sistémica, supone una sobrecarga de presión que generará a la postre alteraciones estructurales y funcionales en el miocardio con repercusión directa de la función diastólica y a largo plazo también de la función sistólica. En contraparte, las resistencias vasculares muy bajas como las que se observan en estados sépticos avanzados, también impactan de forma negativa en el gasto cardiaco debido a que a pesar de contar con una precarga y un inotropismo aceptables o incluso elevados, la disminución significativa de la poscarga hace

prácticamente imposible que el gasto generado a nivel cardiaco llegue a todos los rincones de la economía.^{1,3}

El cronotropismo también es una variable importante dentro del bajo gasto cardiaco, en donde a pesar de existir un volumen latido adecuado, la frecuencia cardiaca muy baja o al contrario muy alta impactará de manera definitiva sobre la generación del gasto cardiaco, es por ello, que las bradiarritmias, las taquiartimias y las alteraciones de la conducción con frecuencia se asocian como factores desencadenantes del bajo gasto cardiaco.^{1,3-5}

Bioquímicamente, el bajo gasto cardiaco postoperatorio activa el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) en respuesta a sobrecargas hemodinámicas o daño miocárdico con el objetivo es lograr mantener un gasto cardiaco adecuado a través de un incremento de la postcarga y la precarga mediante la acción directa de la Angiotensina II y la aldosterona; sin embargo, la exposición crónica a ambas sustancias se asocia a fenómenos fisiopatológicos dentro de los que destacan la hipertrofia y fibrosis miocárdica que se asocia a remodelación cardiaca inadecuada, la disfunción endotelial que incluye alteraciones en la comunicación celular e incremento de fenómenos protrombóticos mediados por un desequilibrio de sustancias eicosanoides, tales como, el Tromboxano A2 e incluso la activación de algunos proto oncogenes y ligandos que se asocian a fenómenos de apoptosis. Por otro lado, la aldosterona más allá incrementar la precarga a través de la retención de sodio y agua, tiene múltiples funciones adicionales dentro de las que destaca la disfunción de barorreceptores, el incremento del potencial arritmogénico de las catecolaminas o la pérdida de magnesio y potasio.^{1,3,6-16}

En adición a lo anterior, la descarga adrenérgica tiene como primer objetivo el servir como un mecanismo “compensador” en casos donde el inotropismo, la poscarga o el

cronotropismo se encuentran comprometidos; sin embargo, la sobreactividad simpática sostenida se asocia a desenlaces adversos, tales como, arritmias cardiacas, isquemia miocárdica y muerte. Esto se explica debido a que el exceso de catecolaminas aumenta el consumo miocárdico de oxígeno (MvO₂), pero también tiene efectos cardiotóxicos directos que generan una serie de fenómenos a nivel celular que traen consigo cambios en la ultraestructura y función de los cardiomiocitos, así como, de las células endoteliales y de músculo liso a nivel vascular, cuyos desenlaces a largo plazo son la desensibilización de las células al influjo catecólico a través de la internalización de receptores adrenérgicos (down-regulation), la hipertrofia de miocitos, el desarreglo de las fibras y, finalmente, la muerte celular a través de procesos de necrosis o apoptosis.¹⁰⁻¹⁶

MANEJO DEL BAJO GASTO CARDIACO POSTOPERATORIO

Ante la presencia de bajo gasto cardiaco postoperatorio se recomienda seguir el siguiente algoritmo de manejo: ¹

1. Descartar causas mecánicas que con efecto negativo sobre la precarga, postcarga, inotropismo y cronotropismo (Neumotórax, Hemotórax, sangrado excesivo por los drenajes quirúrgicos, el taponamiento cardiaco, el espasmo u oclusión de un injerto coronario, disfunción valvular protésica y arritmias)
2. Manejo escalonado. En primer lugar, conseguir una optimización en la precarga, mediante la infusión de los fluidos adecuados y el control del ritmo y/o frecuencia cardiaca; posteriormente, en los casos que se precise, se usarán los fármacos inotrópicos, vasoconstrictores y/o vasodilatadores. Como último escalón terapéutico, los casos que no responden a las medidas previas, o en los que estas sean insuficientes, se utilizarán los dispositivos de asistencia circulatoria, como el

Balón de Contrapulsación Intra Aórtico (BCIAo) o la asistencia ventricular mecánica.

3. Las indicaciones clínicas para la administración intravenosa de los fármacos inotrópicos en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca son: Destete de la Circulación Extracorpórea, Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco y choque cardiogénico. El soporte circulatorio farmacológico intenta mejorar la disfunción miocárdica aumentando la contractilidad y optimizando el trabajo cardíaco, y mejorar la perfusión tisular, además de coadyuvar la repercusión miocárdica y sistémica de la cirugía, que habitualmente dura de uno a tres días.

FARMACOS UTILIZADOS EN EL BAJO GASTO CARDÍACO POSTOPERATORIO

Los fármacos inotrópicos disponibles actualmente son de tres tipos: los que actúan estimulando los receptores beta adrenérgicos, los inhibidores de la fosfodiesterasa III (IF-III) y los que aumentan la sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio intracelular. Además de la acción directa sobre el corazón, estos fármacos tienen acciones más allá de las puramente inotrópicas, también alteran el tono vascular por la contracción o relajación de las células del músculo liso, lo cual a su vez repercutirá sobre la hemodinamia del corazón a través de la precarga y la postcarga.⁷

Los fármacos más comúnmente utilizados para mejorar el bajo gasto cardíaco postoperatorio han mostrado, en diversos estudios realizados desde 1982 a la fecha, superioridad significativa al compararla con placebo, sin embargo, la comparación entre ellos no ha mostrado superioridad de alguno, utilizándose en la práctica clínica de acuerdo al criterio del médico intensivista, anestesiólogo cardiovascular y cirujano cardíaco en base a circunstancias hemodinámicas y cardiológicas específicas, así como a la respuesta hemodinámica del paciente.⁷

Dopamina

Es el inotrópico de uso inicial para la disfunción miocárdica leve o moderada. Actúa sobre los receptores dopaminérgicos, su vida media de eliminación es entre 12-20 min. Las dosis utilizadas oscilan entre 3 a 10 mcgr/kg/min, por lo general se trata de no sobrepasar de 7-10 mcgr/kg/min por su asociación con taquicardia, aumento del consumo de oxígeno del miocardio y posibilidad de arritmias cardíacas. La tendencia es a usar dosis bajas, entre 3-5 mcgr/kg/min. Estimula los receptores alfa o beta dependiendo de la dosis. En dosis menores a 4 mcgr/kg/min, presenta su máxima acción dopa (vasodilatación renal y esplácnica, aumenta flujo renal y excreción renal de sodio), el máximo efecto beta se logra alrededor de las 10 mcg/kg/min, infusiones mayores a esta comienzan a mostrar efecto alfa. Por lo tanto si 10 mcg/kg/min resultan insuficientes se debe iniciar goteo de adrenalina y disminuir la dosis a 2 a 4 mcg/kg/min para mantener efecto renal.^{1,3,7}

Epinefrina

Está indicada en la disfunción miocárdica severa con hipotensión arterial. Es uno de los inotrópicos más potentes, estimula los receptores beta1, beta 2 y alfa. Tiene efecto cronotrópico positivo sobre el sistema de conducción y aumenta la resistencia vascular sistémica y pulmonar. Sin embargo, parece que su efecto sobre ellas puede variar de acuerdo a la dosis. La vida media de eliminación es de aproximadamente 1 minuto. La dosis recomendada es 0,01 a 0,3 mcgr/kg/min. Dosis superiores a 0,25 mcg/kg/min deben mantenerse por periodos cortos de tiempo (12 a 24 hs) por que la excesiva vasoconstricción puede agravar el BGC. En el período postoperatorio inmediato, en cirugías que pueden comprometer el sistema de conducción, incrementa el riesgo de arritmias como taquicardias de la unión aumentando la morbimortalidad quirúrgica.^{1,3,7}

Noradrenalina

Es el principal neurotransmisor del sistema nervioso simpático, tiene poca actividad sobre los receptores beta 2 comparados con la epinefrina y es moderadamente potente agonista alfa y beta 1 (efecto inotrópico). Se reserva para casos de shock cardiogénico con baja resistencia periférica produciendo un aumento en la postcarga y mejorando el flujo coronario y la perfusión de otros órganos. Entre sus efectos secundarios debe tenerse presente que aumenta el consumo de oxígeno miocárdico y disminuye la frecuencia cardiaca por aumento del tono vagal. ^{1,3,7}

Milrinona

Se debe considerar su uso en niños con resistencia vascular pulmonar y / o resistencia vascular sistémica elevadas, después de alcanzar una óptima precarga, asociada a dopamina y adrenalina. Es un agente inotrópico no simpático mimético. Los efectos farmacológicos se consiguen por una inhibición selectiva de la fosfodiesterasa tipo III, lo que reduce la degradación celular del AMP cíclico y por lo tanto eleva su concentración, resultando en un efecto inotrópico positivo. En la vasculatura periférica produce una dilatación de los vasos y disminución de la resistencia periférica, aumentando la capacitancia y disminuyendo tanto la postcarga como la precarga.

No aumenta significativamente la FC y por lo tanto el consumo de oxígeno del miocardio. Parece tener un efecto lusitropico que ayuda a mejorar el BGC asociado a disfunción diastólica. La dosis utilizada en goteo continuo varía de 0,75 a 0,35 mcg/kg/min. Se mantendrá una óptima precarga durante su administración por su efecto hipotensor. En algunos casos puede utilizarse una dosis de carga de 75 a 50 mcgr/kg a pasar en 30 a 60 min., con vigilancia estricta de la presión arterial (en caso de hipotensión es necesario interrumpir la dosis de carga). ^{1,3,7,16}

Levosimendán

Este fármaco salió al mercado como un fármaco útil para la insuficiencia cardiaca crónica, mostrando efectividad significativa a mediano y largo plazo en la mejoría de la función contráctil del miocardio, además de un impacto importante en la sobrevida. Este fármaco derivado del pirinidizonadinitrilo en la forma racémica de los simendames, es metabolizado extensamente en sus metabolitos biológicamente activos (OR-1855 y OR-1896) que son eliminados en heces y orina. El levosimendám es metabolizado por conjugación en el intestino dando origen al metabolito OR-1855, el cual posteriormente es acetilado en el hígado para formar el metabolito OR-1896. El metabolito OR-1855 se encuentra activo en la circulación 12 horas después de la infusión del levosimendám y el metabolito OR-1896 se puede encontrar 48 horas después de terminada la infusión, de tal manera que la acción sensibilizadora al Ca^{+2} se puede observar después de 48 horas. Su vida media de eliminación es de 80 a 90 h y alcanza concentraciones máximas en plasma a los dos días después de suspender la infusión de Levosimendám en pacientes con Insuficiencia Cardiaca Crónica (ICCr), lo cual le confiere actividad hasta por 7 días.^{1-7,11}

En esencia este fármaco tiene 2 escenarios de acción: Contractilidad miocárdica y vasodilatación periférica y pulmonar.^{1-7,11}

- Contractilidad miocárdica: El mecanismo de acción consiste en aumentar la sensibilidad al calcio del miofilamento durante la sístole a través de su ligadura a la troponina C en forma calcio-dependiente. Esta interacción estabiliza el cambio morfológico de la tropomiosina inducido por el calcio, aumentando así el número de puentes actina-miosina. El efecto se produce aumentando la sensibilidad de la troponina C al calcio intracelular, y no a través del aumento de las concentraciones intracelulares de calcio. En la diástole se produce la disminución normal del calcio citoplasmático por repolarización de la membrana, los iones cálcicos ya no se ligan

a la troponina C y se revierte la interacción con el levosimendan permitiendo la normal relajación diabólica del miocardio.

- Vasodilatación periférica y pulmonar: Actúa directamente sobre el músculo liso vascular, produciendo vasodilatación. Se liga y abre los canales del potasio ATP-dependiente. Esta activación de los canales causa la hiperpolarización de los miocitos, acción que parece promover la relajación del músculo liso vascular. Gracias a esta relajación se reduce la presión capilar pulmonar, la resistencia vascular sistémica y el tono venoso. Se ha establecido como dosis de ataque 6 a 24 mcg/kg/ en 10 minutos, seguida de velocidades de infusión entre 0,05 y 0,2 mcg/kg/min durante 24 horas. Está contraindicado en insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática severa e hipotensión severa.

UTILIDAD DE LEVOSIMENDÁN EN LA FALLA CARDIACA AGUDA

Diversos estudios han sido publicados en la literatura médica, todos enfocados a diferentes objetivos terapéuticos y con variabilidad en las condiciones clínicas de las poblaciones de estudio. Gillies y colaboradores hicieron una revisión de la literatura buscando evidencias para seleccionar el mejor tratamiento farmacológico inotrópico positivo para el SBGC, encontrando entre 1997 y 2003 ausencia de estudios aleatorizados, controlados, doble ciego, únicamente comparaciones de fármacos inotrópicos positivos (Dopamina, dobutamina y noradrenalina) con placebo sin llegar a una conclusión de superioridad de alguno en particular.^{1,3}

Thackray y colaboradores revisaron los estudios publicados sobre el tratamiento de falla cardiaca con fármacos inotrópicos (beta-adrenérgicos e IF-III) entre los años 1966 y 2000, excluyendo pacientes sometidos a cirugía cardiaca. Encontraron 21 ensayos clínicos (n = 632), en donde se comparaba la amrinona con dobutamina, la dobutamina con milrinona,

la dobutamina con placebo, la dobutamina con dopamina, la dobutamina con enoximona, la dopexamina con placebo, la toborinona con placebo, la toborinona con dobutamina y la milrinona con placebo. El escaso número de pacientes en cada estudio no permitió sacar conclusiones específicas, no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes inotrópicos, únicamente los pacientes que recibieron estos fármacos mostraron una tendencia a presentar mayor mortalidad comparado con el placebo.^{1,3}

Los estudios LIDO, SURVIVE y RUSLAND han mostrado efectos benéficos del levosimendám al compararlos con placebo y dobutamina sobre parámetros hemodinámicos a mediano plazo, aunque con discrepancia en la tendencia de la mortalidad a mediano y largo plazo en pacientes con falla cardíaca crónica descompensada. Sin embargo, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollan bajo gasto cardíaco postoperatorio no se han realizado estudios que contribuyan al esclarecimiento de la utilidad del levosimendám.⁸⁻¹⁰

LEVOSIMENDÁN EN EL SINDROME DE BAJO GASTO CARDIACO POSTOPERATORIO

Aunque el tratamiento del SBGC sigue los principios generales del tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Aguda, las diferencias son evidentes. La oxigenación adecuada del paciente quirúrgico debe estar garantizada por la ventilación mecánica y los cuidados anestésicos habituales. En el paciente quirúrgico con bajo gasto, por otra parte, no hay hipertensión, de forma que la vasodilatación ha de ser prudente en pacientes generalmente ya vasodilatados.⁵⁻⁷

Los agentes inotrópicos se utilizan en el quirófano y en el postoperatorio inmediato de forma precoz y en dosis mayores que en el enfermo no quirúrgico, puesto que la contractilidad está siempre afectada por la isquemia miocárdica debido al pinzamiento aórtico, la respuesta inflamatoria y algunos de los fármacos anestésicos. En este contexto, aunque existe mucha evidencia del efecto benéfico del levosimendán en pacientes con falla cardiaca aguda o crónica agudizada de origen no quirúrgico, no se tiene en la actualidad este nivel de evidencia para el paciente quirúrgico, pues las series publicadas son generalmente de pocos enfermos, se han realizado en un solo hospital y no analizan la supervivencia.⁴

No obstante, desde su introducción en la clínica y a pesar de la ausencia inicial de información sobre su uso en el paciente quirúrgico, el levosimendán se ha ido posicionando como una alternativa entre los fármacos capaces de mejorar la contractilidad en los enfermos sometidos a cirugía cardiaca aunque no en forma inmediata debido a que sus metabolitos activos están presentes después de ser metabolizados entre 12 y 48 horas.^{4.7}

IV: Planteamiento del problema

El síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio se observa entre el 4 y 15% de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca, como consecuencia de diversos factores: Función ventricular preoperatoria deprimida, isquemia miocárdica por el pinzamiento aórtico, efecto de la circulación extracorpórea, síndrome de reperfusión miocárdica, hipotermia y efecto anestésico entre otros.

Después del destete de la circulación extracorpórea, prácticamente todos los pacientes cursan con bajo gasto cardiaco requiriendo el apoyo de fármacos con efecto inotrópico positivo agudo como la dopamina, dobutamina, noradrenalina e incluso de dispositivos de apoyo ventricular como el balón de contrapulsación intra-aórtico. Estos fármacos y dispositivos han mostrado su efecto agudo en la mejoría de la contractilidad miocárdica y resistencias vasculares periféricas aunque con efectos secundarios adversos por su potencial arritmogénico cuando se utilizan en dosis elevadas.

Levosimendám ha mostrado en diferentes estudios un efecto benéfico a mediano y largo plazo sobre la mejoría en la contractilidad miocárdica y en la mortalidad en pacientes con falla cardiaca crónica agudizada. Aunque el síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio podría ser considerado como una forma de falla cardiaca aguda, difiere de ésta, puesto que tiene una etiología diferente: Trauma quirúrgico, isquemia secundaria al pinzamiento aórtico, efecto de la circulación extracorpórea, hipotermia y efecto de anestésicos. El efecto de estos factores generalmente se puede prolongar hasta por 72 horas postoperatorias, tiempo en el cual el miocardio y estatus hemodinámico tiene potencial recuperación.

El levosimendám tiene un efecto inotrópico positivo sobre el miocardio a través de sus metabolitos OR-1855 y OR-1896 que se encuentran activos entre 12 y 48 horas después

de su infusión, por lo que su uso como inotrópico agudo podría ser discutible y no existe evidencia publicada en la literatura médica que aclare el efecto benéfico de este fármaco en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollan bajo gasto cardíaco.

En muchas terapias intensivas en donde se atienden pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se administra este fármaco para atender el bajo gasto cardíaco, asumiendo la premisa de la utilidad demostrada en pacientes con falla cardíaca aguda, a pesar de que ambos diagnósticos tienen etiologías y características diferentes. En el CMN 20 de Noviembre se ha venido administrando este fármaco en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollan bajo gasto cardíaco, sin embargo, a la fecha no se ha realizado un análisis de su utilidad a corto y mediano plazo, por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

Cuál es la efectividad del levosimendám para el tratamiento de pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollan bajo gasto cardíaco postoperatorio?

V: Justificación

El síndrome de bajo gasto posterior a cirugía cardíaca es una complicación común, de origen multifactorial, que lo hace diferente a la falla cardíaca aguda, debido a que el miocardio debe someterse a isquemia secundaria al pinzamiento aórtico, hipotermia, circulación extracorpórea y trauma quirúrgico, los cuales propician eventos inflamatorios y alteraciones metabólicas con efectos negativos en el comportamiento hemodinámico del miocardio y del organismo durante el destete de la circulación extracorpórea y en el postoperatorio inmediato y mediato.

Para el manejo del síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio se han utilizado fármacos con efecto inotrópico positivo (Dopamina, dobutamina y noradrenalina), los cuales a pesar de su efecto benéfico también tienen efecto arritmogénico y efectos nocivos cuando se administran a dosis elevadas. Levosimendám ha mostrado un efecto benéfico en pacientes con falla cardíaca aguda, pero existe poca evidencia que muestre este beneficio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollan síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio.

El Levosimendám tiene propiedades inotrópicas positivas por el aumento de la sensibilidad de la actina y miosina al calcio intracelular, mejorando la fuerza contráctil del tejido miocárdico, a través de la acción de sus metabolitos OR 1855 y OR-1896 que se encuentran activos entre 12 y 48 horas después de su infusión. Este retardo en la formación de los metabolitos activos hace difícil pensar en el uso del levosimendám como un inotrópico positivo agudo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollan bajo gasto cardíaco postoperatorio, pues es necesario alcanzar en estos pacientes una

mejoría prácticamente inmediata para mejorar la perfusión tisular del organismo y reducir así los efectos indeseables del bajo gasto cardiaco persistente.

En estas circunstancias, es posible que el uso de levosimendám en las Unidades de Cuidados Intensivos que atienden pacientes sometidos a cirugía cardiaca que desarrollan bajo gasto cardiaco, obedezca a la búsqueda de la reducción de la postcarga cardiaca o a la mejoría de la función contráctil del tejido miocárdico a mediano plazo. Sin embargo, a la fecha no hemos encontrado información en la literatura médica que aclare su uso en este tipo de pacientes.

En las unidades de cuidados intensivos del CMN 20 de Noviembre se administra levosimendám en pacientes sometidos a cirugía cardiaca que desarrollan bajo gasto cardiaco, pero a la fecha no se ha realizado un análisis de la efectividad de este fármaco. Realizamos la presente investigación para identificar fortalezas y debilidades del levosimendám en pacientes sometidos a cirugía cardiaca que desarrollen bajo gasto cardiaco postoperatorio.

VI: Objetivo general

Conocer la efectividad del levosimendám para el tratamiento de pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollan bajo gasto cardíaco postoperatorio

VII: Objetivos específicos

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollan bajo gasto cardíaco postoperatorio:

1. Conocer las dosis y la respuesta aguda al levosimendám
2. Conocer los inotrópicos positivos utilizados
3. Conocer la morbilidad y mortalidad a 30 días
4. Comparar la respuesta a levosimendám versus tratamiento con inotrópicos positivos tradicionales (Noradrenalina, dopamina, dobutamina)

VIII: Diseño del estudio

Estudio Transversal, Observacional Descriptivo Retrolectivo

Poblacion de estudio

Pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollaron bajo gasto cardíaco postoperatorio en la Unidad de Cuidados Intensivos Postoperatorios y en la unidad de Cuidados Intensivos Metabólicos.

Criterios de Selección

Inclusión.

- Pacientes adultos hombres y mujeres sometidos a cirugía cardíaca que desarrollaron bajo gasto cardíaco en el postoperatorio temprano (48 horas).

Exclusión.

- Pacientes con manejo preoperatorio o transoperatorio con Levosimendan.
- Pacientes sometidos a trasplante cardíaco.
- Pacientes con choque séptico o infecciones agregadas en el postoperatorio

Eliminación.

- Pacientes con expediente clínico incompleto.

Definición de variables y unidades de medida

Independientes

Síndrome de bajo gasto postcirugía: índice cardíaco (IC) medido $<2,2 \text{ l/min/m}^2$, sin hipovolemia relativa asociada. Puede deberse a fracaso ventricular izquierdo y/o derecho

y asociar o no congestión pulmonar. Puede cursar con presión arterial (PA) normal o baja. Clínicamente se contempla en pacientes quienes se desconoce, el gasto cardiaco (GC), pero presentan oliguria (diuresis inferiores a 0,5ml/kg/h), saturación venosa central de oxígeno <60% (con saturación arterial normal) y/o niveles de lactato >3mmol/l, sin hipovolemia relativa. Dentro de este grupo se incluyen pacientes con inotrópicos positivos y/o balón de contrapulsación intra-aórtico (BCIAo). Su espectro más grave se identifica con $IC < 2,0 \text{ l/min/m}^2$, con presión arterial sistólica (PAS) <90mmHg, sin hipovolemia relativa y con oliguria.

Cirugía cardíaca: Intervención quirúrgica a corazón abierto para la corrección o paliación de las enfermedades cardíacas que no presentan mejoría con tratamiento farmacológico. Se requiere de pinzamiento de aorta, parada cardíaca, infusión de solución de cardioplejia, hipotermia moderada (32-34° C), cardiectomía y circulación extracorpórea.

Levosimendán: Fármaco derivado tipo piridazinonadinitrilo del simendan. Se le conoce como inodilatador por su capacidad de inotropismo y vasodilatación. Está considerado como un calcio sensibilizador, se fija al dominio N-terminal de la troponina C, lugar en donde se une al calcio facilitando el cambio en la conformación de esta proteína. Esto acelera la formación y el número de enlaces cruzados entre miosina y actina, por tanto la fuerza contráctil aumenta, sin retrasar la relajación ventricular.

Fármacos inotrópicos positivos convencionales: Fármacos con propiedades inotrópicas y cronotrópicas positivas con efecto vasodilatador secundario: Dopamina y dobutamina con efecto cronotrópico positivo en dosis elevadas (6-10 mcgrs/kg/min) y vasodilatadoras en dosis bajas (3-5 mcgrs/kg/min). Noradrenalina con efecto cronotrópico positivo y vasoconstrictor periférico. Milrinona con efecto vasodilatador pulmonar.

Dependientes

Efectividad: Capacidad para lograr un efecto de mejoría de la función contráctil del ventrículo izquierdo y de las variables hemodinámicas, con la desaparición del síndrome de bajo gasto post cirugía cardiaca.

Covariables:

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento.

Sexo: Característica morfológica que identifica al hombre y la mujer.

Gasto cardiaco: (GC) es el flujo total de sangre o volumen de sangre por unidad de tiempo que circula por nuestro organismo. El Gasto Cardiaco está determinado por el volumen de sangre bombeado por el ventrículo en cada latido (volumen sistólico (VS) o volumen latido) que en condiciones normales es de unos 70 ml, y por el número de latidos por minuto.

Índice cardiaco: Relación entre el volumen de sangre por unidad de tiempo (GC) y los metros cuadrados de superficie corporal.

Método

Después de la autorización de la investigación por los comités de Investigación, Ética y Bioseguridad de la institución, del registro de cirugías del servicio de Cirugía cardiotorácica seleccionamos a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos: 1) Pacientes que fueron tratados con levosimendám y 2 pacientes que fueron tratados con aminas vasoactivas (Dobutamina, noradrenalina, dopamina)

Del expediente clínico registramos las siguientes variables: Edad, sexo, peso, talla, FEVI, Tipo de cirugía, Mortalidad, Gasto Cardíaco, Índice cardíaco, Inotrópicos utilizados y dosis utilizada, dosis de levosimendám, saturación venosa, niveles séricos de lactato, tiempo de circulación extracorpórea, tiempo de pinzamiento aórtico, uso de balón de contrapulsación intra aórtico.

Análisis Estadístico

Utilizaremos el programa estadístico SPSS v22.0 para Windows. El análisis descriptivo se realizará con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la prueba de Shapiro Wilk. Para la comparación de grupos utilizamos prueba t de Student para variables cuantitativas y Chi² para variables cualitativas. Consideraremos significancia estadística con un valor de $p < 0.05$

IX: Resultados

Analizamos 30 pacientes sometidos a cirugía cardíaca quienes desarrollaron síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio y recibieron tratamiento con levosimendám (n=15) y dobutamina más noradrenalina (n=15). La evaluación de las variables cuantitativas con la prueba de Shapiro Wilk, mostraron un comportamiento gaussiano. Tabla 1 Las variables epidemiológicas, la fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo (FEVI), el tipo de cirugía realizada, uso de circulación extracorpórea, apoyo ventricular con balón de contrapulsación intra-aórtico y la mortalidad no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Tabla 2 y 3

El levosimendám se administró sin bolo de impregnación a 0.1 mcgrs/kg/min y la dobutamina a un rango de dosificación de 4-6 mcgrs/kg/min combinado con noradrenalina en un rango de dosificación de 0.03-0.09 mcgrs/kg/min. Ningún paciente de ambos grupos presentó arritmias durante la infusión de los fármacos. Las variables hemodinámicas (Gasto cardíaco e índice Cardíaco) pre y post tratamiento con levosimendám vs dobutamina no mostraron diferencias significativas. Tabla 4 Estas mismas variables en el análisis por grupos de tratamiento no mostraron diferencias pre y post tratamiento en el grupo de pacientes que recibió levosimendám, solo el índice cardíaco mostró diferencia limítrofe ($p = 0.05$). En el grupo de pacientes que recibió dobutamina las variables hemodinámicas mostraron un comportamiento similar, excepto en el índice cardíaco quien mostró una mejoría significativa ($p = 0.002$). Tabla 5

Tabla 1 Prueba de Normalidad de Shapiro Wilk

Variable	p
Edad (años)	0.56
Peso(kg)	0.10
Talla (cm)	0.73
FEVI %	0.15
Tiempo de Circulación Extracorpórea (min)	0.18
Tiempo de "Pinzamiento de aorta (min)	0.62
Tiempo de "Pinzamiento de aorta (min)	0.16
Gasto Cardíaco pre-tratamiento* (l/min)	0.18
Índice Cardíaco pre-tratamiento* (l/min/m ²)	0.19
Gasto Cardíaco post-tratamiento* (l/min)	0.15
Índice Cardíaco post-tratamiento* (l/min/m ²)	0.40
Saturación venosa %	0.10
Niveles séricos de lactato (mmol)	

Tratamiento* : Administración de Levosimendám vs Dobutamina

Tabla 2 Comparación de variables demográficas

	Levosimendám n = 15	Dobutamina n = 15	p
Sexo masculino (n)	10	8	0.35*
Edad (años)	68±6	64±5	0.08**
Peso (kg)	69±8	76±17	0.16**
Talla (cm)	160±5	162±10	0.53**
FEVI %	54±10	56±8	0.49*

Valores de p calculados con Chi²* y t de Student **

Tabla 3 Mortalidad postoperatoria y variables quirúrgicas

	Levosimendám n	Dobutamina n	p
Mortalidad	10	8	0.35
Tipo de cirugía			
Revascularización	9	8	
1 válvula	3	4	0.52
2 válvulas	3	3	
Circulación Extracorpórea	8	7	0.25
BIAC	4	4	0.91

BIAC: Balón de Contrapulsación Intra-Aortico; Valores de p calculados con Chi²* y t de Student **

Tabla 4 Comparación de variables hemodinámicas y quirúrgicas

	Levosimendam	Dobutamina	p
Pre-Tratamiento			
Gasto cardiaco (l/min)	4.3±1.6	4.6±1.7	0.64
Índice Cardiaco (l/min/m ²)	2.3±0.9	2.5±1.2	0.54
Post-Tratamiento			
Gasto Cardiaco (l/min)	5.3±2.1	5.3±2.8	0.90
Índice Cardiaco(l/min/m ²)	2.8±1.2	3.0±1.8	0.81
Tiempo de Circulación Extracorpórea (min)	155±78	147±54	0.78
Tiempo de pinzamiento aórtico (min)	107±50	118±50	0.56

El valor de fue calculado con prueba t de student

Tabla 5 Comparación de variables hemodinámicas pre y post tratamiento

	Levosimendam			Dobutamina		
	Pre-tx	Post-tx	p	Pre-tx	Post-tx	p
Gasto Cardiaco (l/min)	4.3±1.6	5.3±2.1	0.04	4.6±1.7	5.3±2.8	0.29
Índice Cardiaco(l/min/m ²)	2.3±0.9	2.8±1.2	0.05	1.3±0.4	3.0±1.8	0.002
Saturación venosa %	59±7	58±13	0.73	57±12	63±9	0.14
Niveles séricos de lactato mmol/dl	3.7±1.8	3.6±2.1	0.90	4.9±2.5	4.4±1.4	0.48

El valor de p fue calculado con prueba t de student

X: Discusión

El síndrome de bajo gasto cardiaco en pacientes sometidos a cirugía cardiaca incrementa el riesgo de mortalidad temprana. El uso de inotrópicos positivos de acción aguda han sido utilizados para el manejo de este síndrome, no obstante, el uso de levosimendám como inotrópico positivo agudo en este tipo de pacientes es discutible y a la fecha no se ha consensado su uso en forma estandarizada. Los argumentos a favor del uso de este nuevo fármaco consisten en el aumento de la sensibilidad al calcio intracelular por las proteínas contráctiles del tejido miocárdico, sin embargo, considerando que los metabolitos activos del fármaco se encuentran presentes en la circulación sanguínea hasta después de 12 horas, es difícil pensar que la acción de estos metabolitos aporten beneficios agudos en pacientes con cuadro clínico de bajo gasto cardiaco.

Los hallazgos de este estudio muestran que el levosimendám no tiene un efecto superior al uso de aminas vasoactivas tradicionales (Noradrenalina y dobutamina) sobre el gasto a índice cardiaco y en contraste, las aminas vasoactivas mostraron un efecto positivo agudo, mejorando significativamente el índice cardiaco ($p = 0.002$). La efectividad de ambos tipos de fármacos mostró una tendencia aunque no significativa hacia la mejoría, implicando un efecto benéfico en el comportamiento hemodinámico de los pacientes con síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio.

El efecto similar de ambos tipos de fármacos observado en este estudio posiblemente obedezca a la dosificación utilizada. Por un lado, las aminas vasoactivas fueron utilizadas a dosis con efecto conocido como balón farmacológico, donde la dobutamina se utiliza a dosis dopa (5 mcgrs/kg/min) para disminuir la postcarga ventricular mediante vasodilatación pulmonar y esplácnica y simultáneamente se mejora el inotropismo

cardiaco mediante el uso de noradrenalina a dosis respuesta. Por su parte, el levosimendám tiene un efecto vasodilatador producido directamente por el fármaco, disminuyendo las resistencias periféricas y pulmonares, disminuyendo así la postcarga ventricular. Con ambos tipos de fármacos se reduce el estrés parietal del miocardio al reducir la postcarga ventricular, requiriendo menor consumo de oxígeno por el miocardio y en consecuencia menor estrés oxidativo que deteriore el rendimiento miocárdico, permitiendo así la recuperación del bajo gasto cardiaco.

Debido a que ambos tipos de tratamiento farmacológico tienen un efecto similar sobre el rendimiento contráctil del tejido miocárdico en pacientes con síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio, aunque el diseño de este estudio no fue realizado para hacer un análisis financiero, consideramos que es necesario analizar el costo beneficio del uso de estos fármacos, puesto que el levosimendám tiene un costo 800% mayor que la dobutamina, dopamina y noradrenalina juntas, incluyendo su uso por periodos prolongados de tiempo.

El sustrato fisiopatológico del síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio difiere de la falla cardiaca crónica. En el primero, los factores desencadenados por el aturdimiento miocárdico secundario a la hipotermia a la que se somete al paciente, los trastornos en la permeabilidad celular del cardiocito producidos por la infusión de solución cardioplejica para producir la parada cardiaca y la isquemia miocárdica por el pinzamiento de la aorta son potencialmente recuperables en las 48 horas postoperatorias. En este sentido son poco útiles en forma aguda los metabolitos con efecto inotrópico positivo del levosimendám puesto que se encuentran activos hasta 12 a 24 horas después de la infusión del fármaco, es por esto, que las aminas vasoactivas aportan mayor beneficio en forma aguda.

En la falla cardiaca crónica, el sustrato fisiopatológico, consiste esencialmente en la pérdida de cardiocitos que son sustituidos por colágena fibrosa, disminuyendo importantemente el rendimiento contráctil del tejido miocárdico. En estos casos, el aumento de la eficiencia en la contractilidad en los cardiocitos restantes resulta de gran importancia y los fármacos como el levosimendám que incrementan la sensibilidad al calcio de la unidad contráctil del cardiocito (Actina-Miosina) mejoran el rendimiento de la contracción miocárdica con un menor consumo de oxígeno, identificándose los beneficios de este fármaco a mediano y largo plazo en diversos ensayos clínicos.

En algunos estudios clínicos, se menciona el potencial arritmogénico que tienen las aminas vasoactivas, el cual se presenta esencialmente cuando se combina un sustrato metabólico de acidosis e isquemia miocárdica, puesto que se incrementa el consumo de oxígeno en el tejido miocárdico y a dosis elevadas propicia mayor isquemia y acidosis celular, desencadenando círculos viciosos de mal pronóstico para la vida. En esta investigación no se observaron arritmias posiblemente debido a que las dosis fueron moderadas (Noradrenalina entre 0.03 a 0.09 mcgrs/kg/min y dobutamina 4-6 mcgrs/kg/min)

En suma, los hallazgos de este estudio muestran que en pacientes que desarrollan síndrome de bajo gasto postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardiaca, las aminas vasoactivas tienen un efecto positivo eficiente sobre el inotropismo miocárdico en forma aguda ligeramente superior al levosimendám y evidentemente con menor costo. Por el contrario, el efecto positivo que mostró el levosimendám posiblemente se presentó a través de mecanismos indirectos sobre la función contráctil del tejido miocárdico al disminuir la postcarga ventricular pero no directamente sobre el inotropismo cardiaco en forma aguda. Esto invita a considerar con mayor prudencia el uso de levosimendám en pacientes con síndrome de bajo gasto cardiaco quienes necesitan un efecto agudo que no

puede proporcionar este fármaco y considerar el uso de aminas vasoactivas de efecto agudo como primera opción terapéutica en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollan síndrome de bajo gasto postoperatorio.

Limitaciones del estudio

El diseño del estudio de tipo retrolectivo, impide la identificación de variables relacionadas con el efecto directo de los fármacos utilizados para mejorar el inotropismo cardíaco, puesto que no se determinan en forma rutinaria en el tratamiento de pacientes con síndrome de bajo gasto cardíaco, por lo que los argumentos fisiopatológicos mencionados se encuentran basados en información de estudios clínicos publicados en la literatura médica. No obstante, los hallazgos del estudio muestran evidencia de la eficacia de las aminas vasoactivas con efecto agudo sobre el levosimendám que no debe ser considerado como fármaco de primera elección en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollan síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio.

XI: Conclusión

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollan síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio el levosimendám tiene un efecto similar a la dobutamina más noradrenalina en la mejoría del gasto e índice cardíaco.

XI: Referencias bibliográficas

- 1) J.L. Pérez Vela, J.C. Martín Benítez, M. Carrasco González, **Clinical practice guide for the management of low cardiac output syndrome in the postoperative period of heart surgery**, Med Intensiva 2012; 36(4): 245-252
- 2) Robert Harrison, Victor Hasselblad, Ricardo Levin, Rajendra Mehta, Robert Harrington, John Alexander, **Levosimendan reduces mortality in patients with reduced ejection fraction undergoing Cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials**, J Am Coll Cardiol, 2012; 56(13).
- 3) John J.V. McMurray, Stamatis Adamopoulos, Stefan D. Anker, Angelo Auricchio, Michael Bohm, Kenneth Dickstein, Volkmar Falk, et al. **Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012**, Rev Esp Cardiol, 2012; 65(10).
- 4) W. Toller a, M. Heringlake b, F. Guarracino c, L. Algotsson d, J. Alvarez e, H. Argyriadou f, et al. **Preoperative and perioperative use of Levosimendan in cardiac surgery: European expert opinión**, Int J Cardiol Heart Vasc, 2015; 184 (14).
- 5) Marián Carretero Colomer, **Levosimendán: Mejora del estado hemodinámico de los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada**, Revista de la Oficina de Farmacia, 2006 ;25 (8).
- 6) P. Pollesello, J. Parissis, M. Kivikko, V.-P. Harjola, **Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality?**, Int J Cardiol Heart Vasc, 2016; 209(77)
- 7) Oscar E Del Razo, Julio C. Carballal, María G. Campos Lara, José Antonio Palma Aguirre, **Levosimendán: Una nueva opción en el manejo farmacológico de la Insuficiencia Cardíaca**, Medigraphic, 2003, 139(1).
- 8) Follath F, Cleland JG, Just H et al. **Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial**. Lancet 2002; 360(196).
- 9) Moiseyev V, Poder P, Andrejevs N, et al. **Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an**

acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double blind study (RUSSLAN), Eur Heart J, Septiembre 2002; 23 (18).

- 10) Mebazaa A, Markku S, et al. **Levosimendan vs Dobutamine for patients with acute descompesated Heart failure. The SURVIVE randomized trial**. JAMA, Mayo 2007; 297 (17).
- 11) Vicente Arocas, Amelia de la Rubia, **Levosimendán: Insuficiencia Cardiaca Grave**, Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Julio 2007.
- 12) I Husedzinovic, N Bradic, **Pretreatment with levosimendan improves outcome in off-pump coronary artery bypass grafting**, Journal of Cardiothoracic Surgery, Septiembre 2013, 8(1).
- 13) Georgios Papadopoulos, Nikolaos G Baikoussis, Petros Tzimas, Stavros N Siminelakis, Menelaos Karanikolas, **Intravenous levosimendan-norepinephrine combination during off-pump coronary artery bypass grafting in a hemodialysis patient with severe myocardial dysfunction**, Eur J Cardiothorac Surg 2010, 5(9).
- 14) Solveig Moss Kolseth, Dag Ole Nordhaug, Roar Stenseth, Olav Sellevold, Idar Kirkeby-Garstad, Alexander Wahba, **Prophylactic treatment with levosimendan: a retrospective matched-control study of patients with reduced left ventricular function**, Eur J Cardiothorac Surg, Julio 2009; 36.
- 15) Androniki Tasouli, Kirillos Papadopoulos, Theophanie Antoniou, Ioannis Kriaras, Georges Stavridis, Dimitrios Degiannis, et al. **Efficacy and safety of perioperative infusion of levosimendan in patients with compromised cardiac function undergoing open-heart surgery: importance of early use**, Eur J Cardiothorac Surg, Agosto, 2007; 32(5), 629—633.
- 16) Katrin Meyer, Reinhard C. Klocker, Jochen D. Schipke, Emmeran Gams, Bernhard Korbmacher, **Ca 2+ sensitizer superior to catecholamine during myocardial stunning**, Eur J Cardiothorac Surg, Junio 2008, 34(8), 326—331.
- 17) Dr. Raúl Carrillo-Esper, Dr. Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga, **Actualidades en inotrópicos**, Revista Mexicana de Anestesiología, Diciembre 2005, 28(4).