



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

EFECTO DEL USO DEL LEVOSIMENDÁN SOBRE EL SANGRADO POSTOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA

TÉSIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
DR. ALFA NAYELI ARELI SERRANO NIEVES

ASESORES:
**DRA. JANAÍ SANTIAGO LÓPEZ
DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
DR. VÍCTOR LEÓN RAMÍREZ**



Ciudad de México

Febrero 2018



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.

**EFFECTO DEL USO DEL LEVOSIMENDÁN SOBRE EL
SANGRADO POSTOPERATORIO EN PACIENTES
SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA**



DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ
Jefe de División de Educación en Salud
Del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Del Centro Médico Nacional "Siglo XXI"
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
Profesor Titular del Curso de Especialización en Anestesiología
Del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Del Centro Médico Nacional "Siglo XXI"
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

DRA. JANAÍ SANTIAGO LÓPEZ
Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología
Del Hospital de Cardiología
Del Centro Médico Nacional "Siglo XXI"
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de Registro: R-2017-3604-27



Dictamen de Autorizado Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3604** con número de registro **13 CI 09 015 146** ante COFEPRISHOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F.
SUR FECHA **04/04/2017** **DRA. JANAI SANTIAGO LOPEZ**

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Efecto del uso del levosimendan sobre el sangrado postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardiaca

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3604-27

ATENTAMENTE

DR. (A). EFRÁIN ARIZMENDI URIBE

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3604

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

	Contenido	Página
1.	Índice	4
2.	Resumen	5
3.	Ficha de identificación	7
4.	Introducción	8
5.	Material y Métodos	14
6.	Resultados	16
7.	Discusión	21
8.	Conclusión	24
9.	Referencias bibliográficas	25
10.	Anexos	30

RESÚMEN

Título: Efecto del uso del levosimendán sobre el sangrado postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Antecedentes: El levosimendán se ha convertido en el agente inotrópico de elección en pacientes con disfunción ventricular izquierda severa que son sometidos a cirugía cardíaca, sin embargo, su uso resulta aún controvertido, ya que estudios *in vitro* sugieren una influencia negativa sobre la agregación plaquetaria con el riesgo de incrementar el sangrado postoperatorio. **Objetivo:**

Comparar el efecto del uso del levosimendán vs otros inotrópicos sobre el sangrado postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. **Material y**

métodos: Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó 327 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, los cuales fueron asignados a cada uno de los grupos de estudio dependiendo de si recibieron o no levosimendán como apoyo inotrópico, analizándose el sangrado perioperatorio. Para su análisis se utilizó estadística descriptiva e inferencial mediante *t de student* y *chi cuadrada*. Una $p < 0.05$ fue significativa. Los datos se procesaron con SPSS v-24.0.

Resultados: El sangrado perioperatorio fue similar en ambos grupos de pacientes (539.96 ± 540.62 vs 551.38 ± 847.25) sin mostrar diferencias significativas ($p=0.941$).

Conclusión: El uso de levosimendán no incrementa el sangrado perioperatorio en comparación con el uso de otros inotrópicos en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Palabras clave: Cirugía cardíaca, levosimendán, sangrado postoperatorio.

SUMMARY

Title: Effect of levosimendan on postoperative bleeding in patients undergoing cardiac surgery.

Background: Levosimendan has become the inotropic agent of choice in patients with severe left ventricular dysfunction who undergo cardiac surgery; however, its use is still controversial, since in vitro studies suggest a negative influence on platelet aggregation with The risk of increased postoperative bleeding. **Objective:** To compare the effect of levosimendan versus other inotropes on postoperative bleeding in patients undergoing cardiac surgery.

Material and methods: A retrospective cohort study was performed, including 327 patients undergoing cardiac surgery, who were assigned to each of the study groups depending on whether or not they received levosimendan as inotropic support, and perioperative bleeding was analyzed. For their analysis, descriptive and inferential statistics were used by student t and square chi. A $p < 0.05$ was significant. Data were processed with SPSS v-24.0. **Results:** Perioperative bleeding was similar in both groups of patients (539.96 ± 540.62 vs 551.38 ± 847.25) without showing significant differences ($p=0.941$). **Conclusion:** The use of levosimendan does not increase postoperative bleeding compared to the use of other inotropes in patients undergoing cardiac surgery.

Key words: Cardiac surgery, levosimendan, postoperative bleeding.

1. Datos del alumno (Autor)	
Apellido paterno: Apellido materno Nombre (s) Teléfono: Universidad: Facultad o escuela: Carrera: No de Cuenta:	Serrano Nieves Alfa Nayeli Areli 55.22.13.38.29 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Anestesiología 515223778
2. Datos del asesor (es)	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)	Santiago López Janaí Castellanos Olivares Antonio León Ramírez Víctor
3. Datos de la tesis	
Título No. de páginas Año: No. de registro:	Efecto del uso del levosimendán sobre el sangrado postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. 33 2018 R-2017-3604-27

INTRODUCCIÓN

La agregación plaquetaria es un aspecto importante de la hemostasia perioperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La administración de diferentes fármacos puede modificar esta hemostasia y producir complicaciones hemorrágicas que ensombrecerán el pronóstico del paciente.¹⁻⁵

El levosimendán es un enantiómero activo del simendán, derivado de la dinitrilo-piridazinona, que se emplea habitualmente en el manejo de la insuficiencia cardíaca aguda y la insuficiencia cardíaca descompensada. Su mecanismo de acción es complejo y depende de la acción misma del levosimendán y de su metabolito activo OR-1896.⁶ El levosimendán se une a proteínas plasmáticas de 97-98%, tiene una vida media de 1-1.5 horas y aproximadamente 4-7% se convierte en su metabolito activo OR-1896 a nivel hepático del cual un 40% se une a proteínas plasmáticas con una vida media de 75-80 horas, persistiendo su efecto farmacológico durante 7-9 días posterior a su administración en infusión continua.^{7,8} La farmacocinética del levosimendán y su metabolito activo no sufre alteraciones en pacientes con insuficiencia renal severa o insuficiencia hepática moderada, solo se prolonga la eliminación de su metabolito activo, sin repercusiones farmacológicas importantes.^{9,10}

El levosimendán tiene tres principales efectos sobre el sistema cardiovascular: inotropismo, vasodilatación y cardioprotección.

El inotropismo produce incremento de la contractilidad sin aumentar la demanda de oxígeno, la carga de calcio intracelular y/o aumento del AMPc, que son desventajas observadas de los β inotrópicos.^{6,11} El mecanismo de acción se basa en facilitar la interacción entre troponina I y troponina C mediante la hidrólisis de ATP a ADP. La troponina C posee cuatro sitios de unión al Ca^{2+} , 2 en la porción

N-terminal y 2 en la porción C-terminal, la porción N-terminal es la involucrada en el acortamiento de la fibra.¹¹ El levosimendán se une a la troponina C en la porción hidrófoba de la porción N-terminal, lo que provoca que la región flexible se convierta en porción rígida disminuyendo las regiones dominantes libres. La estabilización conformacional de la troponina C por el levosimendán inhibe a la troponina I, este mecanismo acelera y desacelera los puentes cruzados actina-miosina.¹² El levosimendán también produce puentes cruzados más débiles durante la diástole, cuando el calcio intracelular es bajo, lo que produce una mejoría en la relajación.¹³ El metabolito activo OR-1896 tiene los mismos efectos, pero la interacción con la troponina C no se ha demostrado.¹⁴

El levosimendán y su metabolito activo, también poseen efectos vasodilatadores en el sistema arterial y venoso a través de la apertura de los canales cito-K[ATP] de la membrana celular de las células del músculo liso, produciendo hiperpolarización y vasodilatación.¹⁵ También posee un mecanismo de vasodilatación independientes a la apertura de los cito-K[ATP] a través de la apertura de otros tipos de canales de K⁺. Se ha sugerido una acción sobre la apertura de los canales de Ca²⁺ como mecanismo adicional para disminuir la precarga.^{6,7,16} La vasodilatación que ejerce sobre el lecho vascular pulmonar disminuye la postcarga del ventrículo derecho, mejora el acoplamiento ventrículo-arteria pulmonar; a nivel coronario, incrementa el flujo coronario al mejorar la función endotelial mediante el aumento de la producción de óxido nítrico luego de la fosforilación de las cinasas Akt, ERK y p38-MAPK.^{6,7,15}

El efecto cardioprotector del levosimendán se lleva a cabo por mecanismos indirectos y directos. Indirectos como la mejoría de la perfusión coronaria por vasodilatación coronaria, disminución de la precarga y postcarga; directos por la

apertura de los canales mito-K[ATP], uno de los principales mediadores en las vías de protección celular.^{7,16} La protección contra el estrés oxidativo e isquemia-reperusión se lleva a cabo a través de la inhibición del intercambio Na^+/H^+ . La inhibición del intercambiador Na^+/H^+ tipo 1 (NHE-1) antes de la isquemia reduce el tamaño del infarto, reduce el aturdimiento miocárdico y disminuye la incidencia de arritmias. Adicionalmente, el ingreso de K^+ a la mitocondria disminuye la sobrecarga de Ca^{2+} , mantiene la estabilidad de la potencial transmembrana mitocondrial y preserva los fosfatos de alta energía.^{17,18} El pretratamiento con levosimendán produce su efecto protector al incrementar la fosforilación de 3 cinasas principales: PI3K/Akt, p38-MAPK. La fosforilación de estas cinasas se lleva a cabo por diferentes vías cinéticas y es dependiente de la apertura de mito-K[ATP], de la producción de especies reactivas de oxígeno, de la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF/Src) y de la vía del cAMP/PKA, todo esto con el fin de incrementar la viabilidad celular durante la isquemia e isquemia-reperusión.^{17,18}

Otro efecto que se reporta en relación al levosimendán y su metabolito activo es la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa III (la más abundante en el corazón humano, pero también presente en las plaquetas), este mecanismo es dependiente inotrópico y AMPc- Ca^{2+} .¹⁹ Este mecanismo de acción junto con la sensibilización al calcio se ha relacionado con la presencia de sangrado en pacientes postoperados de cirugías cardíacas al ejercer efecto sobre la agregación plaquetaria.

En la actualidad el empleo del levosimendan no solo se ha limitado al manejo agudo de la insuficiencia cardíaca. Por sus mecanismos de acción y efectos sobre el sistema cardiovascular y otros sistemas, el levosimendan ha sido

empleado en el perioperatorio de pacientes sometidos a cirugías cardiacas con el objetivo de mejorar su evolución y pronóstico. Los pacientes con disfunción ventricular izquierda representan un desafío perioperatorio, ya que tienen mayor tasa de complicaciones y mortalidad.¹⁹⁻²¹ En este tipo de pacientes el levosimendán representa la mejor opción ya que se ha sugerido muestra un beneficio en relación a la mortalidad, menor estancia hospitalaria, menor incidencia de fibrilación auricular, menores valores de troponina y una mejoría en la supervivencia, mostrando un mayor beneficio en los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.¹⁹⁻²⁴

También se ha sugerido menor apoyo vasopresor, retiro más temprano de los inotrópicos, con tiempos de ventilación mecánica más breves sin incremento en los efectos secundarios como hipotensión o arritmias.²⁵

Debido a que el levosimendán es un inodilatador, la cefalea e hipotensión son los eventos adversos más frecuentemente reportados, además de la hipocalcemia. En cuanto a perturbaciones del ritmo cardiaco (bradicardia, bloqueo auriculoventricular, supraventriculares o ventriculares), angina de pecho, dolor precordial, falla cardiaca o isquemia de miocardio son poco frecuentes.^{6,7}

Recientemente se ha descrito que los pacientes sometidos a cirugías cardiovasculares tratados con levosimendán en el perioperatorio presentan una mayor incidencia de sangrado, taponamiento cardiaco y reintervenciones quirúrgicas.²⁶ Estudios in vitro han propuesto que esta asociación puede ser secundaria a la inhibición de la función plaquetaria inducida por trombina. El efecto por el cual el levosimendán inhibe la agregación plaquetaria se ha relacionado con su mecanismo de acción. La sensibilización de la troponina C al

calcio es de forma dependiente de la concentración del ion, esto da como consecuencia aumento de la fuerza contráctil del miocardio con un bajo costo energético.²⁷ El levosimendan también abre los canales de potasio dependientes de ATP en el músculo liso vascular, lo que induce la vasodilatación.^{23,24} La activación de los canales de potasio sensibles a ATP, tanto en sarcolema y mitocondrias, puede proteger contra la isquemia miocárdica y disminución de los niveles de citoquinas que pueden prevenir el remodelamiento cardiaco.²⁷⁻²⁹ El levosimendán ha demostrado que puede bloquear la respuesta agregante de las plaquetas en respuesta al ADP y colágeno. Además, la inhibición de la agregación plaquetaria es dosis dependiente. Los receptores de membrana de las plaquetas y sus elementos de señalización son blancos potenciales para los medicamentos.^{27,30} La sensibilización de los miofilamentos al calcio, es uno de los mecanismos que se han propuesto como responsable de la inhibición de la función plaquetaria afectando la homeostasis del ion. Los agonistas plaquetarios interactúan los receptores específicos en la superficie celular esta interacción desencadena la activación de la plaqueta. El aumento de calcio libre citosólico representa un paso fundamental durante la activación de plaquetas. El calcio es liberado del sistema tubular denso y entra al citosol a través de canales de calcio específicos. Algunos de los agonistas inhibidores de plaquetas estimulan el bombeo de calcio desde el citoplasma al sistema tubular denso.^{27,31} Por estas razones, el control de la señalización de calcio es crítico en el mecanismo plaquetaria y la inhibición de la activación y la señalización de calcio en plaquetas está estrictamente controlada en espacio, tiempo y amplitud.^{27,29} La inhibición de la entrada de calcio en las plaquetas y translocación de los sitios de almacenamiento intracelular se han sugerido como uno de los mecanismos

antiagregantes.^{30,31} Se ha propuesto que el levosimendan altera la homeostasis del calcio; puede suprimir el aumento en el calcio intracelular mediante la inhibición de la entrada de calcio desde el espacio extracelular o mediante la reducción de la movilización de calcio a partir de las agrupaciones de almacenamiento intraplaquetario. Es posible que el levosimendán agote las reservas de calcio. También, el levosimendán puede interactuar con sitios de unión de calcio en la calmodulina. Por lo tanto, el aumento de la capacidad de la calmodulina por el levosimendán podría ser la base para la inhibición de la función plaquetaria. Se ha sugerido que uno de los mecanismos subyacentes al problema de activación de las plaquetas es la inhibición de la fosfodiesterasa (PDE).⁶

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el objeto de comparar el efecto del uso del levosimendan vs otros inotrópicos sobre el sangrado postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en nuestra unidad hospitalaria, se realizó un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó todos aquellos pacientes mayores de 18 años de edad, de cualquier género, que durante la valoración preanestésica presentaron un riesgo de sangrado habitual según la escala de Izaguirre (Anexo 1) y que fueron sometidos a cirugía cardíaca electiva o de urgencia durante el periodo comprendido del 01 de diciembre de 2015 al 30 de noviembre de 2016, en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Para la obtención del listado de pacientes, se llevó a cabo una revisión de los archivos de movimiento hospitalario. Se tomó nombre y número de seguridad social de los pacientes que fueron sometidos a cirugía cardíaca, de igual forma se revisaron las copias de los informes operatorios del servicio de cirugía y anestesiología, posteriormente se revisaron en el expediente electrónico Intracard®; de esta manera se confeccionó un listado inicial de pacientes. Posteriormente, previo consentimiento informado institucional (Anexo 3) se procedió a la solicitud de los expedientes clínicos en el departamento de archivo, y se les aplicaron los criterios de no inclusión y de eliminación, seleccionando así la serie clínica definitiva. Una vez elaborada, mediante la revisión del expediente clínico, se obtuvo de cada paciente toda la información necesaria, además del sangrado perioperatorio. Los expedientes fueron asignados a cada uno de los grupos de estudio dependiendo si recibieron o no levosimendán como apoyo inotrópico. Los datos obtenidos fueron recogidos en un formulario de fácil aplicación, con pruebas diseñadas para tal fin (Anexo 2). El proceso de

identificación de expedientes de pacientes fue realizado por el residente de anestesiología. Los datos obtenidos fueron exportados a una base de datos electrónica para su procesamiento.

Para el análisis de variables, se realizó estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Para variables cuantitativas y con distribución normal, se obtuvo una media aritmética y desviación estándar; para cualitativas nominales tasas de razones y proporciones.

Para la estadística inferencial, la comparación de los datos no paramétricos con distribución gaussiana se realizó mediante el test de la *U de Mann-Whitney*, para los datos con distribución no gaussiana se realizó mediante el test de la *t de Student* y para los datos categóricos mediante el análisis de la *Chi cuadrado*.

Una $p < 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativa. Los datos fueron procesados mediante el programa estadístico SPSS para Windows versión 24.0.

Los resultados se presentaron en tablas y gráficos.

RESULTADOS

Durante el periodo analizado, 546 pacientes fueron sometidos a cirugía cardiaca. De éstos, solo se incluyeron a 327 porque cumplieron los criterios de inclusión y contaban con el expediente clínico completo con las variables incluidas en el estudio.

De los 327 pacientes incluidos en el estudio, 188 (57.5%) pertenecían al género masculino y 139 (42.5%) al femenino. Las características clínicas y demográficas de los pacientes se muestran en la Tabla I.

En lo que respecta al riesgo quirúrgico, los pacientes del grupo I presentaron mayor riesgo en función de la escala de estratificación de CARE en comparación con el grupo II ($p=0.002$). Al igual que la escala funcional de acuerdo con la NYHA también mostró diferencias significativas en ambos grupos ($p=0.000$). En lo que al riesgo de sangrado se refiere, los pacientes del grupo I no presentaron mayor riesgo en función de la escala de Izaguirre en comparación con el grupo II ($p=0.865$).

Podemos observar que, a 171 pacientes (52.3%) se les realizó cirugía valvular, 91 pacientes (27.8%) fueron revascularizados, 25 pacientes (7.6%) se les realizó una combinación de las mismas, 28 pacientes (8.6%) se le realizaron correcciones de anomalías congénitas y a los 12 pacientes restantes (3.7%) se le realizaron otro tipo de cirugías, sin mostrar diferencias en este sentido entre el grupo I y el grupo II ($p=0.183$).

El tiempo anestésico, de derivación cardiopulmonar, así como el de pinzamiento aórtico, en ambos grupos de pacientes fueron prácticamente iguales (Tabla 2).

En cuanto al sangrado perioperatorio, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables (Tabla 3).

Adicionalmente realizamos un análisis de regresión para evaluar todos aquellos factores de riesgo que se prestaban a confusión, la escala de NYHA y el CARE no se relacionaron de forma independiente con el sangrado perioperatorio [OR=1.49; IC del 95% (-37.38)-270.86; $p=0.137$ y OR=1,53; IC del 95% (-21.47)-175.48; $p=0.125$, respectivamente] (Tabla 4).

Tabla 1. Características demográficas			
Variable	Grupo I (n=295)	Grupo II (n=32)	p
Edad (años)	57.88 ± 14.38	58.50 ± 14.22	0.817
Peso (Kg)	70.49 ± 12.66	70.00 ± 14.84	0.837
Talla (m)	1.61 ± 0.09	1.59 ± 0.08	0.238
IMC [kg•(m ²) ⁻¹]	26.87 ± 4.17	27.42 ± 5.29	0.490
NYHA (I/II/III/IV)	25/218/50/2	2/25/1/4	0.000*
CARE (I/II/III/IV)	24/217/47/1/6	1/22/4/0/5	0.002*
Izaguirre	7(6-8)	7(6-8)	0.865
Cirugía (n)	295	32	0.941
• Valvular	151	20	
• Isquémico	85	6	
• Valvular + isquémico	23	2	
• Congénito	27	1	
• Otros	9	3	
TCA ₀ (mseg)	122.73 ± 24.58	118.38 ± 14.20	0.326
<p>IMC: Índice de masa corporal; NYHA: <i>New York Heart Association</i>; CARE: Riesgo anestésico cardiaco; TCA₀: Tiempo de coagulación activado basal; *: Significancia estadística.</p>			

Tabla 2. Variables intraoperatorias.			
Variable	Grupo I (n=295)	Grupo II (n=32)	p
TAx (min)	328.84 ± 30.18	323.81 ± 26.66	0.366
DCP (min)	87.83 ± 23.55	83.81 ± 26.66	0.367
PAo (min)	60.30 ± 21.39	64.50 ± 26.36	0.300
TCA ₁ (mseg)	122.71 ± 22.74	125.34 ± 15.62	0.523
<p>TAX: Tiempo anestésico; DCP: derivación cardiopulmonar; PAo: Pinzamiento aórtico; TCA₁: Tiempo de coagulación activado final; *: Significancia estadística.</p>			

Tabla 3. Variables de sangrado.			
Variable	Grupo I (n=295)	Grupo II (n=32)	p
Transoperatorio (mL)	69.47 ± 12.67	20.69 ± 13.69	0.095
Postoperatorio (mL)	126.47 ± 170.18	186.50 ± 322.37	0.307
Volumen recuperado (mL)	344.02 ± 472.74	317.44 ± 63.81	0.771
Total (mL)	539.96 ± 62.82	551.38 ± 847.25	0.941
<p>*: Significancia estadística.</p>			

Tabla 4. Análisis multivariado		
Variable	OR (IC al 95%)	p
NYHA	1.49; [(-37.38)-270.86]	0.137
CARE	1,53; [(-21.47)-175.48]	0.125
<p>NYHA: <i>New York Heart Association</i>; CARE: Riesgo anestésico cardiaco; IC: intervalo de confianza; OR: <i>odds ratio</i>; *: Significancia estadística</p>		

DISCUSIÓN

La disminución del sangrado perioperatorio y de la utilización de fracciones sanguíneas durante la cirugía cardíaca, continúa siendo un reto para el anesthesiólogo cardiovascular. Las anomalías de la hemostasia relacionadas con la administración de un fármaco es una de las alteraciones más comunes, así, las principales investigaciones se centran en aquellos fármacos capaces de influir la cascada de la coagulación durante el periodo perioperatorio, como son: el consumo de factores de coagulación, la alteración en número y función plaquetaria, la hemodilución y el estado de hiperfibrinólisis. El desafío clínico en la evaluación de dichos trastornos adquiridos es la de determinar si los trastornos observados representan una amenaza para el paciente.

Aunque varios estudios han evaluado la eficacia de levosimendan en pacientes con insuficiencia cardíaca, no sabemos si puede producir influencia funcional sobre la respuesta plaquetaria y por tanto sobre el sangrado perioperatorio. El levosimendan es un fármaco desarrollado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Se diferencia de otros agentes cardiotónicos en que utiliza un mecanismo dual de acción. Sensibiliza la troponina C al calcio en una forma concentración dependiente y aumenta la fuerza contráctil del miocardio mediante el aumento de la sensibilidad de las miofibrillas al calcio.^{6, 11-14}

Los efectos del calcio en las miofibrillas cardíacas se potencian durante la sístole, mejorando la contracción a un bajo coste energético. El levosimendan también abre canales de potasio dependientes de ATP en el músculo liso vascular, induciendo así la vasodilatación.^{23, 24, 27} La activación de los canales de potasio sensibles al ATP, tanto en el sarcolema como en las mitocondrias, puede

proteger contra la isquemia miocárdica, y la disminución de los niveles de citocinas puede prevenir el desarrollo de un nuevo remodelado miocárdico.²⁴

Además se ha reportado que el levosimendán inhibe de manera selectiva la fosfodiesterasa III presente en las plaquetas, lo que junto con la sensibilización del calcio se ha relacionado con la presencia de sangrado postoperatorio.¹⁹

En nuestro estudio, el levosimendán no incrementó significativamente el sangrado perioperatorio. Bent F y colaboradores,³² en concordancia con nosotros, no encontraron un detrimento de la función plaquetaria en modelos de ratas con sepsis. En este estudio, el número de plaquetas y las pérdidas sanguíneas no fueron significativamente influenciados por el fármaco.

Sin embargo, para la comparación de los resultados obtenidos en dicho estudio habría que considerar que el recuento y la función plaquetaria en las ratas es mayor que en el humano, además de que la dosis de levosimendán usada en este y otros estudios experimentales fue, respectivamente, más alta que las dosis comunes empleadas en nuestro estudio, sin dejar de lado que durante los procesos sépticos el consumo de plaquetas es importante.

Los hallazgos reportados en nuestro estudio difieren de lo reportado por algunos autores, como Kaptan K y colaboradores,²⁷ quienes suministran levosimendán a 12 voluntarios sanos en tres concentraciones diferentes, encontrando una relación directa entre la disfunción plaquetaria, el sangrado y las concentraciones plasmáticas del fármaco. Esto puede ser resultado del deterioro de la onda secundaria de agregación plaquetaria, la cual se puede observar cuando las plaquetas se han "agotado" en la circulación por disminución de las reservas de almacenamiento debido a una continua activación plaquetaria, como lo es el caso de la circulación extracorpórea.²⁷

Aunque también habría que hacer mención, que en comparación con lo reportado en el meta-análisis de Delaney y colaboradores³³ en el que se incluyeron 19 ensayos clínicos controlados en los que se evaluó el efecto de levosimendan en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda grave y se encontró que inhibía significativamente la agregación plaquetaria inducida por ADP y colágeno, y aunque no se conocía el mecanismo de acción del agente. Los resultados del estudio mostraron que había una relación entre la concentración de levosimendan y la inhibición de la agregación plaquetaria. Sin embargo, también se hacía mención que los pacientes incluidos en el estudio generalmente recibieron medicamentos concomitantes (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, vasodilatadores, diuréticos, betabloqueantes, aspirina y heparina de bajo peso molecular) que pudieron tener efectos antiplaquetarios, por lo que el levosimendan pudo solo agravar este efecto. Por otro lado, no se pudo determinar la importancia clínica del efecto decreciente de la capacidad de respuesta de las plaquetas en cuanto a la presencia de sangrado.

CONCLUSIÓN

El uso de levosimendán no incrementa el sangrado postoperatorio en comparación con el uso de otros inotrópicos en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Faraday N. Platelets, perioperative hemostasis, and anesthesia. *Anesthesiology*. 2002; 96: 1042-3.
2. Halsey MJ. Adverse effects of drugs used in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1987; 59: 1-2
3. White GC 2nd. Platelet physiology and function. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000; 11: S53.
4. Kozek-Langenecker SA. The effects of drugs used in anaesthesia on platelet membrane receptors and on platelet function. *Curr Drug Targets*. 2002; 3: 247-58.
5. Salgado P. S, Martínez R.L, Arce S.C. Levosimendán: farmacología, mecanismos de acción y usos. *Rev Mex Cardiol* 2015; 26 (s3): s141-s151.
6. Saila A, Stig S, Lasse A. Clinical pharmacology of levosimendan. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46(7): 535-52.
7. Sandell EP, Haïyha¨M, Antila S, et al. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995; 26 Suppl 1:S57-62.
8. Antila S, Pesonen U, Lehtonen L, et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its active metabolite OR-1896 in rapid and slow acetylators. *Eur J Pharm Sci* 2004; 23: 213-22.
9. Sundberg S, Antila S, Scheinin H, et al. Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel calcium sensitizer levosimendan as assessed by systolic time intervals. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 629-35.

10. Kass DA, Solaro RJ. Mechanisms and use of calcium- sensitizing agents in the failing heart. *Circulation*. 2006; 113: 305-315.
11. Antoniadou C, Tousoulis D, Koumallos N, Marinou K, Stefanadis C. Levosimendan: beyond its simple inotropic effect in heart failure. *Pharmacol Ther*. 2007; 114: 184-197.
12. Sorsa T, Heikkinen S, Abbott MB et al. Binding of levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C. *J Biol Chem*. 2001; 276: 9337-9343.
13. Givertz MM, Andreou C, Conrad CH, Colucci WS. Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: alteration of force- frequency and relaxation-frequency relationships. *Circulation*. 2007; 115: 1218-1224.
14. Robertson IM, Sun YB, Li MX, Sykes BD. A structural and functional perspective into the mechanism of Ca²⁺ sensitizers that target the cardiac troponin complex. *J Mol Cell Cardiol*. 2010; 49: 1031-1041.
15. Erdei N, Papp Z, Pollesello P, Edes I, Bagi Z. The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K(ATP) and BK(Ca) channels in rat isolated arterioles. *Br J Pharmacol*. 2006; 148: 696-702.
16. Markou T, Makridou Z, Galatou E, Lazou A. Multiple signaling pathways underlie the protective effect of levosimendan in cardiac myocytes. *European Journal of Pharmacology*. 2011; 667: 298-305.
17. Du Toit EF, Genis A, Opie LH, Pollesello P, Lochner A. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol*. 2008; 154: 41-50.

18. Papp JG, Pollesello P, Varro AF, Vegh AS. Effect of levosimendan and milrinone on regional myocardial ischemia/reperfusion induced arrhythmias in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2006; 11: 129-135.
19. Shi WY et al. Peri-operative levosimendan in patients undergoing cardiac surgery: an overview of the evidence. *Circulation* 2015;24, 667–672
20. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1 coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88: S2–S22.
21. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Chikwe J, Kini AS, Adams DH. Results and predictors of early and late outcome of coronary artery bypass grafting in patients with severely depressed left ventricular function. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: 808–16.
22. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bruno G, Bignami E, Corno L, et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:51–7.
23. Maharaj R, Metaxa V. Levosimendan and mortality after coronary revascularization: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care.* 2011; 15: R140.
24. Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27: 1224–32.

25. De Hert SG, Lorsomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg*. 2007; 104 (4): 766-773.
26. Lahtinen P, Pitkänen O, Musialowicz T. Levosimendan increases bleeding risk after heart valve surgery: a retrospective analysis of a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28:1238
27. Kaptan K, Erinc, K, Ifran A, Yildirim V, Uzun M, Beyan C, et al. Levosimendan has an inhibitory effect on platelet function. *Am J Hematol* 2008; 83: 46–9.
28. Eberhardt RT, Loscalzo J. Effects of cardiac drugs on platelet function. UpToDate 14.3 August 2006. <http://www.uptodate.com>.
29. Papp Z, Csapo K, Pollesello P, et al. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drug Rev* 2005;23: 71–98.
30. Lopez JA, Thiagarajan P. Acquired disorders of platelet function. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. *Hematology Basic Principles and Practise*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. pp 2347–2367.
31. Plow EF, Abrams CS. The molecular basis for platelet function. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. *Hematology Basic Principles and Practise*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. pp 1881–1898.
32. Bent F, Plaschk K. Levosimendan's effect on platelet function in a rat sepsis model. *Informa UK Ltd*. 2013; 24(3): 189–193.

33. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2010; 138: 281–9.

ANEXOS

ANEXO 1: Escala de Izaguirre

Nombre del paciente		Registro
RIESGO DE SANGRADO		
CONDICIÓN	PUNTUACIÓN	
Edad		
Mayor de 50 años	2	
Menor de 50 años	1	
Cirugía		
Primera vez	1	
Segunda vez	2	
Tercera vez	3	
Congestión hepática		
No	0	
Si	1	
Ictericia		
No	0	
Si	1	
Tiempo de protrombina		
< 16	1	
> 16	2	
Tiempo de Tromboplastina parcial		
< 36	1	
> 36	2	
Cuenta de plaquetas		
> 120.000	0	
90.000 a 120.000	2	
< 90.000	3	
Tiempo calculado de CEC		
<120 min	2	
>120min	4	
Fecha en que suspendió aspirina		
>7 días	0	
7-3 días	1	
<3 días	2	
Fecha en que suspendió anticoagulante oral		
>4días	0	
4-2 días	1	
<2días	2	
¿Tiene heparina actualmente?		
Si		
No		
TOTAL		
Riesgo habitual: <10 puntos		
Riesgo alto :>10 puntos		
Elementos diagnósticos agregados		
Niveles basales de TCA		
Niveles de TCA al revertir heparina		

ANEXO 2. Hoja de recolección de datos

Fecha:	Sala:	Cirujano:	Anestesiólogo:
Nombre:			
Registro:	Edad:	Género:	(M) (F)
Cirugía:			
NYHA:		CARE	
Peso	Talla	IMC	
IT	Terapia hormonal	Izaguirre	
Comorbilidades:			
Medicación actual:			
Tiempo anestésico	Tiempo CEC	Tiempo PAo	
TCA	Basal:	Final:	
Grupo:	Levosimendan	Otros inotrópicos	
Variables			
Sangrado transoperatorio		Sangrado postoperatorio	
Terapia transfusional			
Hemoderivados	Transoperatorio	Postoperatorio	Total
Recuperador			
CE			
PFC			
CP			
AP			
CPP			
Total:			
<p>M: Masculino, F: Femenino, NYHA: Escala <i>New York Heart Association</i>, CARE: Riesgo anestésico cardíaco, IT: Índice tabáquico, IMC: Índice de masa corporal, CEC: Circulación extracorpórea; IMC: Índice de masa corporal; TCA: Tiempo de coagulación activado; CE: Concentrado eritrocitario, PFC: Plasma fresco congelado, CP: Concentrado plaquetario, AP: Aféresis plaquetaria, CPP: Crioprecipitado.</p>			

ANEXO 3. Consentimiento informado

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD	
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USAR Y COMPARTIR INFORMACIÓN MEDICA PROTEGIDA		
Nombre del estudio:	Efecto del uso del levosimendán sobre el sangrado postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardiaca.	
Lugar y fecha:	México, D.F., a _____ de _____ del 201____.	
Número de registro:	R-2017-3604-27	
Justificación y objetivos del estudio:	<p>La agregación plaquetaria es un aspecto importante de la hemostasia perioperatoria en pacientes sometidos a cirugía cardiaca. La administración de diferentes fármacos puede modificar esta hemostasia y producir complicaciones hemorrágicas que ensombrecerán el pronóstico del paciente. El levosimendán se ha convertido en el agente inotrópico de elección en pacientes con disfunción ventricular izquierda severa que son sometidos a cirugía cardiaca, sin embargo, su uso resulta aún controvertido, ya que estudios <i>in vitro</i> sugieren una influencia negativa sobre la agregación plaquetaria. Así pretendemos comparar el efecto del uso del levosimendán vs otros inotrópicos sobre el sangrado postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardiaca.</p>	
Procedimientos:	<p>Se seleccionarán todos los expedientes de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca de la base de datos de la institución hospitalaria, los expedientes serán asignados a cada uno de los grupos de estudio dependiendo si recibieron o no levosimendán como apoyo inotrópico, estimándose el sangrado postoperatorio.</p>	
Posibles riesgos y molestias:	<p>Es una investigación sin riesgo, ya que es un estudio que emplea un método de investigación documental retrospectivo y no se realiza ninguna intervención, además de que no se le identifica ni se tratan aspectos sensitivos de la conducta de los pacientes, cuyos expedientes forman parte del estudio.</p>	
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>Los resultados obtenidos, facilitarían aspectos tales como la creación de guías de manejo para aquellos pacientes que reciban tratamiento inotrópico a base de levosimendán, que pueden incidir en su pronóstico.</p>	
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<p>Nos comprometemos a proporcionar información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar la postura institucional respecto al préstamo de los expedientes.</p>	
Participación o retiro:	<p>La institución conserva el derecho de retirarme el permiso para usar y compartir información médica protegida en cualquier momento que lo considere conveniente.</p>	

Privacidad y confidencialidad	Garantizamos que no se identificaran a ninguno de los pacientes cuyos expedientes han sido evaluados, en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.	
Beneficios al término del estudio:	No tendremos que hacer gasto alguno durante el estudio, ni otorgaremos pago de ninguna índole por usar y compartir información médica protegida, solo la satisfacción de haber contribuido a la generación de nuevos conocimientos.	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:		
Investigador responsable:	Dra. Janaí Santiago López, a la que se le puede localizar en el Servicio de Anestesiología del Hospital de Cardiología, ubicado en Avenida Cuauhtémoc Núm.330, 4 ^{to} piso. Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc. CP 06720, Ciudad de México. Tel: 57245900 Ext: 22181	
Colaboradores	Dr. Antonio Castellanos Olivares, a la que se le puede localizar en el Servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, ubicado en Avenida Cuauhtémoc Núm.330, 1 ^{er} piso. Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc. CP 06720, Ciudad de México. Tel: 57245900 Ext: 23075 y 23076 Dr. Víctor León Ramírez, al que se le puede localizar en el Servicio de Anestesiología del Hospital de Cardiología, ubicado en Avenida Cuauhtémoc Núm.330, 4 ^{to} piso. Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc. CP 06720, Ciudad de México. Tel: 57245900 Ext: 22181 Dra. Alfa Nayeli Areli Serrano Nieves, a la que se le puede localizar en el Servicio de Anestesiología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, ubicado en Avenida Cuauhtémoc Núm.330, 1er piso. Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc. CP 06720, Ciudad de México. Tel: 57245900 Ext: 23075 y 23076.	
En caso de dudas o aclaraciones podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4 ^o piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México D.F., C.P. 06720. Teléfono: (55)56 27 69 00. Correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx		
Nombre y firma del paciente		Nombre y firma del investigador
Testigo 1		Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma		Nombre dirección, relación y firma