



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ

TESIS:

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON LEVOSIMENDAN EN LA SOBREVIVENCIA  
DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA AGUDIZADA  
(CF III/IV NYHA) EN UN PERIODO DE UN AÑO EN COMPARACIÓN CON  
DOBUTAMINA Y TERAPIA CONVENCIONAL EN EL HOSPITAL FERNANDO  
QUIROZ DEL ISSSTE**

**Que para obtener el título de**

Médico Especialista en Medicina Interna

**P R E S E N T A**

Dr. Luis Carlos Gómez Gómez

**DIRECTORES DE TESIS**

Dr. Gerardo Callejas Hernández

Dra. Martha Esmeralda Ceballos Domínguez

**Facultad de Medicina**



Ciudad de México, Julio de 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **Se dedica este trabajo a:**

Quiero dedicar mi tesis con todo el trabajo y el esfuerzo que representa en primer lugar a Dios, por sus bendiciones, sabiduría, motivación a lo largo de toda mi carrera profesional especialmente en la de Medicina, por no permitirme flaquear en ninguna de sus largas etapas de aprendizaje, y mantener en mí el interés diario por este lindo arte de sanar.

A mis padres, Pastora A. Gómez de Gómez y Luis F. Gómez Ordoñez, por el gran legado que me dejaron, quienes, a pesar de acudir al llamado divino demasiado jóvenes, nunca permitieron que me sintiera solo aún en los momentos más difíciles de mi vida. Por el orgullo que siempre sentí el ser hijo suyo por las grandes personas que fueron.

A mi esposa, Angela Marcela Corrales Rosero, por su apoyo incondicional no solo en el desarrollo de este proyecto sino en cada uno de los momentos hermosos y difíciles que hemos compartido juntos, por su amor, por haber tomado decisiones importantes en nuestra relación como su viaje a México, estar a mi lado en toda esta travesía y alejarse de nuestra amada Colombia todo este tiempo.

A mis hermanos, Deicy F. Gómez Gómez y William H. Gómez Gómez, por su gran apoyo a lo largo de mi formación, por sus consejos, por ser un excelente ejemplo de superación, por estar ahí en todo momento y con su experiencia supieron guiar mi camino en momentos cruciales de mi vida. A mi sobrinita Salomé que siempre será mi motivo de inspiración.

A mis abuelitos: Marianita, Hermencia, Abel y Laureano por su inmenso amor y motivación, quienes a pesar del tiempo que he tenido que permanecer fuera del país han estado ahí siempre acompañándome. A mis tías, primos y demás familia, por su continuo respaldo a lo largo de mi formación, cada uno contribuyó directa o indirectamente a que lograra mis objetivos.

A Doña Celia, una mamá, un ángel que siempre ha estado presente en mi vida desde pequeño, a ella mucha gratitud y respeto.

A mis amigos, compadres y ahijados, quienes siempre llevo en mi corazón y en mi alma.

Y finalmente, a mi pequeña Mimi, quien literalmente ha estado junto a mí en la realización de este proyecto.

**Se agradece por su contribución a este trabajo a:**

Al Dr. Gerardo Callejas Hernández y a la Dra. Martha Ceballos Domínguez, mis asesores de tesis, quienes además de hacer posible la realización de este trabajo, han estado presentes con sus enseñanzas en mi formación como Médico Internista.

A los Doctores: Concepción González Belmont, Leticia Narváez, Jesús Gutiérrez Bajata, René Hernández Matamoros, Claudia Santillán, Pedro Ventura, Luis Macías, García Avilés, Ochoa, Romerito, Lupian Ríos, Cadena, Apolonio; adscritos del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez quienes no solo por su cooperación en la realización de este proyecto de investigación, sino por su docencia científica y humana de médicos internistas en este gran Hospital.

Al Dr. Leonel Martínez Jefe del servicio de Cardiología del Hospital de PEMEX Central Sur, por su valiosa colaboración en brindar información y orientación académica.

Al Dr. Melgarejo Jefe de Enseñanza e Investigación, por su orientación y guía en la realización de este proyecto, así como por su respaldo y tutela con los médicos residentes del Hospital.

A mi gran amigo y compañero de residencia Héctor Rivera por su gran ayuda y cooperación en el desarrollo de este trabajo.

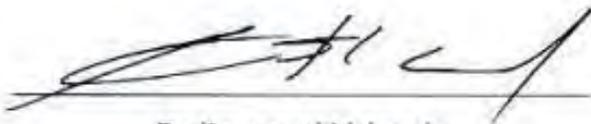
Al personal de enfermería del Hospital Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez porque sin ellos este tipo de trabajos no fuera posible.

A médicos internos y estudiantes quienes directa o indirectamente brindaron su apoyo en la realización de este protocolo.

Al servicio de estadística del Hospital Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez en especial a la Licenciada Julieta Contreras por su valiosa cooperación desde su servicio.

Para todos los directivos y administrativos del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez, por permitir el desarrollo de este tipo de trabajos que promueven la construcción del conocimiento y la complacencia por la investigación.

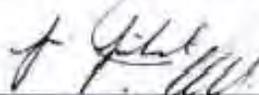
NÚMERO DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 155.2018



Dr. Emmanuel Melgarejo  
Jefe de Enseñanza e Investigación



Dra. Laura Silvia Ibáñez  
Profesor titular del curso de Medicina Interna



Dr. José Heriberto Gómez Moreno  
Coordinador del servicio de Medicina Interna



Dr. Gerardo Callejas Hernández  
Coordinador de Tesis



Dra. Martha Esmeralda Ceballos Domínguez  
Asesor de Tesis



Dr. Luis Carlos Gómez Gómez  
Presentador de Tesis

## Contenido

ABREVIATURAS .....	9
LISTA DE TABLAS .....	11
LISTA DE FIGURAS .....	12
LISTA DE ANEXOS .....	13
RESUMEN.....	16
ABSTRACT .....	17
1. INTRODUCCION .....	18
2. JUSTIFICACIÓN .....	20
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	21
4. HIPOTESIS DE TRABAJO .....	22
5. HIPOTESIS NULA .....	22
6. OBJETIVO GENERAL.....	23
7. OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	23
8. MARCO TEORICO .....	24
8.1 Definición.....	24
8.2 Clasificación.....	24
8.2.1 Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (FEr). .....	24
8.2.2 Insuficiencia cardiaca de fracción de eyección conservada (ICFEc).....	24
8.2.3 Clasificación por etapas y funcional .....	25
8.2.4 Clasificación según las formas de presentación.....	26
8.3 Epidemiología .....	27
8.4 Fisiopatología de la Insuficiencia Cardiaca.....	28
8.4.1 Mecanismos de compensación.....	28
8.5 Etiología .....	28
8.5.1 Factores de riesgo importantes para IC.....	29
8.5.2 Anormalidades estructurales y otras causas de IC .....	29
8.5.2.1 Miocardiopatías dilatadas .....	29
8.5.2.2 Miocardiopatías familiares .....	29
8.5.2.3 Cardiopatías endocrinas y metabólicas.....	29

8.5.2.4	Miocardiopatías tóxicas .....	30
8.5.2.5	Miocardiopatía asociada a VIH .....	30
8.5.2.6	Enfermedad de Chagas .....	30
8.5.3	Miocarditis .....	30
8.5.4	Miocardiopatías de causas no infecciosas.....	31
8.5.4.1	Miocardiopatías por hipersensibilidad .....	31
8.5.4.2	Trastornos del tejido conectivo .....	31
8.5.4.3	Cardiomiopatía periparto.....	31
8.5.4.4	Miocardiopatía por sobrecarga de hierro.....	31
8.5.4.5	Amiloidosis .....	31
8.5.4.6	Sarcoidosis cardiaca .....	32
8.5.4.7	Cardiomiopatía de estrés (takotsubo) .....	32
8.6	Diagnóstico.....	32
8.6.1	Cuadro clínico .....	32
8.6.2	Estudios de laboratorio.....	34
8.6.3	Electrocardiograma .....	34
8.6.4	Radiografía de tórax.....	35
8.6.5	Ecocardiograma.....	35
8.6.6	Ecocardiografía trans-esofágica .....	35
8.6.7	Resonancia Magnética Cardiaca .....	35
8.6.8	Tomografía computarizada .....	36
8.6.9	Medicina Nuclear .....	36
8.6.10	Coronariografía .....	36
8.7	Tratamiento .....	36
8.7.1	Tratamiento no farmacológico .....	37
8.7.2	Tratamiento farmacológico .....	37
8.7.2.1	Uso de agentes inotropos positivos en pacientes con insuficiencia cardiaca ....	40
8.8	Mortalidad .....	49
8.9	Hospitalizaciones.....	49
8.10	Definición y clasificación de las variables de estudio.....	50

9.	MATERIALES Y METODOS.....	52
9.1	Tipo de estudio .....	52
9.2	Delimitación espacio – temporal.....	52
9.3	Muestra Poblacional .....	52
9.4	Procedimiento.....	53
9.5	Criterios de inclusión.....	54
9.6	Criterios de exclusión.....	54
9.7	Criterios de eliminación .....	54
9.8	Plan de Análisis .....	55
9.9	Recursos Humanos .....	55
9.10	Recursos Materiales .....	56
9.11	Consideraciones Éticas.....	57
10.	RESULTADOS.....	58
10.1	Población de estudio.....	58
10.2	Datos sociodemográficos, características clínicas y comorbilidades de la población .....	58
10.3	Reingresos hospitalarios y días de estancia hospitalaria .....	68
10.4	Comparación reingresos hospitalarios.....	72
10.5	Comparación estancia hospitalaria .....	72
10.6	Comparación Mortalidad y Causa de Defunción .....	74
11.	DISCUSION .....	81
12.	CONCLUSIONES .....	82
13.	LIMITACIONES .....	83
14.	RECOMENDACIONES .....	84
15.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	85
16.	ANEXOS .....	89

## ABREVIATURAS

AD:	Aurícula Derecha
AHA:	Asociación Americana del Corazón
AI:	Aurícula Izquierda
AINES:	Antiinflamatorios No Esteroideos
ARA II:	Antagonista del Receptor de Angiotensina II
ARM:	Antagonista del Receptor de Mineralocorticoides
BAV:	Bloqueo Auriculoventricular
BB:	Beta Bloqueadores
BNP:	Péptido Natriurético Cerebral
BRDHH:	Bloqueo de Rama Derecha del Haz de His
BRIHH:	Bloqueo de Rama Izquierda del Haz de His
CF:	Clase Funcional
DE:	Desviación Estandar
DM2:	Diabetes Mellitus Tipo 2
ECG:	Electrocardiograma
ESC:	Sociedad Europea de Cardiología
ETE:	Ecocardiograma Transesofágico
ETT:	Ecocardiograma Transtorácico
FA:	Fibrilación Auricular
FC:	Frecuencia Cardiaca
FCAC:	Fundación del Colegio Americano de Cardiología
FE:	Fracción de Eyección
FEc:	Fracción de Eyección conservada
FEr:	Fracción de Eyección reducida
FEVI:	Fracción Eyección del Ventrículo Izquierdo

HAS:	Hipertensión Arterial Sistémica
ICC:	Insuficiencia Cardíaca Crónica
ICCA:	Insuficiencia Cardíaca Crónica Agudizada
IECA:	Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IMA:	Infarto Agudo de Miocardio
LES:	Lupus Eritematoso Sistémico
MD:	Miocardiopatía Dilatada
NYHA:	New York Heart Association
PN:	Péptido Natriurético
PVC:	Presión Venosa Central
RMC:	Resonancia Magnética Cardíaca
TA:	Tensión Arterial
TC:	Tomografía Computada
VD:	Ventrículo Derecho
VI:	Ventrículo Izquierdo
mmHg:	Milímetros de Mercurio

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Definiciones de ICFeR e ICFEc .....	25
<b>Tabla 2.</b> Comparación de las etapas ACCF / AHA de IC y clasificaciones funcional de la NYHA. .....	26
<b>Tabla 3.</b> Signos y síntomas de ICC .....	33
<b>Tabla 4.</b> Criterios clínicos de Framingham para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca .....	34
<b>Tabla 5.</b> Datos sociodemográficos de referencia, características clínicas y comorbilidades. ...	59
<b>Tabla 6.</b> Comorbilidades, tratamiento, control y eventos adversos.....	64
<b>Tabla 7.</b> Reingresos hospitalarios, días de estancia hospitalaria y pacientes eliminados de la investigación. ....	69
<b>Tabla 8.</b> Prueba t reingresos hospitalarios: levosimendan vs dobutamina .....	70
<b>Tabla 9.</b> Prueba t reingresos hospitalarios: levosimendan vs tratamiento convencional .....	70
<b>Tabla 10.</b> Prueba t reingresos hospitalarios: dobutamina vs tratamiento convencional.....	71
<b>Tabla 11.</b> Prueba t Estancia hospitalaria: levosimendan vs tratamiento convencional .....	73
<b>Tabla 12.</b> Prueba t estancia hospitalaria: levosimendan vs dobutamina .....	73
<b>Tabla 13.</b> Prueba t Estancia hospitalaria: Dobutamina vs tratamiento convencional.....	74
<b>Tabla 14.</b> Mortalidad y causas de defunción.....	75
<b>Tabla 15.</b> Estimación del tiempo de supervivencia en días.....	76
<b>Tabla 16.</b> Resumen procesamiento de casos: Supervivencia .....	76
<b>Tabla 17.</b> Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tratamiento. ....	77
<b>Tabla 18.</b> Tabla de mortalidad .....	78

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Principales mecanismos de acción de levosimendan .....	42
<b>Figura 2.</b> Resumen de los efectos favorable de levosimendan mas allá de la inotropia, el corazón y la insuficiencia cardiaca aguda .....	43
<b>Figura 3.</b> Tratamiento con levosimendan y estado de control de la enfermedad .....	60
<b>Figura 4.</b> Tratamiento con Dobutamina y estado de control de la enfermedad .....	61
<b>Figura 5.</b> Tratamiento convencional y estado de control de la enfermedad.....	62
<b>Figura 6.</b> Clasificación The New York Heart Association Levosimendan .....	62
<b>Figura 7.</b> Clasificación The New York Heart Association Dobutamina.....	63
<b>Figura 8.</b> Clasificación The New York Heart Association tratamiento convencional .....	63
<b>Figura 9.</b> Comorbilidades en tratamiento con levosimendan.....	65
<b>Figura 10.</b> Comorbilidades tratamiento con Dobutamina.....	65
<b>Figura 11.</b> Comorbilidades tratamiento convencional .....	66
<b>Figura 12.</b> Eventos adversos en el grupo levosimendan .....	66
<b>Figura 13.</b> Eventos adversos en el grupo Dobutamina.....	67
<b>Figura 14.</b> Eventos adversos en el grupo tratamiento convencional.....	68
<b>Figura 15.</b> Reingresos hospitalarios.....	69
<b>Figura 16.</b> Estancia hospitalaria.....	71
<b>Figura 17.</b> Grafica de supervivencia en días .....	79
<b>Figura 18.</b> Riesgo acumulado en función del tiempo en meses .....	80
<b>Figura 19.</b> Barras de error: Mortalidad .....	80

## LISTA DE ANEXOS

<b>Ilustración 1.</b> Acta de Aprobación del protocolo de investigación por el comité de ética del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez .....	89
<b>Ilustración 2.</b> Acta de aprobación del protocolo de investigación por la Dirección del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez .....	90
<b>Ilustración 3.</b> Cronograma de actividades parte 1 .....	91
<b>Ilustración 4.</b> Cronograma de actividades parte 2 .....	92
<b>Ilustración 5.</b> Cronograma de actividades parte 3 .....	93
<b>Ilustración 6.</b> Hoja de Consentimiento informado.....	94
<b>Ilustración 7.</b> Hoja de recolección de datos.....	95

## GLOSARIO

**CAUSA DE MUERTE:** Lesión o enfermedad que produce un daño fisiológico en el cuerpo, que resulta en la muerte del individuo.

**CLASIFICACION FUNCIONAL NYHA:** Escala que proporciona una sencilla clasificación de la severidad de la Insuficiencia Cardíaca. Divide a los pacientes en cuatro categorías o clases, en función de su limitación al ejercicio físico.

Clasificación funcional de la NYHA		
Clase I	Sin limitaciones funcionales	La actividad física habitual no produce síntomas
Clase II	Limitación funcional ligera	Síntomas con actividad física habitual
Clase III	Limitación funcional moderada	Síntomas con actividad física menor a la habitual
Clase IV	Limitación funcional grave	Síntomas con mínimos esfuerzos o incluso en reposo

**DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN:** Número de días transcurridos desde el ingreso del paciente al servicio de hospitalización hasta su egreso.

**FÁRMACO BETA BLOQUEADOR:** Grupo de fármacos con características diversas que se unen a receptores betaadrenérgicos produciendo un antagonismo competitivo y reversible de la acción beta estimulante.

**FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA III:** Fármacos inhiben la fosfodiesterasa cardíaca tipo III, que degrada el AMPc a 5'-AMP, e incrementan los niveles celulares de AMPc.

**INSUFICIENCIA CARDIACA:** Síndrome clínico complejo que se caracteriza por anomalías de la función ventricular izquierda y de la regulación neuro-hormonal, que conlleva intolerancia al ejercicio, retención de líquidos y disminución de la longevidad.

**INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN DISMINUIDA:** Síndrome clínico que se caracteriza por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 35%

**INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN CONSERVADA:** Síndrome clínico que se caracteriza por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor a 50%

INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA AGUDIZADA: Instauración de síntomas y signos secundarios al funcionamiento anómalo del corazón que ocurre con enfermedad cardíaca previa.

FÁRMACO ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE MINERALOCORTICOIDE: Fármaco que antagoniza la acción de la aldosterona a nivel renal.

FÁRMACO IECA: Fármacos que inhiben la acción de la hormona convertidora de angiotensina, contribuyen a reducir la poscarga y mejorar el vaciamiento ventricular. Impiden la remodelación cardíaca.

FÁRMACO DIURÉTICO: Grupo de fármacos que incrementan la producción de orina por diversos mecanismos e incrementan la eliminación de iones a nivel renal.

## RESUMEN

La Insuficiencia Cardíaca es un síndrome clínico que se caracteriza por una elevada morbimortalidad, son frecuentes los reingresos hospitalarios, así como prolongación de la estancia hospitalaria. El uso de medicamentos inotrópicos e inodilatadores ha sido más representativo en la fase aguda de la enfermedad, sin embargo, la utilización de estos en estadios avanzados y crónicos ha generado controversia. Medicamentos como levosimendan, dobutamina, milrinona entre otros han tenido estudios con resultados disímiles. MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado con un total de 97 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica agudizada clase funcional III/IV New York Heart Association, divididos en tres grupos: levosimendan adicional al tratamiento estándar, dobutamina adicional al tratamiento estándar y tratamiento estándar, levosimendan se administró a razón de 0.05 mcgrs/kg/min durante 24 horas, dobutamina a razón de 5 mcgrs/kg/min durante 24 horas. Se evaluó mortalidad a las 24 horas, 14 días, 1, 6 y 12 meses, así como días estancia hospitalaria, cantidad de readmisiones hospitalarias, y presencia de eventos adversos al tratamiento. RESULTADOS: 4 pacientes fueron eliminados del estudio, la mortalidad reportada fue de 7, 8, 8 pacientes en los grupos levosimendan, dobutamina y tratamiento convencional respectivamente, es decir no se evidenció una diferencia significativa respecto a este tópico entre los grupos (Log Rank 0.938), con una mortalidad estimada en 22.6% en el grupo levosimendan en comparación con 25.8% en los otros grupos. Los días de estancia hospitalaria fueron significativamente menores en el grupo de levosimendan vs tratamiento estándar (8,1 vs 11,6;  $p=0.003$ ) (IC 95%), no siendo representativo al comparar levosimendan al grupo de dobutamina (8,1 vs 10,03;  $p=0.12$ ) (IC 95%). Se comparó de igual modo el grupo dobutamina vs tratamiento estándar sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas (10,03 vs 11,6;  $p=0.225$ ) (IC 95%). Los reingresos hospitalarios en el grupo levosimendan respecto al tratamiento estándar fueron menos, lo cual fue estadísticamente significativo (21 vs 33,  $P=0.011$ ) (IC 95%), sin embargo, al comparar el grupo de levosimendan con dobutamina las diferencias no fueron significativas (21 vs 31,  $p=0.173$ ), (IC 95%). De igual manera se compararon los grupos dobutamina y tratamiento estándar, (31 vs 33,  $p=0.402$ ) (IC 95%) sin constatarse diferencias estadísticamente representativas. Los eventos adversos más frecuente fueron hipotensión arterial, la cual se identificó en 27 pacientes de los cuales 16 (59%) correspondían a levosimendan y trastornos del ritmo presentado en 20 pacientes de los cuales 10 (50%) se registraron en el grupo dobutamina. CONCLUSION: No existió diferencia significativa en relación con la mortalidad, sin embargo, se registró una disminución significativa en los días de estancia hospitalaria, así como en las readmisiones hospitalarias en el grupo de levosimendan.

### **PALABRAS CLAVE:**

Insuficiencia cardíaca, inotrópicos; mortalidad; reingresos hospitalarios; estancia hospitalaria.

## ABSTRACT

Heart failure is a clinical syndrome characterized by an elevated morbidity and mortality, frequent hospital readmissions, and prolonged hospital stay. The use of inotrope and inodilator agents has been more prominent during the acute phase of the disease, however, the use of these agents in advanced and chronic stages of the disease has been controversial. Agents like levosimendan, dobutamine, milrinone, among others, have had comparative studies with uneven results. **MATERIALS AND METHODS:** We conducted a prospective randomized study with a total of 97 patients with acute decompensation of chronic heart failure stage III or IV by the NYHA classification; divided in 3 groups: levosimendan plus standard treatment, dobutamine plus standard treatment, or standard treatment alone. We administered the agents at the following doses: levosimendan 0.05mcg/kg/min during 24hr, dobutamine 5mcg/kg/min during 24hr. Mortality, length of stay in-hospital, hospital readmissions, and adverse effects were evaluated at 24hr, 14 days, 1 month, 6 months, and 12 months. **RESULTS:** 4 patients were eliminated from the study, reported mortality was 7 patients on the levosimendan group, 8 patients on the dobutamine group, 8 patients on the standard treatment group. There was no significative difference between groups on mortality (log rank 0.938), with an estimated mortality of 22.6% in the levosimendan group, in comparison with 25.8% in the other 2 groups. The average length of stay was shorter in the levosimendan group vs the standard treatment group (8,1 vs 11,6; p=0.003; CI 95%); with no significative difference between levosimendan and dobutamine group (8,1 vs 10,03; p=0.12; CI 95%) or between the dobutamine vs standard treatment group (10,03 vs 11.6; p=0.225; CI 95%). Hospital readmissions in the levosimendan vs standard group were fewer with a significative difference (21 vs 33, P=0.011; CI 95%), with no significative difference between levosimendan vs dobutamine (21 vs 31, p=0.173; CI 95%) nor between dobutamine vs standard treatment group (31 vs 33, p=0.402; CI 95%). The most frequent adverse effects were hypotension in 27 patients (16 patients (59%) in the levosimendan group), arrhythmias in 20 patients (10 patients (50%) in the dobutamine group). **CONCLUSION:** There was no significative difference on mortality between the 3 groups, but there was a significative shortening in the length of stay, and fewer hospital readmissions in the levosimendan group compared to the dobutamine or the standard treatment group.

### KEYWORDS:

Heart failure, inotropes, inotropic agents, mortality, hospital readmission, hospital stay.

## 1. INTRODUCCION

La Insuficiencia Cardíaca Crónica Agudizada (ICCA) es un síndrome clínico caracterizado por síntomas y signos típicos (disnea, edema, fatiga, ingurgitación yugular etc.)

El riesgo de por vida de falla cardíaca a la edad de 55 años es del 33% en hombres y 28% en mujeres.<sup>1</sup>

La ICCA representa el motivo más frecuente de ingreso hospitalario en pacientes con edad avanzada, 5000 ingresos por millón de habitantes.<sup>2</sup>

La ICCA es cada vez más frecuente y se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad. Las exacerbaciones agudas causan múltiples reingresos hospitalarios y empeoran su calidad de vida<sup>3</sup>.

El tratamiento actual de la ICCA está basado en el uso de medicamentos diuréticos, vasodilatadores y agentes inotrópicos: estos últimos eficaces en la mejoría de la función miocárdica y hemodinámica, así como marcadores neuro-hormonales.

La ICCA supone una carga económica significativa en la atención médica, requiriendo la hospitalización y re-hospitalización de estos pacientes donde a menudo se requiere el rescate vasoactivo al tratamiento convencional para acortar la duración de la estancia hospitalaria.<sup>4</sup>

Existen diversos estudios que apoyan el uso de medicamentos inotrópicos e inodilatadores como rescate en pacientes con ICCA en estadios III y IV The New York Heart Association (NYHA) sin embargo su uso en la práctica clínica es inferior al requerido, esto debido en muchas ocasiones a desconocimiento de sus indicaciones.

La presente investigación se centra en este grupo de pacientes identificando sus diferentes características demográficas, hemodinámicas, comorbilidades y efectos adversos a los diferentes tratamientos, analizando su efecto y comparando los resultados con los obtenidos con otros estudios de este tipo.

Este proyecto pretende mediante la realización de un ensayo clínico controlado en pacientes con ICCA hospitalizados en un servicio de medicina interna evidenciar el alcance e impacto del tratamiento con inotrópicos adicional al tratamiento convencional en factores de trascendental importancia como mortalidad, días de estancia hospitalaria y reingresos hospitalarios, realizándose una comparación objetiva con el tratamiento estándar, garantizando de esta manera los lineamientos éticos propios de este tipo de investigaciones en medicina.

La realización de esta investigación además de contar con un interés académico tuvo un propósito médico-humanitario al poner al alcance de estos pacientes una alternativa de

tratamiento que aumentara sus días de estancia domiciliaria al disminuir su permanencia en los centros asistenciales.

En el marco metodológico se trató de un ensayo clínico controlado en el cual se organizaron tres grupos de manera aleatorizada y sistematizada con una muestra representativa de la población de estudio lo que permitió emitir conclusiones validas respecto a la eficacia del tratamiento médico analizado.

El objetivo primordial del estudio se orienta a comparar la eficacia del tratamiento con levosimendan, un inotrópico e inodilatador en pacientes con ICCA comparado con dobutamina y tratamiento convencional, determinando de igual forma las diferencias en cuanto a los días de hospitalización y reingresos hospitalarios en los diferentes grupos de tratamiento; para finalmente identificar si estas disimilitudes son estadísticamente significativas.

En el siguiente apartado se aborda la justificación del protocolo, posteriormente se presenta el planteamiento del problema el cual estuvo orientado a aclarar el interrogante relacionado con la eficacia de levosimendan en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica agudizada tratados tanto con dobutamina como aquellos que recibieron tratamiento únicamente con tratamiento estándar o convencional, a continuación de lo cual se muestran los objetivos del presente trabajo. En el desarrollo del marco teórico se precisan definición, epidemiología, así como cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento y complicaciones. Los lineamientos seguidos en la aleatorización de los grupos, así como el tipo de medicamento para cada uno de ellos, dosis e indicaciones se muestran en el apartado metodología. Los datos obtenidos de cada grupo fueron analizados con el programa SPSS versión 22, el estadístico utilizado se explica en el capítulo denominado: “Estadísticas”. Los resultados son expuestos en tablas y gráficas, donde se aprecian la distribución de la información demográfica, así como sus características clínicas, comorbilidades, tipo de tratamiento etc.

La información obtenida incluyendo el análisis estadístico se compara con estudios previos que tienen semejanzas en cuanto a metodología, tipo de tratamiento empleado y tipo de pacientes lo cual es analizado con detalle en el capítulo dedicado a la discusión. Al final se exponen las conclusiones respectivas, así como las limitaciones y recomendaciones para futuros estudios.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) se caracteriza por episodios repetidos de descompensación y hospitalización prolongada comprometiendo la calidad de vida del paciente. Las múltiples hospitalizaciones y egresos hospitalarios generan una disminución cada vez más pronunciada de la función cardíaca y una tasa mayor de re-hospitalizaciones en periodos más cortos.<sup>5</sup>

Los resultados de los estudios en relación con la mortalidad en la insuficiencia cardíaca crónica descompensada han sido controversiales, de los principales estudios que abordaron este tópico los estudios Lido y Russlan demostraron beneficio de levosimendan mientras que por otro lado Revive y Survive no demostraron resultados estadísticamente significativos.<sup>9</sup>

Su prevalencia es de aproximadamente 1-2% en países desarrollados, llegando a 10% en pacientes de 70 años.<sup>1</sup>

En México las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en todos los grupos de edades con un porcentaje estimado de 26% (OMS 2011) y de acuerdo con la secretaria de salud, 4% de la enfermedad adulta y más del 20% de la rápidamente creciente población de más de 65 años tiene ICC.

Nuestro Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez no es ajeno a estas cifras, registrando un total de aproximadamente 200 pacientes entre ingresos y egresos con este diagnóstico al año, de acuerdo con cifras ofrecidas por el departamento de estadística institucional.

El determinar si el tratamiento con inodilatadores mejora o no la sobrevida en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica agudizada es de gran importancia para la institución teniendo en cuenta que el empleo de estos puede disminuir los costos del tratamiento médico hospitalario, asociado a un menor número de reingresos hospitalarios, disminución de los días cama y disminución de los costos asociados a las complicaciones de una hospitalización prolongada.

Para el médico como para los pacientes es de vital importancia determinar si el tratamiento con levosimendan o dobutamina en insuficiencia cardíaca crónica agudizada pudiera mejorar la sobrevida en ellos, mejorar su calidad de vida proporcionándole un alivio sintomático y duradero, mejorar sus parámetros hemodinámicos, así como disminuir el número de días, frecuencia de hospitalizaciones y su morbimortalidad.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La morbimortalidad asociada a insuficiencia cardiaca crónica agudizada es elevada, de ahí la importancia de conocer el tratamiento más adecuado para aquellos que acuden en dicha fase de descompensación. El uso de inodilatadores en este tipo de pacientes es bien conocido, sin embargo, existe controversia en cuanto a incremento o disminución de mortalidad, reingresos hospitalarios, días de hospitalización y mejora en las variables hemodinámicas, es importante determinar si el uso de este grupo de medicamentos presenta un beneficio adicional a este grupo de pacientes para valorar su administración adicional al tratamiento convencional. Para ello se planteó la siguiente pregunta que guio la presente investigación: ¿Cuál es la eficacia de levosimendan en la sobrevida de pacientes con Insuficiencia Cardiaca Crónica Agudizada en comparación con dobutamina y tratamiento convencional?

#### **4. HIPOTESIS DE TRABAJO**

Los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica agudizada (CF III/IV) tratados con levosimendan tienen mayor supervivencia a un año en comparación con aquellos tratados con dobutamina y aquellos tratados únicamente con tratamiento convencional.

#### **5. HIPOTESIS NULA**

Los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica agudizada (CF III/IV) tratados con levosimendán no tienen mayor supervivencia a un año en comparación con aquellos tratados con dobutamina y aquellos tratados únicamente con tratamiento convencional.

## **6. OBJETIVO GENERAL**

Comparar la eficacia en la sobrevida de pacientes que presentan Insuficiencia Cardíaca Crónica Agudizada (Clase Funcional III/IV NYHA) tratados con levosimendan, dobutamina y tratamiento convencional.

## **7. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar los días de hospitalización en un primer ingreso de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica Agudizada (Clase Funcional III/IV NYHA) tratados con levosimendan, dobutamina y tratamiento convencional.
2. Identificar los reingresos hospitalarios a un año de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica Agudizada (Clase Funcional III/IV NYHA) tratados con levosimendan, dobutamina y tratamiento convencional.

## 8. MARCO TEORICO

### 8.1 Definición

La Insuficiencia cardiaca crónica (ICC) es un síndrome clínico complejo con síntomas típicos (disnea, fatiga, ángor) que puede ocurrir en reposo o con el esfuerzo. Se caracteriza por una perfusión sistémica inadecuada como consecuencia de cualquier anomalía estructural o funcional.<sup>10</sup>

El síndrome clínico de ICC puede resultar de trastornos del pericardio, miocardio, endocardio, las válvulas cardiacas o grandes vasos y de ciertas anomalías metabólicas, pero la mayoría de los pacientes con ICC presenta síntomas debido a la deteriorada función ventricular izquierda del miocardio.<sup>11</sup>

### 8.2 Clasificación

Existen diferentes clasificaciones de la insuficiencia cardiaca crónica. A continuación se revisan algunas de ellas.

#### 8.2.1 Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (FEr).

Existe controversia en la determinación del límite para señalar una ICC con FEr, se ha aceptado  $\leq 35\%$  o  $\leq 40\%$  de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI).

#### 8.2.2 Insuficiencia cardiaca de fracción de eyección conservada (ICFEc).

Está representada por los pacientes con una fracción de eyección (FE) con un intervalo entre 40 y 50%. Se han estimado criterios diagnósticos para una FEVI conservada; entre ellos tenemos: síntomas de IC, FEVI conservada y disfunción diastólica.<sup>11</sup>

**Tabla 1. Definiciones de ICFEr e ICFEc**

<b>Clasificación</b>	<b>FE %</b>	<b>Descripción</b>
I. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr).	<b>≤40</b>	También se conoce como la IC sistólica. Los ensayos clínicos aleatorizados han inscrito principalmente a pacientes con ICFEr, y es sólo en estos pacientes que los tratamientos eficaces se han demostrado hasta la fecha.
II. La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ICFEc).	<b>≥50</b>	También se conoce como la IC diastólica. Varios criterios diferentes se han utilizado para definir aún más ICFEc. El diagnóstico de ICFEc es un reto, ya que es en gran medida un diagnóstico de exclusión.
a. ICFEc, en el límite.	<b>41 a 49</b>	Los patrones de tratamiento y los resultados parecen similares a los de los pacientes con ICFEc.
b. ICFEc, mejor.	<b>&gt; 40</b>	Estos pacientes con mejoría o recuperación de EF pueden ser clínicamente distinto de aquellos con FE persistentemente conservada o deprimida. Se necesita más investigación para caracterizar mejor a estos pacientes.

*FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEc, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; e ICFEr, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.<sup>11</sup>*

### 8.2.3 Clasificación por etapas y funcional

Tanto la clasificación por etapas de la Fundación del Colegio Americano de Cardiología (FCAC) como la clasificación funcional de la Asociación Americana del Corazón de New York (NYHA) proporcionan información eficaz sobre la presencia y severidad de la IC. La primera hace énfasis en el desarrollo y progresión de la enfermedad, la segunda se enfoca en la capacidad de ejercicio de una manera subjetiva en pacientes con alteraciones estructurales.

La clasificación de la NYHA es un predictor independiente de mortalidad.<sup>11</sup>

**Tabla 2. Comparación de las etapas ACCF / AHA de IC y clasificaciones funcional de la NYHA.**

Etapas FCAC / AHA de IC		Clasificación Funcional de la NYHA	
<b>A</b>	En alto riesgo de IC, pero sin cardiopatía estructural o síntomas de IC.	Ninguna	
<b>B</b>	Cardiopatía estructural, pero sin signos o síntomas de IC.	<b>I</b>	Sin limitación de la actividad física. La actividad física habitual no causa síntomas de IC.
<b>C</b>	Cardiopatía estructural con los síntomas anteriores o actuales de la IC.	<b>I</b>	Sin limitación de la actividad física. La actividad física habitual no causa síntomas de IC.
		<b>II</b>	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo, pero los resultados ordinarios de actividad física en los síntomas de la IC.
		<b>III</b>	Limitación marcada de la actividad física. Cómodo en reposo, pero menos de la actividad ordinaria provoca síntomas de IC.
<b>D</b>	IC refractaria que requieren intervenciones especializadas.	<b>IV</b>	No se ha podido llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas de IC, o síntomas de IC en reposo.

*FCAC indica Fundación del Colegio Americano de Cardiología; AHA, Asociación Americana del Corazón; IC: insuficiencia cardiaca; y la NYHA, New York Heart Association.*

#### 8.2.4 Clasificación según las formas de presentación

La presentación clínica está condicionada por el mecanismo fisiopatológico y etiológico, de ahí que se propongan numerosas clasificaciones de la IC, más descriptivo que diagnósticas y siguen diferentes criterios:

1. Según el ventrículo que claudica se diferencian IC derecha, IC izquierda y global. En la IC derecha se aprecian síntomas de congestión sistémica, en la IC izquierda predomina congestión pulmonar, en la IC bi-ventricular existe hipertensión venosa generalizada.
2. IC sistólica o anterógrada: síntomas derivados de bajo gasto cardiaco y dilatación ventricular. IC retrograda o diastólica: dificultad al llenado ventricular por trastorno de relajación o por obstrucción mecánica, hay presencia de congestión pulmonar con contractilidad normal.

3. IC compensada, IC descompensada: dependiendo de la eficacia de los mecanismos de compensación o del tratamiento indicado. IC refractaria: donde se han agotado las alternativas de tratamiento y la única opción es un trasplante cardiaco.
4. IC con gasto cardiaco normal/alto, o IC con gasto bajo.
5. Disfunción ventricular asintomática: existen alteraciones funcionales, neuro-hormonales con disfunción ventricular, pero sin síntomas.
6. IC aguda: se instaure en horas o días. IC crónica: es la más común, su aparición permite la aparición de mecanismos de compensación.<sup>12</sup>

### **8.3 Epidemiología**

La prevalencia de la IC se sitúa aproximadamente en 1 - 2 % de la población adulta en países desarrollados, y aumenta a más del 10% entre personas de 70 o más años.

Entre los pacientes mayores de 65 años atendidos por disnea, 1 de cada 6 tendrá IC no reconocida. Los pacientes con IC de FEc son de más edad, usualmente mujeres y con antecedentes de Hipertensión Arterial Sistémica (HAS).<sup>1</sup>

En Estados Unidos la incidencia de IC se ha mantenido estable con 650000 nuevos casos diagnosticados anualmente. En EE. UU. 5.1 millones de personas tienen IC manifiesta.<sup>11</sup>

En los últimos años los avances en el tratamiento han mejorado la supervivencia y disminuido la tasa de hospitalizaciones en pacientes con IC, no obstante, los resultados son insatisfactorios. Los estudios europeos más recientes indican una tasa de mortalidad por todas las causas a 12 meses de pacientes hospitalizados y ambulatorios con IC a 7% y 17% respectivamente, con una tasa de hospitalización a 12 meses de 44 y 32%, los principales motivos de mortalidad son cardiovasculares como muerte súbita y deterioro de la clase funcional.<sup>1</sup>

En México, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en todos los grupos de edades con un porcentaje estimado del 26%.<sup>10</sup>

## **8.4 Fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca**

La función cardíaca depende de 4 factores que regulan el gasto cardíaco, estos son: contractilidad, precarga, post-carga y la frecuencia cardíaca (FC). Estos 4 factores están regulados por el sistema nervioso autónomo.

La precarga está representada por la tensión que soporta la pared ventricular al final de la diástole, la que a su vez depende del radio de la cavidad ventricular, el grosor de la pared y la presión tele-diastólica ventricular, estos relacionados por la Ley de Laplace.

La poscarga es la tensión que se opone al vaciamiento ventricular, es igual a la fuerza que debe sobrepasar el ventrículo para permitir la salida de sangre en la sístole, sus elementos son: estrés de la pared y resistencia vascular.

La contractilidad o inotropismo, es la capacidad intrínseca del acortamiento de la fibra miocárdica lo cual ocurre por la interacción de actina y miosina. Esta propiedad es uno de los fundamentos de medicamentos inodilatadores e inotrópicos.

Una alteración de cualquiera de estos determinantes de la función ventricular puede ser la causa inicial de la IC.

### **8.4.1 Mecanismos de compensación**

Los mecanismos de compensación pueden ser cardíacos (dilatación o hipertrofia ventricular) y periféricos. La dilatación ventricular depende de la Ley de Frank Starling (adaptación del corazón al volumen creciente de flujo sanguíneo), sin embargo, esto genera mayor consumo de oxígeno y cambios estructurales degenerativos. La hipertrofia ventricular se caracteriza por un aumento de la masa, lo cual solo es eficaz en las fases iniciales. El sistema más complejo es el sistema neuro-hormonal en el que intervienen numerosos sistemas del organismo.<sup>12</sup>

## **8.5 Etiología**

La etiología de la IC es diversa, no existe un consenso sobre un sistema único de clasificación. Los pacientes presentan varias entidades nosológicas cardiovasculares y no cardiovasculares que causan IC.<sup>1</sup>

Son 3 causas fundamentales de IC: cardiopatía isquémica, cardiopatía hipertensiva y miocardiopatía dilatadas. Sin embargo, las causas que pueden llevar a IC son innumerables.<sup>13</sup>

#### 8.5.1 Factores de riesgo importantes para IC

Muchos de las comorbilidades se asocian con un mayor riesgo a la enfermedad cardiaca estructural, un retraso en el tratamiento de estas puede anticipar el comienzo de la IC.

La hipertensión puede ser el más importante factor de riesgo modificable. El tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial tanto sistólica como diastólica disminuye el riesgo de IC en un 50%.

La obesidad y la resistencia a la insulina son factores de riesgo para desarrollo de IC. La presencia de un síndrome metabólico incrementa el riesgo de IC. La enfermedad aterosclerótica es un factor de riesgo para IC.

#### 8.5.2 Anormalidades estructurales y otras causas de IC

##### 8.5.2.1 Miocardiopatías dilatadas

La cardiomiopatía dilatada (MD) se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por dilatación ventricular y contractilidad miocárdica deprimida en ausencia de condiciones de sobrecarga como HAS o enfermedad valvular. Su clasificación es un reto, representan del 30 al 40% de los pacientes con IC. Afroamericanos tienen un riesgo incrementado hasta de 3 veces.

##### 8.5.2.2 Miocardiopatías familiares

Aproximadamente un 20 a 35% de los pacientes con MD tienen una miocardiopatía familiar, una de las más representativas es la miocardiopatía no compacta.

##### 8.5.2.3 Cardiopatías endocrinas y metabólicas

Aunque se desconocen los mecanismos exactos por los cuales la obesidad causa IC, se sugieren lesiones por lipotoxicidad y acumulación de lípidos en el miocardio.

En pacientes diabéticos la asociación entre mortalidad y hemoglobina A1c tiene forma de U es decir existe menor riesgo de desarrollo de IC en pacientes con mejor control glucémico con una HbA1c entre 7.1 y 7.8%.

El hipertiroidismo se ha implicado con taquicardia sinusal y Fibrilación Auricular (FA). En pacientes con hipotiroidismo se han mencionado anomalías en la función sistodiastólica.

En pacientes con déficit de hormona de crecimiento y acromegalia se ha evidenciado una disminución en la función cardiovascular con reducción en la esperanza de vida.

#### 8.5.2.4 Miocardiopatías tóxicas

La cardiomiopatía alcohólica es una de las causas más frecuente. El diagnóstico se sospecha en un paciente con una ingesta de más de 90 gr al día durante 5 años. Sin embargo, los resultados han sido paradójicos y el consumo de alcohol puede resultar protector.

La cardiomiopatía por cocaína se ha reportado en el 4 y 18% de consumidores asintomáticos.

Diferentes fármacos antineoplásicos con cardio-tóxicos especialmente las antraciclinas condicionando una IC. Sin embargo, la verdadera incidencia de cardiotoxicidad asociada a quimioterapia en pacientes con cáncer no está bien documentada.

#### 8.5.2.5 Miocardiopatía asociada a VIH

Hasta el 8% de los pacientes con VIH son diagnosticados con miocardiopatía dilatada en un seguimiento de 5 años posterior al diagnóstico.

#### 8.5.2.6 Enfermedad de Chagas

Su etiología la infección por *Trypanosoma cruzi*, es una causa relativamente infrecuente de IC. Sus alteraciones incluyen agrandamiento bi-ventricular, adelgazamiento o engrosamiento ventricular, aneurismas apicales y trombos murales, asociado a alteraciones en la conducción cardíaca.<sup>11</sup>

#### 8.5.3 Miocarditis

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del músculo cardíaco, el diagnóstico se confirma mediante criterios histológicos e inmunohistoquímicos. Es considerada como la causa más frecuente de IC en niños sin embargo en la edad adulta su incidencia es desconocida. La miocarditis es una enfermedad insidiosa y la mayoría de los logros en su descripción se debe a estudios post-mortem. La causa en muchos pacientes permanece desconocida una gran variedad de infecciones, enfermedades sistémicas, drogas y toxinas han sido identificadas.<sup>14</sup>

## 8.5.4 Miocardiopatías de causas no infecciosas

### 8.5.4.1 Miocardiopatías por hipersensibilidad

La hipersensibilidad a una gran variedad de agentes puede dar lugar a reacciones inflamatorias que afecten el miocardio, se caracteriza por eosinofilia periférica y una infiltración peri-vascular del pericardio por eosinófilos e histiocitos.

### 8.5.4.2 Trastornos del tejido conectivo

Diferentes entidades reumatológicas pueden causar pericarditis, derrame pericárdico, anomalías en el sistema de conducción, incluyendo bloqueo auriculoventricular entre otras. Estas pueden ser una manifestación de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), y por lo general se relaciona con actividad de la enfermedad. Otras patologías que se pueden relacionar con alteraciones cardiovasculares y ser causa de IC son esclerodermia, artritis reumatoide entre otras.

### 8.5.4.3 Cardiomiopatía periparto

Se trata de una entidad de etiología desconocida usualmente la disfunción ventricular ocurre en el último trimestre del embarazo o puerperio temprano. De los factores de riesgo para esta miocardiopatía están edad avanzada, multiparidad, afrodescendientes y tocólisis a largo plazo.

### 8.5.4.4 Miocardiopatía por sobrecarga de hierro

Esta miocardiopatía se manifiesta como disfunción sisto-diastólica secundaria a mayor deposición de hierro en el corazón. Sus etiologías son variadas desde trastornos genéticos como hemocromatosis primaria, talasemia beta mayor en la cual el desarrollo de una IC es la causa más común de muerte.

### 8.5.4.5 Amiloidosis

Esta entidad implica una deposición de proteínas insolubles como fibrillas en el corazón, lo que resulta en una IC. La causa de mayor afectación se debe a amiloidosis de cadenas ligeras kappa o lambda (aL) y en la amiloidosis transtiretina mutante (TTR) por sus siglas en inglés. La enfermedad puede ser rápidamente progresiva causando IC, y cuando el

espesor del septo interventricular es mayor de 15 mm y con una FEVI menor del 40% la supervivencia es menor a 6 meses.

#### 8.5.4.6 Sarcoidosis cardiaca

La sarcoidosis puede afectar el corazón hasta el 25% de los pacientes con sarcoidosis sistémica, sin embargo, la afectación cardiaca puede ser aislada y no ser detectada. Es una patología subdiagnosticada. Se puede presentar como disfunción ventricular izquierda asintomática, IC, BAV, FA u otras arritmias.

#### 8.5.4.7 Cardiomiopatía de estrés (takotsubo)

Esta se caracteriza por disfunción ventricular izquierda aguda reversible en ausencia de enfermedad coronaria significativa, provocada por estrés emocional o físico agudo. La mayoría de los pacientes tienen una presentación clínica similar a un síndrome coronario agudo.<sup>11</sup>

### **8.6 Diagnóstico**

#### 8.6.1 Cuadro clínico

Los síntomas en pacientes con IC no son específicos. Además, estos pueden ser difíciles de identificarse en pacientes obesas, ancianas o con enfermedad pulmonar crónica. Es imprescindible la elaboración de una adecuada historia clínica haciendo énfasis en los síntomas relacionados con congestión o retención de líquidos y su mejoría o no con el tratamiento con diuréticos.<sup>1</sup>

**Tabla 3. Signos y síntomas de ICC**

Síntomas	Signos
<b>Típicos</b>	<b>Más específicos</b>
Disnea	Presión venosa yugular elevada
Ortopnea	Reflujo hepatoyugular
Disnea paroxística nocturna	Tercer sonido cardiaco (ritmo galopante)
Tolerancia al ejercicio disminuida	Impulso apical desplazado lateralmente
Fatiga, cansancio, más tiempo hasta recuperarse del ejercicio	
Inflamación de tobillos	
<b>Menos típicos</b>	<b>Menos específicos</b>
Tos nocturna	Aumento de peso (más de 2 Kg/semana)
Sibilancias	Pérdida de peso (IC avanzada)
Sensación de hinchazón	Perdida de tejido (caquexia)
Pérdida de apetito	Soplo cardiaco
Confusión (especialmente en ancianos)	Edema periférico (tobillos, sacro, escroto)
Decaimiento	Crepitantes pulmonares
Palpitaciones	Menor entrada de aire y matidez a la percusión en bases pulmonares (derrame pulmonar)
Mareo	Taquicardia
Sincope	Pulso irregular
Bendropnea	Taquipnea
	Respiración de Cheyne Stokes
	Hepatomegalia
	Ascitis
	Extremidades frías
	Oliguria
	Presión de pulso estrecha

*Kg: Kilogramo*

El complejo sintomático de IC es amplio, los síntomas son poco específicos. Los criterios de Framingham desde 1971 son de los más aceptados para el diagnóstico (Tabla 4).

**Tabla 4. Criterios clínicos de Framingham para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca**

Criterios		
Mayores	Menores	Mayores o menores
Disnea paroxística nocturna	Edema en miembros inferiores	Adelgazamiento mayor 4.5 kg después de 5 días de tratamiento.
Distensión venosa yugular	Tos nocturna	
Crepitantes	Hepatomegalia	
Cardiomegalia	Derrame pleural	
Edema agudo de pulmón	Capacidad vital disminuida 1/3	
Galope por S3	Taquicardia	
Presión venosa yugular mayor a 16 cmH <sub>2</sub> O		
Reflujo hepatoyugular		

La presencia de 3 criterios obligatorios y simultáneos propuestos por la sociedad europea de cardiología en 2016 ayuda a establecer un adecuado diagnóstico:

1. Síntomas de IC (en reposo o con actividad física): disnea, edema, fatiga.
2. Evidencia de disfunción cardíaca sistólica o diastólica en reposo, determinada por ecocardiografía.
3. Mejoría con tratamiento para IC.<sup>13</sup>

#### 8.6.2 Estudios de laboratorio

La concentración plasmática de péptidos natriuréticos (PN) puede emplearse como método diagnóstico inicial. Los pacientes con valores normales de PN probablemente no tengan IC. El límite superior de lo normal en el contexto no agudo para péptidos natriuréticos de tipo B (BNP) es de 35 pg/ml y para la fracción amino-terminal del pro-péptido natriurético de tipo B (NT-pro-BNP) es de 125 pg/ml. La elevación de PN puede producirse por numerosas causas de tipo cardiovascular y no cardiovascular, entre ellas están FA, edad, enfermedad renal crónica, entre otras.

#### 8.6.3 Electrocardiograma

Un ECG anormal aumenta la probabilidad de diagnóstico, no obstante, su sensibilidad es baja. Algunas observaciones en el ECG pueden dar avances en la etiología de la IC por ej., IMA. Por otro lado, hallazgos en el ECG pueden mostrar pautas para el tratamiento ej., FA, marcapasos etc.<sup>1</sup>

Un ECG normal excluye virtualmente la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) con una sensibilidad del 94% y un valor predictivo negativo del 98%. En cualquier caso, un bloqueo de rama izquierda del haz de his (BRIHH) suele traducir alteración miocárdica avanzada.<sup>15</sup>

#### 8.6.4 Radiografía de tórax

La radiografía de tórax es una de las pruebas iniciales en la evaluación de pacientes con IC. La presencia de cardiomegalia apoya el diagnóstico de ICC, especialmente si se asocia con redistribución vascular (dilatación de venas pulmonares de los campos pulmonares superiores en bipedestación), también se puede observar presencia de edema intersticial o alveolar y derrame pleural. Se puede apreciar un aumento del índice cardiotorácico por encima del 50%. Por último, la radiografía de tórax puede ser útil en el diagnóstico diferencial.<sup>15</sup>

#### 8.6.5 Ecocardiograma

La ecocardiografía transtorácica (ETT) es la técnica de elección para evaluar la función miocárdica sistólica y diastólica bi-ventricular.<sup>1</sup>

Permite identificar 4 grupos de parámetros: disfunción sistólica, diastólica, alteraciones valvulares y pericárdicas.<sup>13</sup>

La función sistólica del ventrículo izquierdo se mide mediante el método Simpson biplano modificado. Las técnicas Doppler permiten calcular variables hemodinámicas, como el índice de volumen latido y el gasto cardiaco, basadas en la integral velocidad tiempo en el área del tracto de salida del VI.

#### 8.6.6 Ecocardiografía trans-esofágica

La ecocardiografía trans-esofágica (ETE) no es necesaria en la evaluación diagnóstica habitual para pacientes con IC. Sin embargo, puede ser útil en patologías específicas como descartar trombos intracavitarios en pacientes con FA, sospecha de endocarditis, en pacientes con enfermedad valvular etc.

#### 8.6.7 Resonancia Magnética Cardíaca

La Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) es el método más exacto para determinar masa, FE y volúmenes de los dos ventrículos. Es la técnica de preferencia para estudiar corazón derecho. Es útil para el diagnóstico de patologías no evidenciadas en métodos

convencionales y especificar la etiología de IC. Las limitaciones de este estudio son el costo, la necesidad de técnicos especializados, así como centros de mayor complejidad de atención.<sup>1</sup>

#### 8.6.8 Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) con haz de electrones es el único dispositivo diseñado para estudio cardíaco. Su uso tiene varias aplicaciones en las que se puede mencionar evaluación de calcio en las coronarias, tortuosidad de los vasos, estudio coronario-gráfico, evaluación de cardiopatías congénitas, valoración de la estructura y función cardíaca, valoración de la enfermedad pericárdica entre otras.

#### 8.6.9 Medicina Nuclear

Las diferentes técnicas de medicina nuclear como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) así como la sincronización de esta al EKG (gated-SPECT) han permitido mejorar la obtención de imágenes y tener un mejor estudio de pacientes con IC, especialmente de etiología isquémica. Permite una adecuada valoración de la perfusión miocárdica, así como de la función ventricular.

#### 8.6.10 Coronariografía

La indicación de una coronariografía en pacientes con IC se justifica en el contexto de un cuadro isquémico como causal, teniendo en cuenta que una revascularización puede cambiar de forma determinante tanto la situación clínica como el pronóstico de estos pacientes.

### 8.7 Tratamiento

El tratamiento de la ICC históricamente se ha enfocado a disminuir la presión venosa central con diuréticos, reducir la poscarga con vasodilatadores periféricos y aumentar la contractilidad cardíaca con inotrópicos.<sup>13</sup>

Sin embargo, el uso de estos últimos ha sido discutido y los estudios al respecto han mostrado resultados contradictorios respecto a la supervivencia de los pacientes.

Se deben considerar varios objetivos de tratamiento en pacientes con IC para lograr un tratamiento efectivo, entre ellos tenemos: tratar la causa cuando sea posible, alivio de los

síntomas congestivos, mejoría de la capacidad vital, evitar el progreso de la enfermedad, retorno de los pacientes a la vida laboral, disminución de hospitalizaciones, prevención del daño multiorgánico, así como disminución de la mortalidad cardiovascular entre otros.<sup>10</sup>

El tratamiento se puede definir como farmacológico y no farmacológico.

#### 8.7.1 Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico conforma una base fundamental para pacientes con ICC, dentro de estas medidas tenemos: medidas dietéticas con restricción de la ingesta de sodio a un total de 1.5 a 2gr al día, del mismo modo, se indica la restricción hídrica hasta un total de 1 a 1.2 Litros. En pacientes obesos se sugiere una dieta baja en grasas, realizar un control diario del peso en especial en pacientes sintomáticos, eliminar el hábito tabáquico, así como el consumo de alcohol. La realización de ejercicio debe indicarse solo en pacientes estables, especialmente la realización de ejercicios aeróbicos y evitar ejercicios isométricos.<sup>16</sup>

El apoyo social puede amortiguar el estrés y promover la adherencia al tratamiento y un estilo de vida saludable. La mayoría de los estudios que examinan la relación entre el apoyo social y la hospitalización en adultos con ICC muestran que la falta de apoyo social se relaciona con mayores tasas de hospitalización y riesgo de muerte.<sup>11</sup>

#### 8.7.2 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico en pacientes con insuficiencia cardiaca dependerá según la FE del paciente. Si bien existe un mayor consenso en el tratamiento de pacientes con ICC con FE reducida, no es así en pacientes con ICC conservada.

Existen diferentes grupos de medicamentos eficaces en el tratamiento de pacientes con ICC con FE reducida, entre ellos están: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los cuales disminuyen la morbimortalidad y están indicados en este grupo de pacientes, el objetivo es lograr una adecuada inhibición del sistema renina – angiotensina – aldosterona con la máxima dosis tolerada.<sup>1</sup>

Este grupo de medicamentos está contraindicado en pacientes con antecedentes de angioedema, estenosis bilateral de la arteria renal, enfermedad renal, así como en pacientes con estenosis aortica severa.<sup>16</sup>

Los bloqueadores beta reducen la morbimortalidad, sin embargo, su uso es limitado en pacientes con ICC descompensada. Existe consenso en cuanto al uso de IECA y beta-bloqueadores (BB) es complementario.

Una vez estabilizado el paciente se incrementa la dosis con precaución hasta alcanzar la máxima dosis tolerada. Se recomiendan en pacientes con antecedentes de IMA y disfunción sistólica del VI.<sup>1</sup>

Los medicamentos diuréticos, tanto los tiazídicos como los de asa permiten controlar los síntomas relacionados con la sobrecarga de volumen.<sup>13</sup>

Este grupo de fármacos (diuréticos) parece que reducen el riesgo de muerte mejorando además la capacidad de ejercicio, sin embargo, los estudios al respecto son confusos. Del mismo modo, reducen la frecuencia de hospitalizaciones. Se puede educar a los pacientes para ajuste de la dosis de diurético a la dosis tolerada. Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (espironolactona y eplerenona) se recomiendan en todo paciente sintomático a pesar del tratamiento con IECA y beta-bloqueador asociado a una FEVI menor al 35%, se deben administrar con precaución en pacientes con función renal alterada, así como paciente con hipercalemia.<sup>1</sup>

Los Antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II) son considerados medicamentos de segunda línea, se utilizan en pacientes con intolerancia a los IECA, se consideran útiles para disminuir el riesgo de hospitalización por ICC y muerte prematura en pacientes con FEVI menor a 40%.<sup>10</sup>

El inhibidor del receptor de angiotensina y neprilisina (Valsartan y sacubitrilo), un inhibidor de la neprilisina aumenta la diuresis, la natriuresis, la relajación miocárdica y el anti-remodelado. En estudios resientes esta combinación de sacubitrilo-valsartan comparado con IECA en pacientes con ICC de FEr fue superior para la reducción de hospitalizaciones por empeoramiento de IC, mortalidad cardiovascular y mortalidad total.<sup>1</sup>

El uso de un inhibidor del canal If o ivabradina en pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a cardiopatía isquémica, produce una reducción de la frecuencia cardiaca dependiente de la dosis, disminuyendo las demandas miocárdicas de oxígeno y aumenta además el flujo sanguíneo coronario, sin modificar la presión arterial, la contractilidad cardiaca o las propiedades electrofisiológicas cardiacas. La ivabradina ha sido aceptada para el tratamiento sintomático de los pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI entre el 30 y 45% sin retrasar la relajación del ventrículo izquierdo.<sup>17</sup>

Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides como la espironolactona y eplerenona bloquean los receptores que fijan la aldosterona. Se recomienda su uso para

pacientes con IC con FEr sintomático a pesar de recibir tratamiento con IECA y bloqueadora beta y FEVI menor 35%. Se debe tener precaución en pacientes con función renal afectada o potasio sérico de 5.<sup>1</sup>

Los digitálicos, y la digoxina en particular han jugado un papel importante en el tratamiento de la IC. Su uso ha sido muy cuestionado. En pacientes con ICC la digoxina disminuye la frecuencia ventricular tanto en el ritmo sinusal como en FA. Producen aumento del flujo sanguíneo, descenso de la resistencia vascular, veno-dilatación y reducción de la presión venosa central. Varios estudios con digitálicos documentan una mejoría en la sintomatología en pacientes con IC, mejoran la capacidad funcional, aumentan la capacidad de ejercicio y mejoran los parámetros hemodinámicos, disminuyen además la FC. Según el estudio DIG que fue de los más representativos en este grupo de medicamentos no hubo mejoría en la sobrevida de los pacientes.<sup>18</sup> De las principales indicaciones en pacientes con ICC y FA, en pacientes con ICCA y FA rápida con FC mayor a 80 latidos por minuto, para el control de FC antes del inicio de BB, así como en pacientes con ritmo sinusal que persistan con los síntomas a pesar de dosis óptimas de IECAs, BB y anti-aldosterónicos.<sup>16</sup>

La combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida no se recomienda en pacientes con ICC con FEr, la evidencia de su uso se justificó en pacientes descendientes de afrodescendientes con intolerancia a IECAs y ARA II, sin embargo su uso en otro grupo étnico o racial no se cuenta con soporte científico suficiente.<sup>1</sup>

Medicamentos como los antagonistas de calcio no dihidropiridínicos, entre los que tenemos verapamilo y diltiazem no están recomendados en pacientes con ICC con FE deprimida y están contraindicados si se administran BB.<sup>16</sup>

Existe una lista de medicamentos que pueden agravar los síntomas en pacientes con IC. Fármacos como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), corticoides, antiarrítmicos clase I, calcio antagonistas de primera generación como nifedipino se deben evitar en este tipo de pacientes.<sup>12</sup>

En pacientes con ICC con FEVI conservada o normal, hasta el momento ningún fármaco ha demostrado, de forma convincente, disminuir la mortalidad y la morbilidad. Como primera medida hay que identificar y tratar la causa de IC: HAS, cardiopatía isquémica, miocardiopatía hipertrófica, restrictiva, infiltrativa etc.<sup>16</sup>

El diagnóstico de IC con FEVI conservada requiere una FE mayor a 50%. Teniendo en cuenta que la fisiopatología de este grupo es diferente a pacientes con FEr, las hospitalizaciones y muertes suelen ocurrir por causas no cardiovasculares. Hasta la fecha no se ha demostrado de modo convincente un tratamiento que reduzca la morbimortalidad de estos pacientes.<sup>1</sup>

En la IC con FE normal lo que predomina es la dificultad de llenado del ventrículo izquierdo (VI) por la disminución en la distensibilidad miocárdica o alteración en la relajación ventricular, por lo que los agentes de elección en el tratamiento son BB, antagonistas de calcio no dihidropiridínicos y la ivabradina en pacientes con ritmo sinusal.<sup>16</sup>

#### 8.7.2.1 Uso de agentes inotropos positivos en pacientes con insuficiencia cardiaca

Existen medicamentos denominados inotrópicos positivos, los cuales benefician a pacientes con gasto cardiaco disminuido que afecta la perfusión a órganos vitales. Medicamentos como dobutamina, levosimendan, milrinona tienen mayor uso especialmente en aquellos pacientes en los cuales el tratamiento convencional no precisa una mejoría en los síntomas o variables hemodinámicas de los pacientes. En cualquier caso, deben emplearse empezando por dosis relativamente bajas seguidas de un aumento gradual de la dosis bajo vigilancia clínica.<sup>1</sup> Estos fármacos pueden combinarse entre sí, o asociarse al tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca crónica agudizada.<sup>12</sup>

La milrinona es un potente inhibidor de la enzima fosfodiesterasa III, con efecto inotrópico positivo y vasodilatador. Inhibe selectiva y competitivamente esta isoenzima incrementando los niveles del segundo mensajero AMPc permitiendo el aumento de la fuerza contráctil del miocardio, vasodilatación arteriovenosa, mejora el rendimiento hemodinámico, aumenta el índice cardiaco y disminuye las resistencias vasculares sistémica y pulmonar. En cuanto a la dosis debe iniciarse con carga de 50  $\mu$ /kg, seguida por una dosis de mantenimiento de 0.375 a 0.75  $\mu$ /kg. La mayoría de los estudios controlados orientan su uso en pacientes con IC de bajo gasto posterior a cirugía cardiaca.<sup>19</sup>

Se debe tener precaución con el uso de milrinona en pacientes con cardiopatía isquémica, puesto que un sub-análisis del estudio OPTIME CHF demostró mayor mortalidad con su uso, en ese grupo específico.<sup>20</sup>

El uso de inotrópicos es motivo de discusión en el manejo de ICCA.<sup>21</sup> Sin embargo, en casos refractarios el uso de inotrópicos se hace necesario. La dobutamina ha sido ciertamente el fármaco más utilizado en tales situaciones, aunque la evidencia sobre el aumento de arritmias y de eventos adversos hayan reducido su uso rutinario.<sup>22</sup>

La dobutamina es un fármaco  $\beta$ -adrenérgico que estimula los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ . La velocidad de infusión para incrementar el gasto cardiaco es de 2.0 a 20  $\mu$ g/kg/min. El inicio de la acción es en los primeros 2 minutos. Periodos de infusión superiores a 24 horas producen tolerancia farmacológica. La dobutamina disminuye la presión de oclusión de la arteria pulmonar e incrementa el consumo miocárdico de oxígeno, efecto no deseado en pacientes con cardiopatía isquémica.<sup>18</sup>

Levosimendan es un inodilatador cardioprotector de primera clase con tres mecanismos de acción distintos y relevantes para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada. Un efecto inotrópico ejercido a través de la unión a la troponina C. un efecto vasodilatador ejercido a través de la apertura de canales de potasio dependientes de ATP, un efecto cardioprotector anti-aturdimiento ejercido a través de la apertura de canales de potasio mitocondriales.<sup>23</sup>

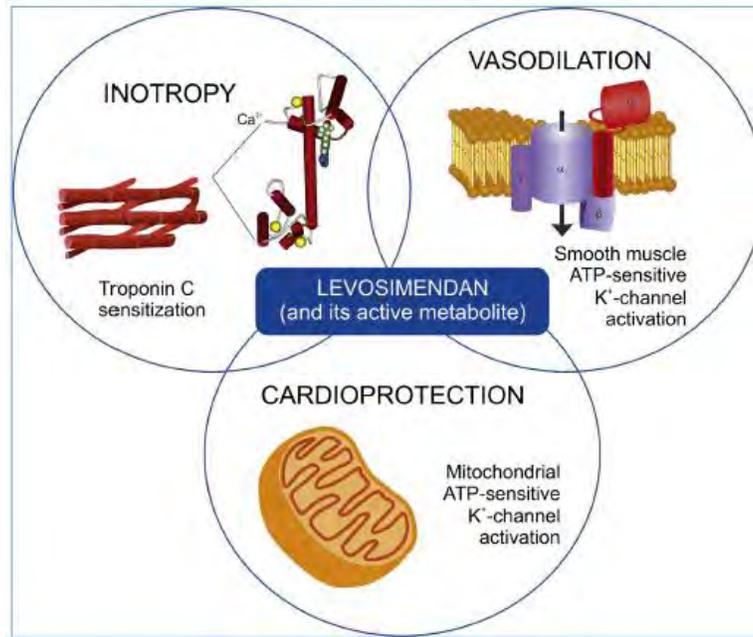
Levosimendan por lo tanto aumenta la contractilidad miocárdica sin aumentar el riesgo de arritmias, También, reduce la precarga y la poscarga a través de sus efectos vasodilatadores.<sup>24</sup>

La vida media de levosimendan es de una hora. Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (97%) y metabolizado por la microflora intestinal y el hígado. Los productos metabólicos del levosimendan son el OR-1855 y el OR-1856, este último puede ser detectado en el plasma hasta 80 horas después de suspendida la infusión y tiene actividad farmacológica.<sup>19</sup>

La remodelación cardíaca es un mecanismo importante en el desarrollo y progresión de insuficiencia cardíaca. La activación neuro-hormonal y las citocinas proinflamatorias desempeñan un papel clave en este proceso. En IC grave a pesar de tratamiento la elevación en plasma de péptido natriurético cerebral (BNP) y los niveles de interleucina fueron factores de riesgo independientes para la morbimortalidad, el tratamiento con levosimendan disminuyó tanto el BNP como las interleucinas.<sup>25</sup>

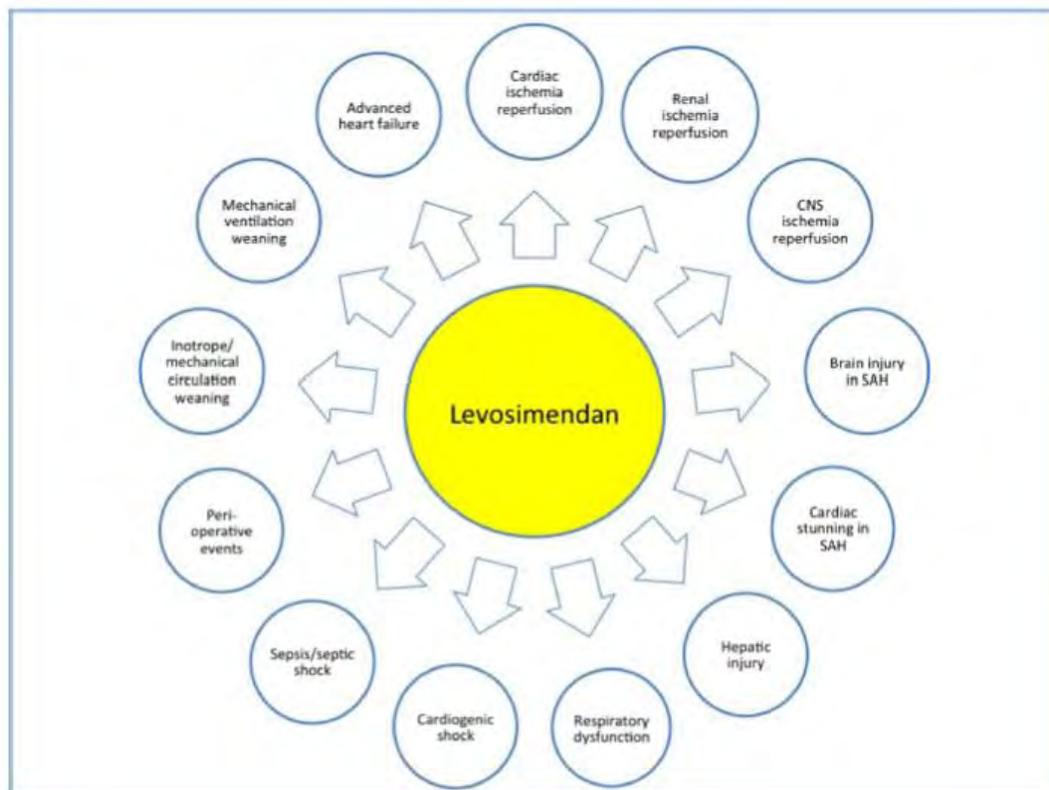
Como lo observado por Benedetta y su equipo,<sup>26</sup> donde después de la infusión de levosimendan se observó una mejoría en la FEVI y se mantuvo la función renal sin evidenciarse cambios en las cifras de BNP, cifra que aumento en el grupo control. No hubo diferencias en la mortalidad a 12 meses de seguimiento. En los primeros 6 meses de seguimiento la frecuencia de hospitalizaciones fue menor en el grupo control y mayor en el grupo de levosimendan cifras que se invirtieron posterior a 6 meses de seguimiento.

Los beneficios observados con levosimendan se debe en gran parte a sus diferentes mecanismos de acción, comportándose como un agente inotrópico positivo con propiedades vasodilatadoras (inodilatador), incrementa la sensibilidad de la troponina C al calcio en las células miocárdicas, en dosis más altas puede inhibir la fosfodiesterasa III, así como cardioprotector al activar los canales de potasio sensibles a ATP en las mitocondrias (figura 1).



**Figura 1. Principales mecanismos de acción de levosimendan**  
(Modificado por Papp Z et al. Int J Cardiol 2012; 159:82-7).

El uso de levosimendan está aprobado en muchos países del mundo, teniendo en cuenta la evidencia acumulada, levosimendan puede tener efectos favorables en varias condiciones más allá del corazón, se vincula con protección renal, hepática, cerebral entre otros.<sup>27</sup>



**Figura 2. Resumen de los efectos favorable de levosimendan más allá de la inotropía, el corazón y la insuficiencia cardíaca aguda.**

(Tomado de Dimitrios Farmakis, Julian Álvarez, Tuvia Ben Gal, Dulce Brito et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int. J. Cardiol.* 222 (2016) 303–312).

A pesar de que la evidencia demuestra escaso impacto sobre la mortalidad, los inotrópicos son necesarios para el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica agudizada con disminución severa del gasto cardíaco que produce hipoperfusión a órganos vitales. Los inodilatadores producen aumentos variables del gasto cardíaco y reducción de la resistencia vascular periférica y de la presión en cuña de la arteria pulmonar.<sup>28</sup>

Además del uso de estos medicamentos en insuficiencia cardíaca crónica agudizada en pacientes seleccionados como sugiere la sociedad europea de cardiología (ESC) por sus siglas en inglés, muchos estudios investigan en la actualidad infusiones de levosimendan en pulsos con resultados alentadores en pacientes con ICCA en estadio III y IV de la NYHA, con enfermedad de larga evolución y hospitalizaciones frecuentes.<sup>26</sup>

Las múltiples hospitalizaciones y egresos hospitalarios generan una disminución cada vez más pronunciada de la función cardíaca y una mayor tasa de re-hospitalización en periodos más cortos. En un análisis global parece ser que la literatura existente sobre el

uso repetitivo de levosimendan no es uniforme, los estudios varían en su brazo de control (placebo, diuréticos, dobutamina).<sup>5</sup>

El tratamiento actual de la insuficiencia cardiaca descompensada se basa en el uso de diuréticos, vasodilatadores y agentes inotrópicos. Estos últimos han demostrado eficacia en la mejoría de la función miocárdica y de algunas variables hemodinámicas y marcadores neuro-hormonales.<sup>7</sup>

La administración repetida y continua de inotrópicos clásicos tales como dobutamina y milrinona se han asociado con una respuesta hemodinámica favorable y mejora la sintomatología sin embargo algún metaanálisis con este tipo de agonista e inhibidores de la fosfodiesterasa III presentaron un aumento de la mortalidad. El levosimendan provoca mejoras hemodinámicas en pacientes con insuficiencia cardiaca. Algunos estudios sugieren que este reduce la mortalidad sin embargo la evidencia en este punto no es uniforme.<sup>3</sup>

En el estudio “LEVOREP” “Prospectivo aleatorizado doble ciego controlado con placebo multicéntrico se llevó a cabo en 11 centros (Austria, Grecia y Alemania) en pacientes con falla cardiaca clase III NYHA con una FEVI menor a 35%, a las 24 semanas la mortalidad fue menor en el grupo de levosimendan. No se observó diferencia entre levosimendan y placebo en cuanto a la capacidad funcional y la calidad de vida. Los resultados finales sugirieron que levosimendan puede dar como resultado una reducción en el riesgo de muerte.<sup>3</sup>

Los efectos secundarios a diferencia de los fármacos inotrópicos estándar, tales como dobutamina o milrinona, levosimendan no aumenta el consumo de oxígeno del miocardio.<sup>6</sup> Su mecanismo de acción es complejo y depende de la acción misma del levosimendan, de su metabolito activo OR-1896 y de la acción de este en el sistema cardiovascular. Es vasodilatador por su acción en la apertura de los canales de K-ATP dependientes en la membrana celular de las células del musculo liso vascular (Cito-K-ATP). El levosimendan se une a proteínas plasmáticas en un 98%, el 5% del medicamento se convierte en metabolito activo OR-1896 a nivel hepático, este se une a proteínas plasmáticas en un 40% y su vida media es de 75-80 horas, el efecto farmacológico persiste de 7 a 9 días después de suspenderse la infusión.<sup>9</sup>

El levosimendan es un fármaco usado actualmente en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada; sus diferentes mecanismos de acción son independientes de los receptores betaadrenérgicos. Se conoce como un sensibilizador de la troponina C que le confiere su efecto inotrópico positivo, disminuye la post-carga ventricular gracias a su efecto inodilatador.<sup>9</sup> El levosimendan fue desarrollado como un medicamento

inodilatador en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda, u otras situaciones cardiacas donde el uso de este se considere apropiado.<sup>29</sup>

El levosimendan es un fármaco inotrópico relativamente reciente que actúa en la troponina C cardiaca, sensibiliza la unión del calcio lo que prolonga la interacción entre la actina y la miosina, y por lo tanto mejora la contractilidad cardiaca. También produce una vasodilatación mediante la activación de los canales de potasio sensibles al adenosin-trifosfato. Como resultado, el levosimendan aumenta el gasto cardiaco, el flujo coronario y renal, así como la frecuencia cardiaca al reducir la precarga y la post-carga cardiaca. Además, tiene efecto antiarrítmico e incrementa la contractilidad cardiaca sin aumentar el riesgo de isquemia, lo que podría aportar efectos adicionales favorables en términos de mortalidad a largo plazo.<sup>7</sup>

En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica descompensada el levosimendan proporciona un alivio sintomático y duradero sin embargo se asocia a un aumento de eventos adversos cardiovasculares<sup>30</sup>. Sin embargo, induce una mejoría en la función sistólica, así como la relajación vascular periférica que puede atenuar la hipoperfusión tisular periférica que conduce a una disminución en la producción de citoquinas extra cardiacas.<sup>6</sup>

El levosimendan no modifica las concentraciones de calcio a nivel intracelular mejora el rendimiento cardiaco y disminuye la resistencia vascular sistémica y los niveles proinflamatorios.<sup>6</sup>

No hay duda de que los inodilatadores efectivamente pueden mejorar los parámetros hemodinámicos pero que están asociados con efectos secundarios, algunos ensayos observacionales encontraron una asociación significativa en la administración de fármacos inotrópicos y el aumento de la mortalidad.<sup>31</sup>

Durante las dos últimas décadas, se han llevado a cabo muchos estudios para determinar los efectos de levosimendan en diferentes contextos clínicos: insuficiencia cardiaca crónica agudizada, insuficiencia cardiaca aguda, insuficiencia ventricular derecha, choque cardiogénico y séptico, así como en cirugía cardiaca y no cardiaca, de igual modo ha sido comparado con diferentes medicamentos usados de igual forma en estas entidades nosológicas tales como dobutamina, milrinona y enoximona.<sup>29</sup>

Se dispone de 4 estudios clínicos principales que analizan el efecto clínico de levosimendan, 2 a favor: Lido y Russlan y 2 en contra Revive y Survive.

El estudio “ Infusión Levosimendan vs infusión dobutamina” (LIDO) comparo los efectos a corto plazo de la infusión por 24 horas de levosimendan vs dobutamina, el punto final primario fue la mejoría hemodinámica definida como incremento mayor 30% del gasto cardiaco y una disminución mayor 25% de la presión capilar pulmonar (PCP), siendo superior levosimendan a dobutamina al reducir la PCP y la mortalidad a los 6 meses, la mortalidad a 180 días fue 26% para el grupo que recibió levosimendan y 38% para el que recibió dobutamina. (P=0.0029).<sup>9</sup> En los pacientes con insuficiencia cardiaca grave el levosimendan produjo un mejor rendimiento hemodinámico en comparación con dobutamina. El levosimendan causo un menor número de eventos adversos cardiacos adversos que la dobutamina. Los efectos hemodinámicos de levosimendan a diferencia de dobutamina no fueron atenuados por el uso concomitante de beta-bloqueadores. La limitación de este estudio es la ausencia de un control de placebo y se excluyeron además los pacientes con choque cardiogénico.<sup>32</sup>

El estudio RUSLAN “Randomized study on safety and effectiveness of levosimendan in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarct), el cual analizo la eficacia de levosimendan comparada con placebo en pacientes con infarto agudo de miocardio con disfunción ventricular. Se demostró que la infusión por 6 horas de 0.1 a 0.2 mcgrs/kg/min es segura y reduce la progresión a insuficiencia cardiaca aguda y puede reducir la mortalidad 5.9% comparado con placebo (P=0.033) a 14 días la mortalidad fue menor en el grupo levosimendan. (11.7% vs 19.6% P=0.031) y este efecto benéfico mostro una tendencia a mantener por 180 días (22.6% vs 31.4% P=0.053).<sup>9</sup> En este estudio se administró levosimendan según los diferentes regímenes sin observarse diferencia. Sin embargo, la reducción del riesgo atribuible a levosimendan fue alcanzado durante los primeros 14 días de seguimiento. Sin embargo, posterior a este tiempo las curvas de Kaplan Meir son paralelas indicando que no hay más beneficio adicional para la supervivencia en el tratamiento de levosimendan.

El estudio REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) fue diseñado para comparar la eficacia de levosimendan adicional a la terapia estándar, o placebo adicional a la terapia estándar, en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada. El estudio REVIVE I fue un estudio piloto para desarrollar una medida de eficacia el péptido natriurético en 100 pacientes, mientras que el estudio REVIVE II comparo la infusión en bolo vs la infusión continua por 24 horas o placebo, el punto primario fue la combinación de resultados que incluyeron respuesta a los síntomas, disminución de BNP y el total de días de estancia hospitalaria. El levosimendan reporto superioridad en el punto primario, aunque con mayor incidencia de efectos secundarios. No se encontraron diferencias en la supervivencia a 31 0 90 días, sin embargo, el grupo

levosimendan se asoció con una mayor frecuencia de hipotensión, arritmias cardíacas durante la infusión y mayor riesgo de muerte ( $P=0.29$ ).<sup>9</sup>

El estudio SURVIVE (Survival of patients with acute heart failure in need of intravenous inotropic support) comparó los efectos de la dobutamina y el levosimendan, fue el primer estudio prospectivo doble ciego al azar, el objetivo fue valorar la mortalidad a 180 días, se incluyeron 1327 pacientes con FEVI menor a 30% y sin respuesta a terapia estándar inicial con diuréticos y vasodilatadores. No mostro diferencia significativa entre ambos grupos al analizar los síntomas de insuficiencia cardíaca, Tampoco estancia hospitalaria a 180 días, tampoco todas las causas de mortalidad o muerte cardiovascular.

Los resultados de estos estudios en relación con la mortalidad en la insuficiencia cardíaca crónica descompensada han sido controversiales, los estudios LIDO y RUSLAN demostraron beneficio de levosimendan, mientras que REVIVE y SURVIVE no demuestran resultados estadísticamente significativos o fueron neutrales.<sup>9,38</sup>

En el estudio “Effect of levosimendan on the short term clinical course of patients with ICC en 2013” se comparó el tratamiento con placebo vs levosimendan en infusión de 24 horas evaluándose la respuesta clínica a 5 días evidenciándose un menor empeoramiento clínico en el grupo levosimendan asociado a una menor duración de la estancia hospitalaria así como disminución de los niveles de péptido natriurético, sin embargo la presencia de hipotensión y eventos cardiovasculares adversos fue más frecuente en el grupo levosimendan.<sup>30</sup>

En el estudio “Pharmaco economics of levosimendan in cardiology” se tuvo como conclusión que levosimendan como terapia para pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda genera una disminución en la estancia hospitalaria. El levosimendan redujo significativamente la duración media de la estancia hospitalaria en 1.5 días, disminuyo además la tasa de re-hospitalización en un 6.7% así como la tasa de mortalidad a 1 mes en un 4.8%.<sup>4</sup>

Existe una utilidad en la determinación de las variables hematológicas para predecir la mortalidad hospitalaria durante la infusión con levosimendan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca descompensada. El tratamiento con levosimendan se asoció con cambios significativos en las variables hematológicas en pacientes con AHF a mayor relación N/L después de la infusión de levosimendan presentándose un aumento del riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes con AHF.<sup>6</sup>

Se ha demostrado que levosimendan tiene efectos antioxidantes, efectos antiinflamatorios y anti-apoptóticos, sus efectos inmunomoduladores no están completamente entendidas y pueden ser un mecanismo importante para mejorar las respuestas neuro-hormonales en la falla cardiaca. Disminuye la liberación de mieloperoxidasa (MPO) de 24 horas después del tratamiento, así como la degranulación de los PMN. Levosimendan tiene efectos inhibidores sobre la liberación de MPO que podría ser beneficioso para la función endotelial vascular, contribuyendo a la regulación de la presión sanguínea en pacientes con insuficiencia cardiaca. Dado el estado general de la activación neuro-hormonal que acompaña a la descompensación aguda de la insuficiencia cardiaca, los efectos directos de levosimendan sobre la liberación de MPO y la activación de PMN es probable que hayan sido debidamente reconocidas.<sup>33</sup>

El levosimendan puede aumentar el riesgo de muerte bajo ciertas circunstancias en particular en pacientes con hipotensión antes del tratamiento.<sup>30</sup>

En el metaanálisis de Koster G et al, se compararon ensayos de levosimendan con placebo, un total de 88 ensayos 6688 pacientes, la evidencia disponible no es concluyente si levosimendan puede o no tener un efecto beneficioso sobre la mortalidad en pacientes críticamente enfermos con disfunción miocárdica.<sup>34</sup>

La administración endovenosa periódica de levosimendan no solo es seguro y tolerable para pacientes con insuficiencia cardiaca crónica avanzada (CF III, IV NYHA) sino que también puede mejorar parámetros clínicos. Aquellos pacientes que reciben tratamiento con levosimendan reducen significativamente la determinación de péptidos natriuréticos a 12 semanas de seguimiento y presentan un menor número de hospitalizaciones según estudio Lion Heart de Comin J, *et al.*<sup>35</sup>

En el metaanálisis de Gong B, et al. “Levosimendan Treatment for heart failure: A systematic review and meta-analysis” el levosimendan redujo significativamente la mortalidad total en comparación con dobutamina (17.1% vs 20.8%; RR 0.84 IC 95%, 0.75-0.94 P=0.02) así como con placebo levosimendan se asoció con una tendencia significativa a disminuir la mortalidad (11.6% vs 16.2%, RR 0.75 IC 95%, P=0.06). Sin embargo, la terapia con levosimendan incrementa los riesgos de extrasístoles, hipotensión, cefalea o migraña.<sup>36</sup>

## **8.8 Mortalidad**

A pesar de que la supervivencia ha mejorado, la tasa de mortalidad por ICCA sigue siendo aproximadamente 50% a los 5 años del diagnóstico. En el estudio ARIC las tasas de mortalidad a 5 años fueron de 10.4% y 42.3% posterior a la hospitalización en los periodos de 30 días y 1 año respectivamente.<sup>11</sup>

## **8.9 Hospitalizaciones**

La ICC es el diagnóstico primario en más de 1 millón de hospitalizaciones al año.<sup>37</sup> Los pacientes que se hospitalizan por ICCA están en alto riesgo de reingreso, con una tasa de readmisión en un mes hasta 25%. Con estadísticas de EE. UU. En 2010, las consultas médicas costaron \$1.8 mil millones. El costo total de la atención de IC supero los \$ 40 mil millones al año.<sup>11</sup>

## 8.10 Definición y clasificación de las variables de estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
<b>Sobrevida</b>	Número de defunciones provocadas por una enfermedad en un intervalo de tiempo.	Dependiente	Cuantitativa continua	Número de Defunciones
<b>Estancia Hospitalaria</b>	Se refiere al espacio de tiempo que invierte un paciente en condición de hospitalizado.	Dependiente	Cuantitativa continua	Días
<b>Reingreso hospitalario</b>	Ingresos al hospital con idéntico diagnóstico en los 30 días siguientes al alta.	Dependiente	Cuantitativa discreta	Número de Eventos
<b>Clase funcional NYHA</b>	Escala que valora la actividad física de un paciente con Insuficiencia Cardíaca.	Independiente	Cualitativa ordinal	Clase funcional según NYHA
<b>Edad</b>	Tiempo expresado en años desde el nacimiento a la fecha del estudio.	Independiente	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos
<b>Tensión Arterial</b>	Medición de las resistencias vasculares periféricas expresadas en mmHg.	Dependiente	Cuantitativa Nominal	Discreta $\leq 100/60$ mmHG (1) $\geq 100/60$ mmHg (2)
<b>Frecuencia Cardíaca</b>	Contracciones cardíacas cuantificadas como latidos por minuto.	Dependiente	Cuantitativa Discreta	Latidos por minuto
<b>Tratamiento actual de Insuficiencia Cardíaca</b>	Medidas farmacológicas y no farmacológicas implementadas para el control de la enfermedad.	Dependiente	Cualitativa Ordinal	Discreta Diuréticos, MRAs, IECA y Beta bloqueadores = 1 Otros = 2

<b>Comorbilidades</b>	Enfermedades no asociadas a la patología de base.	Independiente	Cualitativa Nominal	D i c o t ó m i c a  HAS: (1) SI (2) No Cardiopatía=: (1) Si (2) No DM: (1) si (2) No Otras: (1) Si (2) No
<b>Tratamiento de comorbilidades</b>	Medidas farmacológicas y no farmacológicas para el control de las comorbilidades.	Dependiente	Cualitativa Nominal	D i c o t ó m i c a  Antihipertensivos (1) SI/ (2) No Beta bloqueadores (1) si/ (2) No Diuréticos (1) si/ (2) No Otros: (1) Si (2) No

## 9. MATERIALES Y METODOS

### 9.1 Tipo de estudio

Ensayo Clínico Controlado

### 9.2 Delimitación espacio – temporal

El estudio se realizó en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del ISSSTE, en el periodo comprendido entre el 9 de junio de 2017 hasta el 9 de junio de 2018.

Se realizó identificación, captura y recopilación de datos en el servicio de hospitalización de medicina interna del Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez del ISSSTE de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, lo anterior mediante cuestionario y hoja tabuladora con las variables a evaluar. Los datos incluidos fueron identificación del paciente, antecedentes de importancia para el estudio, determinación de clase funcional The New York Heart Association (NYHA), tiempo de diagnóstico de la enfermedad, así como comorbilidades, tipo de tratamiento y si el paciente se encontraba con su patología de base controlada; al final se registró si el paciente falleció, determinando su fecha así como si la causa correspondía a una causa cardiovascular o no.

### 9.3 Muestra Poblacional

Con base a los datos obtenidos del SIMEF del Hospital General Dr. Fernando Quiroz y con apoyo del departamento de estadística en un año (enero 2015 a enero 2016) se diagnosticaron 58 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica agudizada basado en ello se utilizó la fórmula para población finita (universo conocido) obteniendo un total de 36 pacientes, teniendo una confiabilidad de 90% con un error del 10%.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

**Donde:**

**N:** Total de la población

**Z<sub>α</sub>:** 1.96 al cuadrado (si la seguridad es del 95%)

**P:** proporción esperada (en este caso 10%=0.1)

**q:** 1-p (en este caso 1-0.1=90)

**d:** precisión (se usó 10%)

El cálculo de la muestra fue de 36 pacientes sin embargo se ingresaron 97 pacientes al estudio de los cuales fueron eliminados 4.

#### **9.4 Procedimiento**

Los pacientes se dividieron aleatoriamente en 3 grupos:

Grupo 1: Conformado por pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica Agudizada CFIII y IV NYHA tratados con medicamentos diuréticos, IECA o MRAs (Antagonista de receptor de mineralocorticoide).

Grupo 2: Conformado por pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica Agudizada CFIII y IV NYHA tratados con Levosimendan adicional al tratamiento convencional o estándar.

Grupo 3: Conformado por pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica Agudizada CF III y IV NYHA tratados con dobutamina adicional al tratamiento convencional o estándar.

Esta aleatorización se realizó de manera sistematizada haciendo uso del software “Graphad Randomize 2”, a cada grupo se le asignó una letra para realizar la distribución: Grupo 1 la letra A, Grupo 2 la letra B y el grupo 3 la letra C.

Estos grupos se registraron al folio de la hoja de recolección de datos correspondiente.

Se evaluó la mortalidad de los pacientes a las 24 horas, a los 14, 30, 180 días, y 12 meses, así como los días de estancia hospitalaria y reingresos hospitalarios. Se suspendió la infusión si se identifican factores adversos tales como hipotensión considerándose una disminución de 10 mmHg de la tensión arterial sistólica, presencia de taquicardia, trastornos del ritmo, incidencia de isquemia determinada clínicamente o mediante ekg evidenciándose supra desnivel del st más de 1 mm en más de dos derivaciones del ekg, además se evaluó la aparición o empeoramiento de los síntomas tales como disnea, fatiga, ortopnea, etc. Se obtuvo información de la supervivencia vía telefónica y con el sistema de datos del hospital (SIMEF) en pacientes que ya no se encuentren hospitalizados.

Los pacientes que recibieron tratamiento médico con levosimendan lo hicieron sin bolo inicial a razón de 0.05 mcgrs/kg/min durante 24 horas. Los pacientes que reciban tratamiento médico con dobutamina lo hicieron a razón de 5 mcgrs/kg/min suspendiéndose la infusión a las 24 horas.

### **9.5 Criterios de inclusión**

- ✓ Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Dr. Fernando Quiróz con Insuficiencia Cardíaca Crónica Agudizada con clase funcional III y IV de la NYHA de 35 a 90 años.
- ✓ Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica Agudizada (CF III IV NYHA) que autoricen ingresar al protocolo de investigación mediante la firma de consentimiento informado.

### **9.6 Criterios de exclusión**

- ✓ Pacientes con antecedentes de Torsade de Pointes u otros trastornos del ritmo.
- ✓ Pacientes con Hipotensión arterial sistémica no corregida.
- ✓ Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica IV o V (FG menor de 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) o hepática.
- ✓ Pacientes con choque hipovolémico o séptico.

### **9.7 Criterios de eliminación**

- ✓ Pacientes que presenten hipersensibilidad a los medicamentos durante el desarrollo del protocolo.
- ✓ Pacientes a quienes se suspenda la infusión de los medicamentos durante el desarrollo del protocolo de investigación por cualquier causa.
- ✓ Pacientes quienes durante el desarrollo del protocolo de investigación decida no continuar su participación en el mismo.
- ✓ Pacientes quienes durante la infusión de los medicamentos presenten hipotensión arterial de 10 mmHg de su basal, dolor precordial o equivalentes de angina, arritmias evidenciadas o trastornos del ritmo cardíaco evidenciado en monitor cardíaco o ekg, o empeoramiento de la sintomatología como disnea, fatiga u ortopnea.

## **9.8 Plan de Análisis**

Los resultados obtenidos fueron procesados en una base de datos creada en el paquete estadístico SPSS versión 22.

Los resultados de mortalidad fueron analizados mediante métodos estadísticos no paramétricos, así las curvas de supervivencia se realizaron usando el método de límite de producto de Kaplan – Meir realizando proporciones exactas de supervivencia. La comparación de las curvas de supervivencia se realizó con la prueba estadística de logaritmo del rango (Log Rank) estableciéndose o no la relación entre el tratamiento indicado y el tiempo de sobrevida.

Teniendo en cuenta que las variables cuantitativas: estancia hospitalaria y reingresos hospitalarios de los diferentes grupos cumplieron con los criterios de normalidad y homocedasticidad se analizaron con una prueba T de Student.

## **9.9 Recursos Humanos**

Dr. Gerardo Callejas. Cargo: Médico Internista, adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez ISSSTE. Investigador principal y director de tesis. Colaboró en el análisis estadístico de la información y la interpretación de los resultados.

Dra. Martha Ceballos Cargo: Especialista en Cardiología del Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez ISSSTE. Investigador asociado.

Dr. Luis Carlos Gómez Gómez. Cargo: Residente de Cuarto año del servicio de Medicina Interna del Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez ISSSTE. Investigador secundario, se encargó de la identificación de la muestra de individuos a evaluar, seguimiento, recopilación y análisis de la información además de la interpretación.

## 9.10 Recursos Materiales

Insumos de escritorio y papelería:

1. Hoja de recolección de datos en formato impreso: 100 unidades.
2. Hoja de consentimiento informado en formato impreso: 100 unidades.
3. 1 computadora portátil y 1 de mesa.
4. 1 impresora.
5. 1000 hojas de papel blanco tamaño carta.
6. 1 calculadora científica, 4 plumas tinta negra, 5 lápices, 1 tajalápiz, 2 borradores y 1 tabla de apoyo.

Insumos médicos:

1. Solución inyectable (Frasco) de Levosimendan 2.5 mg/mL 33 dosis.
2. Solución inyectable (Frasco) de Dobutamina 250mg 66 dosis.
3. Tabletas Digoxina (tabletas 0.25mg): 100 dosis Espironolactona (tabletas 50mg): 100 dosis.
4. Furosemida (tabletas 40mg): 100 dosis, Furosemida (ámpulas de 20mg):100 dosis, Metoprolol (tabletas 50mg 100mg): 100 dosis.
5. Jeringas 10ml: 200 unidades.
6. Jeringas 5ml: 150 unidades.
7. Solución glucosada 5% 250 ml: 100 unidades.
8. Equipo de Venoclisis: 100 unidades.
9. Angiotac números 16, 18, 20: 100 unidades.
10. Parche tipo Tegaderm: 100 unidades.

### 9.11 Consideraciones Éticas

- ✓ Este estudio se apega a los lineamientos nacionales e internacionales de investigación sobre seres humanos, siguiendo estrictamente las recomendaciones establecidas.
- ✓ Pautas internacionales para la investigación biomédica en Seres Humanos CIOMS 1982.
- ✓ Revisión de la Declaración de Helsinki (Edimburgo, Escocia).
- ✓ Revisión de las Pautas de CIOMS (Ginebra).
- ✓ Traducción y adecuación de Pautas de CIOMS para América Latina (OPS).
- ✓ Se informará de las probables complicaciones que pudieran desarrollarse o presentarse de forma secundaria con el esquema de tratamiento en estudio, dentro de las que se incluyen: Reacciones de hipersensibilidad o alergia, trastornos del ritmo cardíaco, Hipotensión arterial.
- ✓ Cada uno de los sujetos deberán autorizar bajo consentimiento informado, que aceptan ser incluidos en el estudio.

## **10. RESULTADOS**

### **10.1 Población de estudio**

Desde el 9 de junio de 2017 hasta el 9 de junio de 2018 se evaluaron un total de 97 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca crónica agudizada (ICCA) CF III/IV NYHA hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del ISSSTE en la Ciudad de México.

Las características demográficas, características clínicas y comorbilidades de los pacientes se muestran en la tabla 5.

Se contó con una muestra de 97 pacientes, sin embargo, 4 de ellos fueron eliminados durante la realización del protocolo debido a que requirieron la administración de un tratamiento diferente al asignado en su aleatorización, ante lo cual priman los principios éticos. Por tal motivo en cada grupo quedo registrado un total de 31 pacientes.

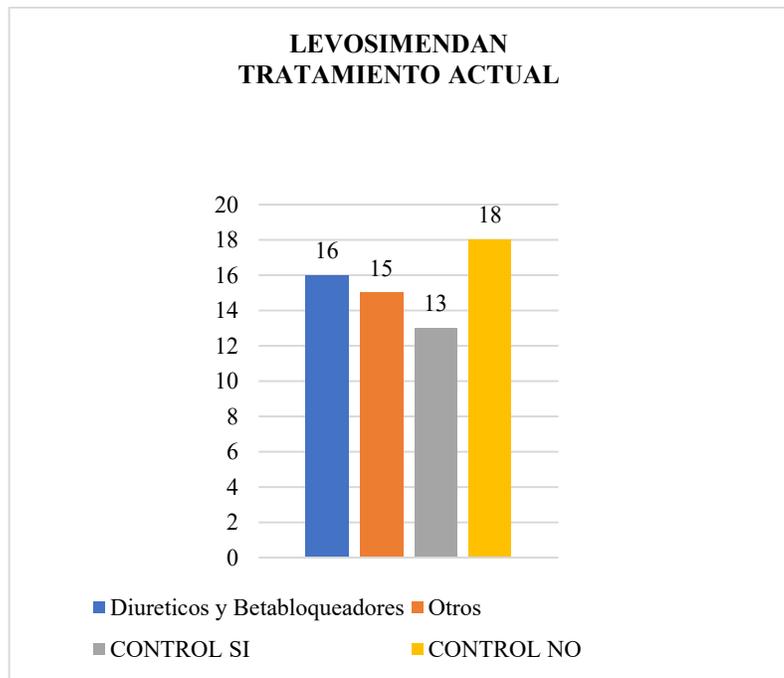
### **10.2 Datos sociodemográficos, características clínicas y comorbilidades de la población**

En el grupo 1 correspondiente al tratamiento con levosimendan adicional al tratamiento convencional en cuanto a la edad 17 pacientes (54.8%) se encontraron en un rango de edad de 60 a 80 años, de los cuales 18 fueron del sexo masculino y 13 mujeres. 13 pacientes (41.9%) tuvieron un IMC mayor o igual a 30. 25 pacientes (80.6%) registraron una FC entre 70 y 100 latidos por minuto. 29 de ellos (93.5%) presentaron una TA de ingreso superior a 90/60 mmHg. En cuanto al tiempo de diagnóstico de ICC 11 pacientes (35.4%) tenían menos de 6 meses de diagnóstico de ICC, 2 de ellos (6.4%) el diagnóstico se realizó entre 6 y 12 meses previos a su ingreso y 18 (58%) tenían más de 12 meses con el diagnóstico de ICC. En relación con el tratamiento actual, 16 pacientes (51.61%) se encuentran en tratamiento con diuréticos y BB, mientras que el resto se recibe otro tipo de tratamiento, de los cuales 13 de ellos se encuentra controlado. (Figura 3). Relacionado con la clasificación funcional The New York Heart Association 15 pacientes (48.3%) fueron clasificados como CF III, el resto (51.7%) como CF IV (Figura 6).

**Tabla 5. Datos sociodemográficos de referencia, características clínicas y comorbilidades.**

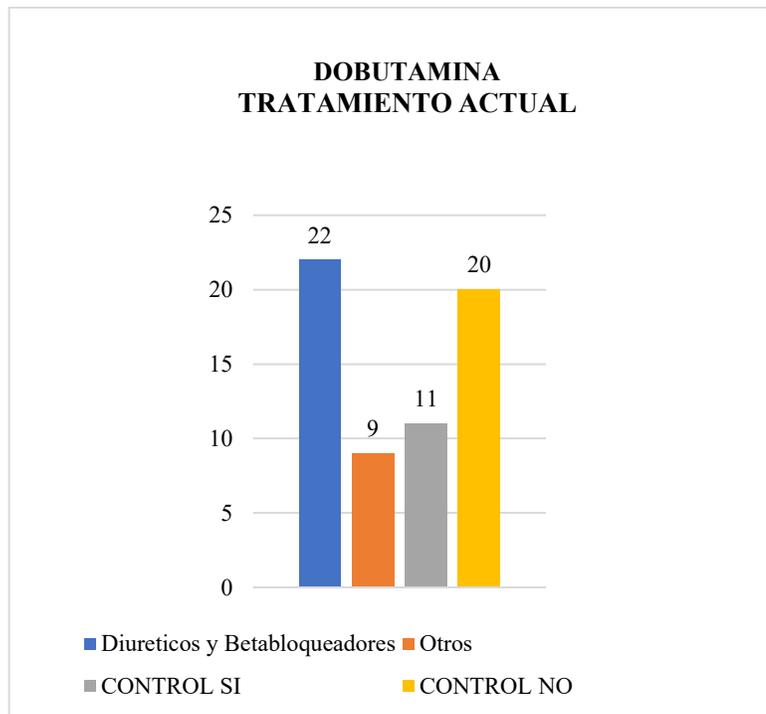
	LEVOSIMENDAN	DOBUTAMINA	TRATAMIENTO ESTÁNDAR
<b>Aspectos Demográficos</b>			
<b>Edad (Años)</b>	60-80 (17) 18/13	60-80 (17) 17/14	60-80 (14) 14/17
<b>Masculino/Femenino</b>			
<b>IMC</b>	Mayor igual 30 (13)	Mayor igual 30 (11)	Mayor igual 30 (23)
<b>Parámetros Hemodinámicos</b>			
<b>Frecuencia Cardiaca (Lat./min)</b>	70-100 (25)	70-100 (20)	70-100 (18)
<b>Tensión Arterial (mmHg)</b>	Mayor igual 90/60 (29)	Mayor igual 90/60 (30)	Mayor igual 90/60 (31)
<b>Ingreso</b>			
<b>Tiempo de diagnóstico de la Insuficiencia Cardiaca (meses)</b>	0-6 (11) 6-12 (2) mas 12 (18)	0-6 (15) 6-12 (0) mas 12 (16)	0-6 (6) 6-12 (2) mas 12 (23)
<b>Tratamiento Actual de ICC</b>	Diuréticos y B. B. (16) Otros (15)	Diuréticos y B. B. (22) Otros (9)	Diuréticos y B. B. (24) Otros (7)
<b>Clase Funcional NYHA</b>	CF III (15) CF IV (16)	CF III (23) CF IV (8)	CF III (24) CF IV (7)

*IMC: Índice de masa corporal. Lat. /min: Latidos por minuto. MmHg: milímetros de mercurio. ICC: Insuficiencia Cardiaca Congestiva. B.B: Beta bloqueadores. NYHA: New York Heart Association. CF: Clase Funcional.*



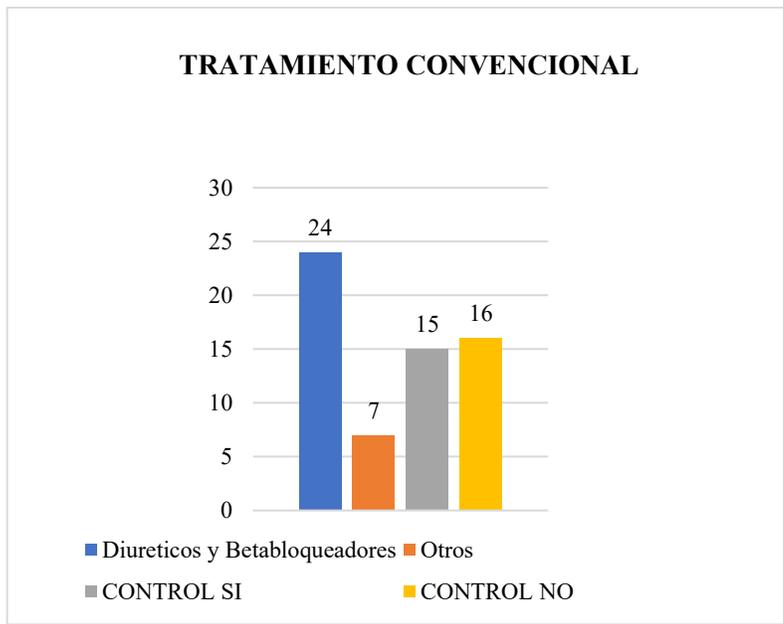
**Figura 3. Tratamiento con levosimendan y estado de control de la enfermedad**

En el grupo 2 correspondiente al tratamiento con dobutamina adicional al tratamiento convencional, en relación con la edad, 17 pacientes (54.8%) tuvieron edades comprendidas entre los 60 a 80 años, 17 hombres (54.8%) y 14 mujeres (45.16%). Un IMC mayor o igual a 30 se encontró en 11 pacientes (35.48%). Una FC comprendida entre 70 y 100 latidos por minuto se registró en 20 pacientes (64.52%). Todos los pacientes excepto uno presento una TA mayor a 90/60 mmHg. En cuanto al tiempo de diagnóstico de ICC 15 pacientes (48.39%) tenían menos de 6 meses de diagnóstico de ICC, en ningún paciente el diagnóstico se realizó entre 6 y 12 meses previos a su ingreso y 16 (51.61%) tenían más de 12 meses con el diagnóstico de ICC. En relación con el tratamiento actual, 22 pacientes (70.97%) se encuentran en tratamiento con diuréticos y BB, mientras que el resto se recibe otro tipo de tratamiento, de los cuales 11 de ellos se encuentra controlado. (Figura 4). Relacionado con la clasificación funcional The New York Heart Association 23 pacientes (74.19%) fueron clasificados como CF III y 8 pacientes (25.81%) como CF IV (Figura 7).

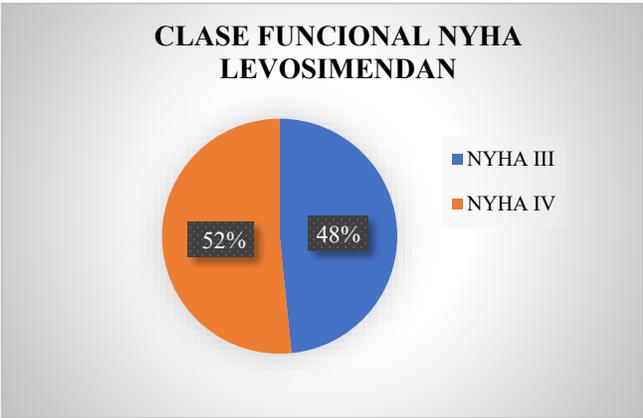


**Figura 4. Tratamiento con Dobutamina y estado de control de la enfermedad**

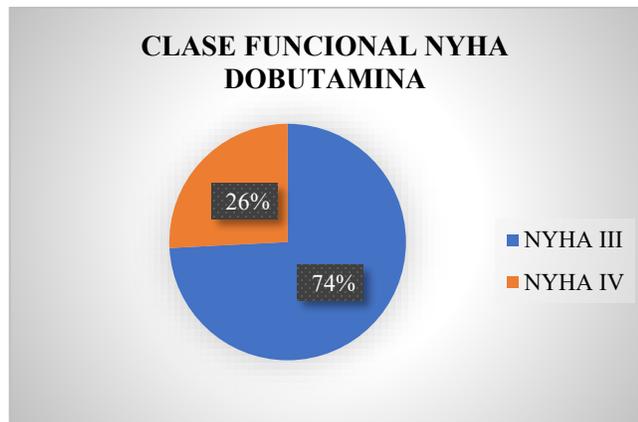
En el grupo 3 o grupo con tratamiento convencional, 14 pacientes (45.16%) tuvieron una edad comprendida entre 60 y 80 años, 14 fueron hombres (45.16%) y 17 de sexo femenino (54.84%). 23 pacientes registraron un IMC mayor a 30, los cuales representan el 74.19% de los pacientes del grupo. 18 pacientes tuvieron una FC entre 70 y 100, para un total del 58.6% del grupo. Todos los pacientes presentaron una TA superior a 90/60 mmHg. En 6 pacientes (19.35%) el diagnóstico de ICC se hizo en un periodo de 6 meses previas a su ingreso hospitalario, solo en 2 este se realizó entre los 6 y 12 meses previos al ingreso y en la mayoría, es decir en 23 pacientes (74.19%) de los pacientes el diagnóstico de IC tenía más de 1 año. 24 pacientes (77.42%) se encontraban recibiendo tratamiento con BB y diuréticos, el resto se recibía un tratamiento diferente, de todos ellos 15 pacientes (48.39%) se encontraron controlados. (Figura 5). Un estadio III de la NYHA se encontró en el 77% de los pacientes. (Figura 8).



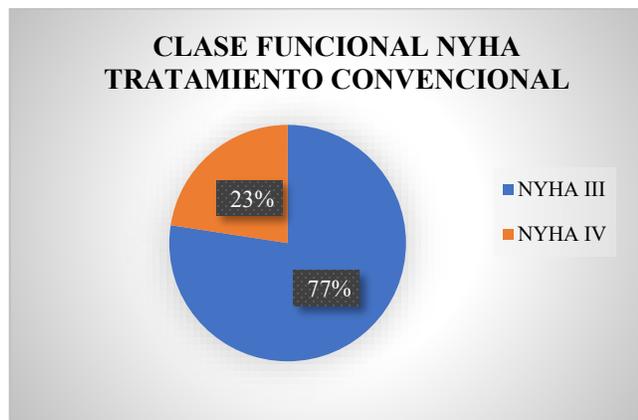
**Figura 5. Tratamiento convencional y estado de control de la enfermedad**



**Figura 6. Clasificación The New York Heart Association Levosimendan**



**Figura 7. Clasificación The New York Heart Association Dobutamina**



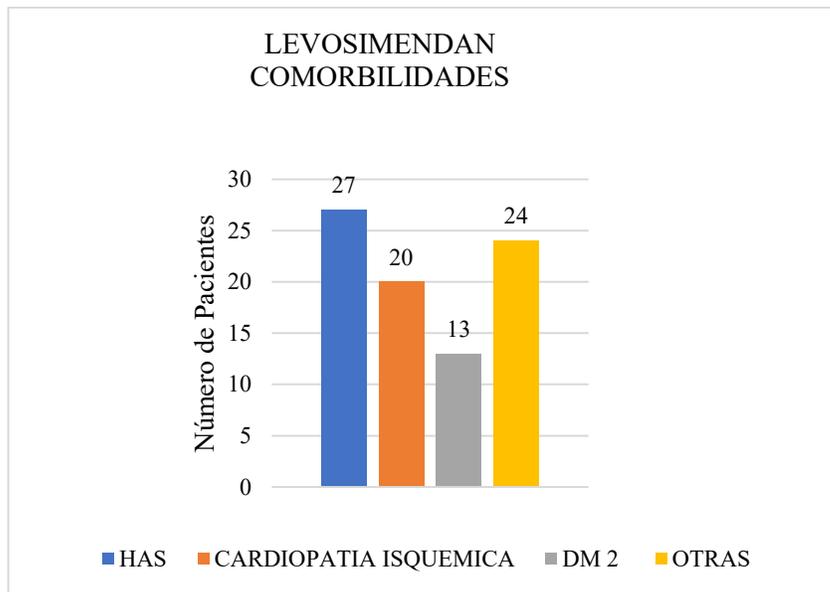
**Figura 8. Clasificación The New York Heart Association tratamiento convencional**

Por otra parte, las comorbilidades asociadas en los pacientes con ICCA en el grupo 1, 27 pacientes (87.1%) tenían antecedentes de HAS, 13 (41.9%) registraron DM2, 20 de ellos (64.52%) cardiopatía isquémica crónica y 24 (77.42%) otras comorbilidades. Tabla 6 y figura 9; de todos ellos 24 es decir el 77.42% estaban recibiendo tratamiento para dichas patologías, 7 pacientes no estaban con estas patologías en control. De los eventos adversos evidenciados en 16 pacientes (51.61%) se registró hipotensión arterial durante el tratamiento con levosimendan y en 6 de ellos, es decir un 19.35% se evidenciaron trastornos del ritmo; en ninguno de ellos se reportó rash o fiebre (ver figura 12).

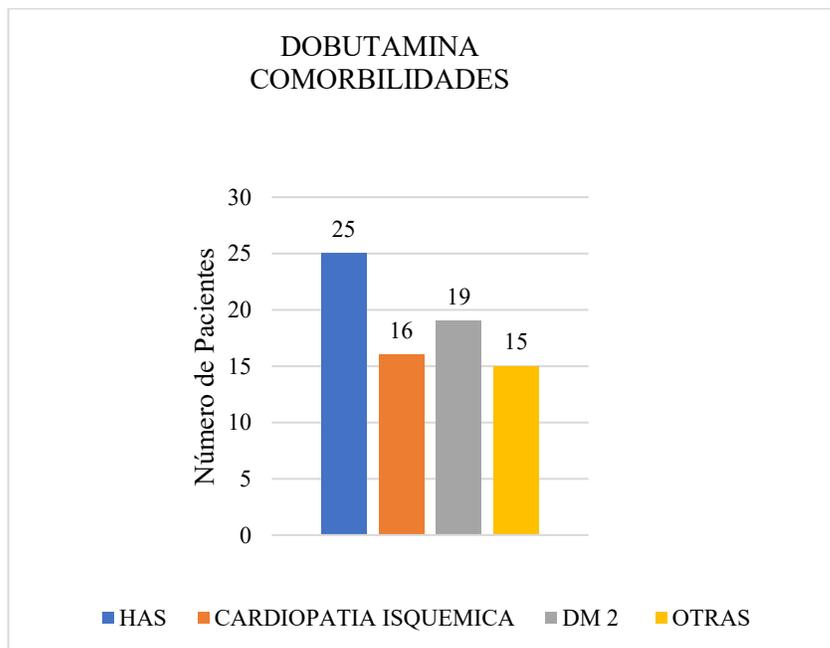
**Tabla 6. Comorbilidades, tratamiento, control y eventos adversos**

	TIPO DE TRATAMIENTO					
	LEVOSIMENDAN		DOBUTAMINA		TRATAMIENTO ESTÁNDAR	
<b>Comorbilidades</b>	HAS (27)	DM 2(13)	HAS (25)	DM 2(19)	HAS (25)	DM 2(19)
	Cardiopatía Isquémica (20)		Cardiopatía Isquémica (16)		Cardiopatía Isquémica (16)	
	Otras (24)		Otras (15)		Otras (14)	
<b>Tratamiento de Comorbilidades</b>	Si (24)	No (7)	Si (22)	No (9)	Si (26)	No (5)
<b>Control de Comorbilidades</b>	Si (24)	No (7)	Si (18)	No (13)	Si (21)	No (10)
<b>Eventos Adversos</b>	Hipotensión (16)		Hipotensión (4)		Hipotensión (7)	
	Trastornos del ritmo (6)		Trastornos del ritmo (10)		Trastornos del ritmo (4)	

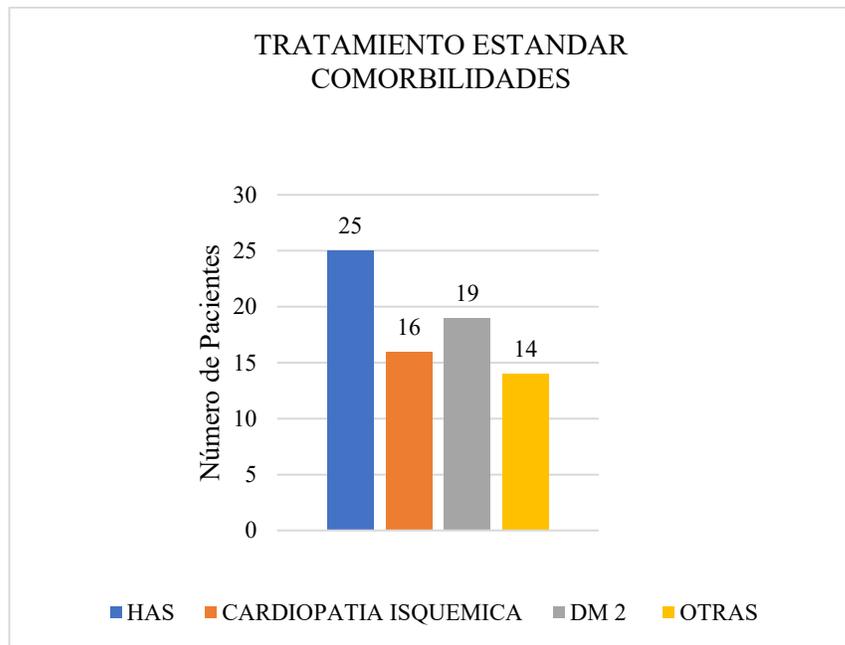
*HAS: Hipertensión Arterial Sistémica, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.*



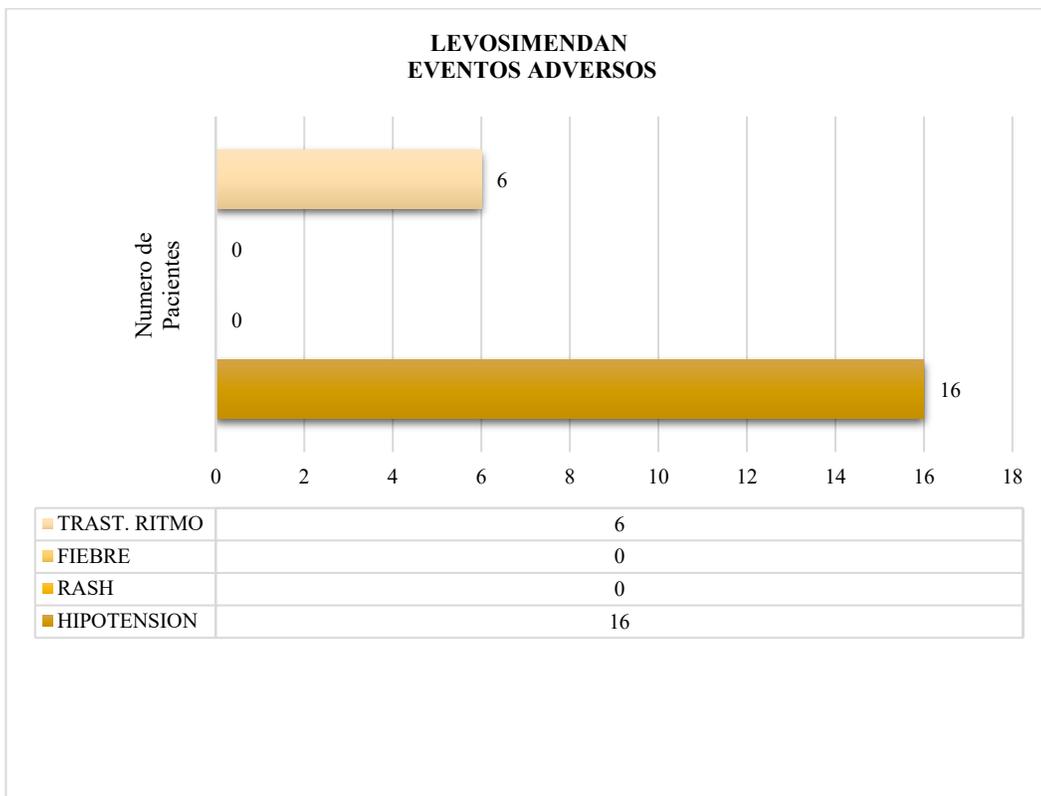
**Figura 9. Comorbilidades en tratamiento con levosimendan**



**Figura 10. Comorbilidades tratamiento con Dobutamina**

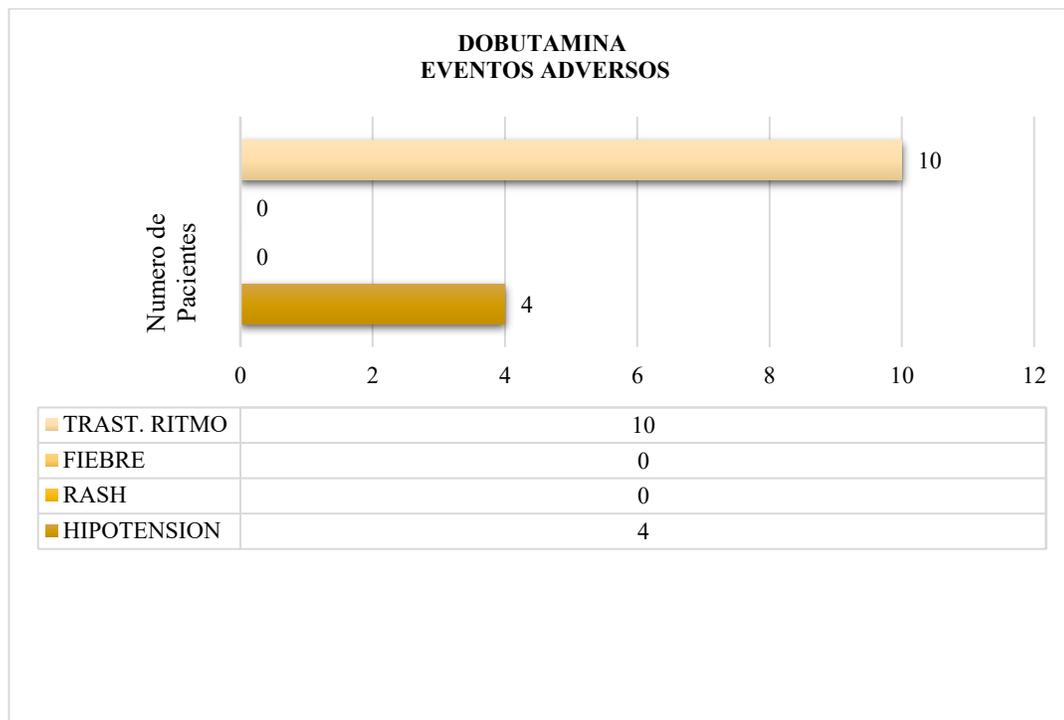


**Figura 11. Comorbilidades tratamiento convencional**



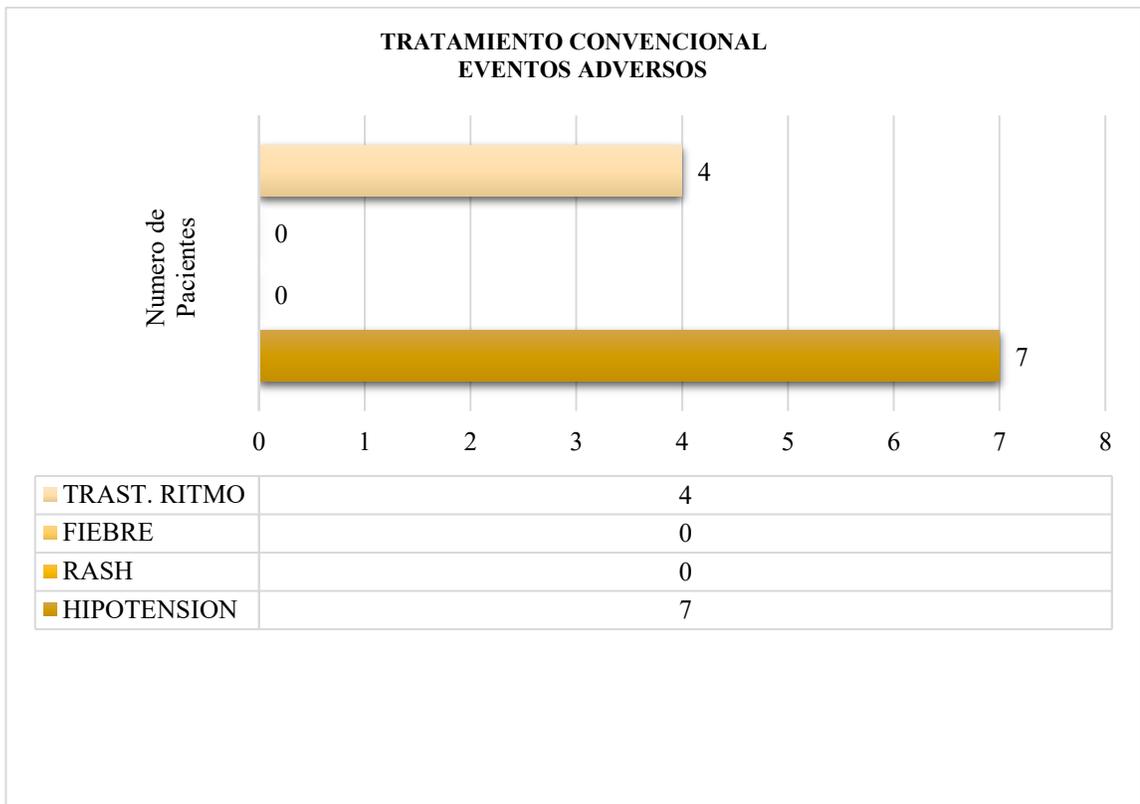
**Figura 12. Eventos adversos en el grupo levosimendan**

Del mismo modo, en el grupo 2 o dobutamina adicional al tratamiento convencional, 25 pacientes (80.65%) registraron HAS, 19 de ellos (61.29%) indicaron padecer de DM2, 16 de ellos (51.61%) con cardiopatía isquémica crónica y 15 pacientes (48.39%) tenían antecedentes de otras patologías asociadas (ver tabla 6 y figura 10); de estos pacientes 22, es decir, un 70.97% estaban recibiendo tratamiento para dichas enfermedades y 13 de ellos (41.94%) estaban descontrolados. En relación con los eventos adversos, se registró hipotensión arterial en 4 pacientes correspondiente a un 12.90% y en 10 de ellos, es decir un 32.26% se reportó trastornos del ritmo (ver figura 13).



**Figura 13. Eventos adversos en el grupo Dobutamina**

Con respecto al tratamiento convencional o grupo 3, 25 pacientes (80.65%) presentaban HAS, 19 (61.29%) con DM2, 16 pacientes registraron cardiopatía isquémica crónica, es decir un 51.61% y un 45.16% presentaban otra patología (ver tabla 6 y figura 11). 26 pacientes (83.87%) recibían tratamiento para sus comorbilidades y un 32.26% de ellos no estaban en control. Con respecto a los eventos adversos, se reportó hipotensión arterial en 7 pacientes (22.58%) y solo en un 12.90% de ellos se identificó trastornos del ritmo (ver figura 14).



**Figura 14. Eventos adversos en el grupo tratamiento convencional**

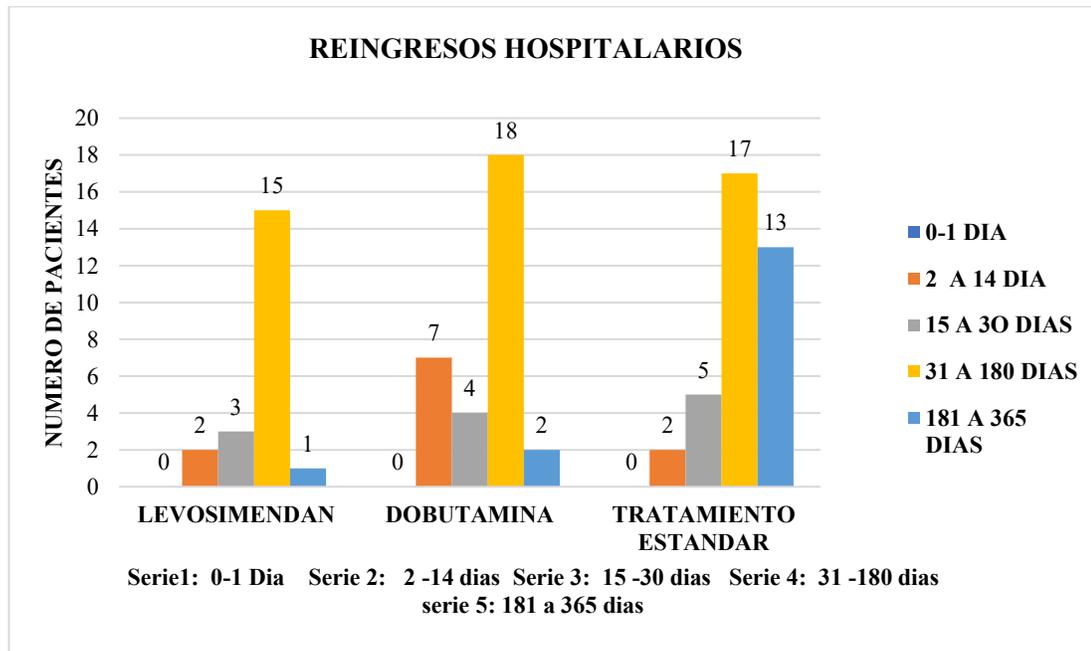
### **10.3 Reingresos hospitalarios y días de estancia hospitalaria**

Por lo que se refiere a reingresos hospitalarios, días de estancia hospitalaria y pacientes eliminados en la investigación, en el grupo de levosimendan se registraron un total de 21 readmisiones hospitalarias, la mayoría en el periodo de 31 a 180 días con un total de 15 reingresos. El promedio en días de hospitalización en este grupo fue de 8.19 días con una DE de 3.62 representando un 27% en comparación con dobutamina y tratamiento convencional; ningún paciente se eliminó de este grupo de estudio (ver tabla 7 y figura 15 y 16).

**Tabla 7. Reingresos hospitalarios, días de estancia hospitalaria y pacientes eliminados de la investigación.**

	LEVOSIMENDAN	DOBUTAMINA	TRATAMIENTO CONVENCIONAL
<b>Reingresos Hospitalarios</b>	0 a 1 Días (0)	0 a 1 Días (0)	0 a 1 Días (0)
	2 a 14 Días (2)	2 a 14 Días (7)	2 a 14 Días (2)
	15 a 30 Días (3)	15 a 30 Días (4)	15 a 30 Días (0)
	31 a 180 Días (15)	31 a 180 Días (18)	31 a 180 Días (17)
	181 a 365 Días (1)	181 a 365 Días (2)	181 a 365 (13)
	<b>TOTAL: 21</b>	<b>TOTAL: 31</b>	<b>TOTAL: 33</b>
<b>Estancia Hospitalaria (Promedio Días)</b>	8,19	10,03	11,6
	DE: 3.62	DE: 5.44	DE: 4.90
<b>Pacientes Eliminados del Protocolo de Investigación</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

DE: Desviación Estándar



**Figura 15. Reingresos hospitalarios**

**Tabla 8. Prueba t reingresos hospitalarios: levosimendan vs dobutamina**

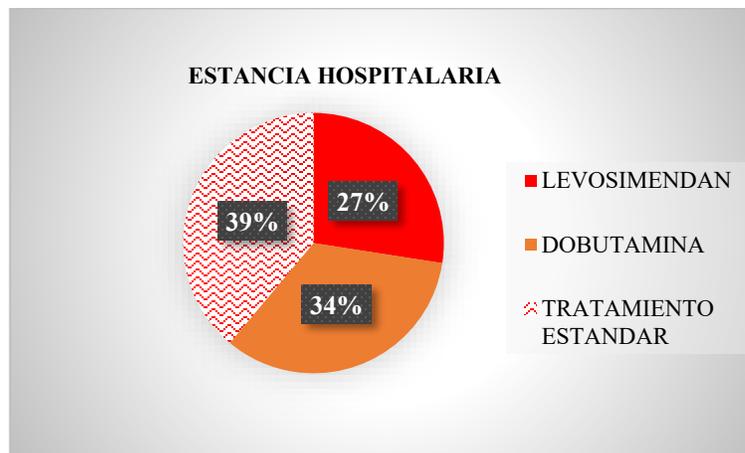
Estadísticas de grupo (Reingresos Hospitalarios)										
		TRATAMIENTO	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar				
Reingresos hospitalarios		Levosimendan	31	,677	,7911	,1421				
		Dobutamina	31	1,000	1,0328	,1855				
Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl.	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
REINGRESOS HOSPITALARIOS	Se asumen varianzas iguales	,306	,582	-1,381	60	,173	-,3226	,2337	-,7900	,1448
	No se asumen varianzas iguales			-1,381	56,188	,173	-,3226	,2337	-,7906	,1455

**Tabla 9. Prueba t reingresos hospitalarios: levosimendan vs tratamiento convencional**

Estadísticas de grupo (Reingresos hospitalarios)										
		TRATAMIENTO	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar				
Reingresos hospitalarios		Levosimendan	31	,677	,7911	,1421				
		Tratamiento convencional	31	1,194	,7492	,1346				
Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl.	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
REINGRESOS HOSPITALARIOS	Se asumen varianzas iguales	1,237	,271	-2,638	60	,011	-,5161	,1957	-,9076	-,1247
	No se asumen varianzas iguales			-2,638	59,823	,011	-,5161	,1957	-,9076	-,1247

**Tabla 10. Prueba t reingresos hospitalarios: dobutamina vs tratamiento convencional**

Estadísticas de grupo (Reingresos hospitalarios)										
		TRATAMIENTO	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar				
<b>Reingresos hospitalarios</b>		Dobutamina	31	1,000	1,0328	,1855				
		Tratamiento convencional	31	1,194	,7492	,1346				
Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl.	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
<b>REINGRESOS HOSPITALARIOS</b>	Se asumen varianzas iguales	1,697	,198	-.845	60	,402	-.1935	,2292	-.6519	,2648
	No se asumen varianzas iguales			-.845	54,726	,402	-.1935	,2292	-.6528	,2658



**Figura 16. Estancia hospitalaria**

En cuanto a el grupo 2 o de dobutamina adicional al tratamiento convencional, se observaron un total de 31 reingresos hospitalarios, de los cuales 18 fueron en el periodo de 1 a 6 meses, el promedio de estancia hospitalaria fue de 10.03 días con una DE de 5.44 que corresponde al 34% del total de días comparado con los otros grupos; se eliminaron 2 pacientes debido a que durante el desarrollo de la investigación requirieron administración de levosimendan

durante su estancia hospitalaria, actuando dentro de los principios éticos declarados (ver tabla 7, figura 15 y 16).

Por otro lado, en el grupo 3 se evidenciaron 33 reingresos hospitalarios, el promedio de estancia hospitalaria fue de 11.6 días con una DE de 4.90 con un porcentaje de 39% del total de días comparado con el grupo de dobutamina y levosimendan. Durante el desarrollo de la investigación se eliminaron 2 pacientes debido a que requirieron la administración de dobutamina en un inicio y posteriormente levosimendan durante su hospitalización.

#### **10.4 Comparación reingresos hospitalarios**

Al realizar la comparación del grupo 1 (levosimendan) con el grupo 2 (dobutamina) no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (21 vs 31,  $p=0.173$ ), (IC 95%). Ver tabla 8.

Del mismo modo se comparó levosimendan con tratamiento convencional (ver tabla 9) donde las diferencias entre las medias sí fueron estadísticamente significativas (21 vs 33,  $P=0.011$ ) (IC 95%).

Al establecer la diferencia entre dobutamina y tratamiento convencional (ver tabla 10) no existieron diferencias estadísticamente significativas (31 vs 33,  $p=0.402$ ) (IC 95%).

#### **10.5 Comparación estancia hospitalaria**

Se realizó la comparación entre el grupo levosimendan y tratamiento convencional (ver tabla 11) donde se alcanzó una significancia estadística entre las medias (8,1 vs 11,6;  $p=0.003$ ) (IC 95%).

Al comparar el grupo 1 con el grupo 2 (levosimendan vs dobutamina) la diferencia no fue estadísticamente significativa (8,1 vs 10,03;  $p=0.12$ ) (IC 95%), ver tabla 12.

De igual manera se compararon los grupos 2 y 3 (dobutamina vs tratamiento convencional) sin embargo, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas (10,03 vs 11,6;  $p= 0.225$ ) (IC 95%), ver tabla 13.

**Tabla 11. Prueba t Estancia hospitalaria: levosimendan vs tratamiento convencional**

Estadísticas de grupo (Estancia hospitalaria)										
		TRATAMIENTO	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar				
Estancia hospitalaria		Levosimendan	31	8,194	3,6278	,6516				
		Tratamiento convencional	31	11,645	4,9027	,8806				
Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Estancia Hospitalaria	Se asumen varianzas iguales	1,452	,233	-3,151	60	,003	-3,4516	1,0954	-5,6428	-1,2605
	No se asumen varianzas iguales			-3,151	55,275	,003	-3,4516	1,0954	-5,6466	-1,2566

**Tabla 12. Prueba t estancia hospitalaria: levosimendan vs dobutamina**

Estadísticas de grupo (Estancia hospitalaria)										
		TRATAMIENTO	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar				
Estancia hospitalaria		Levosimendan	31	8,194	3,6278	,6516				
		Dobutamina	31	10,032	5,4497	,9788				
Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Estancia Hospitalaria	Se asumen varianzas iguales	2,246	,139	-1,564	60	,123	-1,8387	1,1758	-4,1907	,5133
	No se asumen varianzas iguales			-1,564	52,225	,124	-1,8387	1,1758	-4,1980	,5205

**Tabla 13. Prueba t Estancia hospitalaria: Dobutamina vs tratamiento convencional**

Estadísticas de grupo (Estancia hospitalaria)										
		TRATAMIENTO	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar				
Estancia hospitalaria	Dobutamina		31	10,032	5,4497	,9788				
	Tratamiento convencional		31	11,645	4,9027	,8806				

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior		Superior
Estancia hospitalaria	Se asumen varianzas iguales	,130	,720	-1,225	60	,225	-1,6129	1,3166	-4,2465	1,0207
	No se asumen varianzas iguales			-1,225	59,341	,225	-1,6129	1,3166	-4,2471	1,0213

### 10.6 Comparación Mortalidad y Causa de Defunción

Con respecto a la mortalidad, en el grupo de levosimendan se observaron 7 defunciones, el número de defunciones por periodo viene descrito en la tabla 14, de estas 3 sucedieron por una etiología cardiovascular y 4 por otra causa; por su parte en el grupo dobutamina se evidenciaron 8 defunciones de las cuales un 50% se debió a una etiología cardiovascular. En el grupo tratamiento convencional se registró de igual forma 8 defunciones; de estas un 50% correspondía a una causa no cardiovascular.

**Tabla 14. Mortalidad y causas de defunción**

	LEVOSIMENDAN	DOBUTAMINA	TRATAMIENTO CONVENCIONAL
<b>MORTALIDAD (Cantidad de Pacientes)</b>	0-1 Día (1)	0 – 1 Día (1)	0 – 1 Día (1)
	2-14 Días (1)	2-14 Días (1)	2-14 Días (1)
	15-30 Días (0)	15-30 Días (1)	15-30 Días (2)
	31-180 as (3)	31-180 Días (2)	31-180 Días (2)
	181-365Días (2)	181-365 Días (3)	181-365 Días (2)
	<b>TOTAL: 7</b>	<b>TOTAL: 8</b>	<b>TOTAL: 8</b>
<b>Causa de Defunción</b>	Cardiovascular: 3	Cardiovascular: 4	Cardiovascular: 4
	No cardiovascular: 4	No Cardiovascular:4	No Cardiovascular:4

Al realizar la comparación entre los grupos se identificó una supervivencia global de 317,2 días; en el grupo de levosimendan se encontró una supervivencia estimada en días superior a los otros grupos con 324 días, de los cuales el menor fue tratamiento convencional con 308,3 días. Ver tabla 15.

Se compararon los pacientes censurados en cada grupo registrándose 24 pacientes en el grupo levosimendan (77,4%) y 23 pacientes (74,2%) en los grupos dobutamina y tratamiento convencional, para un total de 70 pacientes censurados en los tres grupos (75,3%). Ver tabla 16.

Cuando se hizo el análisis de supervivencia con Kaplan Meier haciendo uso del estadístico Chi cuadrado modificado o Log Rank (Mantel-Cox) para determinar si hay diferencia entre los tratamientos y el tiempo de sobrevida no se identificó una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,938$ ). Ver tabla 17.

**Tabla 15. Estimación del tiempo de supervivencia en días.**

TRATAMIENTO	Media <sup>a</sup>			
	Estimación (Días)	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Levosimendan	324,032	19,285	286,234	361,831
Dobutamina	319,194	21,014	278,006	360,381
Tratamiento Convencional	308,387	23,114	263,084	353,690
Global	317,204	11,692	294,288	340,120

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

**Tabla 16. Resumen procesamiento de casos: Supervivencia**

Resumen de procesamiento de Casos				
TRATAMIENTO	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Levosimendan	31	7	24	77,4%
Dobutamina	31	8	23	74,2%
Tratamiento Convencional	31	8	23	74,2%
Global	93	23	70	75,3%

**Tabla 17. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tratamiento.**

	<b>Chi-cuadrado</b>	<b>gl</b>	<b>Sig.</b>
<b>Log Rank (Mantel-Cox)</b>	<b>,127</b>	<b>2</b>	<b>,938</b>

Se hizo un análisis con método actuarial realizándose una tabla de vida dividida en intervalos en días (0, 90, 180, 270 y 360 días respectivamente) en la cual se evidencia el número de eventos terminales el cual fue de 23 pacientes, el intervalo donde se logró la mayor supervivencia en los grupos fue en los 90 a 180 y 270 a 260 días; con una proporción acumulada de supervivencia al final del intervalo de 0.69 a los 360 días. La probabilidad de muerte fue mayor en el intervalo 270 a 360 días la cual fue de 17% y una probabilidad de supervivencia del 83% respectivamente. Ver tabla 18.

**Tabla 18. Tabla de mortalidad**

Tabla de mortalidad <sup>a</sup>												
Inicio del intervalo (Días)	Número que entra en el intervalo	Número de retirada durante el intervalo	Número expuesto a riesgo	Número de eventos terminales	Proporción que termina	Proporción que sobrevive	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo	Error estándar de la proporción acumulada que perdura al final del intervalo	Densidad de probabilidad	Error estándar de la densidad de probabilidad	Índice de riesgo	Error estándar del índice de riesgo
0	93	0	93,000	9	,10	,90	,90	,03	,001	,000	,00	,00
90	84	0	84,000	0	,00	1,00	,90	,03	,000	,000	,00	,00
180	84	0	84,000	7	,08	,92	,83	,04	,001	,000	,00	,00
270	77	0	77,000	0	,00	1,00	,83	,04	,000	,000	,00	,00
360	77	70	42,000	7	,17	,83	,69	,06	,002	,001	,00	,00

**a. La medida del tiempo de supervivencia es 360,00**

En el gráfico de supervivencia no se aprecian diferencias en el tiempo de supervivencia a 360 días, aunque en el intervalo de 0 a 180 días la supervivencia acumulada fue superior en el grupo levosimendan; sin embargo, al realizar el análisis esta diferencia no es estadísticamente significativa (ver figura 17).

Al graficar el riesgo acumulado en función del tiempo en meses en los intervalos de 1 a 6 y de 6 a 12 meses respectivamente, este es superior en el grupo tratamiento convencional, sin embargo, esta diferencia no es significativa estimándose un índice de riesgo menor a 0.15 y 0.25% respectivamente (ver figura 18).

Al realizar la gráfica de barras de error teniendo en cuenta la mortalidad en función del tiempo de supervivencia en meses (ver figura 19), esta es menor en el grupo tratamiento convencional en comparación con dobutamina y tratamiento convencional, lo cual no es estadísticamente significativo al realizar el análisis (IC 95%).

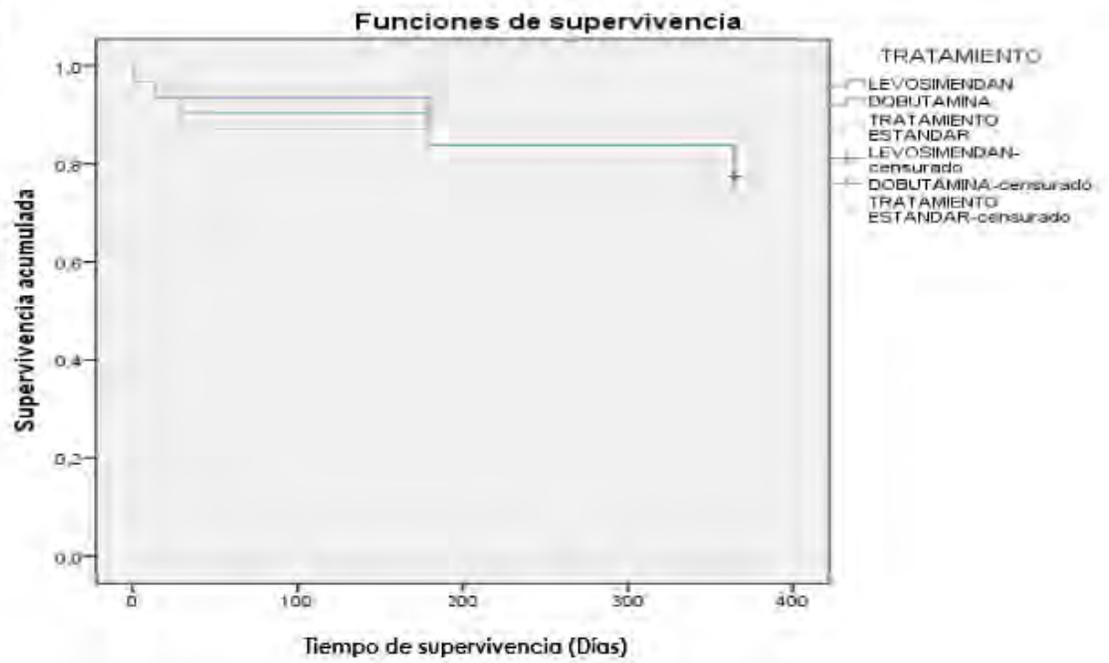


Figura 17. Grafica de supervivencia en días

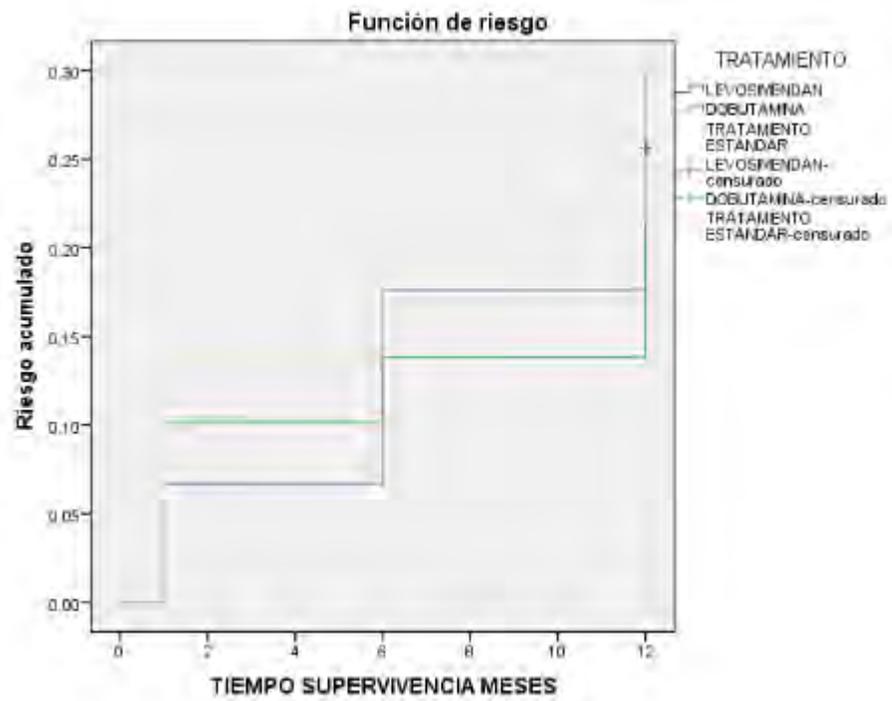


Figura 18. Riesgo acumulado en función del tiempo en meses

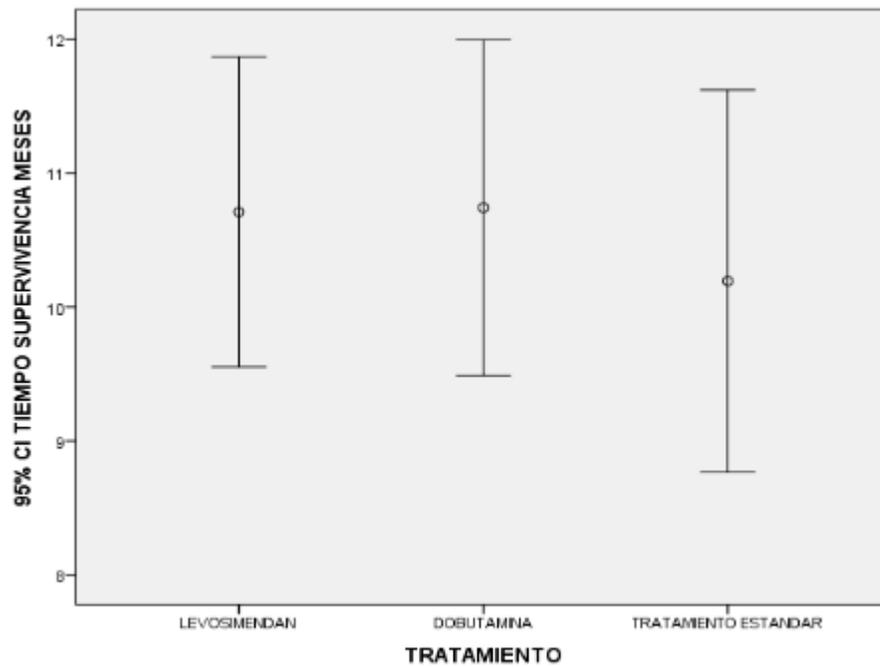


Figura 19. Barras de error: Mortalidad

## 11. DISCUSION

La Insuficiencia Cardíaca Crónica agudizada representa un motivo frecuente de ingreso, re-hospitalización, estancias hospitalarias prolongadas y elevada mortalidad.(3) En este estudio prospectivo a un año de pacientes tratados con levosimendan, dobutamina y tratamiento estándar no se evidenció una diferencia significativa respecto a la mortalidad entre los grupos (Log Rank 0,938), con una mortalidad estimada en 22.6% en el grupo levosimendan vs 25.8% en los otros dos grupos, esto contrasta con los hallazgos obtenidos en el estudio LIDO donde se evidenció una disminución de la mortalidad a 6 meses del 26% aunque con un tiempo de registro menor a este estudio, de igual forma los resultados son contradictorios a lo expuesto en el estudio RUSLAN donde la mortalidad a 6 meses fue del 22.6% vs 31.4% respecto a placebo.

Los resultados descritos en el estudio SURVIVE son congruentes con este estudio teniendo en cuenta que no se encontró diferencia significativa respecto a mortalidad, sin embargo, este se llevó a cabo con pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y no crónica agudizada como el presente estudio.

Los días de estancia hospitalaria fueron significativamente menores en el grupo de levosimendan vs tratamiento estándar ( $p < 0,03$ ) no siendo representativo respecto al grupo de dobutamina, hallazgos discordantes con el estudio REVIVE II.

Los reingresos hospitalarios en el grupo levosimendan respecto al tratamiento estándar fueron menos, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0.011$ ). Estos resultados se relacionan con los datos expuestos por Comin J. et<sup>17</sup> al en su estudio Lion Heart; sin embargo, en este último la infusión de levosimendán se administró de forma periódica y no en infusión continua.

Los efectos adversos más relevantes fueron hipotensión y taquicardia, el primero se registró con mayor frecuencia en el grupo levosimendan lo cual fue observado en el estudio LIDO, no obstante, la administración sin bolo inicial como se indicó en este estudio disminuyó su incidencia. La taquicardia se observó con mayor frecuencia en el grupo de dobutamina.

## 12. CONCLUSIONES

- El tratamiento con levosimendan en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica agudizada (CF III/IV NYHA) adicional al tratamiento estándar no disminuyó la mortalidad en un periodo de 12 meses de seguimiento comparado con el tratamiento con dobutamina y tratamiento convencional, es decir: se acepta la hipótesis nula teniendo en cuenta que las varianzas de error para ambos grupos son iguales, dado que la probabilidad de equivocarnos al rechazarla es de 0,938 muy superior al límite 0,05.
- El tratamiento con levosimendan en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica agudizada (CF III/IV NYHA) condujo a una estancia hospitalaria menor, así como un menor número de reingresos hospitalarios lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0,03$  y  $p < 0,011$ ) respectivamente.

### **13. LIMITACIONES**

Durante el desarrollo del protocolo de investigación uno de los obstáculos que se presento fue la obtención de la información vía telefónica tanto con familiares como con los pacientes, lo anterior debido a que en algunas ocasiones hubo cambio de domicilio o teléfono lo cual hizo necesario acudir al sistema de información del hospital (SIMEF) para obtención de esta.

## **14. RECOMENDACIONES**

A las instituciones de salud, aunque el presente estudio no mostró diferencias en cuanto a la disminución de mortalidad con los diferentes tratamientos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica agudizada; la disminución de los días de hospitalización, así como los reingresos hospitalarios disminuirían considerablemente los altos costos de tratamiento de esta patología.

Una disminución en los múltiples reingresos hospitalarios como lo observado en el presente estudio mejoraría la calidad de vida de los pacientes, valorar la esfera cualitativa de los pacientes sería un punto para tener en cuenta en futuros estudios.

## 15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200.
2. Gong B, Li Z, Wong P. Levosimendan Treatment for Heart Failure: A systematic Review and Meta-Analysis. Elsevier Inc 2015 p 1415-25.
3. Altenberger J, Parissis JT, Costard A, Winter A, et al. Efficacy and safety of the pulsed of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicenter randomized trial. *Eur J Heart Fail.* 2014 Aug; 16(8):898-906.
4. Nieminen M, Buerke M, Parissis J, Ben T, et al. Pharmaco-economics of levosimendan in cardiology: A European perspective. *Int J Cardiol.* 2015 nov 15; 199:337-41.
5. Nieminen M, Alten J, Ben T, Bohemer A, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: An expert panel consensus. *Int J Cardiol* 2014 Jun 15: 174(2):360-7.
6. Tasal A, Erturk M, Uyarel H, Karakurt H, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio for predicting in hospital mortality after levosimendan infusion in patients with acute descompensated heart failure. *J Cardiol.* 2014 Jun;63(6):418-23.
7. Llorens P, Miro O, Roman F, Zapater P, et al. [ Efficacy of early administration of levosimendan in the emergency room in patients with acute heart failure: a pilot randomized trial]. *España: Emergencias* 2012; 24: 268-276.
8. Moreno N, Tavares M, Lourenco A, Oliveira J, et al. Levosimendan: the current situation and new prospects. *Rev Port Cardiol.* 2014;33(12):795-800.
9. Salgado SJ, Martínez L, Arce C. Levosimendan: Farmacología, mecanismos de acción y usos actuales. Revision [Levosimendan: Pharmacology, mechanisms of action and current uses. Review] *Rev Mex Cardiol* 2015; 26 (s3): s141-s151. Spanish.
10. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la insuficiencia Cardiaca Crónica en adultos en los tres niveles de atención. Resumen de evidencias y recomendaciones. *Guía de Práctica Clínica.* México; Secretaria de Salud, CENETEC; 02/07/2015.
11. Yancy, CW et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* October 15, 2016: e147–239.
12. Mann, Douglas L. Braunwald Tratado de Cardiología. Décima Edición. Madrid: Elsevier; 2015.

13. Pereira Rodríguez JE, et al. Insuficiencia cardíaca: Aspectos básicos de una epidemia en aumento. *Cor Salud* 2016 Ene-Mar; 8(1):58-70.
14. Ginner O. Rizo. Miocarditis e insuficiencia cardíaca. *Insuf Card* 2014;(Vol. 9) 3: 134-142.
15. Luis Martínez Dolz, Luis Almenar Bonet. Técnicas de Imagen en Insuficiencia Cardíaca. *Rev Esp Cardio Supl.* 2016; 6(F): 27-45.
16. González Junatey J. Varela Román Alfonso. Gómez Otero M. et al. Manual de diagnóstico y tratamiento de insuficiencia cardíaca. Xunta de Galicia, España. (2016). 31-59.
17. Miguel Vaquero, Ricardo Gómez, Lucía Núñez et al. Ivabradina, un bloqueador selectivo de la corriente If. Aspectos farmacológicos y tolerabilidad. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2014; 7 (D): 32-45.
18. Estêvão Lanna Figueiredo, Fabrício Pelluci Machado. Los roles de la digoxina en pacientes con Insuficiencia Cardíaca. *Insuf Card* 2010; (Vol 5) 2:65-71.
19. Carrillo Esper Raúl, Sánchez Zúñiga Martín de Jesús. Actualidades en inotrópicos. *Rev Mex Anest* 2015 Vol. 28. No. 4 octubre - diciembre 2005 pp 208-216.
20. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghiade M, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:9971003.
21. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamano AG, Clausell N, Moreira M da C, et al. I Latin American guidelines for the assessment and management of decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 85 (Suppl 3): 49-94; 1-48.
22. Ribeiro Rodrigo Antonini, Paim Rohde Luis Eduardo, Polanczyk Carisi. Levosimendan en la Insuficiencia Cardíaca Descompensada: Revisión Sistemática y Metanálisis. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(2): 230-237.
23. Sonja Fruhwald, Piero Pollesello, Friedrich Fruwald. Advanced heart failure: an appraisal of the potencial of levosimendan in this end stage scenario and some related ethical considerations, *Expert Review of Cardiovascular Therapy* (2016).
24. Srikanth Yandrapalli, Sohaib Tariq, Wilbert S. Aronow: Advances in chemical pharmacotherapy for managing acute decompensated heart failure, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, (2017).

25. Abdurrahman Tasal, Mesut Demir, Mehmet Kanadasi et al. Comparison of single-dose and repeated levosimendan infusion in patients with acute exacerbation of advanced heart failure. *Med Sci Monit*, 2014; 20: 276-282.
26. Benedetta Ortis, Alessandra Villani, Matteo Oldani et al. Intermittent levosimendan infusions in advanced heart failure: a real world experience. *Journal of International Medical Research* 2017, Vol. 45(1) 361–371.
27. Dimitrios Farmakis, Julian Álvarez, Tuvia Ben Gal, Dulce Brito et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int. J. Cardiol.* 222 (2016) 303–312.
28. Sénior Juan M, Muñoz Edison, Díaz James. Efecto de los inotrópicos sobre la mortalidad en falla cardiaca aguda. Metaanálisis en red de ensayos clínicos. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(5):468-479.
29. Pollesello P, Parissis J, Kivikko M, Harjola VP. Levosimendan meta-analyses: is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol.* 2016 Apr 15; 209:77-83.
30. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie M, et al. Effect of levosimendan on the short term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013 Apr;1(2):103-11.
31. Greco T, Calabro M, Covello R, Greco M, et al. A Bayesian network meta-analysis on the effect of inodilatory agents on mortality. *Br J Anaesth.* 2015 May;114(5):746-56.
32. Follath F, Cleland J, Just H, Papp J, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low output heart failure: a randomized double-blind trial. *Lancet.* 2002 Jul 20;360(9328):196-202.
33. Adam M, Meyer S, Knors H, Klinke A, et al. Levosimendan displays anti-inflammatory effects and decreases MPO bioavailability in patients with severe heart failure. *Sci Rep.* 2015; 5: 9704. Published online 2015 Apr 13.
34. Koster G, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra J, et al. Effects of levosimendan for low cardiac output syndrome in critically ill patients: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2015 Feb;41(2):203-21. Epub 2014 Dec 18.
35. Comin J, Manito N, Segovia J, et al. Lion Heart: IV Levosimendan may lower natriuretic peptides, hospitalization in advanced chronic heart failure patients. *Heart failure congress*; May 24, 2015; Spain. Presentation 545.
36. Gong B, Li Z, Wong P. Levosimendan Treatment for Heart Failure: A systematic Review and Meta-Analysis. Elsevier Inc 2015 p 1415-25.

37. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:1151-8.
38. Moiseyev V, Poder P, Andrejevs N, Ruda M, 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.* 2002 Sep;23(18):1422-32.

## 16. ANEXOS

**ISSSTE**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DE LA COORDINACIÓN POLITICA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

Ciudad de México, a 08 de Junio del 2017

**ACTA DE EVALUACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN  
REGISTRO N° 15CI09010062**

En la Ciudad de México, el día 05 de Junio del 2017, en el Auditorio del Hospital General "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez", sito en Felipe Ángeles 120, esquina Canario, Colonia Bellavista, C.P. 01140, Delegación Álvaro Obregón. Se reunieron los miembros del Comité de Investigación que a continuación se enlistan: D. en C. Ángel Chávez Mendoza, como Presidente del Comité, adscrito a la Coordinación de Enseñanza e Investigación; Dra. Daniela González Herrera, Secretaria del Comité Médico adscrita a la Coordinación de Enseñanza e Investigación; Dra. María Guadalupe Madrigal Hernández, Vicepresidenta del Comité; Dr. Gerardo Alfonso Saucedo Campos, Primer Vocal del Comité; D. en C. Perla Granados Lara, Segundo Vocal del Comité, todos ellos evaluadores.

Donde se sesionó y se realizó la revisión del Protocolo titulado: "EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON LEVOSIMENDAN EN LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA AGUDIZADA", cuyo investigador responsable es el Dr. Gerardo Catejas Hernández, y el investigador asociado es el Dr. Luis Carlos Gómez Gómez.

Una vez evaluado y revisadas las modificaciones de cada una de las recomendaciones solicitadas, se determinó emitir dictamen de APROBADO SIN RESTRICCIONES, para que el protocolo antes descrito sea llevado a cabo por el grupo de investigación bajo la responsabilidad del Dr. Gerardo Catejas Hernández.

Atentamente

D. en C. Ángel Chávez Mendoza  
Presidente del Comité

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN  
Dra. Daniela González Herrera  
Secretaria del Comité

**Ilustración 1. Acta de Aprobación del protocolo de investigación por el comité de ética del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez**



**Ilustración 2. Acta de aprobación del protocolo de investigación por la Dirección del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez**





Ilustración 5. Cronograma de actividades parte 3

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO																																																	
Semana/ Actividades	Abril 2018				Mayo 2018				Junio 2018				Julio 2018				Agosto 2018				Septiembre 2018				Octubre 2018				Noviembre 2018				Diciembre 2018				Enero 2018				Febrero 2018				Marzo 2018				Responsable
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4					
1																																																	DR GOMEZ DR CALLEJAS DRA CEBALLOS
2																																													DR GOMEZ DR CALLEJAS				
3																																													DR GOMEZ				
4																																													DR GOMEZ				
5																																													DR GOMEZ				
6																																													DR GOMEZ DR CALLEJAS				
7																																													DR GOMEZ DR CALLEJAS				
8																																													DR GOMEZ DR CALLEJAS DRA CEBALLOS				

Un nuevo



HOSPITAL GENERAL. "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ"

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio del siguientes consentimiento informado yo el / la Sr/ Sra. \_\_\_\_\_ familiar del paciente \_\_\_\_\_ con expediente \_\_\_\_\_ autorizo participar en el protocolo de estudio con nombre "Eficacia del tratamiento con levosimendan en la sobrevida de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica agudizada (CF III/IV NYHA) en un periodo de un año en comparación con dobutamina y terapia convencional en el Hospital Fernando Quiroz del ISSSTE", con la finalidad de contribuir en el desarrollo de nuevos y mejores tratamientos en el control de la Insuficiencia Cardíaca Crónica Agudizada y su morbimortalidad.

Se me ha explicado a detalle los beneficios y probables complicaciones que pudiera tener durante el tratamiento, además de responder cada una de mis dudas acerca del mismo.

Además de autorizar el manejo de información y resultados para el análisis del estudio según corresponda y convenga.

México, D.F a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2017 \_\_\_\_ 2018\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo o familiar

\_\_\_\_\_

**Ilustración 6. Hoja de Consentimiento informado**



**HOSPITAL GENERAL "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ"**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS,**

**FOLIO** \_\_\_\_\_

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_ Teléfono fijo ó Teléfono Celular: \_\_\_\_\_

Nombre de Cuidador Primario: \_\_\_\_\_

Fecha y diagnósticos de Ingreso: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: M: 1\_ F:2\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ (MC: \_\_\_\_\_ TA ingreso: \_\_\_\_\_ FC ingreso: \_\_\_\_\_ TA post tratamiento: \_\_\_\_\_ FC posterior tratamiento: \_\_\_\_\_

Tiempo de diagnóstico de ICC: 1: 0-6 meses 2: 6 – Meses a 1 año, 3: Más de 1 año

Tratamiento Actual: Diuréticos y Beta bloqueadores: (1) Otros (2) Control: (1) sí (2) No Clase Funcional NYHA: (1) III (2) IV

Eventos adversos durante el tratamiento Actual:

Hipotensión: Sí (1) No (0) Trastornos del ritmo: Sí (1) No (0) Rash: Sí (1) No (0) Fiebre: Sí (1) No (0) Otros: Sí (1) No (0) Sí? Cual? \_\_\_\_\_

Número de Reingresos Hospitalarios por descompensación de clase funcional posterior al tratamiento:

0-1 días \_\_\_\_\_ 2-14 días \_\_\_\_\_ 15-30 días \_\_\_\_\_ 31-180 días \_\_\_\_\_ 181 a 365 días \_\_\_\_\_

Comorbilidades: HAS: (1) Sí (2) No Cardiopatía: (1) Sí (2) No DM2: (1) sí (2) No Otras: (1) Sí (2) No

Tratamiento Comorbilidades: (1) Sí (2) No Control: (1) sí (2) No

Fecha y diagnósticos de Egreso: \_\_\_\_\_

Mortalidad en 1 año: Sí (1) No (2) Tiempo de sobrevivida posterior al tratamiento: 0-1 días \_\_\_\_\_ 2-14 días \_\_\_\_\_ 15-30 días \_\_\_\_\_ 31-180 días \_\_\_\_\_ 181 a 365 días \_\_\_\_\_

Fecha y Hora de defunción: \_\_\_\_\_ No Aplica \_\_\_\_\_

Causa Principal de defunción: Cardiovascular (1) No Cardiovascular (2)

**Ilustración 7. Hoja de recolección de datos**