

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

TÍTULO DE LA TESIS

**COMPARACION DEL USO DE LEVOSIMENDAN PREOPERATORIO
CONTRA PLACEBO EN EL PACIENTE CARDIOPATA CON FUNCION
VENTRICULAR DEPRIMIDA SOMETIDO A CIRUGIA DE
REVASCULARIZACION CORONARIA.**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA.**

**NOMBRE DEL ALUMNO
DR. ARTURO OLVERA FARIAS**

**TUTOR DE TESIS
DR. FRANCISCO MARTIN BARANDA TOVAR**

MEXICO, D. F. 06 DE AGOSTO DEL 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA
DIRECTOR DEL HCSAE PEMEX

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA.
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. RAUL ALBERTO RIVAS LIRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA

DR. FRANCISCO MARTIN BARANDA TOVAR
ASESOR DE TESIS

DR. EDUARDO COLMENARES BERMUDEZ
ASESOR METODOLOGICO

DEDICATORIA.

A mi esposa Karina y a mi Hijo Arturín, por ser la luz que ilumina y guía mi camino , todo es por ustedes, los amo.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme llegar hasta donde estoy en este momento.

A mis padres por sembrar la semilla que ha crecido a base de esfuerzo, por su apoyo incondicional en todo momento, sin ustedes no hubiese sido posible llegar hasta aquí.

A mi Esposa e Hijo por la paciencia, el apoyo, por depositar en mí toda la confianza, paciencia, amor para crecer juntos como familia, que es la base para ser una excelente persona y un excelente profesionista.

A mi hermana por estar siempre conmigo, por darme un ejemplo a seguir.

A mis Maestros por sus lecciones, enseñanzas, que además fueron lecciones de vida.

A mis pacientes, piedra angular del crecimiento, desarrollo y pasión de esta, la más apasionante rama de la medicina, la cardiología.

“En el verdadero éxito, la suerte no tiene nada que ver; la suerte es para los improvisados y aprovechados; y el éxito es el resultado obligado de la constancia, la responsabilidad, el esfuerzo, la organización y del equilibrio entre la razón y el corazón”

INDICE

I.Introducción.....	6
a) Antecedentes.....	6
b) Marco Teórico.....	6
c) Justificación.....	14
d) Definición del problema y objetivos del Estudio.....	15
e) Hipótesis.....	17
II.- Metodología del Estudio	
a) Diseño del estudio.....	17
b) Definición del Universo.....	17
c) Selección de la Muestra.....	17
d) Criterios de Inclusión.....	18
e) Criterios de Exclusión.....	18
f) Criterios de Eliminación.....	19
g) Métodos de selección de la Muestra.....	19
h) Variables.....	20
i) Material y Métodos.....	20
III.- Resultados.....	22
IV .- Discusión.....	31
V.- Conclusiones.....	35
VI.- Marco referencial.....	36
VII.- ANEXO	
• Consentimiento Informado.....	41
• Hoja de trabajo.....	44

COMPARACION DEL USO DE LEVOSIMENDAN PREOPERATORIO
CONTRA PLACEBO EN EL PACIENTE CARDIOPATA CON FUNCION
VENTRICULAR DEPRIMIDA SOMETIDO A CIRUGIA DE
REVASCULARIZACION CORONARIA.

INTRODUCCIÓN.-

Mediante la realización de este estudio del uso de levosimendán 24hrs preoperatorio comparado contra placebo en pacientes con función ventricular deprimida que serán sometidos a cirugía cardíaca se trata de demostrar el efecto precondicionante de este medicamento en este subgrupo de pacientes en los cuales la alta incidencia de mortalidad, días de hospitalización, uso de inotrópicos post-operatorios, síndrome de bajo gasto cardíaco son determinantes en la evolución de estos pacientes. Por lo que ante la ausencia en la literatura de su uso preoperatorio 24 hrs antes de la cirugía, puede ser una opción en el tratamiento para mejorar la evolución post-operatoria de estos pacientes.

MARCO TEÓRICO.-

El Levosimendán (LS) es un sensibilizador de los canales de calcio que produce mejoría en la contractilidad miocárdica y produce vasodilatación coronaria y periférica. Su efecto inotrópico se basa en la sensibilización del calcio de los miofilamentos al favorecer la unión a la troponina C₁. Sus efectos vasodilatadores se relacionan con la activación de los canales de ATP sensibles al potasio (KATP) de los miocitos^{2,3}.

Los canales de ATP sensibles al potasio (KATP) son mediadores importantes de cardioprotección, y su efecto precondicionante en cardiopatía isquémica ha sido demostrado en estudios en animales⁴. Levosimendán también ha demostrado activación de los KATP en miocitos ventriculares de ratas⁵. En un

modelo de isquemia reperfusión animal, levosimendán redujo el tamaño del infarto vía activación de los canales KATP. 3 .

Levosimendán no aumenta la concentración intracelular de calcio. En lugar de esto induce cambios conformacionales en la troponina C dependiente del calcio y mejora la frecuencia y la contracción de los miofilamentos cardiacos durante la sístole 6 . El levosimendán aumenta el gasto cardiaco sin incrementar el consumo miocárdico de oxígeno en pacientes en el postoperatorio temprano inmediatamente posterior al retiro de la circulación extracorpórea de cirugía de revascularización coronaria 7-8. También ejerce efectos vasodilatadores y posiblemente antiisquémicos y cardioprotectores al producir apertura de los canales de potasio dependientes de AMPc (K-AMPc) 9,10,11 .

El preacondicionamiento se clasifica en dos distintos componentes: clásico o temprano y retrasado o tardío. Cada uno tiene su mecanismo biológico. La cardioprotección temprana es altamente efectiva pero relativamente corta, y la tardía es una forma de adaptación se manifiesta aproximadamente en las 24 hrs siguientes al inicio del estímulo preacondicionador, su duración es considerablemente larga(72hrs). Evidencia reciente ha mostrado que en adición a la mejoría de la tolerancia a la lesión isquémica letal, el preacondicionamiento tardío confiere protección contra lesión por isquemia-reperfusión lo cual incluye arritmias ventriculares y aturdimiento miocárdico 12,13.

Este canal KATP ha demostrado ser un importante mediador y/o determinante de la cardioprotección. Su rol en el preconditionamiento temprano o tardío ha sido demostrado en muchos animales, corazones aislados y en cardiomiocitos. A pesar que algunos datos sugieren que los KATP del sarcolema tienen un papel crítico, la mayoría de la evidencia es consistente en que los canales mitocondriales más que los de la superficie son más importantes ¹⁴ .

Evidencia derivada de modelos animales ^{3,15,16} ha demostrado que levosimendán a través de sus propiedades de apertura los canales KATP , puede mimetizar el preconditionamiento isquémico así como mejorar la función cardíaca y la viabilidad celular. Estos estudios en animales tienen la limitación de ser modelos de isquemia-reperusión ; así que la presencia de un efecto antiisquémico protector relacionado con el aumento del flujo coronario producido Levosimendán no debe ser excluído. Por otra parte en estos estudios , un factor que confunde es el reclutamiento agudo de vasos colaterales. El clamping aórtico realizado durante la cirugía de revascularización coronaria induce un período de isquemia global que excluye el reclutamiento de vasos colaterales.

La liberación de troponina I es un reconocido marcador de daño miocárdico ¹⁷ . Algunos estudios sugieren que la troponina puede ser un marcador temprano de isquemia postoperatoria e infarto en cirugía cardíaca^{18,19} ; por lo que en este contexto el uso de marcadores específicos para el diagnóstico y cuantificación de daño miocárdico es debatido.

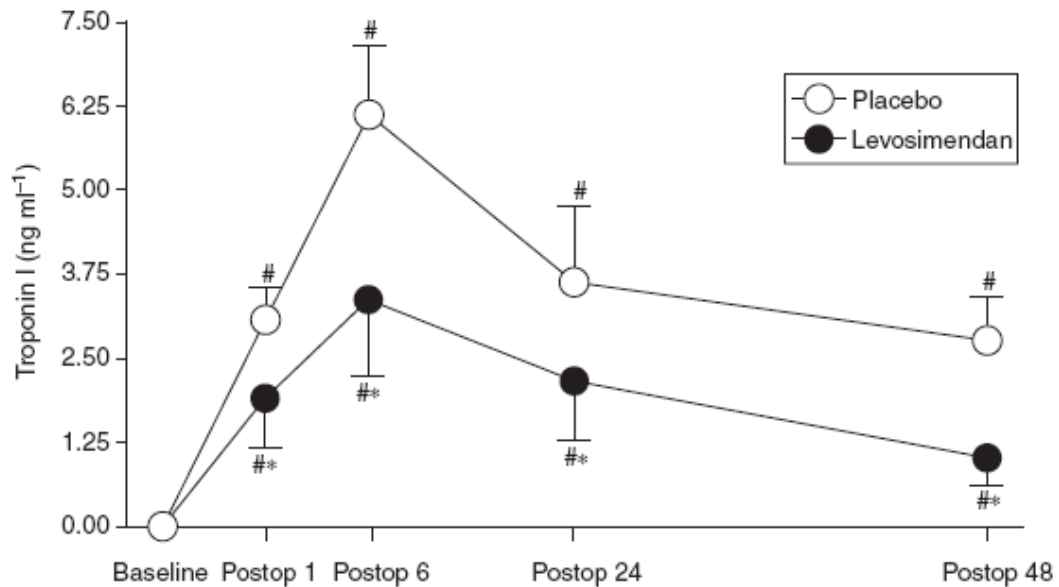


Grafico tomado de Br J Anaesth 2006;96:694-700 referencia número 22.

El aturdimiento miocárdico juega un rol primordial en la disfunción miocárdica postoperatoria. Representa una disfunción contráctil post-isquémica del miocardio salvado por reperfusión ²⁰.

Diversos grados de aturdimiento miocárdico ocurren después de la cirugía cardíaca, a pesar de las estrategias actuales de cardioprotección. Esto puede resultar en disfunción miocárdica transitoria, la cual es más pronunciada en pacientes con función ventricular izquierda deprimida antes de la cirugía, resultando en la necesidad de apoyo inotrópico postquirúrgico. En pacientes con fracción de eyección del Ventrículo izquierdo menor del 46%, la necesidad de soporte inotrópico posterior a cirugía cardíaca se presenta en el 71 al 100% de los pacientes. Agonistas beta-adrenérgicos como la dobutamina, inhibidores de la fosfodiesterasa II como la milrinona, producen aumento en la contractilidad

miocárdica al aumentar la concentración intracelular de AMPc y aumentando el calcio intracelular. Esta acción resulta en un aumento del consumo miocárdico de oxígeno. En contraste a esto , el Levosimendán aumenta la contractilidad miocárdica aumentando la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles, sin aumentar la concentración intracelular del calcio.

Por lo que Levosimendán puede tener un perfil que otorgue más ventajas que otros inotrópicos especialmente en aquellos pacientes con balance miocárdico de oxígeno alterado.

Los efectos clínicos del Levosimendán se han documentado en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada con bajo gasto. En estos pacientes LS ha mostrado tener ventajas sobre otros inotrópicos que se utilizan actualmente, estas son su efecto prolongado posterior a una infusión única, además no complica las arritmias cardiacas así como no induce isquemia miocárdica. Algunos datos sugieren que sus efectos están relacionados con propiedades antiinflamatorias y antiapoptóicas. En pacientes con insuficiencia cardiaca izquierda resultante de Síndromes coronarios agudos , LS ha demostrado mejorar el funcionamiento cardiaco comparado con placebo.

Finalmente, Levosimendán ha sido usado satisfactoriamente en el tratamiento de choque cardiogénico o en insuficiencia cardiaca post-cardiotomía. En estos escenarios fue utilizado como terapia de rescate, comparado con placebo, o evaluada como terapia única para índice cardiaco bajo posterior a bypass cardiopulmonar. Los efectos de levosimendán en la función cardiaca

postoperatoria en pacientes con función ventricular izquierda severamente deprimida en los que preferentemente se ha considerado una adecuada práctica al uso de combinaciones de inotrópicos, no ha sido previamente demostrada, pero se ha demostrado que los inhibidores de la fosfodiesterasa III y Levosimendán potencian los efectos de la dobutamina ²¹ .

Estudios experimentales han demostrado que Levosimendán puede proteger el miocardio isquémico cuando es administrado antes y durante la isquemia miocárdica. Un estudio reciente ha reportado el efecto de preacondicionamiento miocárdico en pacientes sometidos a cirugía coronaria y demostró disminución de los niveles de troponina I lo cual demuestra el efecto preacondicionante del levosimendán ²² .

Table 4 Postoperative data. Values are mean (SD)

	Levosimendan (n=12)	Control (n=12)	P-value
Atrial fibrillation (n)	2	3	NS
Pacing (n)	4	4	NS
Time on ventilator (h)	10 (3)	11 (3)	NS
Inotropes (n)	1	3	NS
ICU stay (h)	27 (8)	34 (10)	NS
Hospital length of stay (days)	11.5 (2)	13 (2)	NS
Myocardial ischaemia (n)	1	2	NS

Grafico tomado de Br J Anaesth 2006;96:694-700 referencia número 22.

La mayoría de los pacientes que no tienen comprometida la función ventricular cardiaca, pueden ser retirados del bypass cardiopulmonar sin agentes inotrópicos ²³ . Por lo tanto en aquellos pacientes que en el preoperatorio presentan función ventricular deprimida, el retiro fallido de la circulación extracorpórea sin apoyo mecánico o inotrópico se presenta en el 70 al 80% de los pacientes ^{24,25,26} . El retiro complicado puede llevar a distensión miocárdica y daño, complicaciones neurológicas, aumento del tiempo quirúrgico así como necesidad de utilización de múltiples medicamentos y soporte mecánico.

Un estudio randomizado en 31 pacientes fueron tratados con dosis bajas o altas de Levosimendán o placebo administrado por 10 minutos e iniciado 20 minutos previo al retiro de la bomba de circulación extracorpórea en cirugía de Revascularización coronaria. Todos los pacientes también recibieron una carga inicial de solución de 500 ml previo a la administración de Levosimendán. Posterior a la infusión , el gasto cardiaco y la fracción de expulsión fueron significativamente mayores y las resistencias vasculares fueron menores en pacientes recibiendo levosimendán a ambas dosis. Estos estudios en pacientes adultos indican que Levosimendán es un fármaco potencialmente útil para prevenir ó mejorar los parámetros hemodinámicos y la depresión cardiaca isquémica post-operatoria ²⁷ .

Un estudio reciente comparó el efecto profiláctico de la administración de levosimendán contra placebo en el retiro de circulación extracorpórea y la recuperación inmediata postoperatoria pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria con función ventricular deprimida . Ambos grupos

tenían una FEVI promedio del 36%. Se logró retirar la circulación extracorpórea en el grupo de levosimendán en 22 pacientes(73%) comparada con 10(33%) pacientes en el grupo de placebo, $p=0.002$. Este estudio concluyó que levosimendán significativamente aumenta las tasas de éxito en el retiro de la circulación extracorpórea comparado contra placebo en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria con bomba de circulación extracorpórea. Demostró también una disminución en el uso de inotrópicos así como de dispositivos mecánicos de asistencia ventricular ²⁸ .

JUSTIFICACION.-

En nuestro medio así como en el internacional, no se ha desarrollado un estudio en el cual se describa el uso del levosimendán 24horas preoperatorio en pacientes que serán sometidos a cirugía cardíaca que presentan función ventricular deprimida previo a la cirugía. El preoperatorio en el que se ha utilizado ha sido únicamente previo al retiro de circulación extracorpórea en pacientes con cardiopatía isquémica.

En nuestra población de PEMEX es frecuente enfrentarnos en el postoperatorio en la Unidad de cuidados Intensivos Coronarios (UCIC) a pacientes con función ventricular deprimida en los cuales únicamente se han utilizado dispositivos mecánicos de soporte ventricular que conllevan un riesgo mayor que el uso de este fármaco, como el balón de contrapulsación aórtica y en quienes sería de gran utilidad utilizar este medicamento el cual aparentemente puede favorecer el desuso de estos dispositivos que requieren invasión del paciente, así como

debido al mecanismo de preacondicionamiento que se ha demostrado en diversos estudios puede favorecer una mejor evolución post-operatoria.

DEFINICION DEL PROBLEMA.-

La mayoría de los pacientes con función ventricular normal preoperatoria pueden ser retirados de la circulación extracorpórea sin agentes inotrópicos y en aquellos con función ventricular deprimida preoperatoria, la falla en el retiro de la circulación extracorpórea se presenta en un 70 a 80% , si se realiza sin soporte médico o mecánico.

El retiro complicado conlleva a distensión miocárdica y daño, complicaciones neurológicas, aumento de tiempos quirúrgicos, necesidad de múltiples medicamentos inotrópicos y soporte mecánico.

A pesar de los avances en las estrategias de reperfusión miocárdica es frecuente que los pacientes con cardiopatía isquémica que son sometidos a revascularización quirúrgica o mecánica presenten daño por isquemia-reperfusión, aturdimiento e infarto periprocedimiento. El uso de levosimendán ha demostrado disminuir el daño por isquemia reperfusión y aturdimiento en pacientes sometidos a angioplastia primaria. En los pacientes que son sometidos a cirugía ha demostrado utilidad como puente antes del procedimiento quirúrgico. Por lo que se considera que puede ser de utilidad la infusión 24 hrs previas a la cirugía.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.-

GENERAL:

1.-Determinar si la administración preoperatoria de levosimendán en el paciente cardiópata con función ventricular deprimida que será sometido a cirugía cardiaca contra placebo disminuye la mortalidad postoperatoria inmediata.

ESPECIFICOS.

1.-Determinar si el uso de levosimendán preoperatorio en el paciente cardiópata con función ventricular deprimida que será sometido a cirugía cardiaca contra placebo disminuye la incidencia de síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio.

2.-Determinar si el uso de levosimendán preoperatorio en el paciente cardiópata con función ventricular deprimida que será sometido a cirugía cardiaca contra placebo disminuye los requerimientos de vasopresores e inotrópicos en el post-operatorio.

3.-Determinar si el uso de levosimendán preoperatorio en el paciente cardiópata con función ventricular deprimida que será sometido a cirugía cardiaca contra placebo disminuye la estancia hospitalaria en la unidad de cuidados intensivos coronarios.

HIPOTESIS.-

El uso de levosimendán 24 hrs previo a la cirugía cardiaca comparado contra placebo en pacientes con función ventricular deprimida , mejora la evolución postoperatoria.

HIPOTESIS NULA.-

El uso de levosimendán 24 hrs previo a la cirugía cardiaca comparado contra placebo en pacientes con función ventricular deprimida , no mejora la evolución postoperatoria.

DISEÑO.-

Estudio Prospectivo, comparativo, longitudinal.

DEFINICION DEL UNIVERSO.-

Todo aquel paciente del servicio de cardiología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, que tenga fracción de expulsión del Ventrículo izquierdo menor del 50% y que vaya a ser sometido a cirugía de revascularización coronaria.

CRITERIOS DE SELECCION.-

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Pacientes que acepten ser sometidos a la infusión de levosimendán preoperatorio 24hrs antes de la cirugía.
3. Pacientes candidatos a cirugía de revascularización coronaria con y sin bomba de circulación extracorpórea con disfunción ventricular moderada (FEVI menor del 50%)

- CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes que no acepten la inclusión al protocolo de investigación
2. Insuficiencia renal aguda
3. Pacientes que presentan arritmias graves en las 72 hrs previas a la cirugía.
4. Pacientes que presentan infarto agudo al miocardio en los 30 días previos a la cirugía.
5. Cirugía concomitante de Recambio Valvular.

- CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Pacientes que serán sometidos a cirugía de revascularización coronaria con función ventricular normal.

METODOS DE SELECCION DE LA MUESTRA.-

Se seleccionaron en el basal del estudio mediante muestreo sistemático solo a los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria en el servicio hospitalización y de unidad de cuidados intensivos coronarios, en los que se comprobó mediante estudio ecocardiográfico la presencia de disfunción ventricular izquierda.

Se incluyeron todos aquellos pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria que cumplieron los criterios de inclusión del estudio en el período del 01 Julio del 2009 al 29 de Junio del 2010.

VARIABLES

Presión Pulmonar en cuña: Medición cuantitativa. valores normales de 12-17mmHg.

Gasto Cardíaco: Medición Cuantitativa. Valores normales de 5-8 lt/min

Índice Cardíaco: Medición Cuantitativa. Valores Normales de 5 a 2.2 lt/min/m²Sc

Función ventricular: Medición Cuantitativa. Valores normales Mayor del 50%

Lactato Sérico: Medición Cuantitativa. Valores normales 0.5 a 1.9 mmol/ lt

MATERIAL Y METODOS

Pacientes.- Se seleccionó la cohorte en el servicio de hospitalización del servicio de cardiología y cirugía cardiovascular a los pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria trivascular o del tronco de la coronaria izquierda que posteriormente serían sometidos a cirugía de revascularización coronaria con función ventricular menor del 50%. 24 hrs previo a la cirugía cardíaca, el paciente previo a haber firmado el consentimiento informado del protocolo, se aleatorizaron para recibir levosimendán o placebo, se colocó vía venosa central con catéter de Swan-Ganz, se tomaron medidas hemodinámicas, gasometrías arterial y venosa. Posteriormente se inició la infusión de levosimendán a dosis de 12mcg/kg en 10 minutos seguido por dosis de mantenimiento de 0.1mcg/kg/hr durante 24hrs, al grupo que le correspondió. Posteriormente se

tomaron gasometrías basales tras haber iniciado la infusión. Posterior a la cirugía se tomaron las mismas muestras y determinaciones hemodinámicas al ingreso del paciente a la unidad coronaria en el postoperatorio inmediato, posteriormente a las 6, 12, 24, 48 y 72 hrs del postoperatorio.

Se establecieron los siguientes criterios de suspensión del tratamiento:

hipotensión arterial severa, presión sistólica < 80 mmHg sin respuesta a expansión con volumen (dos cargas de hasta 500 ml cada una) o el empleo de agentes vasopresores (noradrenalina hasta 10 µg/min, vasopresina hasta 0,04 U/min), desarrollo de isquemia miocárdica (angina o elevación del segmento ST > 2 mm), taquiarritmia supraventricular con frecuencia cardíaca > 130 lat/min, descompensación hemodinámica o isquemia o taquicardia ventricular sostenida en ausencia de trastornos electrolíticos.

RESULTADOS

Se realizaron 103 cirugías de revascularización miocárdica en el período del 1º de Julio del 2009 al 30 Junio del 2010, del cual 27 (26%) pacientes se documentó fracción de expulsión menor del 50% , de estos 27 se excluyeron 10 pacientes por el antecedente de Infarto en los 30 días previos a la cirugía y 2 por cirugía valvular concomitante con la revascularización miocárdica, quedando 15 pacientes para el presente estudio.

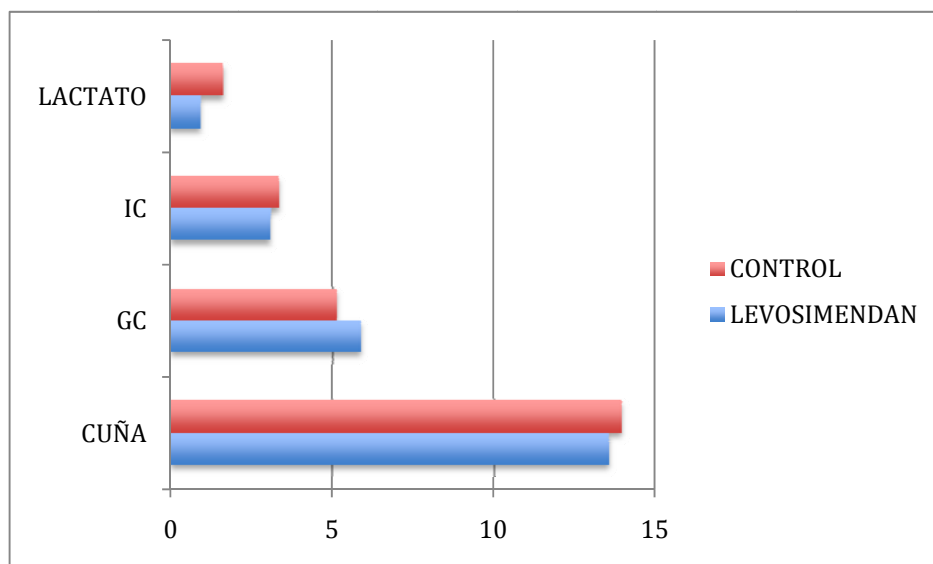
Se aleatorizaron en 2 grupos uno recibió Levosimendán (LS) y el otro se sometió a cirugía sin recibir ningun inotrópico (grupo Control), en el grupo LS se incluyeron 6 (40%) pacientes y en el Control 9 (60%) pacientes. La edad promedio fue de 66.13 años, (65 grupo LS, 66.8 grupo control) .

Del total de la muestra obtenida el 40% (6) eran Diabéticos tipo 2 (LS 13.3% vs CTRL 26.7%) . El 60% (9) eran hipertensos (LS 40% vs CTRL 20%). El 53.3% (8) tenían dislipidemia , (LS 13.3% vs CTRL 40%). También el 73.3% (11) tenían el antecedente de infarto antiguo. (LS 20% vs CTRL 53.3%) y el 33.3% de los pacientes tenían el antecedente de tabaquismo (LS 13.3% vs CTRL 20%)

El EUROSCORE promedio de ambos grupos fue de 9.125 puntos (LS de 9.3, Control 9). En el grupo de LS se utilizó derivación cardiopulmonar en 2 pacientes y en el grupo control en un paciente. Se colocaron 2.5 puentes por paciente en el grupo de LS y 2.4 en el grupo control.

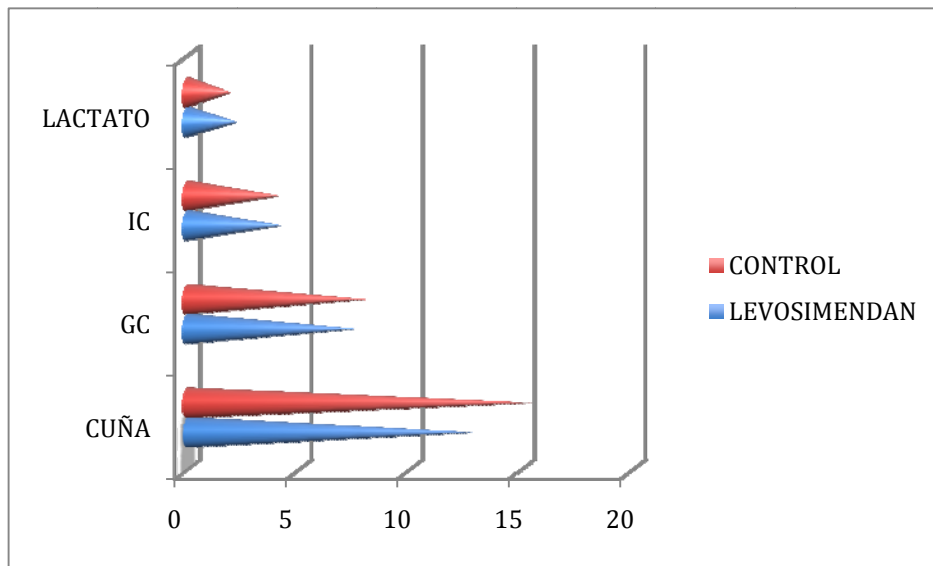
En el 93.3% (14) de los pacientes se revascularizó la Descendente anterior , en el 6%(1) se revascularizó la Arteria Coronaria derecha , en el 40% (6) la Primera Diagonal, en el 33.3%(5) la Primera Marginal obtusa, en el 40%(6) la segunda Marginal Obtusa , en el 12%(2) el Ramo Ventricular Derecho y en el 12%(2) se realizó revascularización transmiorcárdica con Láser aunada a la colocación de puentes.

En los registros basales de ambos grupos la presión en Cuña del grupo LS fué de 13.6 mmHg comparada con 14 mmHg del grupo control. El gasto cardiaco en el grupo LS fué de 5.87 lt/min comparado con 5.12 lt/min en el grupo control. El índice cardiaco fue de 3.0 lt/min/m2sc en el grupo de LS y de 3.32 lt/min/m2sc en el grupo control . El lactato fué de 0.95mmol /lt en el grupo LS y de 1.63 mmol/lt en el grupo control.



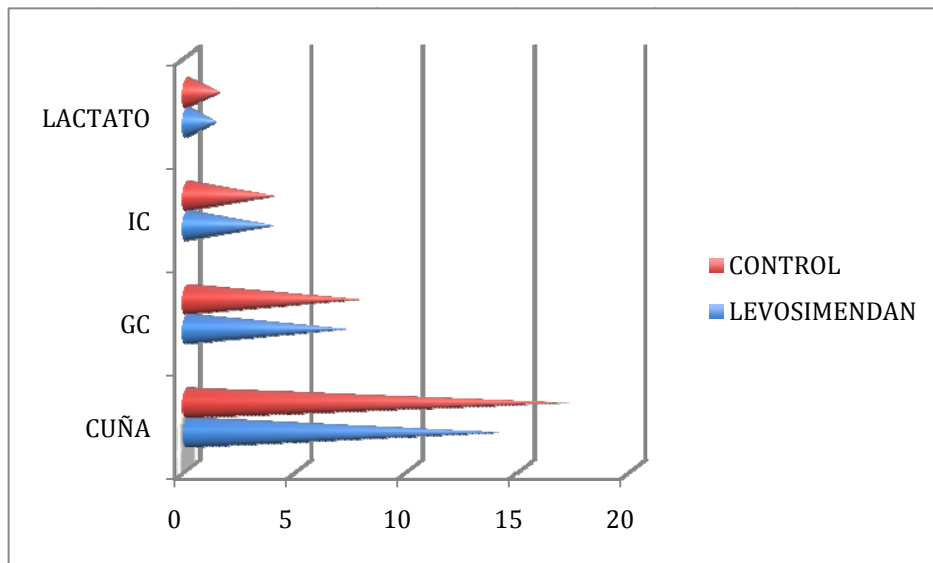
Registros Basales

En la primera hora del postoperatorio la presión en Cuña del grupo LS fué de 12.8 mmHg comparada con 15.5 mmHg del grupo control. El gasto cardiaco en el grupo LS fué de 7.5 lt/min comparado con 7.94 lt/min en el grupo control. El índice cardiaco fue de 4.18 lt/min/m²sc en el grupo de LS y de 4.08 lt/min/m²sc en el grupo control . El lactato fué de 2.21mmol /lt en el grupo LS y de 1.92mmol/lt en el grupo control.



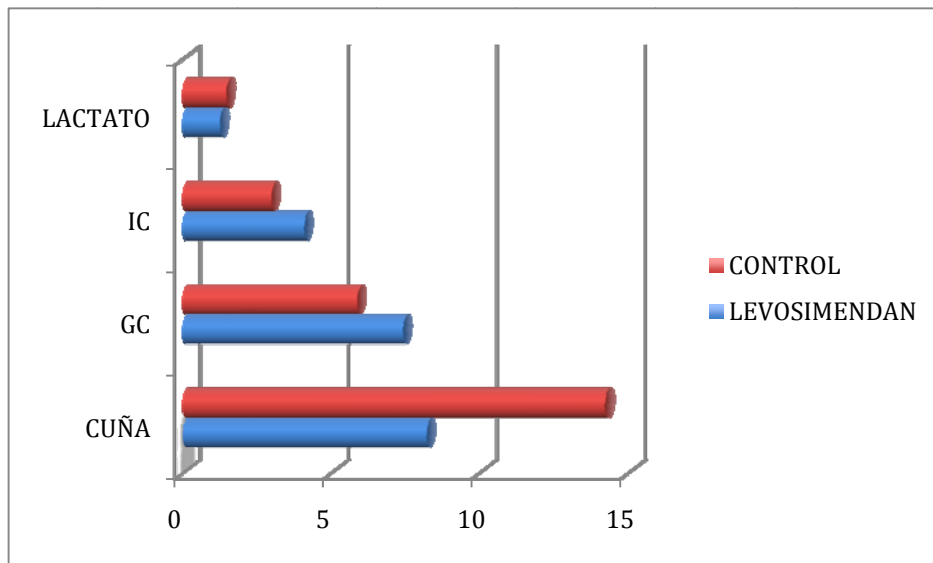
1 hr Post-Quirúrgico

A las seis horas del postoperatorio la presión en Cuña del grupo LS fué de 14 mmHg comparada con 17.1 mmHg del grupo control. El gasto cardiaco en el grupo LS fué de 7.1 lt/min comparado con 7.68 lt/min en el grupo control. El índice cardiaco fue de 3.82 lt/min/m²sc en el grupo de LS y de 3.88 lt/min/m²sc en el grupo control . El lactato fué de 1.31mmol /lt en el grupo LS y de 1.47mmol/lt en el grupo control.



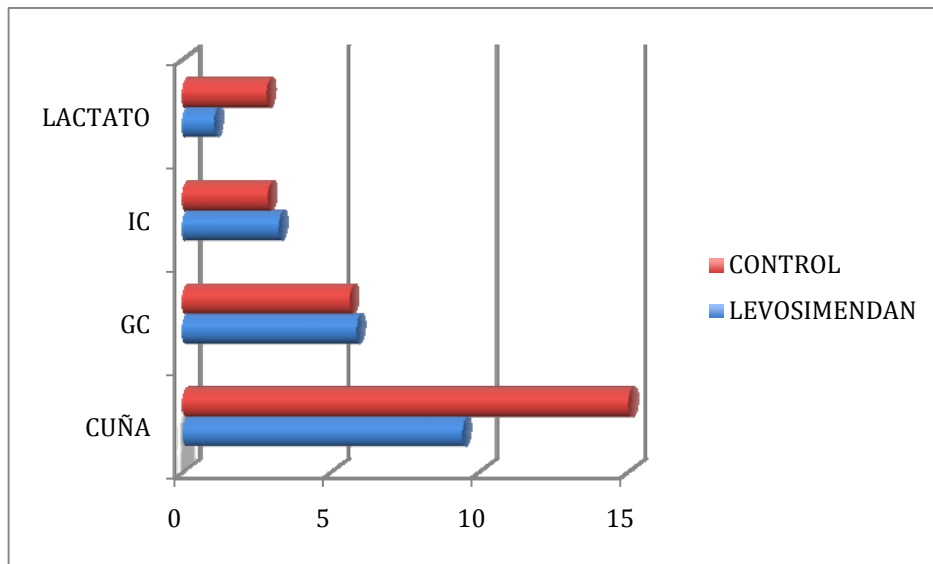
6 hrs Post-quirúrgico.

A las doce horas del postoperatorio **la presión en Cuña del grupo LS fué de 8.2 mmHg comparada con 14.2 mmHg del grupo control**. El gasto cardiaco en el grupo LS fué de 7.41 lt/min comparado con 5.85 lt/min en el grupo control. **El índice cardiaco fue de 4.06 lt/min/m2sc en el grupo de LS y de 2.96 lt/min/m2sc en el grupo control** . El lactato fué de 1.25mmol /lt en el grupo LS y de 1.47mmol/lt en el grupo control.



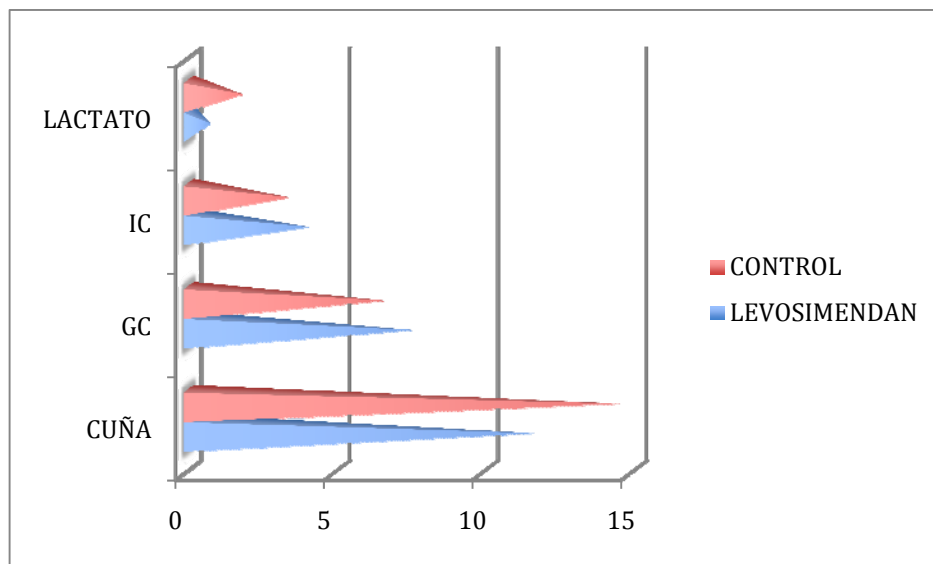
12 hrs Post-Quirúrgico

A las veinticuatro horas del postoperatorio la presión en Cuña del grupo LS fué de 9.4 mmHg comparada con 15 mmHg del grupo control. El gasto cardiaco en el grupo LS fué de 5.82 lt/min comparado con 5.6 lt/min en el grupo control. El índice cardiaco fue de 3.2 lt/min/m2sc en el grupo de LS y de 2.84 lt/min/m2sc en el grupo control . **El lactato fué de 1.05 mmol /lt en el grupo LS y de 2.8mmol/lt en el grupo control.**



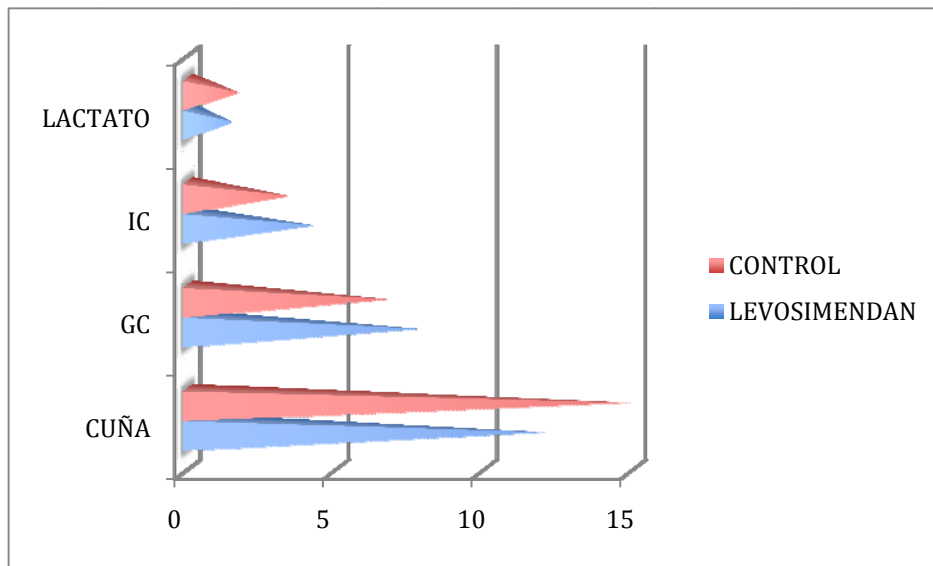
24 hrs Post-Quirúrgico

A las cuarenta y ocho horas del postoperatorio la presión en Cuña del grupo LS fué de 11.6 mmHg comparada con 14.6 mmHg del grupo control. El gasto cardiaco en el grupo LS fué de 7.5 lt/min comparado con 6.57 lt/min en el grupo control. El índice cardiaco fue de 4.03 lt/min/m²sc en el grupo de LS y de 3.36 lt/min/m²sc en el grupo control . **El lactato fué de 0.73 mmol /lt en el grupo LS y de 1.81 mmol/lt en el grupo control.**



48 hrs Post-Quirúrgico

A las setenta y dos horas del postoperatorio la presión en Cuña del grupo LS fué de 12 mmHg comparada con 14.9 mmHg del grupo control. El gasto cardiaco en el grupo LS fué de 7.78 lt/min comparado con 6.72 lt/min en el grupo control. El índice cardiaco fue de 4.03 lt/min/m²sc en el grupo de LS y de 3.36 lt/min/m²sc en el grupo control . El lactato fué de 1.5 mmol /lt en el grupo LS y de 1.7 mmol/lt en el grupo control.



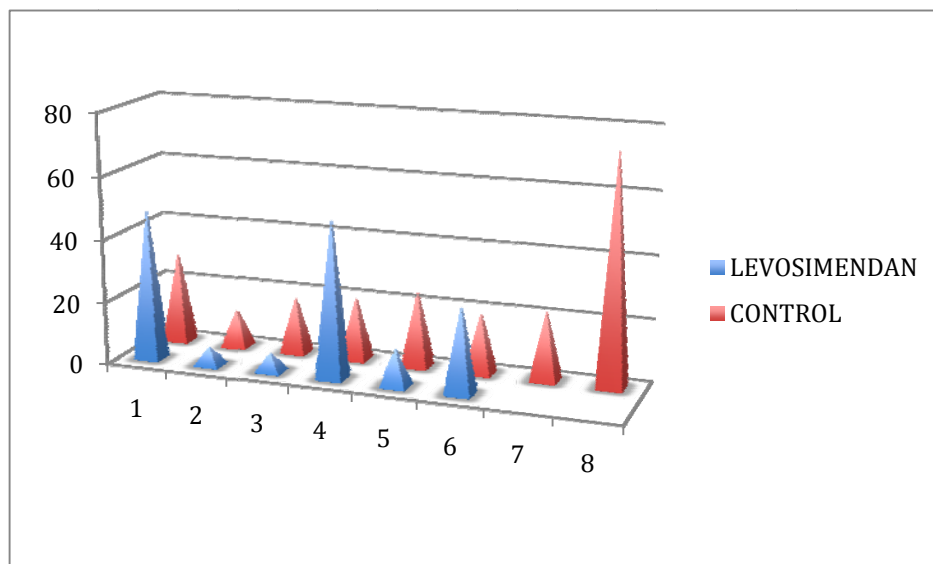
72 hrs Post-Quirúrgico

En el grupo LS 1 paciente requirió dobutamina a dosis de 5mcg/kg/min, comparado con el Grupo control en el que 6 pacientes requirieron dobutamina a dosis promedio de 9mcg/kg/min.

Grupo LS ningun paciente requirió nueva infusión de levosimendán a diferencia del Grupo Control en el cual 4 pacientes requirieron infusión de levosimendán a dosis de 0.2mcg/kg/min

Grupo LS requirió en promedio 0.05mcg/kg/min de Norepinefrina y comparado con el grupo control quienes requirieron dosis de 0.29 mcg/kg/min en promedio.

El promedio de tiempo en ventilación mecánica en el grupo LS fue de 24 hrs y en el control de 27.1 hrs.



Promedio de Tiempo en ventilación Mecánica

Se presentó solamente un caso de mortalidad en el grupo Control , la cual se asoció a choque cardiogénico secundario a infarto perioperatorio .

DISCUSION

Es importante mencionar que en este estudio piloto varias características pudieron modificar positiva o negativamente los resultados. Dentro de estas y la más importante fue que el tamaño de la muestra fue menor al esperado por circunstancias propias de la unidad hospitalaria y ajenas al investigador.

Dentro de la población del estudio no hubo diferencias en las características generales así como tampoco existieron diferencias significativas en las comorbilidades tanto simples o asociadas .

Se realizaron diversas pruebas estadísticas mediante Chi-square, análisis de varianza de ANOVA en las cuales no se demostraron diferencias significativas en los dos grupos analizados.

Los datos fueron recolectados dinámicamente durante el estudio. Los médicos tratantes estuvieron cegados a la aleatorización de los pacientes, y no participaron en la recolección de los datos o en el análisis. El manejo postoperatorio de los pacientes se dejó al juicio clínico de los diferentes cardiólogos quienes utilizaron estrategias estándar para el destete de la ventilación y del soporte inotrópico.

	LEVOSIMENDAN	CONTROL	VALOR DE P
HOMBRES	5	1	NS
MUJERES	8	1	NS
EDAD	65	66.8	NS
EUROSCORE	9.3	9	NS
DM2	2	4	NS
HAS	3	6	NS
DISLIPIDEMIA	2	6	NS
TABAQUISMO	2	3	NS
USO DE DERIVACION CARDIOPULMONAR	2	1	NS
NUM BYPASS	2.5	2.4	NS
INFARTO ANTIGUO	3	8	NS
USO DE BETABLOQUEADORES	3	6	NS

Tabla que muestra las características generales de los pacientes .

Aunque sin diferencias significativas este estudio piloto demuestra que a pesar que a los diferentes tiempos de observación , existen diferencias importantes a las 12 hrs en cuanto a los niveles de lactato (0.73 mmol /lt en el grupo LS y de 1.81 mmol/lt en el grupo control) y presión pulmonar en cuña , los cuales se mantienen hasta las 48 hrs después de la cirugía, así como el uso de menores dosis , y en un menor número de pacientes (LS 1 paciente vs. 6 CTRL) , de inotrópicos y vasopresores como la dobutamina (5mcg/kg/min vs. 9mcg/kg/min) y norepinefrina (0.05mcg/kg/min vs. 0.29mcg/kg/min). En cuanto al objetivo primario , no se logró demostrar que existe menor mortalidad en el grupo de Levosimendán preoperatorio. Es de vital importancia hacer notar que a pesar de las limitantes de la muestra, no se presentaron efectos secundarios asociados al uso del Levosimendán , lo cual nos hace pensar en la seguridad de utilizar este medicamento en este tipo de pacientes. Esto nos sirve como dato preliminar para demostrar los efectos precondicionantes del levosimendán, para futuras investigaciones dentro de la línea investigada en este estudio.

Es importante recalcar acerca del efecto precondicionante del levosimendán el cual se clasifica en dos distintos componentes: clásico o temprano y retrasado o tardío. Cada uno tiene su mecanismo biológico. La cardioprotección temprana es altamente efectiva pero relativamente corta, y la tardía es una forma de adaptación se manifiesta aproximadamente en las 24 hrs siguientes al inicio del estímulo precondicionador, su duración es considerablemente larga (72hrs). Evidencia reciente ha mostrado que en adición a la mejoría de la tolerancia a la

lesion isquémica letal, el preacondicionamiento tardío confiere protección contra lesion por isquemia-reperfusión lo cual incluye arritmias ventriculares y aturdimiento miocárdico ^{12,13}.

Evidencia derivada de modelos animales ^{3,15,16} ha demostrado que levosimendán a través de sus propiedades de apertura los canales KATP , puede mimetizar el preacondicionamiento isquémico así como mejorar la función cardiaca y la viabilidad celular. Estos estudios en animales tienen la limitación de ser modelos de isquemia-reperfusión ; así que la presencia de un efecto antiisquémico protector relacionado con el aumento del flujo coronario producido Levosimendán no debe ser excluído. Por otra parte en estos estudios , un factor que confunde es el reclutamiento agudo de vasos colaterales. El clamping aórtico realizado durante la cirugía de revascularización coronaria induce un período de isquemia global que excluye el reclutamiento de vasos colaterales.

Diversos grados de aturdimiento miocárdico ocurren después de la cirugía cardiaca, a pesar de las estrategias actuales de cardioprotección. Esto puede resultar en disfunción miocárdica transitoria, la cual es más pronunciada en pacientes con función ventricular izquierda deprimida antes de la cirugía, resultando en la necesidad de apoyo inotrópico postquirúrgico. En pacientes con fracción de eyección del Ventrículo izquierdo menor del 46%, la necesidad de soporte inotrópico posterior a cirugía cardiaca se presenta en el 71 al 100% de los pacientes.

El aturdimiento miocárdico, el cual es una disfunción miocárdica transitoria, juega un rol importante en la disfunción miocárdica postoperatoria. Representa disfunción contráctil postisquémica prolongada del miocardio salvado por reperfusión. Estudios han demostrado disfunción miocárdica contráctil después de las primeras horas de la revascularización miocárdica que generalmente se resuelven espontáneamente después de 24 a 48 hrs .

CONCLUSIONES.-

En base a los resultados de este estudio se pueden obtener diversas conclusiones acerca del tratamiento de los pacientes cardiopatas con función ventricular deprimida sometidos a revascularización quirúrgica, es importante la administración de inotrópicos sensibilizadores del calcio como el levosimendán previo a la cirugía esperando los efectos precondicionantes de este medicamento ya que a pesar de no existir diferencias significativas en los grupos del estudio, existen diferencias que hacen pensar la utilidad de este en el manejo de este tipo de pacientes, esto a pesar de que la muestra fue de un tamaño menor al esperado .

Con los resultados de este estudio se deja abierta la posibilidad de realizar estudios que comprendan un mayor número de pacientes ya que el manejo de estos pacientes no empieza en el postoperatorio sino previo a su cirugía.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Haikala H, Kaivola J, Nissinen E, Wall P, Levijoki J, Linden IB. Cardiac troponin C as a target protein for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1859–66
2. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol* 1997; 27: 249–59
3. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000; 90: 5–11
4. Gross GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res* 1992; 70: 223–33
5. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. The novel calcium sensitizer levosimendan activates the ATP-sensitive K⁺ channel in rat ventricular cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 375–83
6. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E, Levijoki J, Linden IB. Troponin C-mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25:794–801.
7. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW, Aggarwal A, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:219 –28.
8. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J. Effects of a new calcium sensitizer,

levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1998;19: 660–8.

9. Pataricza J, Krassoi I, Hohn J, Kun A, Papp JG. Functional role of potassium channels in the vasodilating mechanism of levosimendan in porcine isolated coronary artery. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:115–21.

10. Rump AF, Acar D, Rosen R, Klaus W. Functional and antiischaemic effects of the phosphodiesterase inhibitor levosimendan in isolated rabbit hearts. *Pharmacol Toxicol* 1994;74:244–8.

11. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000;90:5–11.

12. Bolli R, Bhatti ZA, Tang XL. Evidence that late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is triggered by the generation of nitric oxide. *Circ Res* 1997; 81: 42–52

13. Sun J-Z, Tang X-L, Knowlton AA, Park SW, Qiu Y, Bolli R. Late preconditioning against myocardial stunning: an endogenous protective mechanism that confers resistance to postischemic dysfunction 24 h after brief ischemia in conscious pigs. *J Clin Invest* 1995; 95: 388–403.

14. Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovoy V, et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATPsensitive K⁺ channels. Possible mechanism of cardioprotection. *Circ Res* 1997; 81: 1072–82

15. du Toit E, Hofmann D, McCarthy J, Pineda C. Effect of levosimendan on

myocardial contractility, coronary and peripheral blood flow, and arrhythmias during coronary artery ligation and reperfusion in the in vivo pig model. *Heart* 2001; 86: 81–7

16. Rump AF, Acar D, Klaus W. A quantitative comparison of functional and anti-ischaemic effects of the phosphodiesteraseinhibitors, amrinone, milrinone and levosimendan in rabbit isolated hearts. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 757–62

17. Adams JE III, Bodor GS, Davila-Roman VG. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101–6

18. Sadony V, Korber M, Albes G. Cardiac troponin I plasma levels for diagnosis and quantitation of perioperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 57–65

19. Jacquet L, Noirhomme P, El Khoury G. Cardiac troponin I as an early marker of myocardial damage after coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 378–84

20. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56: 978–85

21. Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV. Hemodynamic effects of levosimendan added dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol* 2004;94:1329-32

22. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D. Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting-a pilot study. *Br J Anaesth* 2006;96:694-700

23. Lewis KP, Appadurai IR, Pierce ET, Halpern EF, Bode RH, Jr. Prophylactic

amrinone for weaning from cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 2000;55:627–33.

24. Butterworth JF 4th, Royster RL, Prielipp RC, Lawless ST, Wallenhaupt SL. Amrinone in cardiac surgical patients with left-ventricular dysfunction. A prospective, randomized placebo- controlled trial. *Chest* 1993;104:1660 –7.

25. Lobato EB, Florete O Jr, Bingham HL. A single dose of milrinone facilitates separation from cardiopulmonary bypass in patients with pre-existing left ventricular dysfunction. *Br J Anaesth* 1998;81:782– 4.

26. Menzner RM Jr, Mehmet CO, Sladen RN, et al. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery. The NAPA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:716 –26.

27. Plochl W, Rajek A. The use of the novel calcium sensitizer levosimendan in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:471–475.

28. H.Eriksson, J.R. Jalonen, Heikkinen L, Kivikko M, Laine M, Leino K, Huitunen A, Kuttilla K, Tarja K, Sarapohja T, Valtonen M, Salmenpera M. Levosimendan Facilitates Weaning From Cardiopulmonary Bypass in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Impaired Left Ventricular Function. *Ann Thorac Surg* 2009;87:448 –54

ANEXO.-



**PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de _____
_____ años de edad.

Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

DECLARO

QUE EL DR: ARTURO OLVERA FARIAS.

Me ha explicado que es conveniente proceder en mi situación a:

COLOCACION DE CATETER DE SWAN Y GANZ VIA SUBCLAVIA O YUGULAR PARA LAS TOMAS DE MUESTRAS SANGUINEAS PARA VALORAR LOS PARAMETROS HEMODINAMICOS Y TOMAS DE MUESTRAS DE GASOMETRIAS VENOSA CENTRAL

Se me invita participar en

COMPARACION DEL USO DE LEVOSIMENDAN PREOPERATORIO CONTRA PLACEBO EN EL PACIENTE CARDIOPATA CON FUNCION VENTRICULAR DEPRIMIDA SOMETIDO A CIRUGIA DE REVASCULARIZACION CORONARIA

LOS BENEFICIOS QUE SE OBTENDRÁN:

PARA EL PACIENTE:

Demostrar que la infusión de levosimendán 24 hrs preoperatorio disminuye la mortalidad en pacientes con alto riesgo para eventos cardíacos adversos mayores , así como la necesidad de nuevas hospitalizaciones, secundarias a eventos cardiovasculares, que son tratados en el servicio de unidad de cuidados intensivos coronarios.

PARA EL HOSPITAL DE PEMEX Y LA COMUNIDAD:

El resultado que se obtendrá de este estudio se aplicará a los pacientes que son parte de la población de pemex, sometidos a cirugía cardíaca ya que este grupo de pacientes puede beneficiarse ampliamente con esta modalidad de tratamiento en pacientes post operados de cirugía cardíaca en el servicio de unidad de cuidados intensivos coronarios del HCSAE pemex

Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, que incluyen cierto riesgo de

mortalidad y que pueden requerir tratamientos complementarios, médicos o quirúrgicos, que aumenten su estancia hospitalaria. Dichas complicaciones unas veces son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que esté recibiendo o de las posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización de los equipos médicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir en **LA INFUSION DE LEVOSIMENDAN 24 HRS PREVIO A LA CIRUGIA CARDIACA Y EN LA COLOCACION DE CATETER DE SWAN-GANZ VIA SUBCLAVIA O YUGULAR** se encuentran:

ARRITMIAS, ALTERACIONES ELECTROLITICAS, HIPOTENSION ARTERIAL , INFECCIÓN SANGRADO, HEMOTORAX, NEUMOTORAX.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Del mismo modo designo a _____ para que exclusivamente reciba información sobre mi estado de salud, diagnóstico, tratamiento y/o pronóstico.

Y en tales condiciones

C O N S I E N T O

En que se me realice: **LA INFUSION DE LEVOSIMENDAN 24 HRS PREVIO A LA CIRUGIA CARDIACA Y EN LA COLOCACION DE CATETER DE SWAN-GANZ VIA SUBCLAVIA O YUGULAR**

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20__
_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

Este apartado deberá llenarse en caso de que el paciente revoque el Consentimiento

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de _____ años de edad.

Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____

En calidad de: _____

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado, eximiendo de toda responsabilidad médico-legal al médico tratante y a la Institución.

En México, D.F., a los _____ del mes de _____ de 20__
_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

