



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**“EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES (MACE) Y MORTALIDAD
ASOCIADA AL USO DE LEVOSIMENDAN EN PACIENTES CON SICAS Y
DISFUNCIÓN SISTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS CORONARIOS DE LA FUNDACION CLINICA MEDICA SUR”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. YARETH SOFÍA ORNELAS ARROYO

ASESOR DE TESIS:

DRA. SANDRA MARÍA DEL CARMEN GARCÍA LÓPEZ
CARDIOLOGÍA – JEFE UNIDAD CORONARIA
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR.



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. Octavio González Chon
Director Académico
Fundación Clínica Médica Sur.

Dr. Misael Uribe Esquivel
Profesor Titular del Curso de Especialización en
Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Sandra María del Carmen García López
Asesor de Tesis
Cardiología – Jefe Unidad Coronaria
Fundación Clínica Médica Sur

INDICE

| | | |
|-------|------------------------------|----|
| I. | Introducción | 4 |
| II. | Marco Teórico | 5 |
| III. | Planteamiento del problema | 17 |
| IV. | Justificación | 17 |
| V. | Hipótesis | 18 |
| VI. | Objetivos | 19 |
| VII. | Materiales y métodos | 20 |
| | a. Variables | |
| | b. Tipo de estudio | |
| | c. Universo de trabajo | |
| | d. Criterios de selección | |
| | i. Criterios de inclusión | |
| | ii. Criterios de exclusión | |
| | e. Cronograma de actividades | |
| VIII. | Resultados | 28 |
| IX. | Discusión | 33 |
| X. | Conclusiones | 36 |
| XI. | Anexos | 37 |
| XII. | Bibliografía | 47 |

I. INTRODUCCION

La falla cardiaca se encuentra dentro de las condiciones más significativas asociadas con los síndromes coronarios agudos. En pacientes con cardiopatía isquémica se han reportado serios problemas hemodinámicos en pacientes con disfunción ventricular izquierda durante la fase aguda a pesar de la revascularización mecánica. Se requiere de múltiples agentes inotrópicos positivos además de balón de contrapulsación intra-aórtico (BIAC) para brindar soporte en pacientes con disfunción ventricular sistólica durante esta fase¹. Los agentes inotrópicos intravenosos, beta miméticos e inhibidores de fosfodiesterasa a pesar de producir mejoría hemodinámica rápida en la falla cardiaca condicionan un incremento en la incidencia de arritmias y en el consumo miocárdico de oxígeno debido a su efecto en el incremento en la cantidad intracelular de calcio, lo que condiciona problemas severos particularmente en la falla cardiaca de origen isquémico. Por lo que recientemente el levosimendan, agente sensibilizador de calcio con propiedades cardioprotectoras, se ha utilizado en casos de disfunción sistólica ventricular izquierda severa en pacientes con cardiopatía isquémica¹.

II. MARCO TEÓRICO

La enfermedad coronaria incluyendo los síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST e infarto del miocardio con elevación del segmento ST) constituyen la principal causa de falla cardiaca. Así mismo la falla cardiaca es una complicación frecuente de los síndromes coronarios agudos (SICA), empeorando significativamente el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica². La falla cardiaca como complicación de los síndromes coronarios agudos constituye un síndrome clínico heterogéneo caracterizado por varios grados de congestión pulmonar, y en sus formas más severas, hipoperfusión sistémica profunda³. El desarrollo de falla cardiaca en pacientes con síndrome coronario agudo ha sido reconocido como un fuerte predictor de incremento en la morbilidad y mortalidad desde 1960 cuando Killip y Kimball estratificaron por primera vez a los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) de acuerdo al incremento en la congestión pulmonar y la inestabilidad hemodinámica⁴. Aunque inicialmente se consideraba como una consecuencia del daño miocárdico y la resultante falla de bomba, hoy en día se considera que la falla cardiaca como complicación de los SICA resulta de una compleja interacción entre un número de respuestas estructurales, neurohumorales, genéticas y celulares a la isquemia miocárdica. La pérdida abrupta de miocitos condicionando disfunción contráctil y como consecuencia falla cardiaca aguda es un mecanismo evidente, y la extensión de la elevación de los biomarcadores correlacionan con el pronóstico y el rango de recuperación funcional. En aquellos pacientes sin necrosis miocítica extensa, la falla cardiaca condicionada por la disfunción sistólica ventricular izquierda postisquémica puede resultar del miocardio hibernante o del aturdimiento miocárdico transitorio, dependiendo de la extensión de la reperfusión coronaria. El remodelamiento ventricular puede incrementar el estrés de la pared de regiones viables que pueden estar relativamente hipoperfundidas, promoviendo más isquemia favoreciendo así este ciclo. La alteración en la relajación miocárdica inducida por la isquemia,

puede incrementar la presión de llenado ventricular izquierdo independientemente de la función sistólica global, condicionando falla cardiaca aguda. La isquemia también puede precipitar regurgitación mitral aguda en algunos pacientes, contribuyendo aún más al riesgo de congestión pulmonar. Mientras que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo así como la extensión de la elevación de los biomarcadores de isquemia miocárdica en efecto correlacionan con el desarrollo de falla cardiaca y con un peor pronóstico, estudios epidemiológicos recientes sugieren que la falla cardiaca también complica el curso de una buena proporción de pacientes sin daño significativo del ventrículo izquierdo. Aun más el desarrollo de falla cardiaca ha sido reportado como un factor de mal pronóstico independientemente de la función sistólica del ventrículo izquierdo⁵.

Datos obtenidos del Population Based Worcester Heart Attack⁶, sugieren cambios importantes en la incidencia de este síndrome, así como en el perfil clínico de los pacientes afectados y la asociación entre morbilidades y mortalidad en los últimos 30 años. Entre los años 1975 y 1995, la proporción de pacientes con IAM sin historia previa de falla cardiaca, que desarrollaron falla cardiaca durante su estancia hospitalaria, se redujo de 38% a 33%. Los pacientes con IAM que desarrollaban falla cardiaca como complicación durante los años 90, en general eran mayores, se presentaban con más comorbilidades, y tendían a presentar en menor proporción infartos grandes con onda Q. Aunque la incidencia de desenlaces fatales en pacientes con IAM complicados con falla cardiaca a disminuido aproximadamente 46% entre 1975 y 1995 (33%-18%), la supervivencia a un año tras el SICA no se ha modificado, incluso después del ajuste para características pronósticas⁶. Recientemente el grupo de investigadores del Registro Global de Eventos Coronarios (GRACE), valoraron el significado clínico de la falla cardiaca a través del amplio espectro de los síndromes coronarios agudos². Encontrando que de los 13,707 pacientes en el registro internacional de pacientes sin falla cardiaca previa que presentaron algún tipo de síndrome

coronario agudo, alrededor de 13% se presentaban con datos de falla cardiaca al ingreso, y 6.3% adicional la desarrollaba durante su estancia hospitalaria. La presencia de falla cardiaca como complicación de los SICA se asociaba con un incremento significativo de la mortalidad hospitalaria, siendo del 12 % en pacientes con falla cardiaca al ingreso, 17.8% en pacientes con falla cardiaca después del ingreso y de 2.9% en pacientes sin falla cardiaca. La incidencia de falla cardiaca fue similar en pacientes con infarto con elevación del ST (15.6%) y sin elevación del ST (15.7%), ocurriendo de igual manera en una proporción significativa de pacientes con angina inestable (8.52%)². La presencia de falla cardiaca al ingreso se asoció con un incremento de tres a cuatro veces en los porcentajes de mortalidad en todos los tipos de síndromes coronarios comparado con los pacientes con SICA que no desarrollaron falla cardiaca (SICA CEST 16.5% vs 4.1%, SICA SEST 10.3% vs 3% y angina inestable 6.7% vs 1.6%). Estos datos nuevamente infieren que la falla cardiaca como complicación de los SICA representa un fuerte factor predictor de pobre desenlace independientemente del grado de daño miocárdico y de la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo². El desarrollo de falla cardiaca como complicación de los SICA no requiere necesariamente de evidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, o de necrosis miocárdica al ingreso, así mismo la mayoría de los pacientes no presentaron disfunción sistólica del ventrículo izquierda al momento de su egreso. A pesar de que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo correlaciona con el riesgo de desarrollar falla cardiaca aguda, ambos proveen información independiente⁷.

Independientemente de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, el desarrollo de falla cardiaca en presencia de síndrome coronario aguda se asocia con un incremento importante de la mortalidad a corto plazo⁷. Los modelos predictivos para falla cardiaca construidos en estudios observacionales y ensayos clínicos, reportan determinantes similares de mortalidad

intrahospitalaria y mortalidad a corto plazo incluyendo, edad avanzada, género femenino, infarto previo, diabetes, hipertensión, frecuencia cardiaca mayor, entre otros^{8,9}.

Debido a que existe un perfil clínico de pacientes con síndrome coronario con incremento en la probabilidad de desarrollar falla cardiaca y muerte, se debe prestar principal atención en el reconocimiento temprano y/o en las modificaciones terapéuticas que minimicen la probabilidad de desarrollar falla cardiaca aguda entre los pacientes con síndromes coronarios agudos^{8,9}.

Otro hallazgo consistente encontrado en el registro GRACE es la marcada infrautilización de tratamientos efectivos en este grupo de pacientes de alto riesgo, así como la gran heterogeneidad respecto al manejo de pacientes que se presentan con falla cardiaca o que la desarrollan durante el transcurso de su hospitalización comparado con aquellos pacientes con SICA y bajo riesgo de mortalidad^{2,6}. Contrario a lo esperado los pacientes con SICA y falla cardiaca, tienen menor probabilidad de ser llevados a cateterización cardiaca y subsecuente revascularización, así como a recibir tratamiento farmacológico que muestra reducción establecida de la mortalidad, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), β -bloqueadores y estatinas⁶.

A pesar de que la falla cardiaca aguda está presente al ingreso o se desarrolla temprano durante la evolución de los síndromes coronarios agudos, el riesgo de mortalidad en estos pacientes continúa acelerándose más allá de del periodo temprano tras el egreso hasta durante por lo menos 30 días¹⁰.

El choque cardiogénico representa el desenlace más severo de la falla cardiaca y la principal causa de muerte en pacientes con IAM que llegan con vida al hospital. Su incidencia ha permanecido constante por 20 años. Clínicamente se caracteriza por hipotensión, congestión pulmonar, e hipoperfusión de órganos terminales; complica aproximadamente 8 a 10% de los infartos agudos del miocardio por año y se asocia con una mortalidad extraordinariamente elevada¹¹. A pesar de que se han realizado grandes mejoras respecto al pronóstico a largo plazo en los pacientes con

infarto del miocardio, poco se ha logrado en éste escenario clínico, en las últimas dos décadas. El restablecimiento rápido del flujo sanguíneo en el territorio de la arteria involucrada en la zona del infarto es esencial para el manejo de los pacientes con choque cardiogénico secundario a falla ventricular izquierda, disminuye la incidencia y la mortalidad por el mismo. Sin embargo los porcentajes de éxito de reperfusión para los pacientes que se presentan con choque cardiogénico son significativamente menores comparados con otros pacientes, a pesar de tiempos similares de retraso, o incluso menores, sugiriendo que el estado de disfunción hemodinámica del choque disminuye significativamente la efectividad de la terapia trombolítica. De hecho en ensayos clínicos de fibrinolíticos en pacientes con choque cardiogénico mostraron porcentajes de sobrevida intrahospitalaria tan baja como del 20%^{12,13}. Subsecuentemente estudios no aleatorizados sugirieron mejoría en la sobrevida para los pacientes con IAM y choque cardiogénico que fueron llevados a reperfusión mecánica¹⁴. Sin embargo la mayoría de los pacientes que se presentan con choque cardiogénico no son revascularizados de urgencia debido a las dificultades con el transporte, la falta de datos contundentes al respecto de la eficacia de este abordaje y la preocupación acerca de someter a pacientes críticamente enfermos a un procedimiento invasivo^{11,12,14}.

En el estudio SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock), en el que se comparó la revascularización de emergencia con la estabilización médica inicial en 302 pacientes con SICA complicado con choque cardiogénico, mostró que a pesar de no observarse diferencia significativa respecto a la mortalidad a 30 días en ambos brazos del estudio, ésta se redujo significativamente a favor de los pacientes con revascularización de emergencia a los seis y doce meses¹⁵. Así mismo la revascularización completa es crítica para la sobrevida de estos pacientes. La mortalidad para los pacientes con flujo TIMI 3 posterior a la ACTP es de 38%,

55% para flujo TIMI 2, y 100% para flujo TIMI 1/0. Por lo que el flujo TIMI post ACTP y la angioplastia multivaso permanecen como predictores de mortalidad¹⁶.

Con base en estos datos, las guías actuales sugieren que los pacientes con IAM complicado con choque cardiogénico sean estabilizados con el uso de BIAC, y trasladados a un centro terciario regional para cateterismo o revascularización urgente. Si el paciente se presenta con choque cardiogénico dentro de 3 a 6 hrs en la evolución del IAM, y se prevé una demora en el transporte, se debe anticipar la terapia trombolítica y se debe iniciar el apoyo con BIAC¹⁷.

Sin embargo a pesar de las ventajas las intervenciones coronarias percutáneas tempranas y/o la cirugía de revascularización coronaria, una vez que se presenta el choque cardiogénico la mortalidad permanece elevada, hasta en el 50% de los pacientes, a pesar de la intervención, ocurriendo la mitad de las mismas dentro de las primeras 48 hrs tras el diagnóstico¹⁸.

El fenómeno fisiopatológico más común en la falla cardiaca es la disfunción sistólica, por lo que los objetivos principales de tratamiento han sido incrementar la contractilidad cardiaca, reducir la precarga y post carga y modificar el proceso de remodelación cardiaca¹⁹. Igual de importante es identificar condiciones reversibles. Se ha prestado especial interés en las últimas dos décadas en la disfunción ventricular reversible presente en el contexto de la reperfusión coronaria (aturdimiento miocárdico) el cual está generado en mayor o menor grado por el daño miocárdico generado por la reperfusión misma. Este interés no solo es enfocado hacia descubrir el mecanismo fisiopatológico, si no, también a sus repercusiones potenciales sobre el pronóstico, en términos de mejorar morbilidad y mortalidad y la posibilidad de acciones terapéuticas^{20, 21}.

Dentro de los mecanismos biomoleculares responsables de la patogénesis del aturdimiento miocárdico se encuentran, la sobrecarga de calcio en el citosol de los miocitos, la pérdida de los miofilamentos, y su disminución en la sensibilidad al calcio^{21, 22}.

El levosimendan es un derivado piridazinona-dinitrilo, el cual incrementa la sensibilidad de los miofilamentos al calcio. El levosimendan también causa vasodilatación a través de la apertura de canales ATP sensibles a potasio. La formación de radicales libres derivados del oxígeno generados durante la reperfusión no solo contribuye a la sobrecarga citosólica de calcio, sino también a la desactivación enzimática, reducción de la contractilidad y la estimulación de apoptosis. La activación inmune incrementada, con fenómenos inflamatorios iniciados después de la isquemia, también juegan un papel importante en la fisiopatología de la disfunción sistólica. El factor de necrosis tumoral α y otras citocinas generadas por las células miocárdicas e intersticiales reducen la sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio y promueven la síntesis de otras sustancias cardio depresoras como el óxido nítrico, interleucina 6, así como la formación de radicales libres²³.

En años recientes, evidencia creciente ha demostrado la importancia del rol que juegan los canales de potasio dependientes de ATP en las células miocárdicas a nivel del sarcolema y a nivel mitocondrial. Su activación genera salida de iones potasio e hiperpolarización de la membrana, lo que a su vez reduce la entrada de calcio y acorta la duración del potencial de acción. Por lo tanto estos canales juegan un rol importante en la actividad eléctrica y el estado metabólico de las células miocárdicas y están involucrados en el preacondicionamiento isquémico y el aturdimiento miocárdico, así como en el daño por isquemia-reperfusión y la apoptosis de miocitos²¹.

El aturdimiento miocárdico afecta tanto la función sistólica como la diastólica, se presenta en diversas circunstancias clínicas como en la cardiopatía isquémica. El aturdimiento miocárdico es particularmente importante cuando el grado de disfunción ventricular contribuye al desarrollo de falla cardiaca. Uno de los objetivos primarios claramente establecidos del tratamiento de la falla cardiaca es incrementar la contractilidad a través de agentes con efecto inotrópico positivo²³.

Actualmente el uso de agentes inotrópicos mejora la contractilidad al incrementar las concentraciones intracelulares de calcio libre, ya sea mediante el incremento de las

concentraciones intracelulares de AMPc inducido por estimulación beta adrenérgica (dobutamina, dopamina), o al disminuir el catabolismo del AMPc mediante la inhibición de la fosfodiesterasa (milrinona)²⁴. Por lo tanto estos medicamentos no parecerían fisiológicamente correctos o ideales y representan un abordaje terapéutico limitado para un problema clínico donde el mecanismo que produce la disfunción ventricular incluye sobrecarga citosólica de calcio, disminución de la sensibilidad al calcio en los miocitos. De manera adicional la isquemia miocárdica juega un papel determinante al producir incremento en el consumo miocárdico de energía, generando incluso cardiotoxicidad y arritmias^{22,25}.

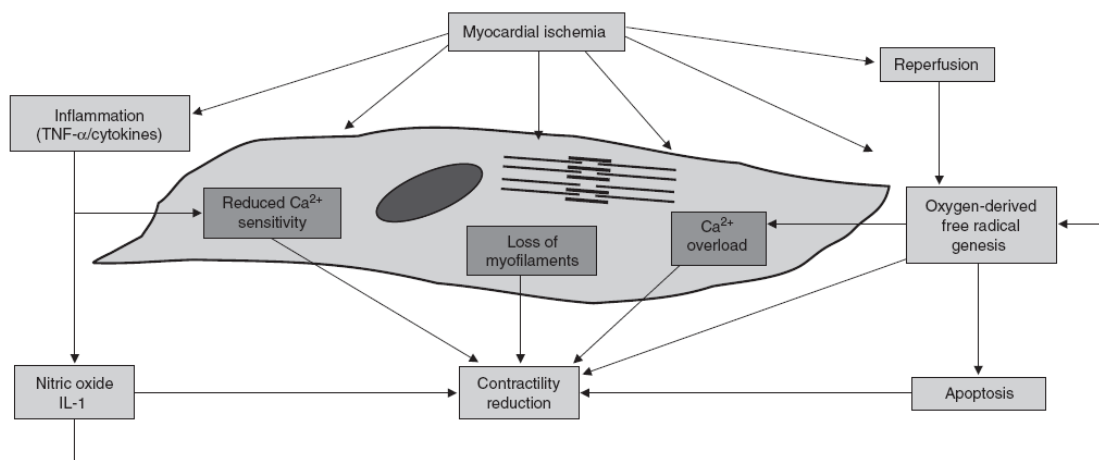


Figura 1. Mecanismo biomolecular responsable de la patogénesis de la disfunción ventricular debida al aturdimiento miocárdico.

molécula de troponina lo que prolonga el efecto contráctil en la proteína sin afectar el tiempo de relajación. Los niveles intracelulares de calcio no se afectan con concentraciones terapéuticas en plasma, sin embargo a concentraciones elevadas puede inhibir la actividad de la fosfodiesterasa tipo III, lo que resulta en incremento del flujo de calcio en los miocitos. Secundariamente el levosimendan ejerce un efecto vasodilatador en la vasculatura coronaria y sistémica mediante la apertura de canales K_{ATP} y al bloquear la liberación de endotelina-1. Estas acciones incrementan la contractilidad y ejercen un efecto hemodinámico positivo al reducir las resistencias vasculares y pulmonares, incrementar el gasto cardíaco, y mejorar la distensibilidad con un ligero efecto inotrópico positivo, sin incrementar las demandas miocárdicas de oxígeno o causar arritmias, observadas con otros agentes inotrópicos²³. Al igual que otros agentes que estimulan la apertura de canales de K, el levosimendan causa reducción marcada de la presión de la aurícula izquierda y la presión capilar pulmonar, por lo tanto mejora la función diastólica ventricular izquierda en pacientes con choque cardiogénico. Su efecto en los canales de K_{ATP} mitocondriales brindan un potencial efecto anti inflamatorio y anti-apoptótico, al promover la transcripción de genes, el crecimiento celular, y por lo tanto prevenir la disfunción de la estructura y el funcionamiento mitorcondrial, facilitando la transferencia eficaz de energía entre la mitocondria y las ATP_{asas} miofibrilares^{21,23}.

Estudios preclínicos y clínicos con levosimendan en voluntarios sanos y pacientes con falla cardíaca descompensada han confirmado su efecto inotrópico positivo así como sus efectos hemodinámicos. En la falla cardíaca el levosimendan ejerce una serie de efectos interesantes, no estimula el sistema simpático adrenal, más aún disminuye las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y adrenalina, y los niveles plasmáticos de péptido natriurético atrial. El levosimendan también reduce los niveles plasmáticos de endotelina-1 y ejerce efectos inmunomoduladores al producir una disminución significativa en los niveles de citocinas

proinflamatorias como IL-6 y de mediadores solubles de apoptosis en pacientes con falla cardiaca descompensada²⁷.

El levosimendan posee una farmacocinética linear. El área bajo la curva de concentración-tiempo incrementa proporcionalmente con la dosis administrada. Es rápidamente distribuido y 95-98% del levosimendan y 40% de su metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas. Es ampliamente metabolizado, un tercio es eliminado por vía urinaria y un tercio vía fecal en un lapso de 24 hrs, mientras que su metabolito activo puede alcanzar concentraciones plasmáticas 5 días hasta alcanzar sus valores pico. El promedio de eliminación de vida media del levosimendan y su metabolito activo es de 0.6 a 1.4 horas, y 77-81 hrs respectivamente. La eliminación disminuye significativamente en pacientes con falla renal moderada a severa y en pacientes con falla hepática. La administración concomitante de β -bloqueadores tiende a mejorar los efectos hemodinámicos del levosimendan. El género del paciente no parece afectar la farmacocinética del levosimendan²³. El levosimendan intravenoso ha sido aprobado en varios países Europeos y recomendado por la sociedad de Europea de Cardiología para el tratamiento a corto plazo de la falla cardiaca severa descompensada en adultos. La dosis y la duración del tratamiento deben ser individualizadas en cada paciente de acuerdo a su respuesta y a sus condiciones clínicas. Los pacientes deben permanecer con monitorización hemodinámica invasiva durante la infusión y durante por lo menos tres días posterior al termino de la misma, ya que sus efectos sobre la tensión arterial duran por lo menos 3 a 4 días y los de su metabolito activo hasta 9 días²⁸.

Múltiples estudios aleatorizados doble ciego han comparado la eficacia clínica del levosimendan con dobutamina o placebo. La evidencia indica que el levosimendan intravenoso es hemodinamicamente más efectivo en pacientes con falla cardiaca descompensada. Así mismo los síntomas y la mortalidad fueron significativamente menores en pacientes con levosimendan comparado con placebo o dobutamina en los ensayos clínicos^{27,29}. Datos del estudio REVIVE

(Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) II y del estudio SURVIVE (Survival of Patient with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) confirmaron los hallazgos observados en otros ensayos clínicos; demostraron el beneficio clínico y hemodinámico de la infusión de 24 hrs de levosimendan comparado con terapia estándar en pacientes con falla cardíaca aguda descompensada. Sin embargo no mostraron diferencia significativa en la mortalidad a 90 días entre ambos grupos³⁰.

La infusión intravenosa generalmente es bien tolerada. Los efectos adversos aparecen en la misma proporción que en pacientes tratados con placebo; dentro de estos los más frecuentemente reportados incluyen taquicardia sinusal, cefalea, náusea, vomito, e hipotensión. Tampoco existe diferencia significativa en la incidencia de arritmias ventriculares, comparado con placebo. A dosis bajas de levosimendan, el intervalo QT corregido no se ve afectado o se afecta mínimamente²⁷.

Las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, así como su eficacia clínica, tolerabilidad y su perfil de seguridad son consistentes con su uso en diferentes contextos clínicos en pacientes con falla cardíaca secundaria a disfunción ventricular. La mayoría de los ensayos clínicos han examinado los efectos del levosimendan en pacientes con falla cardíaca crónica descompensada. Sin embargo, los ensayos clínicos que valoran el uso del levosimendan en la falla cardíaca aguda en pacientes con disfunción sistólica o choque cardiogénico secundario a aturdimiento miocárdico son escasos^{27,28}. En un ensayo clínico realizado por García-González y cols, se reportó el uso de levosimendan en una serie pequeña de pacientes con IAM y choque cardiogénico, se observó que en este tipo de pacientes el levosimendan ejerce efecto inotrópico positivo así como efectos cardioprotectores²¹.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los reportes recientes del registro GRACE nos recuerdan que la incidencia y la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con SICA que desarrollan falla cardiaca aguda permanecen inaceptablemente elevados. Así mismo el tratamiento de dichos pacientes continúa representando un gran desafío. Recientemente se han utilizado agentes inotrópicos que mejoran la contractilidad al incrementar las concentraciones intracelulares de calcio, sin embargo estos incrementan el consumo miocárdico de energía, e incluso la producción de arritmias; por lo tanto, bajo este contexto clínico no parecen ser drogas fisiológicamente correctas. El levosimendan, un agente nuevo sensibilizador del calcio, incrementa la contractilidad al mejorar la sensibilidad de los miofilamentos al calcio. El levosimendan produce efectos hemodinámicos positivos sin incrementar el consumo miocárdico de oxígeno o causar arritmias. Su uso ha sido recomendado recientemente por la Sociedad Europea de Cardiología como terapia inotrópica para el tratamiento a corto plazo para la falla cardiaca aguda. Sin embargo la mejor duración de tratamiento no está bien establecida.

IV. JUSTIFICACIÓN

Aunque se ha reconocido el beneficio del uso de levosimendan para el tratamiento de la falla cardiaca aguda, su farmacocinética, farmacodinamia y su perfil de seguridad lo hacen un agente prometedor para el tratamiento de la disfunción ventricular secundaria a aturdimiento miocárdico. Sin embargo la duración del tratamiento no ha sido determinada de manera precisa, por lo que el siguiente trabajo pretende valorar el efecto del tratamiento con levosimendan en pacientes con disfunción sistólica ventricular en pacientes con SICA, así como establecer la mejor duración del tratamiento, ya que la alta mortalidad registrada en estos pacientes hace imperativo la búsqueda de alternativas terapéuticas que ayuden a mejorar el pronóstico de los mismos.

V. HIPOTESIS

NULA 1

El uso de levosimendan en pacientes con síndromes coronarios agudos y disfunción sistólica ventricular izquierda no disminuye los eventos cardiovasculares mayores, produce mayores efectos adversos y prolonga la estancia intrahospitalaria en la unidad de cuidados coronarios.

NULA 2

No existe diferencia entre los días de administración de levosimendan respecto a mortalidad, presión arterial media y mejoría en la FEVI en pacientes con síndromes coronarios agudos y disfunción sistólica ventricular izquierda.

ALTERNA 1

El uso de levosimendan en pacientes con síndromes coronarios agudos y disfunción sistólica ventricular izquierda reduce los eventos cardiovasculares mayores, con menos efectos adversos, así como el tiempo de estancia hospitalaria en la unidad de cuidados coronarios de la Fundación Clínica Médica Sur.

ALTERNA 2

Existe diferencia entre los diferentes días de administración de levosimendan respecto a mortalidad, presión arterial media y mejoría en la FEVI en pacientes con síndromes coronarios agudos y disfunción sistólica ventricular izquierda.

VI. OBJETIVOS

▪ GENERALES

1. Valorar la evolución de los pacientes con SICA con y sin elevación del segmento ST con disfunción sistólica ventricular izquierda que recibieron tratamiento con levosimendan, así como los días de estancia intrahospitalaria, los efectos adversos, la mortalidad por causas cardiovasculares y el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores.
2. Comparar los días de tratamiento con levosimendan y demostrar si existe correlación con el pronóstico.
3. Valorar la mejoría en los parámetros hemodinámicos y la FEVI tras recibir tratamiento con levosimendan, así como compararlos entre los diferentes días de tratamiento.

▪ SECUNDARIOS

1. Describir las características demográficas de los pacientes con SICA con y sin elevación del segmento ST, que desarrollan disfunción sistólica ventricular izquierda que reciben tratamiento con levosimendan incluidos en el estudio.
2. Conocer los factores de riesgo más importantes que puedan estar asociados al desarrollo de disfunción sistólica ventricular izquierda en pacientes con SICA con y sin elevación del segmento ST.

VII. MATERIAL Y METODOS

Se revisó la libreta de ingresos de la Unidad de Cuidados Coronarios con la finalidad de obtener todos los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo que se hubieran ingresado en la misma durante el periodo comprendido del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2010. Una vez identificados los números de registro se obtuvo la información de manera retrospectiva de los expedientes, valorando de manera simultánea los criterios de inclusión y exclusión para la posterior tabulación de datos. Utilizando hojas de cálculo en Excel se construyó la base de datos de los pacientes incluidos, con la finalidad de conocer los eventos cardiovasculares mayores, mortalidad, complicaciones y los días de estancia intrahospitalaria. Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo a la duración del tratamiento con levosimendan en: dos o menos días y el segundo grupo con duración de tratamiento mayor a dos días. Los datos continuos se describen con medias y desviaciones estándar, los datos categóricos con valores totales y porcentajes. Las diferencias entre los grupos se analizaron con Chi cuadrada y T de Student, respectivamente. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de P menor a 0.05.

a. VARIABLES

Definiciones operacionales

Se considero como síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST a todo paciente que se presentara con síntomas sugestivos de cardiopatía isquémica, acompañado de cambios en el electrocardiograma (lesión subepicárdica, o bloqueo de rama izquierda del has de Hiz de novo) y elevación de los biomarcadores de necrosis miocárdica.

Se consideró como síndrome coronario agudo sin elevación del ST a todo paciente que se presentara con síntomas sugestivos de cardiopatía isquémica, acompañado de cambios en el

electrocardiograma (exceptuando lesión subepicárdica, o bloqueo de rama izquierda del haz de His) con o sin elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica.

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se considero cuando se obtuvo una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor de 50% calculada por Simpson biplanar en el ecocardiograma transtorácico realizado al momento del ingreso del paciente.

VARIABLES DE ESTUDIO

Se determinaron las siguientes variables

Variables Demográficas

| Variables | Tipo | Escala | Subtipo | Definición |
|---------------------------------|--------------|---------------|----------------|--|
| Registro | Cuantitativa | Numérica | Continua | El número de registro que se le asigna al paciente |
| Edad | Cuantitativa | Numérica | Discreta | Número de años cumplidos |
| Sexo | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | 0. Femenino 1. Masculino |
| Tabaquismo | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión de la historia clínica como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Obesidad | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Respuesta afirmativa o negativa, si el paciente tenía asentado en la Historia Clínica de ingreso IMC ≥ 30 0. No, 1. Si |
| Hipertensión arterial sistémica | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión de la historia clínica como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Diabetes mellitus tipo2 | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión de la historia clínica como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Cardiopatía isquémica previa | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión de la historia clínica como respuesta afirmativa o negativa |

| | | | | |
|--------------|-------------|---------|------------|---|
| | | | | 0. No, 1. Si |
| ACTP previo | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión de la historia clínica como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| ICC | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión de la historia clínica como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Dislipidemia | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión de la historia clínica como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |

- **Días de estancia intrahospitalaria:** cuantitativa, numérica, continua. Número de días desde el día del ingreso del paciente a la Unidad de Cuidados Coronarios hasta su egreso de dicho servicio.
- **Electrocardiograma:** Cambio en el electrocardiograma al ingreso del paciente así como la cara afectada, obtenido mediante la revisión del expediente clínico.

| Variables | Tipo | Escala | Subtipo | Definición |
|---------------|--------------|----------|-----------|--|
| Cara afectada | Cualitativa | Ordinal | Categoría | 0 antero-apical 1 anterior 2 antero-septal 3 anterior+ lateral alta 4 anterior+ lateral baja 5 anterior extenso 6 inferior 7 inferior + VD 8 inferior + lateral alta 9 inferior + lateral baja 10 lateral baja 11 septal 12 postero-inferior |
| FEVI | Cuantitativa | Numérica | Continua | Escala numérica expresada en porcentaje calculada por simpson biplanar a través de ecocardiograma |

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| | | | | transtorácico, obtenido de la revisión de expediente. |
|--|--|--|--|---|

- **Ventilación mecánica invasiva:** Cualitativa, numérica, ordinal. Determinado por la revisión del expediente como respuesta afirmativa o negativa.

Variables de Tratamiento

| Variables | Tipo | Escala | Subtipo | Definición |
|---------------|-------------|---------|------------|--|
| Cateterismo | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión del expediente clínico como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Vaso afectado | Cualitativa | Ordinal | Categórica | Determinado por la revisión de la nota de coronariografía 0. CD + OM 1. DA+Cx+CD 2. DA+CD+tronco 3. Cx 4. DA + CD 5. CD 6. DA 7. CD + Cx 8. DA+1a D+Cx+CD 9. Tronco+Cx 10. DA+Cx+DP 11. CD + ramo intermedio |
| Resultado | Cualitativa | Ordinal | Categórica | Determinado por la revisión de la nota de coronariografía 0. Fallido 1. Exitoso 3. No reflujo 4. Diagnóstico 5. trombosis intrastent |
| Trivascular | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión de la nota de coronariografía como respuesta afirmativa o negativa |

| | | | | |
|---------------|-------------|---------|------------|---|
| | | | | 0. No, 1. Si |
| ASA | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado mediante la revisión del expediente clínico en el apartado de indicaciones como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Clopidogrel | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado mediante la revisión del expediente clínico en el apartado de indicaciones como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Vasopresina | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado mediante la revisión del expediente clínico en el apartado de indicaciones como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Norepinefrina | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado mediante la revisión del expediente clínico en el apartado de indicaciones como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Neosinefrina | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado mediante la revisión del expediente clínico en el apartado de indicaciones como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Milrinona | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado mediante la revisión del expediente clínico en el apartado de indicaciones como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Dopamina | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado mediante la revisión del expediente clínico en el apartado de indicaciones como respuesta afirmativa o |

| | | | | |
|--|--------------|----------|------------|--|
| | | | | negativa 0. No, 1. Si |
| Cirugía de revascularización coronaria | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión del expediente clínico como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Levosimendan | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión del expediente clínico en el apartado de indicaciones, como respuesta afirmativa o negativa. 0. No, 1. Si |
| Días de tratamiento con Levosimendan | Cuantitativa | Númérica | Dicotómica | Determinado por la revisión del expediente clínico, en el apartado de indicaciones como: 0. ≤ 2 días, 1. > 2 días |

Variables de complicaciones

| Variable | Tipo | Escala | Subtipo | Definición |
|-----------------------|-------------|---------|------------|--|
| Muerte cardiovascular | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión del expediente clínico, si durante su estancia hospitalaria el paciente falleció por causa cardiovascular, como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Reinfarto | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión del expediente clínico, como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Arritmia letal | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión del expediente clínico, si durante su estancia se registro por monitor la presencia de cualquier arritmia que pusiera en riesgo la vida del paciente, como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |

| | | | | |
|---------------------|-------------|---------|------------|--|
| Sangrado masivo | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión del expediente clínico, como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |
| Choque cardiogénico | Cualitativa | Ordinal | Dicotómica | Determinado por la revisión del expediente clínico, como respuesta afirmativa o negativa 0. No, 1. Si |

Parámetros hemodinámicos

| Variable | Tipo | Escala | Subtipo | Definición |
|------------------------|--------------|----------|----------|--|
| Presión Arterial Media | Cuantitativa | Numérica | Continua | Obtenido mediante la revisión del expediente clínico en la hoja de enfermería como resultado de la suma de la presión sistólica + el doble de la presión diastólica entre 3, calculándose un promedio de todas las mediciones realizadas por día de tratamiento con levosimendan, expresada en mmHg. |
| Gasto Cardiaco | Cuantitativa | Numérica | Continua | Obtenido mediante la revisión del expediente clínico en la hoja de enfermería como resultado de multiplicar la frecuencia cardiaca por el volumen latido, calculándose un promedio de todas las mediciones realizadas por día de tratamiento con levosimendan, expresado en L/min. |
| Poder Cardiaco | Cuantitativa | Numérica | Continua | Obtenido mediante la revisión del expediente clínico como resultado de la multiplicación de la PAM por el GC entre 451. |

b. TIPO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo, observacional y comparativo.

c. UNIVERSO DE TRABAJO

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo y falla sistólica ventricular izquierda ingresados en la Unidad de Cuidados Coronarios de Fundación Clínica Medica Sur que recibieran tratamiento con levosimendan en el periodo comprendido del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2010, con la finalidad de conocer los eventos cardiovasculares mayores, mortalidad, complicaciones y los días de estancia intrahospitalaria.

d. CRITERIOS DE SELECCIÓN

i. INCLUSION:

1. Pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo y falla sistólica izquierda evaluada mediante ecocardiografía (Simpson biplanar y área-longitud) que recibieran tratamiento con levosimendan en la Unidad de Cuidados Coronarios de la Fundación Clínica Médica Sur en el periodo comprendido del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2010.

i. EXCLUSION

1. Pacientes con síndrome coronario agudo y fracción de expulsión del ventrículo izquierda igual o mayor del 50%.
2. Pacientes con síndrome coronario agudo y fracción de expulsión del ventrículo menor de 50% izquierdo que no recibieron tratamiento con levosimendan.

e. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Actividad/semana | Abril Semana a 1-2 | Abril Semana a 3-4 | Mayo Semana a 1-2 | Mayo Semana a 3-4 | Junio Semana a 1-2 | Junio Semana a 3-4 | Julio Semana a 1-2 | Julio Semana a 3-4 |
|---|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Realización del Marco Teórico | X | X | | | | | | |
| Aprobación del Protocolo de Tesis | | | X | X | | | | |
| Recopilación de la información de los expedientes | | | | | X | | | |
| Realización de Base de Datos | | | | | | X | | |
| Resultados y Análisis Estadístico | | | | | | | X | |
| Presentación del Trabajo Final | | | | | | | | X |

VIII. RESULTADOS

De los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Coronarios de la Fundación Clínica Médica Sur en el periodo comprendido del 1° de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2010, 206 pacientes ingresaron con diagnóstico de síndrome coronario agudo, 123 con diagnóstico de SICA con elevación del segmento ST y 83 con diagnóstico de SICA sin elevación del segmento ST. De los 206 pacientes con diagnóstico de SICA 71 (34.46%) desarrollaron falla sistólica ventricular izquierda. 26 pacientes que desarrollaron disfunción sistólica ventricular izquierda fueron excluidos por no recibir tratamiento con levosimendan (Figura 3).

Se analizaron 45 pacientes con diagnóstico de SICA que desarrollaron disfunción sistólica ventricular izquierda y recibieron tratamiento con levosimendan, 30 (66.6%) con diagnóstico de SICA CEST y 15 (34.4%) con diagnóstico de SICA SEST (Figura 4). En cuanto al género 10 (22.2%)

fueron mujeres y 35 (77.7%) fueron hombres. La edad promedio de los pacientes fue de 62.04 ± 12 años. El promedio de días de estancia intrahospitalaria en la Unidad de Cuidados Coronarios fue de 4.6 días para todos los pacientes. 30 pacientes (67%) fueron egresados por mejoría, 11 (24%) por defunción y 4(9%) fueron trasladados a otra institución. De los pacientes con SICA SEST el TIMI score fue de riesgo bajo para 7 (46.6%) pacientes, riesgo intermedio para 7 (46.6%) y riesgo alto para 1 (6.6%) paciente. Respecto a los antecedentes de importancia 80% (36 pacientes) eran fumadores, 36% (16 pacientes) dislipidémicos, 47% (21 pacientes) obesos, 64% (29 pacientes) hipertensos, 44% (20 pacientes) diabéticos y 26.1% (11 pacientes) tenían antecedente de cardiopatía isquémica previa.

En cuanto a los cambios en el electrocardiograma la lesión subepicárdica fue el principal cambio encontrado. La cara anterior fue la más afectada, en 23.8% (10 pacientes). El promedio de los biomarcadores al ingreso fue de 689.11 para CPK, 47.99 CPK MB masa, 14.12 U para troponina I y 513.94 para mioglobina. El promedio máximo de elevación de los biomarcadores fue de 133.18 para CPK MB masa, 74.23 U para troponina I y 893.27 para mioglobina. El promedio de la FEVI en el ecocardiograma transtorácico al ingreso fue de 37%. Únicamente se realizó ecocardiograma transtorácico de control posterior al tratamiento con levosimendan en 30 pacientes, obteniéndose una FEVI promedio de 45%. 15 pacientes (33%) requirieron de apoyo con ventilación mecánica invasiva, por un promedio de 5 días.

Respecto al tratamiento, 39 pacientes (87%) fueron llevados a cateterismo. Los vasos afectados fueron: CD + OM (2.2%), CD + Cx + DA (21.4%), DA+CD+tronco (6.6%), Cx (8.8%), DA+CD (11.1%), CD (11.1%), DA (13.3%), CD+Cx (4.4%) , DA+1ª diagonal+Cx+CD (2.2%), tronco+Cx (2.2%), DA+Cx+DP (2.2%), CD+ ramo intermedio (2.2%), (Figura 5). 16 pacientes (35.5%) presentaron enfermedad trivascular. El resultado de los 39 cateterismos fueron: fallido en 6 pacientes (13.3%),

exitoso en 23 (51.1%), no reflujo en 5 (11.1%), cateterismo diagnóstico en 4 (8.8%) y trombosis intra STENT aguda en 1 (2.2%). El flujo TIMI obtenido posterior a la ACTP fue de TIMI 0 en 9.67%, TIMI 1 en 6.45%, TIMI 2 en 19.35% y TIMI 3 en 66.66%. El tiempo promedio de retraso para los pacientes con SICA SEST fue de 3.27 ± 9.29 días, y para los pacientes con SICA CEST 2.88 ± 8.72 días. El tiempo puerta-balón promedio para los pacientes con SICA SEST fue de 517 ± 729.09 minutos y para los SICA CEST fue de 340 ± 671.93 minutos.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con atorvastatina, ácido acetil salicílico, y clopidogrel. Además de recibir tratamiento con levosimendan 23 pacientes (51%) recibieron tratamiento con vasopresina, 32 (71%) con norepinefrina, 5 (11%) con neosinefrina, 1 (2%) con milrinona, 10 (22%) con dopamina, 1 (2%) con dobutamina y 2 pacientes (4.4%) fueron llevados a cirugía de revascularización coronaria. El promedio de días con levosimendan fue de 2.28 días (± 1.27), ninguno de los pacientes recibió bolo inicial. La mayoría de los pacientes (68.8%) recibió dosis de 0.1 mcg/kg/min, 22.2% recibieron dosis de 0.2 mcg/kg/min y 8.8% recibieron ambas dosis. 15 pacientes (33%) presentaron choque cardiogénico, 12 pacientes fallecieron, 11 por causa cardiovascular y 1 por SIRPA secundario a neumonía nosocomial, 16 pacientes (35.5%) presentaron arritmias letales, 1 paciente sangrado mayor y 1 paciente se reinfarto durante su estancia en la Unidad de Cuidados Coronarios.

Al realizar análisis estadístico comparando a los pacientes que recibieron 2 o menos días de tratamiento con levosimendan vs los pacientes que recibieron más de dos días de tratamiento, los grupos eran similares respecto a edad, antecedentes de importancia (tabaquismo, dislipidemia, obesidad, HAS y DM2) y diagnóstico definitivo (SICA CEST, SICA SEST); al realizar comparación por géneros, se observaron más pacientes de sexo masculino en el grupo de dos o menos días de

levosimendan 90% vs 50% ($P= 0.005$); así como mayor número de pacientes de sexo femenino en el grupo de más de dos días 9.6% vs 50% ($P= 0.005$) (Tabla I).

En cuanto a los eventos cardiovasculares mayores y mortalidad: la supervivencia global fue de 77.41% para el grupo de dos o menos días de tratamiento vs 64.28% para el grupo de más de dos días de tratamiento, sin mostrar diferencia estadísticamente significativa ($P=0.47$) (Figura 6). Respecto a la mortalidad por causa cardiovascular el porcentaje de pacientes fallecidos en el grupo de ≤ 2 días de tratamiento fue de 19.35% vs 35.71 en el grupo de más de dos días de tratamiento con un valor de $P=0.27$ (Figura 7), tampoco existieron diferencias respecto a mortalidad global (22.58% vs 36.71%, $P= 0.47$). Existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos respecto al desarrollo de choque cardiogénico (19.35% vs 64.28%, $P= 0.005$) (Figura 8), arritmias letales (22.58% vs 57.14%, $P= 0.039$) (Figura 9) y al número de días de estancia intrahospitalaria (3.26 días vs 7.64 días, $P= 0.0001$) (Figura 10) siendo menor en el grupo de dos o menos días de tratamiento. No se observaron diferencias entre ambos grupos respecto a sangrado mayor y reinfarto (Tabla I).

Al comparar la clasificación de Killip-Kimball (KK) al ingreso en ambos grupos de tratamiento, se observó mayor porcentaje de pacientes con KK de I en el grupo de dos o menos días de tratamiento 54.83% vs 18.18% con una $P= 0.02$, así mismo se observó una tendencia en el grupo de más de dos días a presentarse con KK de III y IV, sin alcanzar significancia estadística. Respecto al TIMI risk se observó una tendencia hacia mayor porcentaje de pacientes con TIMI risk de riesgo intermedio y alto en el grupo de más de dos días de tratamiento, sin alcanzar tampoco significancia estadística (Tabla I). De la misma manera no se observó correlación con el puntaje TIMI risk y la mortalidad tanto para el grupo de dos o menos días de tratamiento como para el grupo de más de dos días de tratamiento (Tabla III y IV).

Al comparar la FEVI control posterior al tratamiento con levosimendan respecto a la FEVI basal se observó mejoría significativa en ambos grupos, siendo de 34.89% vs 43.50% para el grupo de dos o menos días con una $P= 0.022$, y de 39% vs 48.17% con una $P= 0.037$ para el grupo de más de 2 días (Figura 11). Sin embargo al comparar la FEVI de control entre ambos grupos no se observaron diferencias significativas (43.5% vs 48.17%, $P=0.37$) (Figura 12).

Se valoró la relación entre el pico máximo de troponina I con la mortalidad global en todos los pacientes, sin observar diferencias entre los pacientes vivos vs muertos tanto en los pacientes con SICA CEST como en los pacientes con SICA SEST (Tabla II). Así mismo al comparar el pico máximo de biomarcadores y el promedio de los mismos al ingreso en ambos grupos de tratamiento se observó un promedio mayor de Troponina I al ingreso para el grupo de más de dos días de tratamiento siendo de 7.86 U vs 28 U con una $P= 0.02$.

Al analizar los parámetros hemodinámicos entre ambos grupos, no se observaron diferencias significativas en el gasto cardiaco comparándolo en los dos primeros días de estancia intrahospitalaria (Tabla V, figura 13). Respecto a la presión arterial media (PAM) y al poder cardiaco, existió diferencia significativa siendo mayores ambos en el grupo de pacientes con más de dos días de tratamiento (Tabla V, figura 14 y 15).

Otros desenlaces en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas fueron la necesidad de otras aminos, requiriéndose en un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de más de dos días de tratamiento (61.29% vs 92.85% $P= 0.037$), así como mayor porcentaje de pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva en dicho grupo (19.35% vs 71.42% $P= 0.017$) (Figura 16 y 17).

IX. DISCUSIÓN

Como se ha mencionado anteriormente el uso de Levosimendan como terapia inotrópica a corto plazo para los pacientes con falla cardíaca aguda ha sido recomendado recientemente por la sociedad europea de cardiología. Dicha práctica se ha llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Coronarios de la Fundación Clínica Médica Sur desde hace un par de años. Debido a la alta mortalidad reportada en los pacientes con SICA y falla cardíaca aguda, es imperativo utilizar estrategias que mejoren la supervivencia de estos pacientes. De ahí la importancia en valorar el efecto del levosimendan como agente inotrópico prometedor para el manejo de los pacientes con SICA y falla cardíaca aguda. A nuestro saber no existen otros trabajos en nuestro país que comparen diferentes días de tratamiento con levosimendan.

En el transcurso de los dos años que incluyo este estudio ingresaron 206 pacientes con diagnóstico de SICA a la Unidad de Cuidados Coronarios de la Fundación Clínica Medica Sur, de éstos el 34.46% desarrollo disfunción sistólica ventricular izquierda, definida por una FEVI menor a 50%, de los cuales la mayoría recibieron tratamiento con levosimendan, pacientes que fueron objeto de este estudio.

Uno de los objetivos de nuestro estudio consistió en describir las características demográficas de la población, a este respecto la mayoría de los pacientes de nuestro estudio fueron hombres 78% vs 22%, con una edad promedio de 62 ± 12 años, similar con lo reportado en la literatura. Así mismo vale la pena mencionar la gran proporción de pacientes que presentaba una o más comorbilidades, dentro de las que destacan el tabaquismo, la obesidad y la hipertensión arterial sistémica (HAS) en más de la mitad de la población estudiada, lo que podría representar un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción sistólica ventricular izquierda en pacientes con SICA. A diferencia de lo reportado en otras series, la mayoría de los pacientes que presentaron disfunción

sistólica ventricular en nuestro estudio tenía diagnóstico de SICA con elevación de segmento ST. La mortalidad por causa cardiovascular encontrada en esta población fue similar a la reportada en la literatura. A diferencia de lo observado en el estudio GRACE el tratamiento de los pacientes incluidos en esta población fue bastante homogéneo; la mayoría de los pacientes fueron llevados a cateterismo, en un tiempo promedio de 517 ± 729.09 minutos para los SICA SEST y de 340 ± 671.93 minutos para los SICA CEST, en general menor tiempo que el registrado en pacientes con SICA y falla cardiaca aguda, obteniendo la mayoría de los pacientes en quienes se realizó angioplastia flujo TIMI 3.

Al comparar los dos grupos de tratamiento, ambos fueron muy similares respecto a las características demográficas y a las comorbilidades existentes, con excepción del mayor porcentaje de pacientes del sexo femenino en el grupo de mas dos días de tratamiento, lo que se ha considerado como determinante de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con SICA y falla cardiaca, junto con la edad avanzada, HAS y DM2.

No se encontraron diferencias significativas en la mayoría de los eventos cardiovasculares mayores ni en la mortalidad. En cuanto a la presencia de choque cardiogénico y la presencia de arritmias letales, se presentaron en mayor proporción de pacientes en el grupo de más de dos días de tratamiento, sin embargo dentro de las características que llaman la atención al ingreso de este grupo de pacientes, es un promedio mayor de troponina I, lo que reflejaría mayor cantidad de necrosis miocárdica y por lo tanto correlacionar con un peor pronóstico. Así mismo, se observó una tendencia en éste grupo de pacientes, aunque sin alcanzar significancia estadística, a presentar a su llegada una clasificación de Killip Kimball entre III y IV, mientras que la mayoría de los pacientes en el grupo de ≤ 2 días de tratamiento con levosimendan, se presentaron con clasificación de Killip Kimball de I, lo que de entrada le conferiría mayor riesgo de morbilidad y

mortalidad, incluyendo mayor probabilidad de choque cardiogénico, al grupo de pacientes con mayor duración de tratamiento.

La gravedad del grupo de pacientes de más de dos días de tratamiento, reflejada en el mayor requerimiento de aminas y la mayor proporción de pacientes de este grupo que requirieron de ventilación mecánica invasiva, probablemente sea lo que haya condicionado una estancia intrahospitalaria más prolongada respecto al grupo de pacientes con duración de tratamiento con levosimendan de 2 o menos días. De igual manera el mayor porcentaje de arritmias que se presentaron en el grupo de más de dos días de tratamiento pudiera ser consecuencia de la mayor utilización de otras aminas en estos pacientes, dentro de las que se incluyeron norepinefrina, dopamina, dobutamina, vasopresina, con mayor potencial arritmogénico.

Al valorar la FEVI posterior al tratamiento con levosimendan se observó un claro incremento en la misma respecto al ETT basal en los pacientes en quienes se realizó un segundo ETT, esto con significancia estadística, observándose la misma tendencia en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo al comparar la FEVI control entre ambos grupos, aunque no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa, si se observó tendencia hacia mayor incremento de la misma en el grupo de más de dos días de tratamiento (43% vs 48%). La importancia de mejorar la FEVI radica, en que al mejorar la misma o incluso normalizarla, por ende se mejoraría el gasto cardiaco y por tanto la perfusión tisular, haciendo menos necesario el requerimiento de otras aminas y finalmente logrando una mejoría clínica.

En cuanto a los parámetros hemodinámicos valorados, a excepción de la PAM la cual fue registrada en todos los pacientes, el resto de los parámetros únicamente fue registrado en los pacientes que por su gravedad requerían de colocación de catéter vigilado, de los cuales la mayoría pertenecieron al grupo de tratamiento de más de dos días. Tanto la PAM como el gasto cardiaco fueron significativamente mayores en el grupo de más de dos días de tratamiento en los dos días

en que se realizó la comparación, así mismo se observó una tendencia al incremento en ambos parámetros del día uno al día dos en ambos grupos. Dicha mejoría en ambos parámetros hemodinámicas en el grupo de más de dos días de tratamiento pueden estar condicionada por el mayor porcentaje de pacientes que requirieron de otras aminas.

Aunque al parecer el administrar más de dos días de tratamiento con levosimendan no confiere mayor beneficio respecto a la incidencia de choque cardiogénico y a la presencia de arritmias letales, no se pueden establecer recomendaciones firmes en cuanto a la duración del tratamiento, ya que se trata de un estudio retrospectivo, con un número pequeño de pacientes y principalmente a la diferencia en cuanto a la gravedad de los pacientes. Sin embargo a pesar de estas diferencias no se encontró mayor mortalidad en el grupo de más de dos días de tratamiento con levosimendan, lo cual probablemente al comparar poblaciones más homogéneas en cuanto a la gravedad de los pacientes podría mostrar el beneficio de administrar más de dos días de tratamiento con levosimendan.

X. CONCLUSIONES

La mortalidad intrahospitalaria en pacientes con SICA que se presentan con o desarrollan falla cardíaca aguda, continúa siendo elevada, sin embargo la mortalidad en nuestro centro alcanza la de algunos centros en países desarrollados. El uso de levosimendan es seguro y junto con una terapia de reperfusión temprana mejora la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo significativamente respecto al basal, así como el gasto cardíaco y la presión arterial media. La duración de tratamiento con levosimendan por más de dos días no disminuye la mortalidad por causas cardiovasculares, ni reduce la duración de la estancia intrahospitalaria.

Se requieren más estudios para recomendar el uso de levosimendan por más de dos días en pacientes con síndromes coronarios agudos y disfunción sistólica ventricular izquierda.

XI. ANEXOS

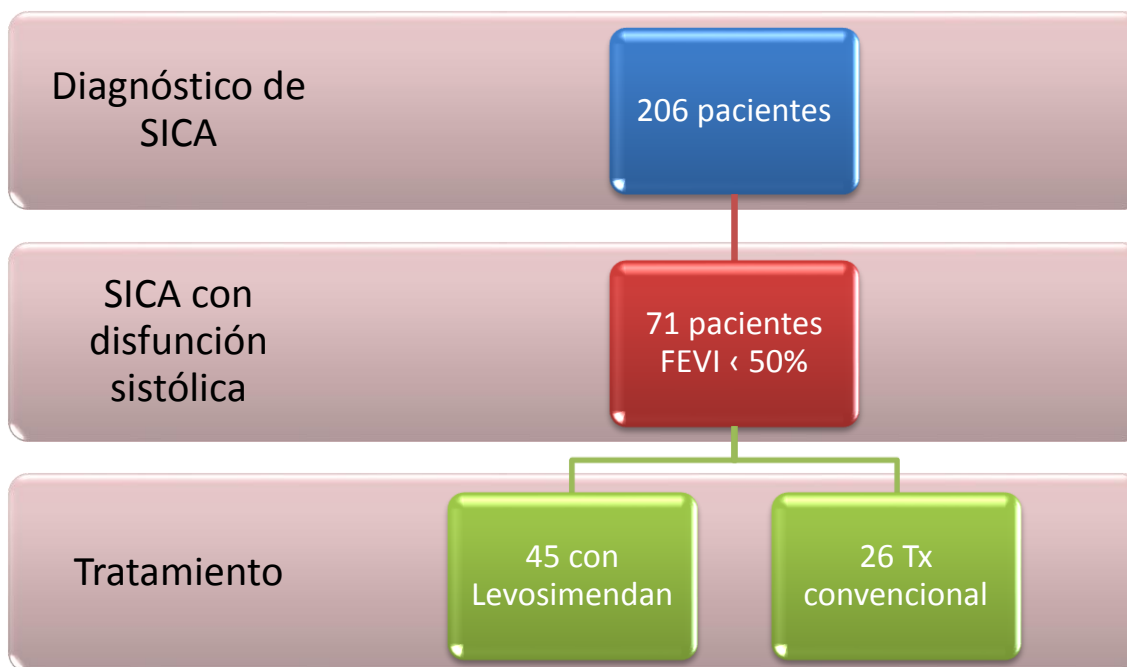


Figura 3.- Selección de pacientes

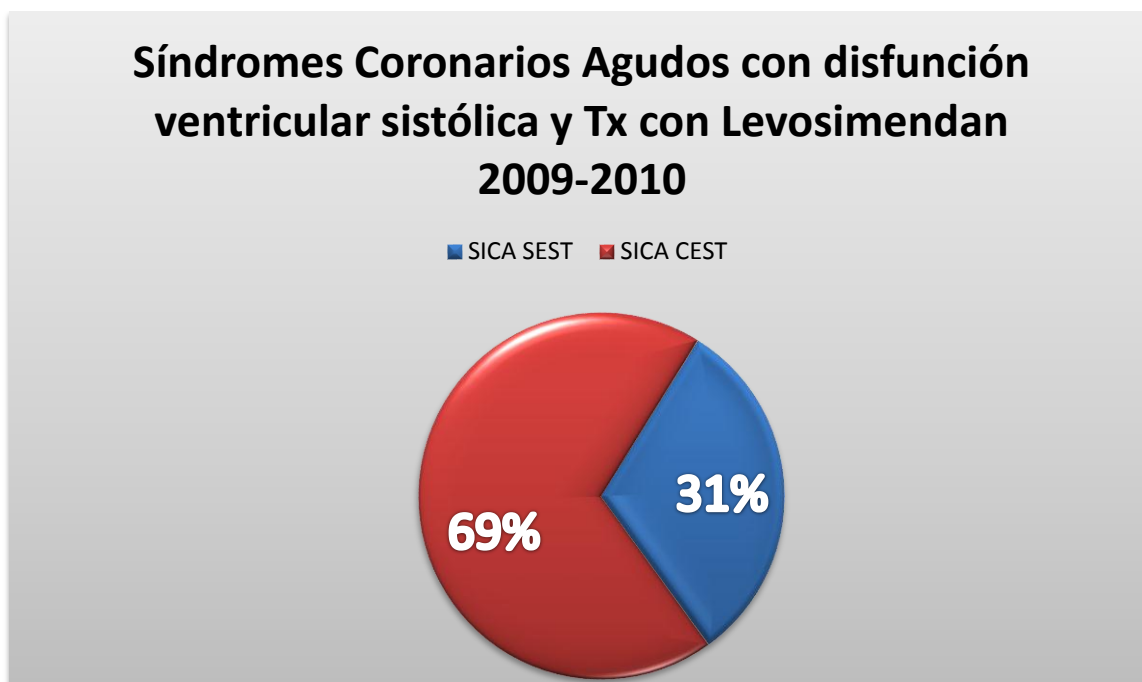


Figura 4.- Distribución de los SICAS con disfunción ventricular izquierda

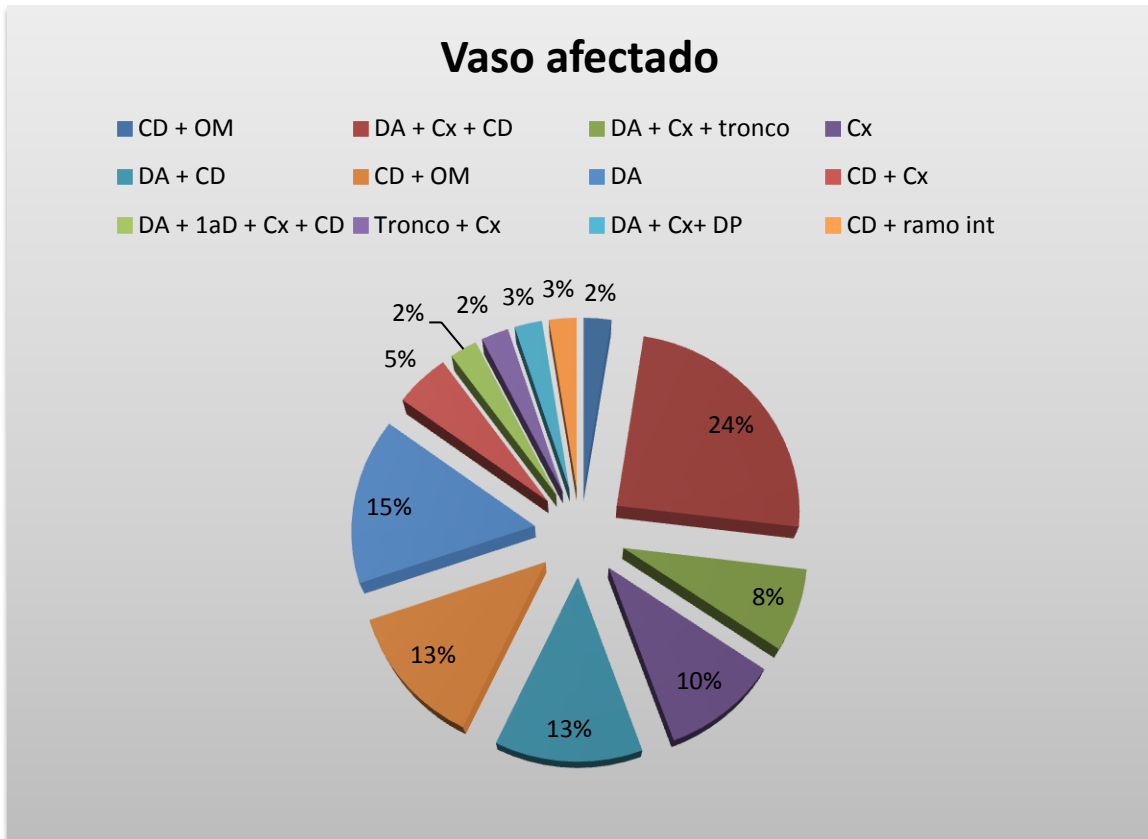


Figura 5.- Distribución de los vasos afectados en los pacientes que se realizó coronariografía.

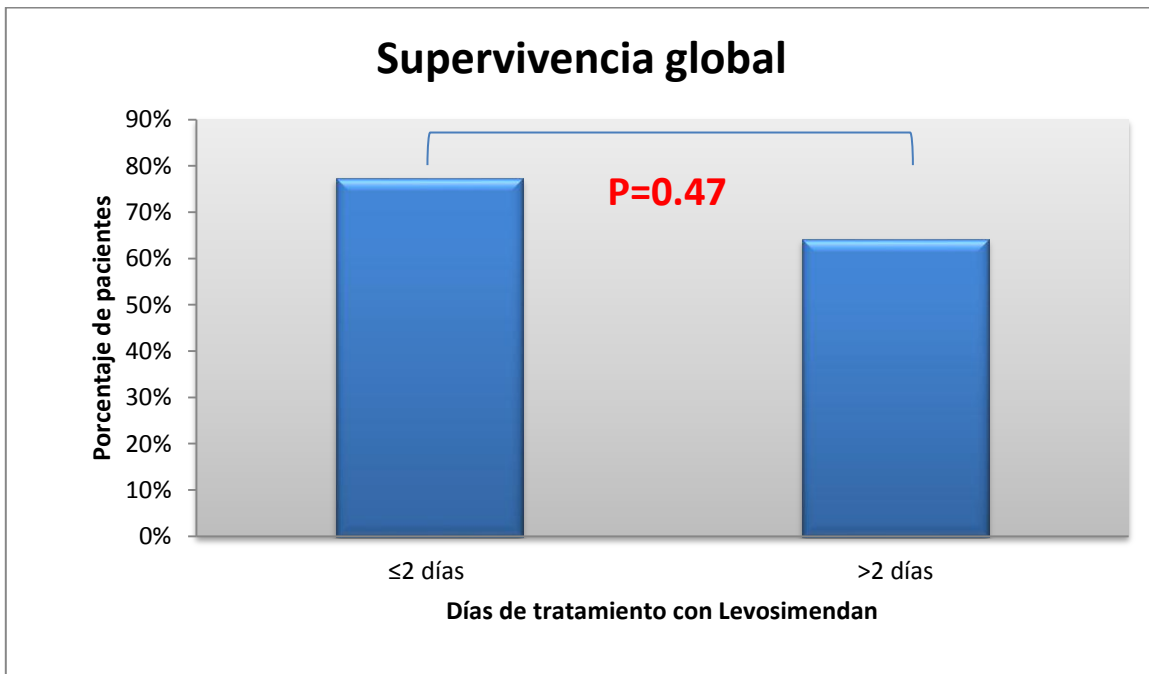


Figura 6.- Supervivencia global por grupos

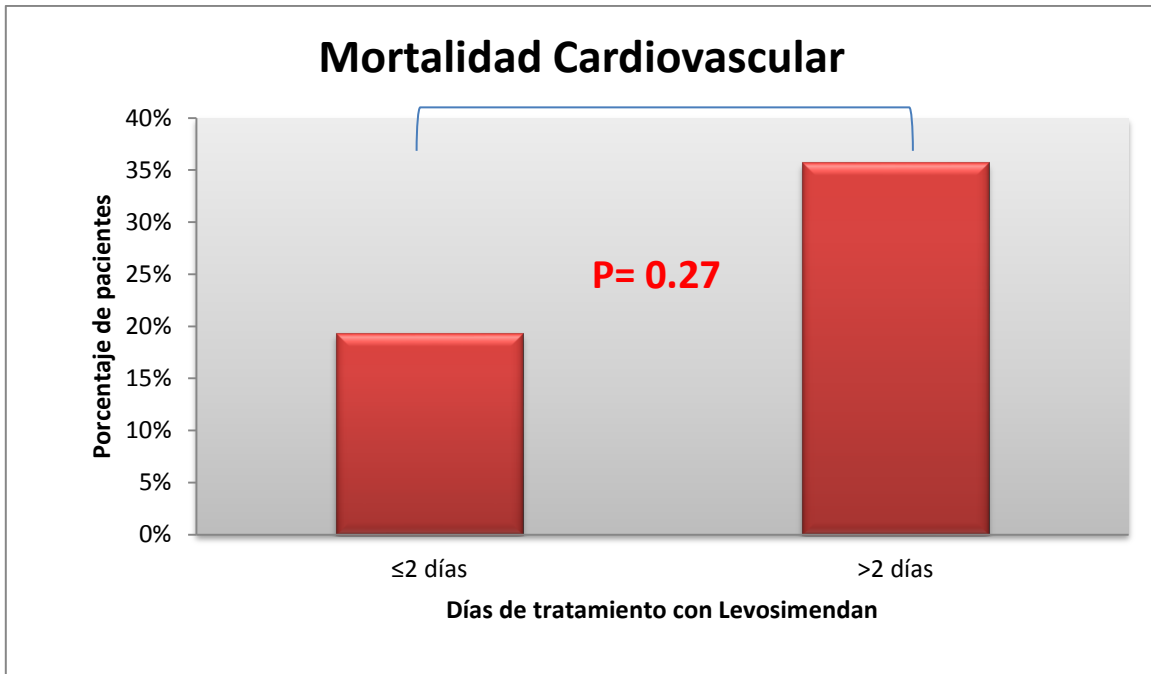


Figura 7.- Mortalidad cardiovascular global por grupos

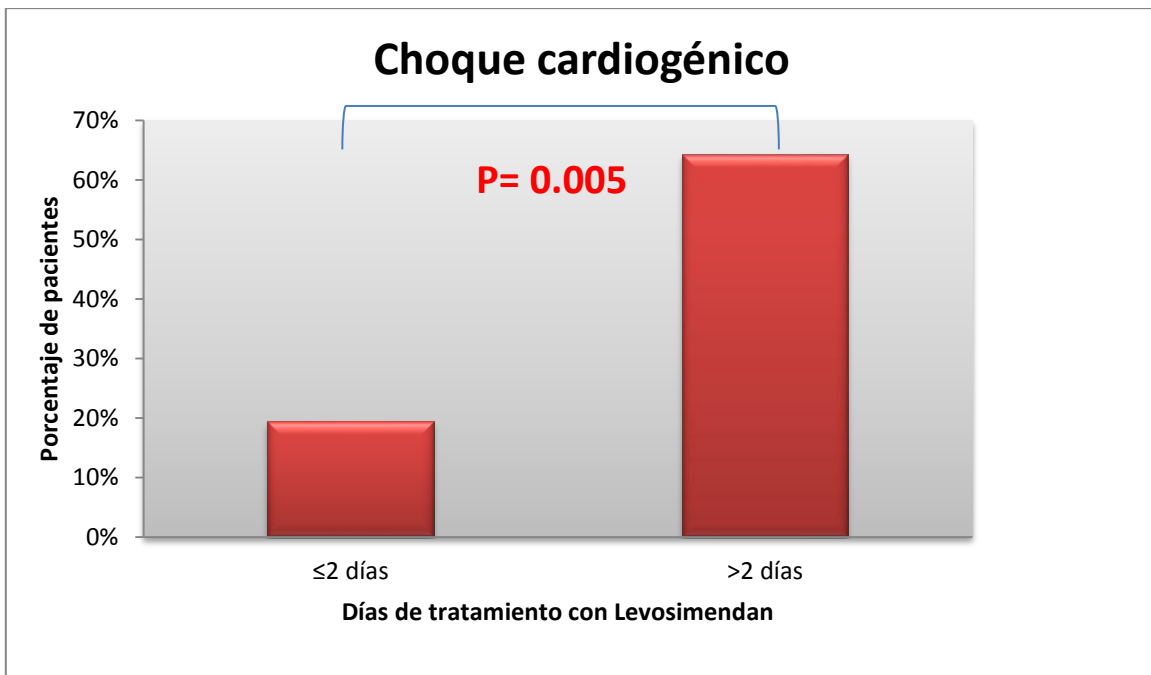


Figura 8.- Presencia de choque cardiogénico por grupos

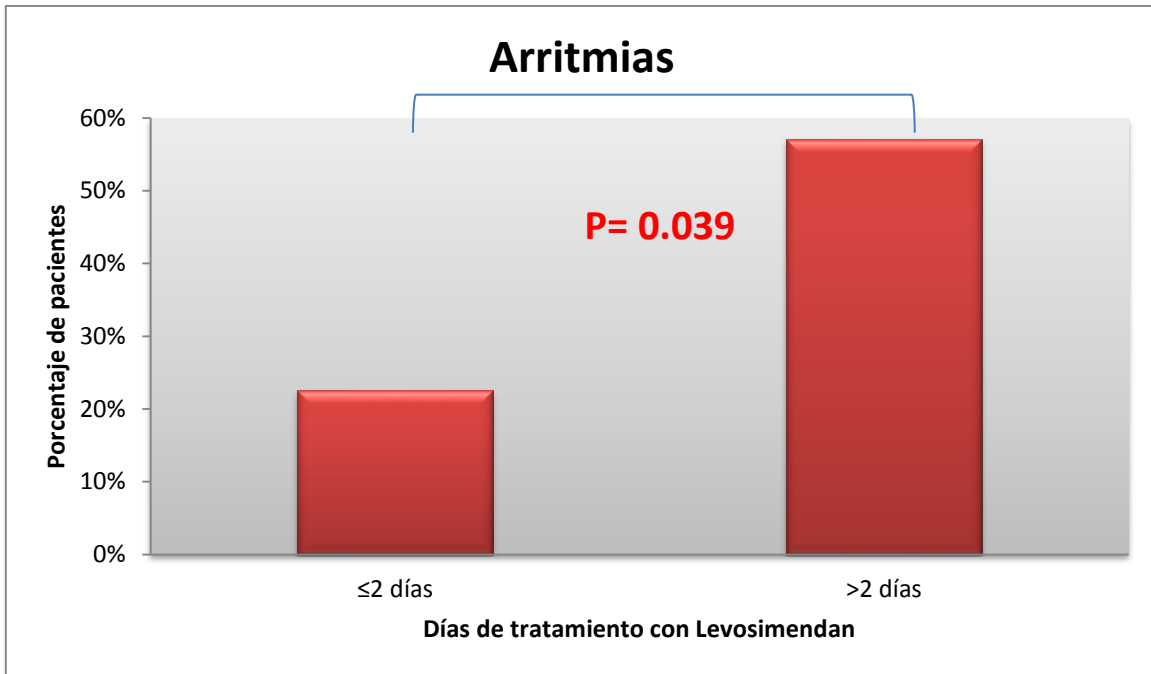


Figura 9.- Presencia de arritmias por grupo

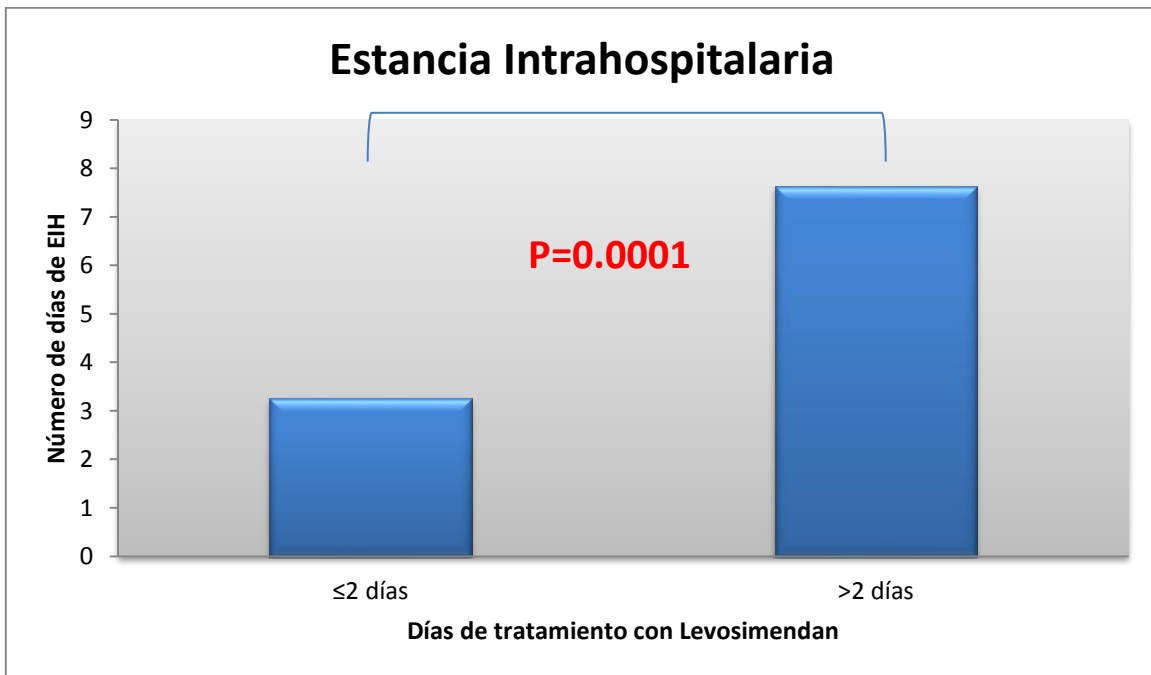


Figura 10.- Duración de la estancia intrahospitalaria por grupos

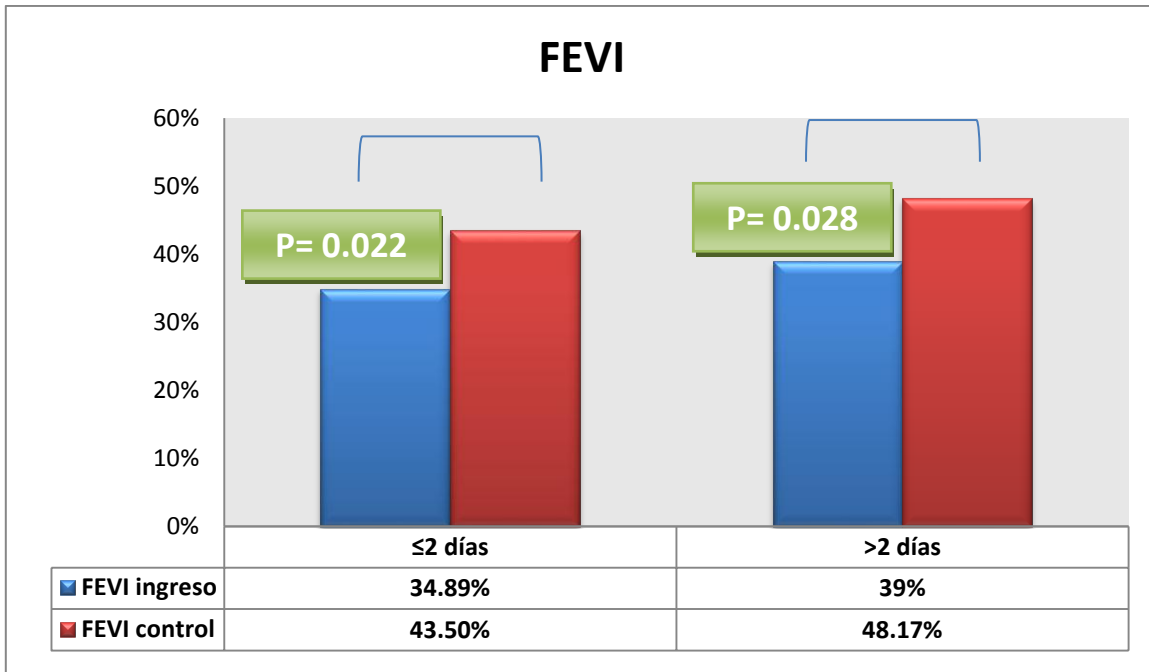


Figura 11.- Comparación de FEVI control vs basal por grupos

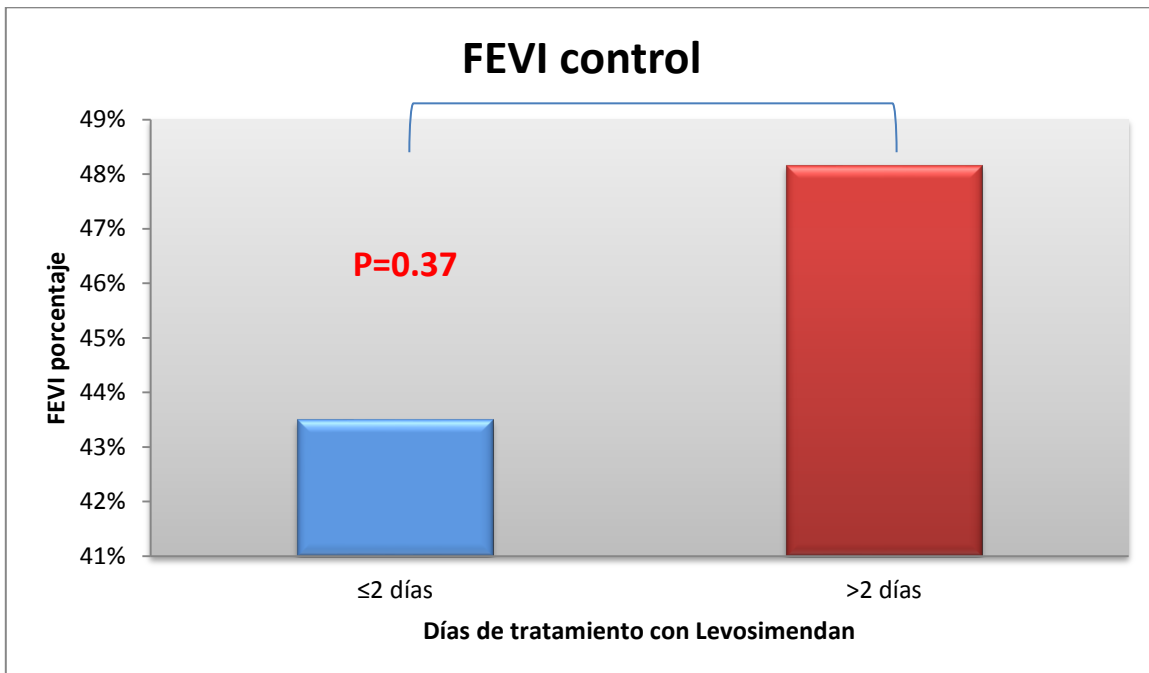


Figura 12.- Comparación FEVI control por grupos

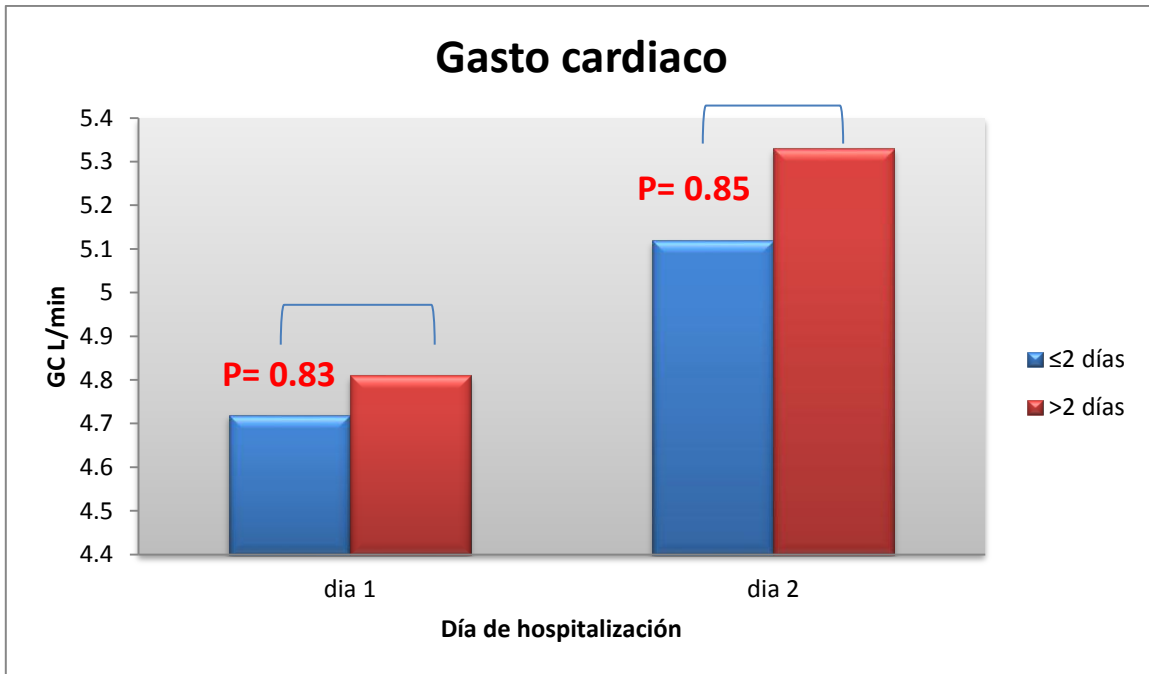


Figura 13.- Gasto cardiaco por día de hospitalización por grupo de tratamiento

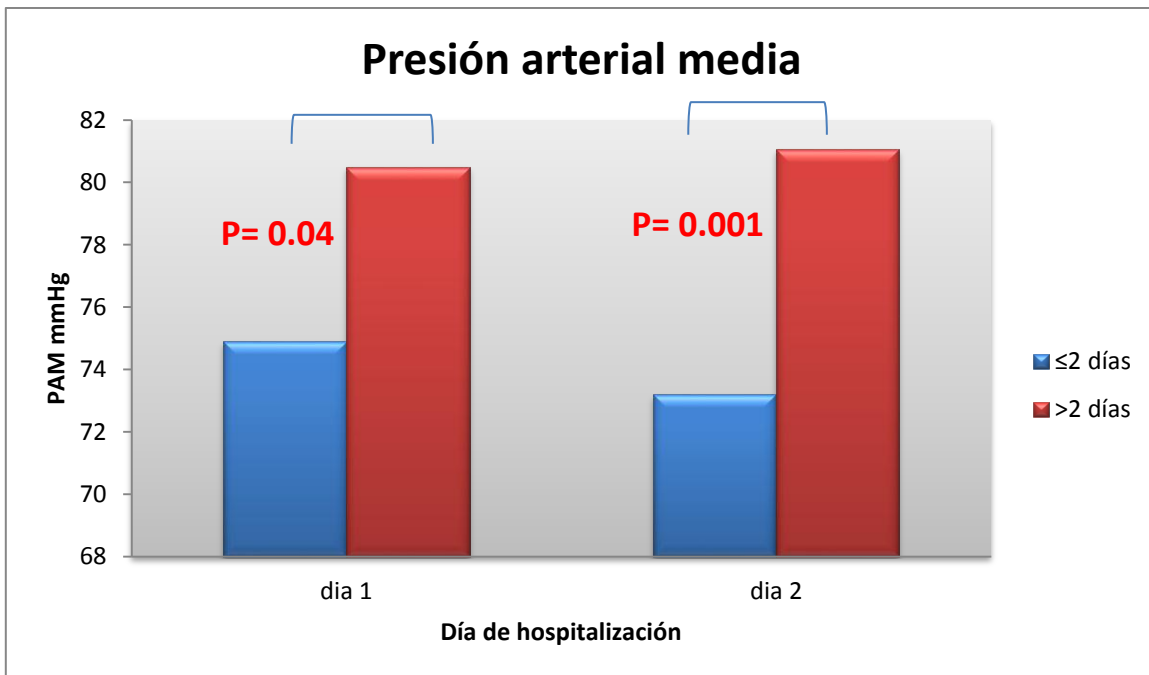


Figura 14.- Presión arterial media por día de hospitalización por grupo de tratamiento

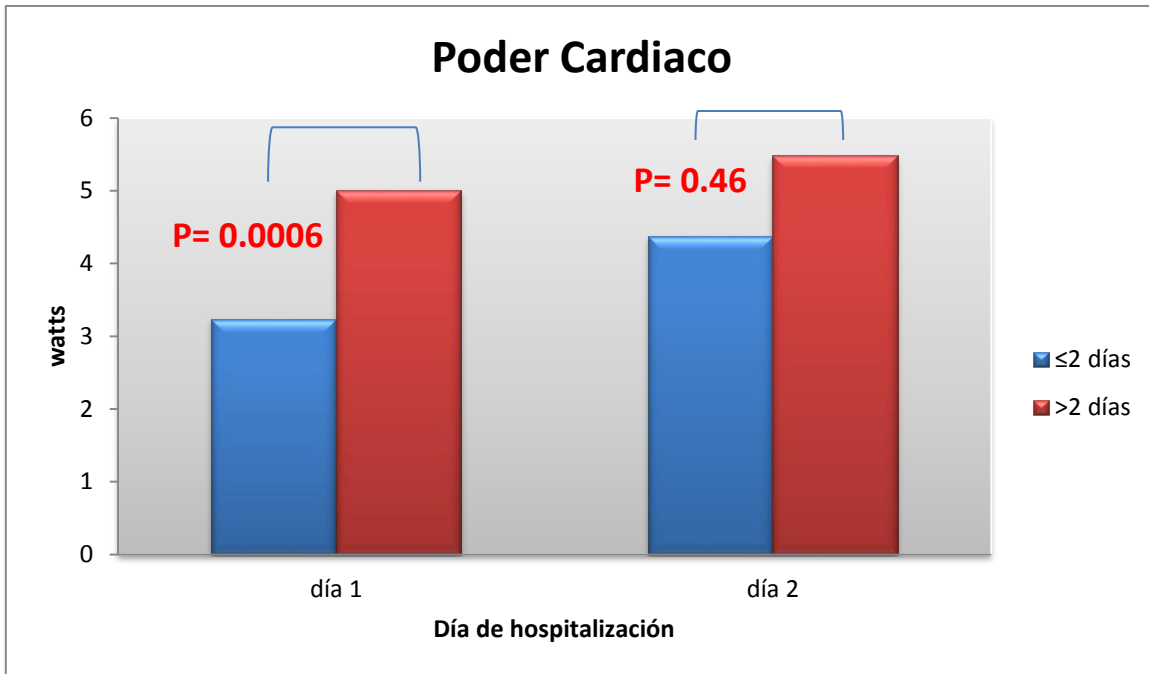


Figura 15.- Poder cardiaco por día de hospitalización por grupo de tratamiento

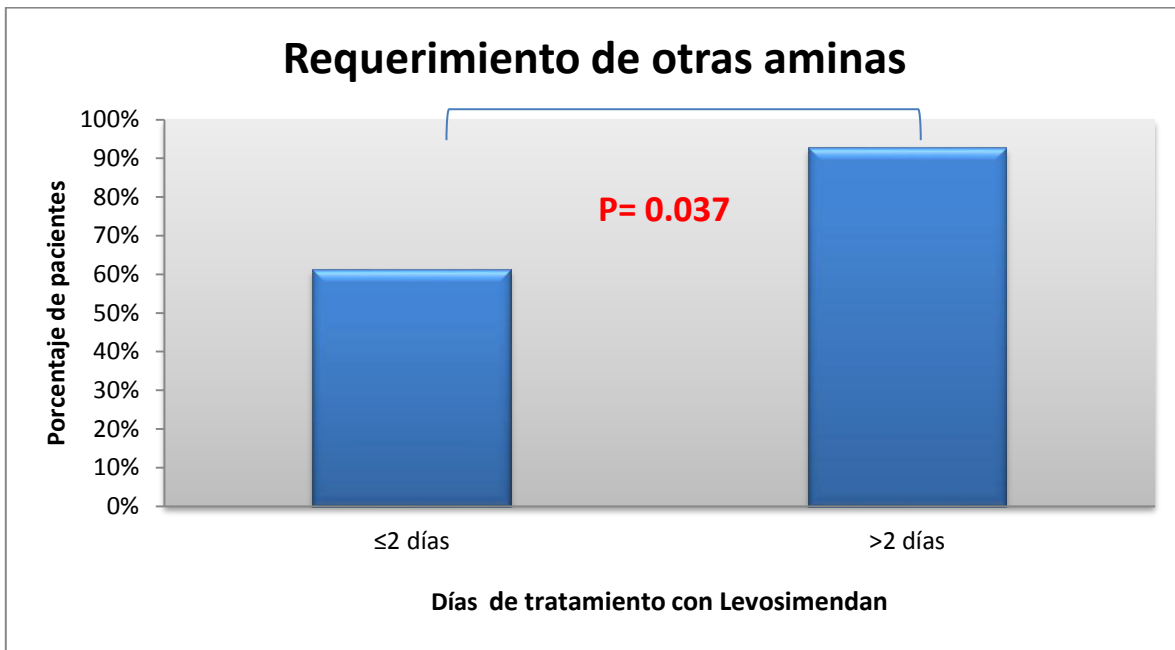


Figura 16.- Requerimiento de otras aminas por grupo de tratamiento

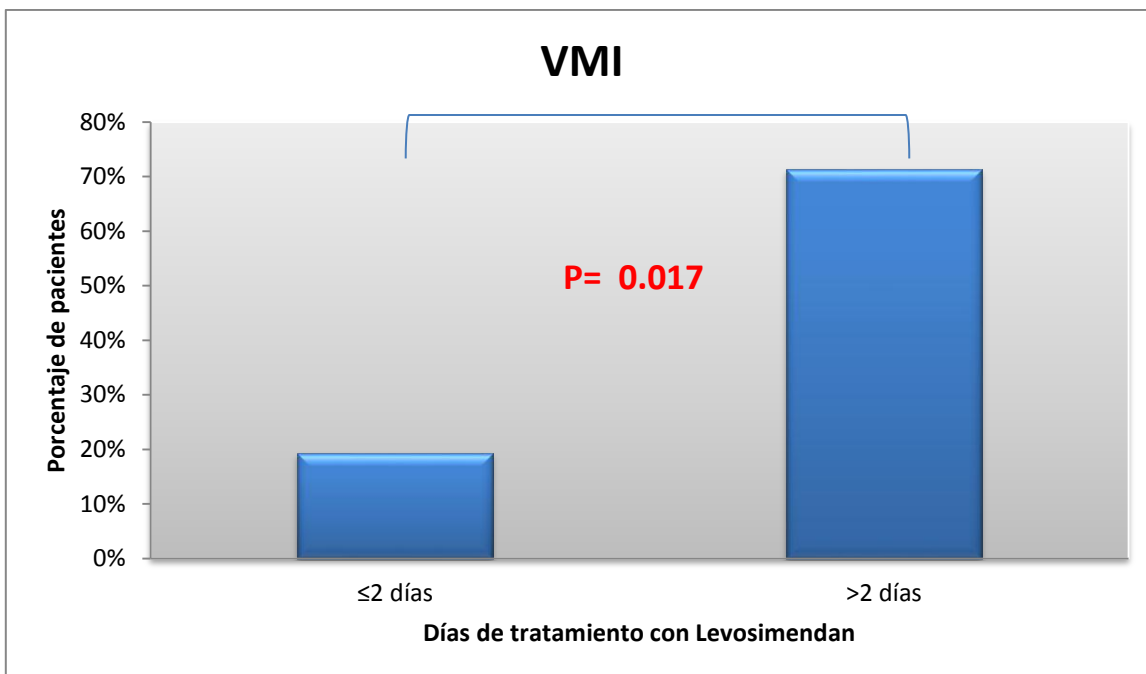


Figura 17.- Requerimiento de ventilación mecánica invasiva por grupo de tratamiento

Tabla I. Comparación de desenlaces por grupo de tratamiento

| Desenlace | Días de Levosimendan | | Valor de P |
|-----------------------|----------------------|----------------|--------------|
| | ≤ 2 N 31 | > 2 N 14 | |
| Edad | 62.5 (±13.38) | 60.64 (±11.84) | 0.62 |
| Hombres | 28 (90.3%) | 7 (50%) | 0.005 |
| Mujeres | 3 (9.6%) | 7 (50%) | 0.005 |
| Días de estancia | 3.25 (±2.5) | 7.64 (±4.03) | 0.001 |
| SICA CEST | 21 (67.7%) | 9 (64.2%) | 1 |
| SICA SEST | 10 (33.3%) | 5 (35.7%) | 1 |
| Tabaquismo | 24 (77.4%) | 12 (85.71%) | 0.69 |
| Dislipidemia | 13 (41.9%) | 3 (21.42%) | 0.31 |
| Obesidad | 14 (45.16%) | 7 (50%) | 1 |
| HAS | 19 (1.29%) | 9 (64.2%) | 1 |
| DM2 | 15 (48.38) | 5 (35.7%) | 0.52 |
| Cardiopatía isquémica | 9 (29.02%) | 2 (14.28%) | 0.45 |
| Killip Kimbal | | | |
| I | 17 (54.83%) | 2 (18.18%) | 0.02 |
| II | 5 (16.12%) | 2 (18.18%) | 1 |
| III | 3 (9.67%) | 5 (45.45%) | 0.08 |
| IV | 2 (6.45%) | 2 (18.18%) | 0.57 |
| Flujo TIMI | | | |

| | | | |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|--------------|
| 0 | 3 (13.3%) | 0 | 0.54 |
| 1 | 2 (9.09%) | 0 | 1 |
| 2 | 3 (13.3%) | 2 (25%) | 0.63 |
| 3 | 14 (3.63%) | 6 (75%) | 1 |
| ENZIMAS INGRESO | | | |
| CPK | 516.29 (±745.88) | 1021.46 (±1554.15) | 0.18 |
| CPK MB | 40.22 (±58.20) | 64.1 (±81.30) | 0.27 |
| TROP I | 7.86 (±15.30) | 28 (±50.35) | 0.04 |
| MIO | 419.78 (±700.84) | 709.59 (±1019.83) | 0.28 |
| ENZIMAS PICO | | | |
| CPK | 173.26 (±1524.75) | 1773.21 (±1808.21) | 0.94 |
| CPK MB | 143.44 (±143.57) | 114.87 (±78.21) | 0.49 |
| TROP I | 68.05 (±61.15) | 85.71 (±111.52) | 0.51 |
| MIO | 818.15 (±1110.94) | 1022.75 (±923.29) | 0.60 |
| FEVI ingreso | 36% (±0.095) | 39% (±0.068) | 0.37 |
| FEVI control | 44% (±0.13) | 48% (±0.14) | 0.37 |
| VMI | 6 (19.35%) | 10 (71.42%) | 0.017 |
| Trivascular | 14 (45.16%) | 2 (14.28%) | 0.09 |
| Requerimiento de otras aminos | 19 (61.29%) | 13 (92.85%) | 0.037 |
| DOSIS LEVO | | | |
| .1 mcg | 23 (74.19%) | 8 (57.14%) | 0.3 |
| .2 mcg | 5 (16.12%) | 5 (36.71%) | 0.24 |
| ambos | 3 (9.67%) | 1 (7.14%) | 1 |
| Muerte cardiovascular | 6 (19.35%) | 5 (36.71%) | 0.27 |
| Arritmias | 7 (22.58%) | 8 (57.14%) | 0.039 |
| Choque Cardiogénico | 6 (19.35%) | 9 (64.28%) | 0.005 |
| Mortalidad global | 7 (22.58%) | 5 (36.71%) | 0.47 |
| Reinfarto | 1 (3.22%) | 1 (7.14%) | 0.53 |
| Sangrado mayor | 2 (6.45%) | 0 | 1 |
| TIMI risk SICA SEST | | | |
| 0-2 riesgo bajo | 0 | 1 (20%) | 0.32 |
| 3-4 riesgo intermedio | 7 (70%) | 0 | 0.08 |
| 5-7 riesgo alto | 3 (30%) | 4 (80%) | 0.17 |

Tabla II. Troponina I pico y mortalidad

| | Muertos | Vivos | Valor de P |
|-----------|-----------------------------|----------------------------|------------|
| SICA CEST | 94.21 ng/dL (\pm 106.62) | 83.91 ng/dL (\pm 87.15) | 0.8 |
| SICA SEST | 66.09 ng/dL (\pm 72.13) | 45.12 ng/dL (\pm 51.82) | 0.9 |

Tabla III. TIMI risk y mortalidad

| \leq 2 días de Levosimendan | Vivos | Muertos |
|--------------------------------|---------|---------|
| Riesgo alto (N 3) | 2 (67%) | 1 (33%) |
| Riesgo intermedio (N 7) | 6 (85%) | 1 (15%) |
| Riesgo bajo (N 0) | 0 | 0 |

Tabla IV. TIMI risk y mortalidad

| >2 días de Levosimendan | Vivos | Muertos |
|-------------------------------|----------|---------|
| Riesgo alto (N 4) | 2 (50%) | 2 (50%) |
| Riesgo Intermedio N 0) | 0 | 0 |
| Riesgo bajo (N 1) | 1 (100%) | 0 |

Tabla V. Comparación de parámetros hemodinámicos por grupo de tratamiento

| PH | \leq 2 días de Levosimendan | | >2 días de Levosimendan | | | | | | |
|-----------------|-------------------------------|---------------|-------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------|--------------------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 [®] | Día 7 [®] |
| PAM mmHg | 74 \pm 9 | 73 \pm 6 | 80 \pm 5* | 81 \pm 5 | 86 \pm 9 | 77 \pm 5 | 84 \pm 4 | 83.75 | 78.5 |
| GC l/min | 4.7 \pm 0.9 | 5.1 \pm 0.3 | 4.8 \pm 0.9 ** | 5.3 \pm 1 | 5.8 \pm 1.4 | 5.8 \pm 1.1 | 5.2 \pm 0.6 | 4.09 | 5.11 |
| PC | 3.2 \pm 0.9 | 4.8 \pm 0.4 | 5 \pm 0.6*** | 5.4 \pm 1.1 | 6.1 \pm 1.1 | 5.7 \pm 1 | 5.5 \pm 0.4 | 4.19 | 4.45 |

*P = 0.04, vs \leq 2 días de Levosimendan, **P = 0.83, vs \leq 2 días de Levosimendan, ***P = 0.0006 \leq 2 días de Levosimendan,

[®] Valores obtenidos de un solo paciente

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Halil I. Use of Levosimendan in patients with ischemic heart disease following mechanical reperfusion. *Surg today*. 39:381-386.
2. Steg P, Dabbous O, Feldman L, Cohen-Solal A, Aumont M, López-Sendón J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes, observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2003; 109:494-499.
3. Spencer F, Meyer T. Heart failure and shock complicating acute coronary syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7:276-282
4. Killip T, Kimball J. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two-year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967, 20:457-464.
5. Spencer F, Meyer T, Gore J, et al. Heterogeneity in the management and outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. The National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2002, 105:2605-2610.
6. Spencer F, Meyer T, Goldberg R, et al. Twenty year trends in the incidence, in hospital and long-term deaths rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction: a community wide perspective. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34:1378-1387.
7. Lee K, Woodlief L, Topf E, et al. Predictors of 30 day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41,021 patients. *Circulation*. 1995; 138:1133-1139.
8. Velazquez EJ, Criger DA, Hasdai D, et al. Predictors of heart failure development after non ST elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:332.
9. Ali A, Rybicki B, Alam M, et al. Clinical predictors of heart failure in patients with first myocardial infarction. *Am Heart J*. 1999; 138:1133-1139.
10. Jacobs DR, Kroenke C, Crow RI, et al. PREDICT: a simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina. *Circulation*. 1999; 100:299-607.

11. Goldbert RJ, Gore JM, Alpert JS, et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction: incidence and mortality from a community-wide perspective. *N Engl J Med.* 1991; 325:117-1122.
12. Califf RM, Topol EJ, George BS, et al. Characteristics and outcome of patients in whom reperfusion with intravenous tissue-type plasminogen activator fails: results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) I Trial. *Circulation.* 1998; 77:1090-1099.
13. Bengtson JR, Kaplan AJ, Piepers KS, et al. Prognosis in cardiogenic shock after acute myocardial infarction in the interventional era. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20:1482-1489.
14. Antoniucci D, Valenti R, Santoro GM, et al. Systematic direct angioplasty and stent-supported direct angioplasty therapy for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: in-hospital and long-term survival. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:294-300.
15. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 1999; 341:625-634.
16. Sanborn TA, Sleeper LA, Webb JG, et al. Correlates of one-year survival in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:1373-1379.
17. Kushner F, Hand M, Smith S, King S, Anderson J, Antman E, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guidelines and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update). *Circulation.* 2009; 120:2271-2306.
18. Hochman J, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management and outcome: overall findings of the SHOCK Trial Registry. *J Am Cardiol.* 2000; 36: 1063-1070.
19. Manito N, Kaplinsky EJ, Pujol R. Inotropic therapy in the heart failure: general aspects and clinical results. *Med Clin.* 2004; 122:269-274.
20. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged postischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982; 66:1146-1149.

21. García-González M, Domínguez A. pharmacologic treatment of heart failure due to ventricular dysfunction by myocardial stunning. Potential role of levosimendan. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006; 6:69-75.
22. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanism of myocardial stunning. *Physiol Rev*. 1999; 79:609-634.
23. Rosevear PR, Finley N. Molecular mechanism of levosimendan action: an update. *J Mol Cell Cardiol*. 2003; 35:1011-1015.
24. Givertz M, Andreou C, Conrad C, Colucci W. Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction. Alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationship. *Circulation*. 2007; 115:1218-1224.
25. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci W. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation*. 2003; 107:81-86.
26. Slawsky M, Colucci W, Gottlieb S, Greenberg B, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2000; 102:2222-2227.
27. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAND). *Eur Heart J*. 2002; 23:1422-1432.
28. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, et al. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:2177-2182.
29. Follat F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low output heart failure: a randomized double blind trial. *Lancet*. 2002; 360:196-202.
30. Cleland JGF, Freemantle N, Coletta AP, et al. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ADTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8:105-110.