



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO Y DE INVESTIGACIONES  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

TESIS DE TITULACION DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

TÍTULO:

**"Evaluación de parámetros hemodinámicos de Levosimendán comparados con dobutamina en pacientes posquirúrgicos de remplazo valvular mitral que cursaron con síndrome de bajo gasto postcardiotomía.**

PRESENTA:

DR LUIS ANTONIO COTA APODACA  
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
E. en C.C. DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

DIRECTOR DE TESIS:

E. en C.C. DR. EDUARDO RAFAEL BUCIO RETA  
ADSCRITO DE TERAPIA POSQUIRÚRGICA.

MÉXICO., D.F. JULIO DEL 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

JULIO DEL 2015.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

**TESIS DE TITUTACION DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

TESIS DE TITUTACION DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

**"Evaluación de parámetros hemodinámicos de Levosimendán comparados con dobutamina en pacientes posquirúrgicos de remplazo valvular mitral que cursaron con síndrome de bajo gasto postcardiotomía."**

E. en C.C. DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"



Dirección de  
Enseñanza

DIRECTOR DE TESIS:

E. en C.C. DR. EDUARDO RAFAEL BUCIO RETA  
ADSCRITO DE TERAPIA POSQUIRURGICA.

DR LUIS ANTONIO COTA APODACA  
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA

<b>INDICE</b>	<b>Página.</b>
1. Resumen	1
2. Marco Teórico	
-Introducción	3
-La insuficiencia mitral y la respuesta ventricular	4
-Respuesta ventricular a la corrección quirúrgica	5
-Estenosis mitral y respuesta ventricular	6
-Síndrome de bajo gasto post-Cardiotomía	7
3. Planteamiento del Problema	
-Justificación	8
-Pregunta de Investigación	9
-Objetivo Principal	9
4. Hipótesis	
-Hipótesis de trabajo	9
-Hipótesis nula	9
5. Metodología	
-Diseño del estudio	9
-Descripción de la población	10
-Criterios de inclusión	10
-Criterios de exclusión	10
-Criterios de eliminación	11
-Tamaño de la muestra	11
-Definición de variables	11
6. Plan de análisis estadístico	11

7. Resultados	12
8. Discusion	16
9. Bibliografia	18

**TITULO:** \_Evaluación de parámetros hemodinámicos de Levosimendán comparados con dobutamina en pacientes posquirúrgicos de remplazo valvular mitral que cursaron con síndrome de bajo gasto postcardiotomía.

**AUTOR:** Dr. Luis Antonio Cota Apodaca

**TUTOR:** Dr. Eduardo Bucio Reta

## **1. Resumen**

**Introducción:** La efectividad del Levosimendám es objeto de estudio en insuficiencia cardíaca, siendo objeto de discusión sobre sus beneficios reales. Actualmente pareciera reservarse como opción de inotrópico en pacientes con respuesta hemodinámica no satisfactoria con dobutamina. Un nuevo campo de uso es en el síndrome de bajo gasto postcardiotomía, del cual poca evidencia se ha publicado a nivel mundial, motivo del desarrollo del presente trabajo.

**Objetivos:** Evaluar los beneficios hemodinámicos en pacientes que cursan con síndrome de bajo gasto postcardiotomía postoperados de cambio valvular mitral con Levosimendán en comparación a dobutamina.

**Metodología:** Se realizara un análisis de cada variable en pacientes con índice cardíaco  $<2.2$  L/min/m<sup>2</sup> dividido en dos grupos, Levosimendán y dobutamina, en postquirúrgico inmediato, a las 6 horas y a las 24 horas.

**Resultados:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo, unicentrico de los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente de remplazo valvular mitral en el periodo comprendido del 2013-2015. Se revisaron 205 pacientes con registro completo, de los cuales 108 pacientes cursaron con síndrome de bajo gasto postcardiotomía, 52 pacientes con Levosimendán y 56 pacientes con dobutamina, sin diferencia en parámetros antropométricos. Con respecto a los tiempos quirúrgico tiempo de circulación extracorpórea para Levosimendán de 136 minutos y para la grupo dobutamina de 109 minutos. Con un gasto cardíaco indexado en ambos grupos de 1.7 y un

incremento de 1.3 L/min/m<sup>2</sup> de IC a las 24 horas, con IC de 3( P 0.9) para ambos grupos. El tiempo de intubación orotraqueal, para Levosimendán de 17.2 horas y para dobutamina 16.82 horas (P 0.92). En presiones pulmonares con diferencia significativa a las 6 horas (Levosimendán 42.11 vs dobutamina 37.7, P 0.05), con una diferencial significativa en el grupo de Levosimendán al comparar los valores de ingreso con los de 24 horas.

**Conclusiones:** No se encontró diferencia significativa en el incremento del índice cardiaco entre el grupo de pacientes. Se encontró mejoría en presión sistólica pulmonar en el grupo de pacientes con Levosimendán.

## **2.- Marco teórico.**

### **Introducción.**

Para comprender la definición de síndrome de bajo gasto postcardiotomía hay que mencionar y definir algunos conceptos. El corazón se entiende como una bomba muscular que genera presión y desplaza volumen, cuya función es la de abastecer de sangre oxigenada a los tejidos del organismo y enviar sangre insaturada a oxigenarse al pulmón. La contractilidad es la capacidad intrínseca de la miofibrilla para acortar su longitud independiente de la pre y post-carga. La precarga es la longitud de la miofibrilla en reposo inmediatamente antes de la contracción ventricular. En el corazón intacto esta representado por el volumen diastólico que en condiciones normales genera la fuerza que aumenta la longitud de la fibra antes de la contracción, el aumento de esta se produce por alguna causa que aumente el volumen diastólico (insuficiencia aórtica o insuficiencia mitral). Así en la presencia de insuficiencia cardíaca la curva de función ventricular ( índice cardíaco/ presión diastólica) se desvía hacia la derecha y abajo lo que para un volumen diastólico normal, el gasto cardíaco estaría reducido y sería imposible mantener una perfusión tisular adecuada (choque cardiogénico). En la insuficiencia cardíaca aumenta la presión diastólica del ventrículo izquierdo y con ello la presión capilar pulmonar, debido al aumento del volumen diastólico (1). Por lo tanto la expectativa es que con agentes que mejoren la contractilidad podrían ser de utilidad en el manejo de falla cardíaca donde la disminución de su contractilidad es la causa etiológica.

Inotrópico es un término genérico que se refiere a un grupo de agentes farmacológicos que incrementan la contractilidad.

A pesar de que los inotrópicos mejoran el perfil hemodinámico y sintomatológico, muchos estudios han demostrado efectos negativos en el pronóstico a largo plazo, atribuidos al incremento en la demanda de oxígeno, efectos proarrítmicos, activación neurohormonal. Sin embargo muchos pacientes requieren de soporte inotrópico para mantener la perfusión tisular. En contraste un inotrópico ideal debe poseer las siguientes características: perfil hemodinámico favorable, sin incrementar el gasto energético miocárdico, sin efectos pro arrítmicos, sin efectos perjudiciales en la función diastólica, sin interacción con los beta bloqueadores y no generar tolerancia con el uso prolongado. Los sensibilizadores del calcio tienen algunas de estas características. Estos incrementan la contractilidad aumentando la sensibilidad de los miofilamentos al calcio. Además no afecta la función diastólica o el efecto lusitropico, tiene efecto vasodilatador periférico, pulmonar y coronario; (2) además se piensa que tiene un efecto de pre-acondicionamiento mediante la apertura de los canales mitocondriales dependientes de ATP sensibles a K. (3,4).

### **La insuficiencia mitral y la respuesta ventricular**

La regurgitación mitral afecta el ventrículo izquierdo con una sobre carga de volumen que conlleva una serie de adaptaciones compensatorias que varían según la prolongación en su curso clínico. Los cambios compensatorios tempranos observados en la regurgitación mitral aguda ( entre ellos el mecanismo de Frank-Starling) son gradualmente reemplazado por un proceso de remodelación crónica con la dilatación de la cámara ventricular izquierda. Estas adaptaciones compensatorias, fracasan en el curso crónico generando mala función del ventrículo izquierdo progresando a una fase descompensada de la insuficiencia mitral crónica. El impacto clínico de la insuficiencia mitral se determina por la magnitud de la fuga y temporalidad de la regurgitación. Los pacientes con inicio abrupto generalmente se presentan con presión pulmonar elevada, mientras que aquellos con insuficiencia mitral crónica cursan con dilatación del ventrículo izquierdo y menor presión pulmonar. Sí el individuo tolera clínicamente la insuficiencia mitral aguda los mecanismos compensatorios inician

aumentando el volumen ventricular y se adapta a la sobrecarga de volumen, la postcarga se eleva gradualmente. y finalmente llevando a una sobrecarga excesiva contribuyendo a la reducción de la fracción de expulsión. Este incremento de volumen produce un aumento de la precarga-dependiente. La historia natural de la insuficiencia se caracteriza por un estado hemodinámico compensado, durante el cual la mayoría de los pacientes permanecen libres de síntomas. Con progresiva remodelación del ventrículo izquierdo conduce a una etapa descompensada anunciada por desarrollo de síntomas. Durante la etapa compensada se produce un cambio adaptativo importante producto de la sobrecarga del volumen que se traduce en una ampliación del ventrículo izquierdo para así ofrecer un gran volumen sistólico. Dicha ampliación compensatorio se produce a través de la matriz extramiocárdica con disolución del tejido de colágeno que permite reordenación y el desplazamiento de fibras miocárdicas y ampliación de la cámara ventricular, generando nuevos sarcómeros añadidos en serie y a nivel celular generando hipertrofia excéntrica. En consecuencia la precarga se restablece. A medida que el ventrículo se adapta a la carga hemodinámica crónica, un aumento progresivo del volumen final diastólico y del estrés sistólico, la fracción de expulsión disminuye; conociéndose así la fase descompensada.(5)

### **Respuesta Ventricular a la corrección quirúrgica.**

Los primeros estudios ecocardiográficos por Schuler y colaboradores describieron la respuesta ventricular temporal al reemplazo valvular mitral y sugirió un valor predictivo preoperatorio basado en tamaño y función ventricular izquierda. En la mayoría de estos pacientes el diámetro diastólico declino sustancialmente después de la cirugía, pero algunos no exhibieron esta disminución favorable. Se ha encontrado dos estudios de la literatura que los pacientes que alcanzaron un diámetro diastólico al final de la diástole, volumen sistólico y fracción de expulsión normal tuvieron mejor resultado funcional que aquellos que persistieron con dilatación ventricular izquierda y disminución de la fracción de expulsión. (5).

## **Estenosis Mitral y Respuesta Ventricular.**

Aunque la tasa de ataque de fiebre reumática es aproximadamente igual entre los géneros, la estenosis mitral es de 2 a 3 veces más común en las mujeres. (5). En general se cree que el antígeno de la proteína M es un enlace común entre el corazón y el estreptococo hemolítico del grupo A resultando en un ataque autoinmune del corazón en respuesta a infección estreptocócica (5). ¿Qué factores causa la susceptibilidad a la enfermedad? siguen sin estar claros. Del mismo modo, los factores responsables de la disminución de la incidencia de estenosis mitral en los países desarrollados también son poco claros.

Aunque el descenso puede deberse en parte a la introducción de los antibióticos, aunque una caída en la tasa de ataques de fiebre reumática se inició mucho antes de que los antibióticos fueran ampliamente disponibles(5).

Una vez iniciado, el proceso reumático conduce a la inflamación en las 3 capas del corazón: endocardio, miocardio y pericardio. Sin embargo, la enfermedad afecta principalmente el endocardio, lo que lleva a la inflamación y la cicatrización de las válvulas cardíacas(17).

Aunque el proceso está marcado por episodios agudos de fiebre reumática, inflamación crónica y cicatrización continúan mucho después del último ataque, dando lugar a graves daños en la válvula en años venideros (17). El mecanismo de este proceso crónico es discutible y se piensa que es debido ya sea a un proceso reumático continuo o a las tensiones hemodinámicas sobre la válvula ahora con lesión. Los niveles de proteína C reactiva elevada, indicativo de inflamación generalizada en curso, se encuentran en muchos pacientes antes de la corrección quirúrgica, que apoya un origen inflamatorio.

Aunque todas las válvulas cardíacas pueden estar involucrados en el proceso reumático, la válvula mitral está implicada prácticamente en todos los casos. La estenosis de esta válvula se produce por engrosamiento, fusión comisural, y el acortamiento, fusión de las cuerdas. La calcificación anular parece estar estrechamente relacionada con la calcificación de la válvula aórtica (5) y la aorta, que han sido recientemente asociado con la aterosclerosis en lugar de con fiebre

reumáticas. Otras causas muy raras de estenosis mitral incluyen el uso de fármacos anorexígenicos y síndrome carcinoide (5).

El orificio de la válvula mitral normal es de 4 a 5 cm<sup>2</sup>, lo que crea esencialmente una cámara común entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo en diástole. En la diástole muy temprana, hay un breve, pequeño gradiente entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo, que se disipa rápidamente, de modo que la presión en las dos cámaras es igual. Como el orificio mitral se estrecha en la estenosis mitral, restringe el libre flujo de la sangre desde la aurícula izquierda a ventrículo izquierdo, y un gradiente de presión se desarrolla entre las 2 cámaras (5). Este gradiente de presión se añade a la presión diastólica ventricular izquierda, lo que resulta en el aumento de presión de la aurícula izquierda, que finalmente conduce a dilatación auricular izquierda y congestión pulmonar (5). En general se cree que la contractilidad ventricular izquierda es normal en la mayoría de los casos de estenosis mitral, la cuestión de un "factor miocárdico", es decir, daño al ventrículo izquierdo por fiebre reumática, a menudo se ha planteado sin ser aceptado con unanimidad (5,6,17). Aunque la fracción de expulsión puede estar reducida puede deberse a disminución de la precarga y el aumento de la postcarga secundaria a reflejo vasoconstricción. Sin embargo, en los países donde la inflamación reumática parece ser muy agresiva, existe cierto deterioro contráctil per se(5).

### **Síndrome de bajo gasto post-Cardiotomía (SBGPC).**

Los pacientes en quienes se realiza cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea condición isquemia miocárdica global por pinzamiento aórtico, con repercusión subsecuente, la cual a pesar de la protección que confiere la cardioplejia, puede resultar en diferentes grados de falla ventricular transitoria en el periodo postoperatorio inmediato. Si es lo suficientemente grave puede causar síndrome de bajo gasto post-Cardiotomía, la cual tiene una prevalencia estimada del 10% y una mortalidad del 17%. (4)

Pacientes con insuficiencia cardíaca son más susceptibles al síndrome de bajo gasto cardíaco post-cardiotomía y el soporte temporal con inotrópico puede ser

necesario. Por las características farmacológicas de Levosimendán (5) ha sido usado previo a cirugía para prevenir dicho síndrome. Los mecanismos patogénicos que se cree están involucrados son la sobrecarga de calcio intracelular, el agotamiento de fosfatos de alta energía, generación de radicales libres de oxígeno y alteración de la microcirculación coronaria. (7)

Bajo este concepto se ha estudiado en Levosimendán su efectividad como agente terapéutico en pacientes con falla cardíaca que requerirán bomba de circulación extracorpórea. (7). Al igual que su efectividad y seguridad tanto en falla cardíaca aguda (8-10). Sin embargo, la evidencia sobre el uso de Levosimendán para el tratamiento de SBGPC es aun limitada a series cortas u observaciones clínicas aisladas. (11, 12, 13,14 y 15) y con poca evidencia en pacientes con remplazo valvular mitral.

### **3. Planteamiento del problema.**

#### **3.1. Justificación.**

Se ha estudiado el efecto del levosimendám en insuficiencia cardíaca tanto aguda como crónica, en diversos estudios como el LIDO(18), RUSSLAN(19), y CASINO(20) los investigadores probaron el efecto hemodinámico y desenlaces clínicos con respecto a la dobutamina. En los estudios REVIVE(21) y REVIVE II(21) se evaluaron los efectos de Levosimendán más terapia convencional medica (beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos de asa y antagonistas del receptor de la aldosterona) frente a terapia convencional sola, los objetivos primarios fueron la disminución del BNP y la eficacia clínica durante los primeros 5 días tras la infusión del fármaco. El beneficio clínico, aunque modesto, fue mayor en los enfermos tratados con Levosimendán: en términos absolutos, un 6% más de enfermos mejoraba en su clase funcional. En cuanto a la mortalidad el estudio REVIVE II no encontró diferencia a 90 días. Basado en estos estudios continua siendo motivo controversia el uso del Levosimendám frente a la dobutamina como inotrópico, con

algunas diferencias farmacológicas y farmacocinéticas del Levosimendám como su prolongada vida media.

En el síndrome de bajo gasto post-cardiotomía, condición clínica que nos ocupa en este estudio de investigación la evidencia se ha generado en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria solo demostrando efectividad del Levosimendám con incrementos discretos del gasto cardiaco en pacientes resistentes a dobutamina o discretos efectos de cardioprotección y disminución de presiones pulmonares pero sin clara reproducibilidad, solo limitándose a informe de casos o series pequeñas (23). Si tenemos en cuenta, la fisiopatología del síndrome de bajo gasto post-cardiotomía, tratándose de una isquemia subendocardica generalizada, es posible que el discreto beneficio sea por la misma etiología isquemia del paciente. Por lo que seleccionar un grupo de pacientes con patología mitral con una respuesta ventricular diferente a la presentada en patología isquémica, podría demostrar un beneficio hemodinámico claro. En la literatura, cabe mencionar que hay poca de la efectividad de levosimendám como terapia inotrópica en el sometido a cambio valvular mitral.

### 3.2. Pregunta de investigación.

¿Cuál es el comportamiento hemodinámico del uso del Levosimendám sobre dobutamina en pacientes con remplazo valvular mitral?

### 3.3. Objetivo principal.

Determinar los efectos sobre parámetros hemodinámicos de Levosimendám sobre dobutamina.

## **4. Hipótesis**

### Hipótesis de Trabajo

En los pacientes con sustitución valvular mitral bajo tratamiento de Levosimendán mostraran mejor perfil hemodinámico (Incremento en el Índice cardiaco, disminución de presiones pulmonares y presiones de llenado).

### Hipótesis Nula

No existe diferencia significativa entre dobutamina y Levosimendán en el perfil hemodinámico de los pacientes sometidos a remplazo valvular mitral

## **5. Metodología.**

*Tipo de estudio.*

*Descriptivo.*

- Por la participación del investigador: Observacional.
- Por la temporalidad del estudio: Trasversal.
- Por la direccionalidad: Retrospectivo.
- Por la información Obtenida: Prolectivo.

### 5.1. Diseño del estudio.

Se realizo un seguimiento retrospectivo de pacientes de la unidad postquirúrgica de diciembre del 2013 a diciembre de 2014.

### 5.2. Descripción de la población de estudio

Se incluirán todos los pacientes postoperados de cambio valvular mitral con síndrome de bajo gasto cardiaco post quirúrgico que hayan recibido tratamiento inotrópico con dobutamina y/o Levosimendán.

### 5.3. Criterios de Inclusión

-Pacientes del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con patologia cardiovascular que hayan sido intervenidos quirúrgicamente de cambio valvular

mitral durante el período de 2014-2015, y que cursaran con síndrome de bajo gasto postcardiotomía (índice cardiaco < o igual 2.1).

-Pacientes que hayan permanecido en la terapia posquirúrgica, con información completa en la base de datos de la terapia posquirúrgica.

-Pacientes con registro de perfil hemodinámico completo.

-Paciente con primera cirugía cardiaca.

-Pacientes con expediente físico completo.

#### 5.4 Criterios de Exclusión

-Paciente con expediente clínico incompleto.

-Paciente sin indicación clara de uso de inotrópico.

-Paciente con registro de perfil hemodinámico incompleto.

-Paciente postoperado por disfunción de prótesis valvular.

-Paciente con segunda cirugía cardiaca.

-Defunción por causa no cardiaca.

#### 5.5 Criterios de Eliminación

-Pacientes sometido a cambio valvular aórtico.

-Paciente sometido a cirugía de revascularización coronaria.

### 5.6. Tamaño de la muestra.

Se elegirán los pacientes que ingresaron a la terapia postquirúrgica por cambio valvular mitral con síndrome de bajo gasto cardiaco postquirúrgico con requerimiento de inotrópico (dobutamina o Levosimendán), que cuenten con expediente y perfil hemodinámico completo.

### 5.7 Definición de Variables.

Síndrome de bajo: índice cardiaco medido (IC)  $<2.2$  l/min/m<sup>2</sup>, sin hipovolemia relativa asociada. Puede deberse a fracaso ventricular izquierdo y/o derecho y asociar o no a congestión pulmonar. Puede cursar con presión arterial normal o baja.

### 6. Plan de análisis estadístico.

Se realizará un análisis descriptivo mediante el programa estadístico STATA 13; las variables numéricas se expresarán en media o medianas según la distribución de la muestra, las pruebas de descripción estadística y las pruebas de comparación entre los dos grupos se realizaran de acuerdo a la distribución de la muestra paramétricas con prueba de T de Student y no paramétricas con test de Kruskal-Wallis. Para análisis de variables repetidas se utilizo la prueba de ANOVA. Se considerará como estadísticamente significativo un valor de p de  $<0.05$  con error alfa de 5%.

### 7. Resultados.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo, unicéntrico de los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente de remplazo valvular mitral en el periodo comprendido del 2013-2015 en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", todos los parámetros hemodinámicos fueron obtenidos por catéter de flotación Swan-Ganz.

En la tabla 1 se describen las características demográficas de los pacientes. Se revisaron 205 expedientes con registro completo, de los cuales 108 pacientes cursaron con síndrome de bajo gasto postcardiotomía (IC menor de 2.2) que recibieron Levosimendán o dobutamina en el periodo perioperatorio, 52 pacientes con Levosimendán y 56 pacientes con dobutamina. Los parámetros hemodinámicos se registraron al ingreso, 6 horas y 24 horas. Todos los intervalos de confianza son expresados en 95%. Del grupo de Levosimendán 14(27%) pacientes son hombres 38( 73%) mujeres, del grupo de dobutamina 22(40%)hombres y 34 (60%) mujeres, con respecto a la edad en el grupo de Levosimendán la media fue de 54 años (+/-3) y la media de dobutamina fue de 52 años (+/- 4). Con respecto al peso el grupo de Levosimendán la media fue 62 kg(+/- 4), el grupo dobutamina 71 kg (+/-5). Con respecto a los tiempos quirúrgico se encontró para el grupo de Levosimendaán un tiempo de circulación extracorpórea (CEC) de 136 minutos (+/-17) y para la grupo dobutamina de 109 minutos (+/-10), el tiempo de pinzamiento aórtico para el grupo de Levosimendán fue de 97.7 minutos (+/-11.5) y para el grupo de dobutamina de 82 minutos (+/-)7.

<b>Tabla 1. Características demográficas.</b>			Valor de p=
	Levosimendán n=52	Dobutamina n=56	
<b>Genero (H/M)</b>	14/38 (27/73%)	22/34 (40/60%)	
<b>Edad (años)</b>	54 +/- 3	52 +/- 4	0.22
<b>Talla (cm)</b>	158 +/- 4	162 +/- 2	0.99
<b>Peso (kg)</b>	62 +/- 4	71 +/- 5	0.99
<b>PA (min)</b>	97 (IC 86.2-109.3)	82 (IC 74.3-89.9)	0.012
<b>CEC (min)</b>	136 (IC 119.5- 153.1)	109 (IC 99.9-119.5)	0.0032
<b>IMC</b>	25.5 +/- 1	26.35 +/- 2	0.86
<b>EuroScore</b>	4.47 (IC 1.8-7.1)	3.4 (IC 1.7-5.1)	0.50

**PA= tiempo de pinzamiento Aórtico en minutos**

**CEC=tiempo de circulación extracorpórea en minutos**

**IC= intervalo de confianza 95%.**

Los resultados de nuestro estudio (Tabla 2) no mostraron diferencia significativa en el perfil hemodinámico, caracterizado por gasto cardiaco inicial, gasto cardiaco a las 6 horas, gasto cardiaco a las 24 horas con valores de  $P > 0.05$  sin significancia estadística en su comparación de medias, con un gasto cardiaco indexado en ambos grupos de 1.7 y un incremento de 1.3 a las 24 horas con gasto cardiaco indexado a las 24 horas de 3 (  $P 0.9$ ). El tiempo de intubación orotraqueal sin diferencia significativa, media para levosivendam de 17.2 y para dobutamina 16.82 (  $P 0.92$ ). El tiempo de estancia en terapia intensiva fue mayor para el grupo de levosivendam con 87.4 horas que 54.89 de dobutamina (  $P 0.005$ ). En presiones pulmonares el grupo de Levosimendán inicio con presiones sistólicas pulmonares superiores al grupo de dobutamina (Levosimendán 47.1 vs dobutamina 40.9,  $P 0.02$ ), con diferencia significativa a las 6 horas (Levosimendán 42.11 vs dobutamina 37.7,  $P 0.05$ ), sin diferencia a las 24 horas como análisis aislado ( Levosimendán 39.38 vs dobutamina 39.16,  $P 0.90$ ) sin embargo con una diferencial significativa en el grupo de Levosimendán al comparar los valores de

ingreso con los de 24 horas. En presiones capilares pulmonares(PCP) sin diferencia estadística.

**Tabla 2. Perfil Hemodinámico**

	Levosimendán	Dobutamina	Valor de p=
<b>Gasto cardiaco inicial(IC)</b>	1.7 (IC 1.6-1.8)	1.77 (1.6-1.8)	0.31
<b>Gasto cardiaco 6 horas(IC)</b>	2.7 (IC 2.4-2.9)	3.0 (IC 2.7-3.2)	0.08
<b>Gasto cardiaco 24 horas (IC)</b>	3.035 (IC 2.8-3.2)	3.01(IC 2.7-3.2)	0.90
<b>PSAP ingreso</b>	47.1 ( IC 43-51.1)	40.9 (IC 37.5- 44.4)	0.02
<b>PSAP 6 horas</b>	42.11 (IC 38.6-45.4)	37.7 (IC 34.7-40.6)	0.05
<b>PSAP 24 horas</b>	39.38 (IC 36.3-42.3)	39.16 (IC 36.7-41.5)	0.90
<b>PCP ingreso</b>	18.73(IC 16.5-20.9))	17.03 (IC 14.8-19.2)	0.27
<b>PCP 6 horas</b>	15.1 (IC 13.8-16.3)	12.53 (IC 11-14)	0.01
<b>PCP 24 horas</b>	16 (IC 14.7-17.3)	15.5 (IC 14.3-16.7)	0.58
<b>FC</b>	88.53 (IC 83.7-93.3)	83.05 (IC 78.7-87.3)	0.04
<b>FC 6 horas</b>	88.6 (IC 85.1-92.2)	87.07 (IC 85.4-90.2)	0.25
<b>FC 24 horas</b>	88.4 (IC 84.1-92.7)	79.3 (IC 75.1-83.4)	0.001
<b>PAM</b>	75.8 (IC 72.9-78.6)	75.6 (IC 73.4-77.8)	0.46
<b>PAM 6 horas</b>	79.1 (IC 75.8-82.4)	81.1(IC 77.2-84.9)	0.78
<b>PAM 24 horas</b>	87 (IC 83.3-90.6)	88.1(IC 85.3-90.9)	0.51
<b>Horas de intubación</b>	17.2 (IC 9.7-24.7)	16.86 (IC 12.9-20.8)	0.92
<b>Tiempo de estancia en UTI</b>	87.4 (IC 66-108)	54.89 (IC 44.8-64.9)	0.005

**UTI= unidad de terapia intensiva**

**IC= Intervalo de confianza, expresados al 95%**

**PAM= Presion arterial media**

**DS=desviación estándar**

**FC= Frecuencia cardiaca**

Figura 1

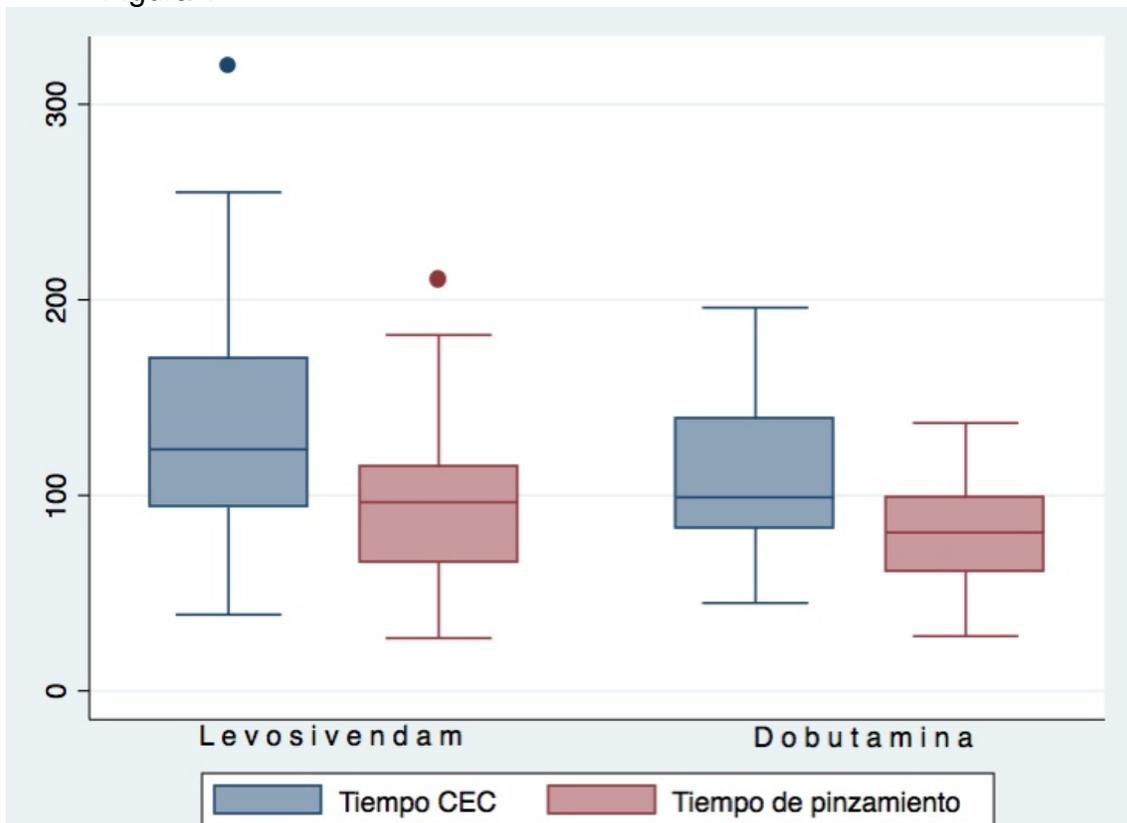


Figura 2

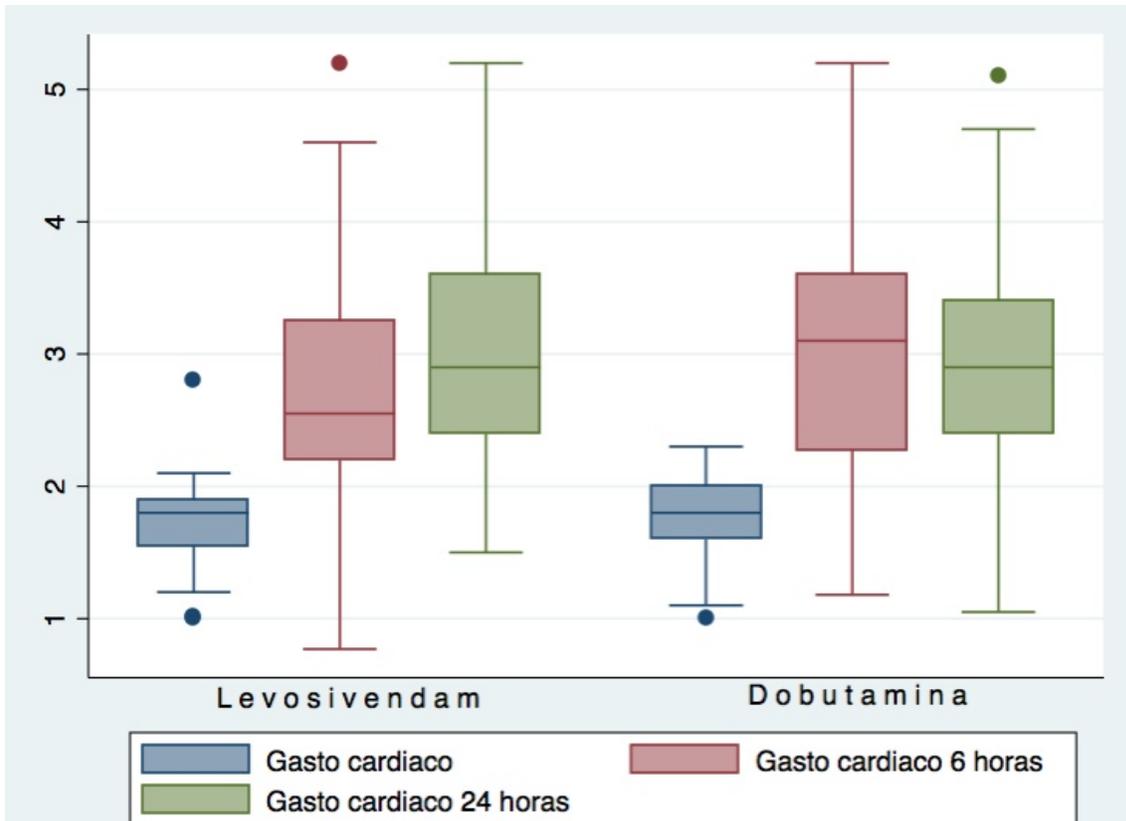
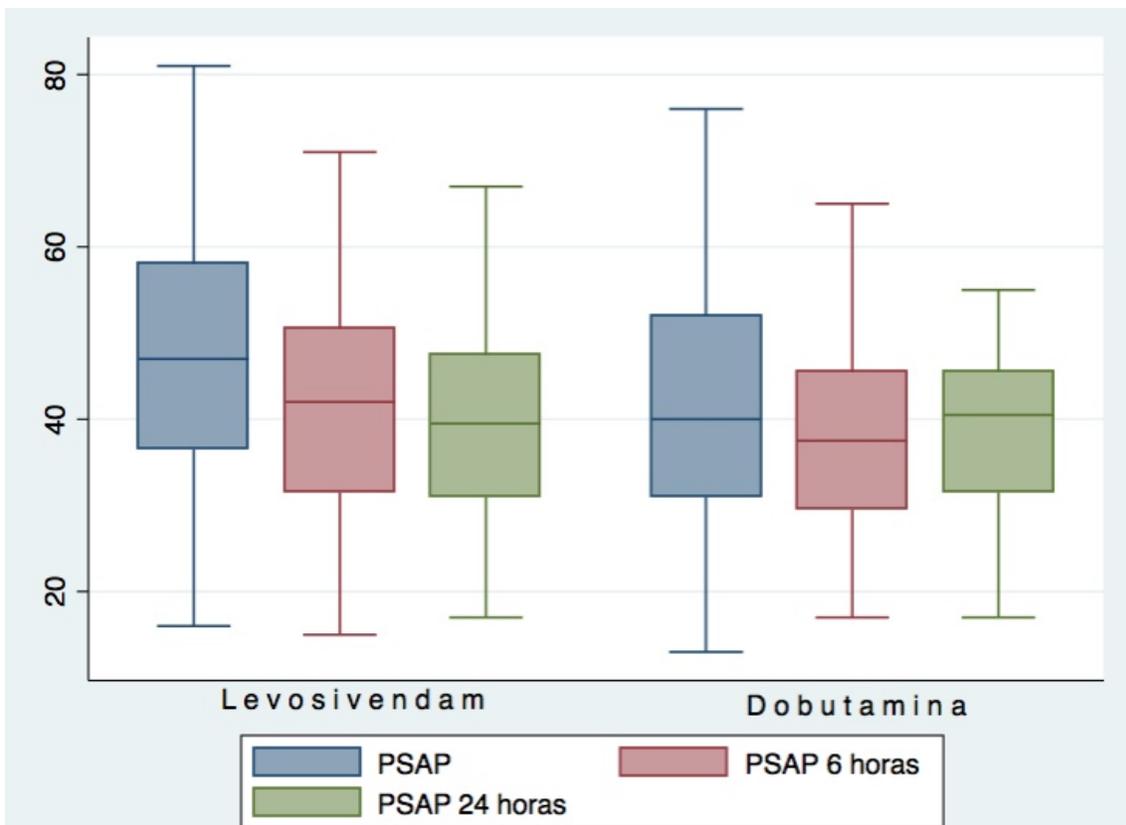


Figura 3



## 8. Discusión

El síndrome de bajo gasto postoperatorio (SBGPC) por disfunción ventricular transitoria por uso de bomba de circulación extracorpórea se caracteriza por un periodo inicial de mejoría, seguido de un deterioro que se maximiza de 4 a 6 horas en el postoperatorio y la recuperación paulatina puede ser completa posterior a las 24 horas. El tratamiento, es el uso de inotrópicos para mantener índices cardíacos superiores o equivalentes  $2.2 \text{ L/min/m}^2$ . En nuestro estudio la dobutamina fue elegido como inotrópico de control, ya que su efecto en el SBGPC ha sido descrito y aceptado de manera general. Los agentes inotrópicos se utilizan en quirófano y en el postoperatorio inmediato de forma mucho más precoz que en pacientes no quirúrgicos. En el SBGPC el Levosimendán lo estudio Solveig Moss y colaboradores como agente profiláctico para pacientes con disfunción sistólica izquierda sin encontrar efectos en la mortalidad ni en el incremento del índice cardíaco(8). Julian Alvarez y colaboradores estudiaron los efectos hemodinámicos del Levosimendan en el SBGPC comparado con dobutamina con una población de 20 sujetos para cada grupo de estudio, encontrando discreta elevación en el índice cardíaco a favor de Levosimendán (15). Siendo estos dos estudios los mas relevantes, restringiéndose el resto de evidencia clínica a reportes de series de casos. Motivo que impulso la realización de nuestro trabajo de investigación.

A diferencia de la epidemiología mundial, gran parte de la población atendida en nuestro instituto es de etiología valvular, aunado a la poca evidencia en la literatura del SBGPC en postoperados valvulares y los efectos hemodinámicos del Levosimendán, propiciaron el desarrollo del presente trabajo orientado a pacientes portadores de patología valvular mitral.

El análisis arrojó parcialmente los mismos hallazgos que el grupo de Julián Álvarez en presiones pulmonares, sin embargo sin diferencias en el incremento del índice cardíaco entre el grupo de Levosimendán y dobutamina al normalizarlo estadísticamente igual a las 24 hora (Figura 2). Al comparar los grupos, ambas poblaciones no presentaron diferencias clínicas, excepto por el tiempo de circulación extracorpórea que fue superior en el grupo de Levosimendán con una

media de 136 minutos (Figura 1). Esto podría tener importancia en interpretar los resultados hemodinámicos del grupo de estudio, si bien un mayor tiempo de bomba se asocia a mayor cascada inflamatoria, la cual se vincula directamente con mayor disfunción sistólica en el postoperatorio, esto podría disminuir los efectos inotrópicos del Levosimendán (16). Como mencionado previamente se observó mayor disminución en la presión arterial sistólica pulmonar en el grupo de Levosimendán, lo cual reproduce hallazgos en otros estudios clínicos como los mencionados en nuestro marco teórico, este efecto es explicado por su propiedad como venodilatador pulmonar (Figura 3). Al margen de estos hallazgos, podría preferirse el uso de Levosimendán en pacientes con presiones pulmonares sistólicas elevadas, con un tiempo de circulación extracorpórea mayor a lo habitual (>150min) que cursen con síndrome de bajo gasto postcardiotomía, ya que el grupo de estos pacientes normalizaron presiones pulmonares e índice cardiaco a pesar de una exposición superior a la bomba de circulación extracorpórea.

Nuestra investigación tiene las limitaciones de ser un estudio retrospectivo observacional, pero con diferencia que reúne una población superior a las publicadas en la literatura mundial. Se decidió seleccionar a pacientes valvulares con intención de explorar los efectos de Levosimendán en etiologías no isquémicas y de obtener una mayor prevalencia de síndrome de bajo gasto postcardiotomía (51%), lográndose estos objetivos, sin embargo para obtener resultados con mayor significancia deberá extenderse la población a estudiar, para obtener una muestra con un número más representativo de otras etiologías cardiacas, obteniendo un muestreo más homogéneo y reproducible.



## 9.- Bibliografía.

1. Entendiendo la insuficiencia Cardíaca, Jose Guadalajara Boo. Archivos de Cardiología de Mexico, oct/dic 2006.
2. Levosimendan, a New Calcium-Sensitizing inotrope for heart failure, Tien M. H. Ng, Pharm. D. 2004
3. Das B, Sarkar C. Pharmacological preconditioning by levosimendan is mediated by inducible nitric oxide synthase and mitochondrial KATP channel activation in the in vivo anesthetized rabbit heart model. *VasculPharmacol* 2007;47:248—56.
4. du Toit EF, Genis A, Opie LH, Pollesello P, Lochner A. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol* 2008;154:41—50.
5. Left Ventricular Response to Mitral Regurgitation, Implications For Management. William H. Gassch, MD; Theo E. Meyer, MD, PhD, *Circulation*, 2008
6. Left Ventricular Function in rheumatic mitral stenosis. W.H. Gaasch, E. D. Folland, *European Society of Cardiology Journal*, 1991.
7. Haemodynamic Effects of Levosimendan for Low Cardiac Output After Cardiac Surgery: A Case Series POLYCHRONIS MALLIOTAKIS1, *Hellenic J Cardiol* 48, 80-88 2007.
8. Prophylactic treatment with levosimendan: a retrospective matched-control study of patients with reduced left ventricular function Solveig Moss Kolseth *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 36, (2009) 1024-1030.
9. Lilleberg J, Ylonen V, Lehtonen L, et al: The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias: an analysis of the safety database of heart failure treatment studies. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38: 80-84.
10. Follath F, Cleland JG, Just H, et al: Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output cardiac failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
11. Flevari P, Parissis JT, Leftheriotis D, et al: Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1641-1645
12. The use of levosimendan in comparison and in combination with dobutamine in the treatment of decompensated heart failure, Yuksel Cavusoglu, *Pharmacother* (2007).
13. Preoperative usage of levosimendan in patients undergoing coronary artery bypass grafting *Int J Clin Exp Med* 2014 (219-229).
14. Preoperative levosimendan in ischemic mitral valve repair, Pranav Sharma, *Asian Cardiovascular y thoracic annals* 2014, 539-545.
15. Comparacion de los efectos hemodinamicos del levosimendan con la dobutamina en pacientes con bajo gasto despues de cirugia cardiaca. Julian Alvarez, *Rev Esp Cardiol* 2006, 338-345.
16. Julian Alvarez, Levosimendan en el syndrome de bajo gasto cardaico. *Rev Esp Cardiol* 2008.
17. Gandham R, Syamasundar A, Ravulapalli H, Karthekeyan RB, Vakamudi M, Kodalli R, Nandipati S. A comparison of hemodynamic effects of levosimendan and dobutamine in patients undergoing mitral valve repair / replacement for severe mitral stenosis. *Ann Card Anaesth* 2013
18. Follath F1, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):196-202.
19. Moiseyev VS1, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kobalava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI; **Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left**

**ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN).** Eur Heart J. 2002 Sep;23(18):1422-32.

20. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, et al. The Effect of a Calcium Sensitizer or an Inotrope or None in Chronic Low Output Decompensated Heart Failure: Results From the Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low Output Heart Failure Study (CASINO). Program and abstracts from the American College of Cardiology Annual Scientific Sessions 2004; March 7-10, 2004; New Orleans, Louisiana. Abstract
21. Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions 2005; November 13-16, 2005; Dallas, Texas. Late Breaking Clinical Trials II
22. Malliotakis P<sup>1</sup>, Xenikakis T, Linardakis M, Hassoulas J. **Haemodynamic effects of levosimendan for low cardiac output after cardiac surgery: a case series.** Hellenic J Cardiol. 2007 Mar-Apr;48(2):80-8.