



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**“EFECTOS HEMODINÁMICOS DEL LEVOSIMENDAN EN EL  
PREOPERATORIO DE PACIENTES SOMETIDOS A REPARACIÓN DE LA  
VÁLVULA MITRAL Y REVASCULARIZACIÓN CORONARIA”**

## TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
DOCTOR EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD**

**PRESENTA:**

**NAYELY GARCÍA MÉNDEZ.**

**TUTOR PRINCIPAL:** DOCTOR GUILLERMO CAREAGA REYNA, UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA” IMSS.

**COMITÉ TUTORIAL.** DOCTOR GUILLERMO CAREAGA REYNA, UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” DEL C.M.N. “LA RAZA” IMSS, DOCTORA GABRIELA BORRAYO SÁNCHEZ, HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SXXI, DOCTORA PATRICIA SEGURA MEDINA, DEPARTAMENTO DE ASMA E HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL, INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.

México, Ciudad De México A 11 De Febrero Del 2019.



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.

# DEDICATORIA

*Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México, por sus grandes tutores académicos que nos forjan con su dedicación.*

*Al Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, muy especialmente a mi Tutor Dr. Guillermo Careaga Reyna, por su apoyo en mi formación académica, a la Dra. Gaona, por la autorización de este proyecto y su apoyo recibido en todo momento, a mis maestros, amigos y compañeros del Hospital de Especialidades C.M.N. “La Raza” que me motivaron cada día desde la especialidad médica, mi admiración y respeto siempre.*

*Al Comité Tutorial: Dr. Careaga, Dra. Gaby, Dra. Paty por su guía, sabiduría, consejos, enseñanzas, apoyo que me han brindado desde el comienzo de este proyecto, son mi inspiración.*

*A mis amigos del Hospital San Ángel Inn, CONAMED y a cada uno que me apoyo en el caminar día a día en el que hacer médico y compartió sus enseñanzas y experiencias de esta bella y noble profesión.*

*A mi hija Nahomi por su paciencia en mi formación y su amor que me brinda para continuar, gracias por tu apoyo incluso en las noches de desvelos, eres mi principal motivación.*

*A mis hermanos y familia tíos y primos, porque en cada reto durante mi carrera he recibido su gran amor.*

*A mi Tía Rosario y Familia García Morales, por impulsarme a seguir estudiando, alentándome a seguir adelante, sus palabras marcaron mi camino académico, gracias siempre por su apoyo durante el inicio de mi carrera.*

*A mi mamá por todos sus sacrificios en la realización de mi carrera, este logro sin lugar a dudas es en gran parte gracias a ti, tu compañía y amor.....te doy mis sinceras gracias amada madre.*

*A la memoria de mi amado Padre Javier García Ramírez, tus enseñanzas continúan dando fruto y seguirán floreciendo.*

*A la familia García Ramírez y Méndez Mendoza. Con cariño, transitando por el tiempo, perseverando hasta alcanzar la meta.*



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1302 con número de registro 13 CI 14 039 254 ante COFEPRIS  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO, JALISCO

FECHA 24/02/2017

**DR. GUILLERMO CAREAGA REYNA**

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

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

**"EFECTOS HEMODINÁMICOS DEL LEVOSIMENDÁN EN EL PREOPERATORIO DE PACIENTES SOMETIDOS A REPARACIÓN DE LA VÁLVULA MITRAL Y REVASCULARIZACIÓN CORONARIA"**

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

Núm. de Registro
R-2017-1302-17

ATENTAMENTE

**DR.(A). MARTHA ORTIZ ARANDA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1302

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

[http://sirelcis.imss.gob.mx/pi\\_dictamen\\_clis?idProyecto=2016-3696&idCli=1302&monit...](http://sirelcis.imss.gob.mx/pi_dictamen_clis?idProyecto=2016-3696&idCli=1302&monit...) 24/02/2017

## EFFECTOS HEMODINÁMICOS DEL LEVOSIMENDAN EN EL PREOPERATORIO DE PACIENTES SOMETIDOS A REPARACIÓN DE LA VÁLVULA MITRAL Y REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

### RESUMEN:

**Objetivo:** Examinar el efecto hemodinámico del Levosimendan comparado con Dobutamina, en pacientes programados para reparación de la válvula mitral (RVM) y revascularización coronaria (CABG). **Introducción:** Durante la CABG existen grados variables de daño transitorio al miocardio. Muchas estrategias cardio-protectoras se han utilizado para disminuir esta lesión y mejorar la contractilidad cardiaca. El Levosimendan tiene efectos anti-isquémicos, mejora la contractilidad del miocardio y aumenta la vasodilatación coronaria, pulmonar y sistémica. **Material y métodos.** Se realizó un ensayo clínico previa autorización del comité de ética del CMN "La Raza" No. R-2017-1302-17 y con registro en BioMed Central *ISRCTN* 54237076. Participaron veinticuatro pacientes en el estudio, para recibir infusión de Levosimendan 0,1 mcg. /kg / min y Dobutamina 3-8 mcg. / kg / min. Todos los pacientes fueron sometidos a AGB y monitoreo invasivo para la medición de los parámetros hemodinámicos. Al final del procedimiento quirúrgico los pacientes fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Los datos fueron analizados mediante prueba estadística "*t*" de *Student* **Resultados:** Encontramos menor tiempo de estancia en UCI en el grupo de Levosimendan  $p = < 0,035$ , así como el índice cardiaco, el volumen latido y la saturación venosa de oxígeno fue significativamente más alto en el grupo Levosimendan comparado con el grupo Dobutamina,  $p = < 0,05$ . **Conclusiones:** El uso del Levosimendan mejora la contractilidad cardiaca en pacientes operados de RVM y CABG, resultando en una mejoría de los parámetros hemodinámicos manteniendo cifras adecuadas en el índice cardiaco. El grupo de Levosimendan mostró beneficios definitivos en el tiempo de permanencia en UCI.

### PALABRAS CLAVE:

*Levosimendan, cirugía cardiaca, falla cardiaca, cardioprotección, dobutamina.*

## Comparison of Levosimendan and Dobutamine in cardiac surgery

### ABSTRACT

**Objectives:** We aimed to compare the hemodynamic effects of levosimendan and dobutamine, in patients undergoing mitral valve replacement and coronary artery bypass grafting (CABG).

**Background:** During cardiac surgery there are varying degrees of transient myocardial damage. Many cardioprotective strategies have been used to decrease this injury and improve cardiac contractility. Levosimendan has anti-ischemic effects, improves myocardial contractility and increases systemic, pulmonary and coronary vasodilatation. These properties suggest potential advantages in high risk cardiac valve surgery patients where cardio protection would be valuable.

**Methods:** A clinical trial was conducted with the authorization of the ethics committee of Medical National Center "La Raza" R2017-1302-17 and registration number BioMed Central *ISRCTN 54237076*. Twenty-four patients were included in this study, to receive infusion of levosimendan 0.1 mcg / kg / min and dobutamine 3-8 mcg / kg / min. All patients underwent BGA with desflurane and invasive monitoring for the measurement of hemodynamic parameters. At the end of the surgical procedure, the patients were transferred to the Intensive Care Unit (ICU). The data were analyzed by "*t*" *Student* test.

**Results:** We found shorter time in the ICU in the levosimendan group  $p=<0,035$ , as well as the cardiac index, beat volume and venous oxygen saturation was significantly higher in the levosimendan group compared to the dobutamine group ( $p=<0,05$ ).

**Conclusions:** The use of levosimendan improves cardiac contractility in patients undergoing replacement mitral valve and coronary artery bypass grafting, resulting in improved hemodynamic parameters maintaining adequate figures in the cardiac index. The group of the levosimendan showed definitive benefits in the time of permanence in the ICU.

**Keywords:** Levosimendan, cardiac surgery, heart failure, cardio protection, dobutamine.

## ÍNDICE

	<i>Pg.</i>
1. Marco Teórico	7
2. Justificación	21
3. Planteamiento del problema	22
4. Objetivos	23
5. Pregunta de investigación	24
6. Hipótesis	25
7. Diseño Experimental	26
8. Universo de estudio	27
9. Aleatorización de los grupos	28
10. Criterios de selección	29
11. Identificación de las variables	30
12. Población y muestra	33
13. Consideraciones éticas	34
14. Materiales y métodos	38
15. Resultados	40
16. Discusión	44
17. Conclusiones	47

## ANEXOS

# EFFECTOS HEMODINÁMICOS DEL LEVOSIMENDAN EN EL PREOPERATORIO DE PACIENTES SOMETIDOS A REPARACIÓN DE LA VÁLVULA MITRAL Y REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

## 1. MARCO TEÓRICO

La enfermedad coronaria es la causa principal de la muerte en el mundo occidental. Casi 500,000 derivaciones de arterias coronarias se llevan a cabo en los Estados Unidos anualmente. En los últimos 20 años, ha aumentado el interés en la realización de la RVM y CABG sin el uso de circulación extracorpórea (CEC), para reducir las complicaciones postoperatorias asociadas con el uso de la CEC y la manipulación de la aorta. <sup>(1)(2)</sup>

La terapia vasoactiva podría ser necesaria para aumentar la perfusión tisular en el período perioperatorio. El levosimendan, es un vasodilatador  $Ca^{2+}$  sensibilizador que mejora la contractilidad miocárdica, causa vasodilatación coronaria y periférica, sin aumentar la demanda miocárdica de  $O_2$ . (Figura 1)

También es utilizado para mejorar la función cardíaca en pacientes con ICC antes y después de la CABG para pacientes en choque séptico. <sup>(3-7)</sup>

El levosimendan mejora la hemodinámica en el postoperatorio en los primeros cuatro días, cuando se administra un día antes de la CABG. El levosimendan tiene una alta afinidad a la porción  $NH_2$ -terminal de la troponina C, la sensibiliza al calcio ( $Ca^{2+}$ ) dependiendo de su concentración citosólica, lo cual hace que la sístole se prolongue sin alterar el entrecruzamiento cíclico de los puentes cruzados y permanece relativamente sin cambios durante la diástole cuando el  $Ca^{2+}$  ha disminuido. <sup>(8-9)</sup>



Otros miofilamentos sensibles al  $\text{Ca}^{2+}$  están unidos al complejo TnC-  $\text{Ca}^{2+}$  (troponina C) durante las dos fases del ciclo cardíaco, mejorando el funcionamiento cardíaco.

Este mecanismo es la razón del aumento de la fuerza de contracción cardíaca y de la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI) sin producir arritmias o alteración en las demandas de  $\text{O}_2$  en el miocardio.

Se observa también una inhibición de la FDE (fosfodiesterasa) III, que constituye la FDE más abundante a nivel cardíaco y es una enzima encargada de degradar el AMPc (Adenosín monofosfato cíclico) dicha inhibición da como resultado un aumento en la concentración intracelular de este segundo mensajero en los cardiomiocitos; efecto observado en altas concentraciones farmacológicas ( $>3\mu\text{M}$  ó  $>100\text{ng/ml}$ ). De esta forma mejora la función cardíaca, reflejada en un incremento potencial de la fuerza contráctil y con efectos vasodilatadores sin embargo, aunque el levosimendan inhibe la acción de la FDE-III en los cardiomiocitos, permite la acción de otras isoformas de ésta enzima como la FDE-IV.<sup>(10-14)</sup>

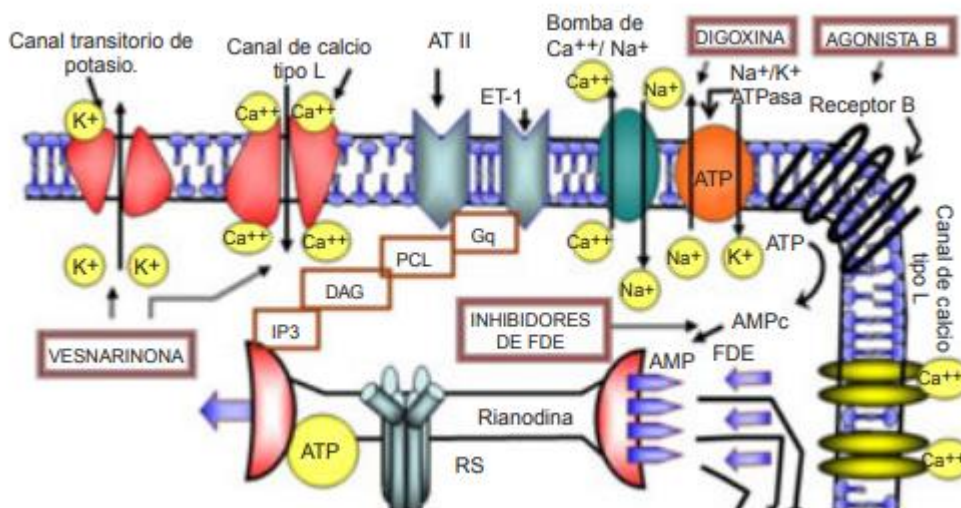


Figura 1. Mecanismo de acción de los inotrópicos, DAG: Diacilglicerol; PCL: Fosfolipasa C; Troponinas I, T y AMPc. ATP, Trifosfato de adenosín; K<sup>+</sup>; Ca<sup>2+</sup>; Na<sup>+</sup>.

## Inotrópicos en el tratamiento de la falla cardiaca

### ***Digoxina***

Inhibidor potente y selectivo de la subunidad alfa de la ATPasa. Posibilita el transporte ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> a través de las membranas celulares. Esta unión es de características reversibles. La digoxina es uno de los agentes inotrópicos positivos que mejora la hemodinámica y no lo hace tener un efecto deletéreo sobre la PA o la FC. Tiene un papel en la supresión de la activación neurohormonal.<sup>(15)</sup>

Existen datos reportados de ensayos clínicos, que la digoxina no tiene ningún beneficio en la mortalidad en esta población, pero ayuda a reducir la frecuencia de hospitalización. Uno de estos estudios mostró que las mujeres con una fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI) inferior a 35% y una concentración de digoxina en suero entre 0,5 y 1,1 ng / ml, no incrementa la mortalidad y reduce la duración de hospitalización por síntomas de ICC. La digoxina juega un papel importante en la obtención de control de la FC en estos pacientes. (Tabla 1) La digoxina es un glucósido cardiaco inotrópico positivo, su función es inhibir la bomba de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> adenosín trifosfatasa (ATPasa) en el nivel celular y previene el transporte de Na<sup>+</sup> intracelular al espacio extracelular.<sup>(16-19)</sup>

### ***Dopamina***

La dopamina es una catecolamina endógena y sus efectos son dependientes de la dosis en pacientes con choque cardiogénico en el entorno de la disfunción ventricular izquierda severa. A bajas dosis (<3 mcg / kg / min), la dopamina causa vasodilatación en la vasculatura del cuerpo incluyendo las arterias coronarias y renales. No se observaron mejoras en la creatinina sérica en una cohorte de pacientes en estado crítico. <sup>(20-22)</sup>

Dosis intermedia de la dopamina (3 a 10 mcg / kg / min) no sólo ejerce efectos inotrópicos y cronotrópicos en el corazón, pero también produce una elevación indeseable en la presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCP). Hemodinámicamente, induce un aumento del GC y una ligera disminución de la PCP y de las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas. Por ello, es muy útil para aumentar el GC, pero no para incrementar la PA.

A pesar de sus probados efectos hemodinámicos beneficiosos, no se han realizado estudios que valoren si su administración disminuye la mortalidad. Además, induce tolerancia una vez transcurridas 24-48 h, por lo que se debe intentar administrar en dosis bajas o asociada con dopamina o inhibidores de la FDE.<sup>(23)</sup>

### ***Dobutamina***

La dobutamina es una catecolamina con propiedades agonistas de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 que ayudan a mejorar la contractilidad miocárdica. En los pacientes con choque cardiogénico, debido a la falla cardíaca descompensada, la dobutamina disminuye la presión diastólica final del VI y eleva la PA por el aumento del GC. Estudios recientes demuestran una mejoría en los síntomas de ICC y uso de dobutamina a dosis de infusión continua de 5 a 7,5 mcg/kg/min. Hay un aumento de la mortalidad asociada con dobutamina. La dobutamina es conocida por causar eosinofilia periférica, esta reacción de hipersensibilidad no es infrecuente. Un meta-análisis, demostró que la dobutamina se asocia con mayores tasas de mortalidad y de readmisión en el hospital con una agudización ICC, la dobutamina también puede ser pro-arrítmica.<sup>(24-30)</sup>

## **Norepinefrina**

La norepinefrina es una catecolamina endógena que se sintetiza en el cuerpo con propiedades adrenérgicas. Tiene tanto receptores  $\alpha$  y propiedades agonistas beta. Por lo tanto, puede aumentar la respuesta cardíaca cronotrópica e inotrópica junto con vasoconstricción periférica. Es ampliamente utilizado en los pacientes con choque séptico. Debido a sus propiedades  $\beta$ -agonista, la norepinefrina puede conducir a la taquicardia.

El riesgo de arritmia cardíaca es también alta, un estudio sugiere que la noradrenalina podría ser mejor que la dopamina en adultos con choque cardiogénico debido a su baja actividad beta-adrenérgica. La mayoría de los casos de choque cardiogénicos en adultos, se deben a cardiopatía isquémica y la taquicardia inducida por la dopamina puede ser particularmente perjudicial en este grupo de pacientes.

Es un vasoconstrictor muy potente al estimular los receptores vasculares  $\alpha$  1, aunque tiene también efectos inotrópicos positivos por estimular los receptores  $\beta$ 1. Su indicación principal es la situación de choque con hipotensión arterial severa, donde se utiliza en dosis de 0,2 a 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}$ . <sup>(31-35)</sup>

<b>Tabla 1. Clasificación de los inotrópicos</b>	
<b>Grupo</b>	<b>Inotrópicos</b>
Catecolaminas	Adrenalina Dopexamina Noradrenalina Fenoldopan Isoproterenol Propilbutildopamina Xamotyerol Ibopamina Dobutamina
No catecolaminas	Efedrina Metaraminol Fenilefrina
Inhibidores de FDE tipo III	Bipiridinas Amrinona Milrinona Imidazolonas Enoximona Piroximona
Sensibilizadores de Ca <sup>2+</sup>	Levosimendan Pimobendan Sulmazole Isomazole
Remodeladores	Inhibidores de la síntesis de colágeno IECAS Inhibidores de mieloperoxidasas Inhibidores de MPP Inhibidores de ET
Neuromoduladores	Péptido natriurético auricular Inhibidores de vasopectidasas Inhibidores mixtos enzimáticos Inhibidores de ECA Inhibidores de ECE Inhibidores de EPN Agonistas de los receptores de endotelina Inhibidores de TNF Agonistas de los receptores de vasopresina Antagonistas de la aldosterona Bloqueadores de los receptores $\alpha_1$ de la adenosina y vasopresina Carnitina, hormona del crecimiento, l-tiroxina y nepicastat

ANP: Péptido natriurético tipo A; ARA-II: Inhibidores de angiotensina II; ECA: Enzima convertidora de angiotensina; ECE: Enzima convertidora de endotelina; EPN; Endopeptidasa neutra; ET: Endotelina; MPP: Mieloproteinasas; TIMP: Inhibidores de las metaloproteínas, TNF: Factor de necrosis tumoral. Modificado de *Tamargo J Rev Esp Cardiol 2004; 57: 447-64.*

## **Milrinona**

La milrinona es un agente inotrópico positivo ampliamente utilizado en pacientes con ICC y choque cardiogénico. Con propiedades inotrópicas y vasodilatación periférica. La milrinona también reduce el llenado del VI la presión en los pacientes con ICC. La milrinona es una biperidina e inhibe la FDE-III, evitando así la degradación de AMPc dentro de la célula, estimula la contractilidad miocárdica. La milrinona puede ayudar a reducir la PAP, lo que puede mejorar la función ventricular derecha. Los efectos de la milrinona en la hipertensión pulmonar y de la insuficiencia del ventrículo derecho (VD) están aún bajo investigación. Debe evitarse en pacientes con IRA. La milrinona puede inducir arritmias e hipotensión. Los estudios iniciales con la milrinona mostraron una reducción en la FC de reingreso hospitalario y mejoría de los síntomas de la ICC.<sup>(36-37)</sup>

En un ensayo clínico, pacientes aleatorizados en el estudio **OPTIME-CHF** (*Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure*) demostró que la milrinona intravenosa (0,5 g / kg / min sin una dosis de carga) se asoció con una mayor mortalidad y hospitalización. En el estudio **“Evaluación de Supervivencia” (PROMESA)**, en donde participaron 1088 pacientes con ICC severa y disfunción ventricular izquierda fueron asignados al azar milrinona oral o placebo para determinar el efecto de la milrinona sobre la mortalidad de estos pacientes que continúan siendo sintomáticos a pesar de la terapia médica óptima. La milrinona, la dobutamina también se pueden utilizar en pacientes con ICC grado III, etapa que no son candidatos para las terapias avanzadas de ICC como una terapia paliativa, además de que en muchos casos se utiliza la dosis máxima tolerada de la terapia médica óptima para la mejoría de los síntomas.<sup>(38)</sup>

## **Levosimendan**

El levosimendan es un agente sensibilizador del Ca<sup>2+</sup> que puede ejercer su efecto inotrópico aumentando la sensibilidad de los cardiomiocitos con el Ca<sup>2+</sup> intracelular. El levosimendan aumenta la sensibilidad de los cardiomiocitos al Ca<sup>2+</sup> intracelular mediante la unión a la troponina C. El logro de un efecto inotrópico sin aumentar los niveles de Ca<sup>2+</sup> intracelular puede prevenir un mayor riesgo de arritmia cardíaca, también tiene propiedades vasodilatadoras mediante la apertura de ATP los canales de K<sup>+</sup> sensibles en el músculo liso vascular, lo que provoca su relajación. Este mecanismo reduce la precarga y la postcarga, que es útil en el tratamiento de pacientes con ICC descompensada. También puede tener alguna actividad inhibidora de la FDE, el levosimendan es ampliamente utilizado en Europa, el uso a corto plazo de levosimendan se ha demostrado que causa una rápida mejoría dependiente de la dosis en las variables hemodinámicas y los síntomas en pacientes con ICC descompensada.

En el **estudio LIDO** (*Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure -the LIDO study-: a randomized double-blind trial*), se comparó levosimendan por vía intravenosa con dobutamina en pacientes con ICC y mostró una mejora hemodinámica (aumento del GC y la disminución de la presión capilar pulmonar) se asoció con una menor mortalidad en uno y seis meses con levosimendan comparado con la dobutamina. De manera similar, en el estudio aleatorio: “*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)*”, sobre la seguridad y eficacia del levosimendan en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda (VI) después de un IAM, el levosimendan no causó hipotensión o isquemia significativa. <sup>(39)</sup>

El levosimendan también redujo el riesgo de ICC y muerte. En la supervivencia de los pacientes con ICC con necesidad de la administración de un fármaco inotrópico intravenoso, el levosimendan redujo significativamente la mortalidad a 180 días. La Sociedad Europea de Cardiología, recomienda al levosimendan por vía intravenosa, para revertir el estado de hipoperfusión causada por fármacos  $\beta$  bloqueadores. Aunque estos ensayos están disponibles, la seguridad y la eficacia clínica del levosimendan no ha sido bien establecida en estos pacientes.

El perfil farmacológico de levosimendan y sus metabolitos ha sido revisado en pacientes con función contráctil miocárdica normal y comprometida. Tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 1 h, un volumen de distribución de 20 L y un aclaramiento corporal total de 300 ml/min., independiente de la duración de la infusión. El levosimendan está presente principalmente en forma ionizada (pKa 6.26) y se une en un 98% a proteínas, mientras que su metabolito activo el OR-1896 se une en un 40% solo trazas de la droga sin cambios son detectadas en eritrocitos y orina.<sup>(40)</sup>

El levosimendan es metabolizado extensamente en sus metabolitos biológicamente activos, (OR-1855 y OR-1896) que son eliminados en heces y orina. El más importante es OR-1896, por su actividad sensibilizadora al  $\text{Ca}^{2+}$ , leves propiedades para inhibir FDE III y activación de canales de  $\text{K}^{+}$  dependientes de voltaje. Su vida media de eliminación es de 80 a 90 h y alcanza concentraciones máximas en plasma a los dos días después de suspender la infusión de levosimendan en pacientes ICC, lo cual le confiere actividad hasta por siete días.



Se han realizado estudios con dosis iniciales en bolo de 3 - 36  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  durante 10 min según el subgrupo de estudio, seguidas por infusión continua de 0.05- 0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , respectivamente; cuyo objetivo fue precisamente observar los efectos de levosimendan en cada una, con esto se logró establecer un rango de dosis recomendadas de acuerdo a la seguridad demostrada para cada dosis.<sup>(41)</sup>

Sus efectos clínicos pueden resumirse en: aumento de la contractilidad, aumento del GC, aumento de la FC, reducción de la precarga, reducción de la postcarga, aumento del flujo coronario, aumento del flujo renal, efecto anti-aturdimiento y con efecto anti-arritmico.

Los dos efectos fundamentales del levosimendan son la mejoría de la contractilidad sin aumentar el consumo de  $\text{O}_2$  miocárdico y la vasodilatación periférica. El mecanismo de aumento de la contractilidad es independiente de la estimulación de los receptores beta, por lo que su uso está especialmente indicado en los enfermos en bajo GC con tratamiento previo con betabloqueantes.

El levosimendan tiene efecto sobre la vasculatura arterial incluyendo la renal, coronaria, pulmonar, esplénica, cerebral y sistémica, así como en las venas safena, portal y sistémicas. En el músculo liso arterial coronario, pulmonar y sistémico produce la apertura principalmente de los canales de  $\text{K}^+$  ATP dependientes ( $\text{K}^+\text{ATP}$ ) en vasos de pequeña capacitancia así como, apertura de canales de  $\text{K}^+$  de larga conductancia activados por  $\text{Ca}^{2+}$  y canales de  $\text{K}^+$  voltaje dependientes ( $\text{Kv}$ ) en vasos de gran capacitancia.

La apertura de estos canales lleva a la hiperpolarización celular, inhibe el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular presente y activa el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  para extraer a éste último con la consiguiente vasodilatación. Esto permite aumentar la función cardíaca cubriendo adecuadamente el consumo de  $\text{O}_2$  a nivel miocárdico, actuando además como agente anti-isquémico y disminuyendo la postcarga.<sup>(42)</sup>

Un segundo mecanismo involucrado es la reducción de la sensibilidad al  $\text{Ca}^{2+}$  de las proteínas contráctiles en el músculo liso vascular.

Así también la inhibición de FDE III ha sido propuesta como contribuyente, ya que incrementa el AMPc y estimula la acción de la bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> y Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>. El levosimendan aumenta la FC de manera dosis dependiente en animales de experimentación, voluntarios sanos y en pacientes con una clase funcional II-IV de la NYHA (*New York Heart Association*), el mecanismo aún es desconocido pero se sugiere la activación de los reflejos barorreceptores por la vasodilatación, principalmente con la administración en bolo. Se propone un importante papel de su metabolito activo OR-1896, el cual continúa con su acción después de la suspensión de la administración de levosimendan.

En el tratamiento de pacientes con fracción de expulsión (FEVI) disminuida pero dentro de las dosis recomendadas (6- 24µg/kg/min) rara vez se produce un cronotropismo positivo mayor al 10% del valor basal y es menos marcado en pacientes con ICC.

Una infusión continua de 0.1µg/kg/min durante siete días disminuyó la PAS (11-14mmHg) e incrementó sustancialmente la FC (19-26 l x min.), pero fue bien tolerada en pacientes con IC clase funcional III-IV de NYHA y FEVI <40%. Efectos neutrales o insignificantes se vieron en pacientes con ICC, choque cardiogénico, después de un IAM y de una CABG con función ventricular comprometida o normal. En pacientes con función normal se incrementó el ritmo cardiaco después de la colocación de bypass cardiopulmonar, particularmente después del bolo y de la primera hora de infusión. (43)

### Efecto Cardioprotector en Cirugía Cardíaca

Un nuevo mecanismo de acción recientemente identificado es la activación de los canales de K<sup>+</sup> de la membrana interna mitocondrial (mitocondrial K<sup>+</sup>ATP) que a su vez limita la apoptosis de los miocitos, ya que disminuye el potencial transmembranal de manera dependiente a la concentración de K<sup>+</sup> y activa la vía mito K<sup>+</sup>ATP. El aumento de la concentración intracelular de K<sup>+</sup> previene un exceso de Ca<sup>2+</sup> intracelular en la mitocondria estabilizando así el potencial de membrana y preservando los fosfatos de alta energía, así como la función mitocondrial. Esto se traduce en un pre-acondicionamiento cardioprotector en situaciones de estrés celular, como estrés oxidativo y episodios de isquemia-reperfusión. Es indicado en pacientes con bajo GC debido a disfunción cardíaca sistólica sin hipotensión severa.

La isquemia - reperfusión de un paro cardíaco con disminución del aporte de O<sub>2</sub> asociado, provoca la activación generalizada de vías inmunológicas y de coagulación, que aumenta el riesgo de falla orgánica múltiple e infección. Dada la compleja naturaleza de la atención post-paro cardíaco, es óptimo tener un equipo multidisciplinario para desarrollar y ejecutar una vía clínica integral adaptada a disposición de recursos. (44)

### Efectos sobre la calidad de vida

Es claro que con todos los efectos benéficos que ofrece el levosimendan, contribuye a la disminución de síntomas y mejoría física, aumentando las expectativas en la calidad de vida y disminuyendo el estrés emocional en pacientes con ICC. Numerosos estudios realizados acerca del impacto en el índice de mortalidad que ejerce levosimendan en comparación con dobutamina y placebo, han arrojado resultados un tanto confusos, ya que a pesar de la indudable mejoría en el perfil hemodinámico y el notable porcentaje de reducción del péptido natriurético cerebral (PNC), que se correlaciona directamente con un mejor pronóstico de supervivencia a los 6 meses por parte de levosimendan, éste parece no mejorar el índice de mortalidad a 1 y 6 meses, según los resultados de algunos de estos estudios.

En el **estudio RUSLAN** se demuestra la eficacia y la seguridad del levosimendan en los pacientes con bajo GC tras un IAM.<sup>(43)</sup>

Debido a que los pacientes con ICC presentan una baja regulación de los receptores beta, en el posoperatorio, es muy alentador pensar que ellos podrían ser manejados con fármacos inhibidores de la FDE III (milrinona, amrinona) y de los sensibilizadores del Ca<sup>2+</sup>. Especialmente este último, cuyos efectos pueden persistir por largo tiempo, ya que sus metabolitos activos (OR-1855 y OR-1896) tienen vidas medias prolongadas y además conservan actividad inotrópica similar al levosimendan.

En pacientes con enfermedad de la arteria coronaria e isquémica con insuficiencia mitral son candidatos a CABG la selección de fármacos y el momento del inicio de inotrópicos es de suma importancia debido a la fracción de expulsión baja. Agentes sensibilizadores de Ca<sup>2+</sup>, tales como el levosimendan son una nueva clase de inotrópicos que aumentan la afinidad de las miofibrillas para el Ca<sup>2+</sup> y se utilizan para la terapia de la ICC descompensada aguda.

El efecto inotrópico positivo del levosimendan se logra por su unión a la troponina C,  $Ca^{++}$ , estabilizando de este modo la molécula de tropomiosina y la prolongación de la duración de actina-miosina, solapamiento sin un cambio en la concentración de  $Ca^{2+}$  intracelular.

El efecto vasodilatador del levosimendan se alcanza a través de la activación de la adenosín trifosfato dependiente de canales de  $K^+$ . Esto conduce a una reducción tanto en la postcarga y precarga, como en el aumento del flujo sanguíneo coronario y un resultante efecto anti-isquémico. Por lo tanto, el levosimendan es como un agente anti isquémico inotrópico.

Además, los experimentos han confirmado que el levosimendan, puede tener un efecto sobre el pre-acondicionamiento del IAM. En pacientes sometidos a CABG, el levosimendan aumenta el GC sin aumentar del consumo de  $O_2$  del miocardio.<sup>(43)</sup>

### **Efectos adversos**

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a la administración de levosimendan se atribuyen a la vasodilatación y están relacionadas con la dosis.

Las más frecuentes son cefalea, náuseas, hipotensión, taquicardia o extrasístoles.

(25)(17)

## **2. JUSTIFICACIÓN.**

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) la Unidad Médica de Alta Especialidad (U.M.A.E.) del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”, es uno de los centros con mayor número de procedimientos efectuados anualmente en cirugías de RVM y CABG.

El levosimendan, tienen la particularidad de aumentar la contractilidad miocárdica, en pacientes con disfunción ventricular izquierda, derecha y en aquéllos sometidos a RVM y CABG. Hay algunos autores que hablan del efecto “anti-isquémico” de esta droga. El riesgo de morbilidad y mortalidad por cualquier causa en pacientes con falla cardíaca aumenta gradualmente en el perioperatorio de estos pacientes. Por lo tanto, poder definir la compleja interacción entre la terapia farmacológica del levosimendan y la respuesta hemodinámica durante la RVM y CABG.

Un deterioro de la función cardíaca puede perjudicar la función de diferentes órganos como riñón, deterioro de la función cerebral o pulmonar ya sea agudo y crónico, incluso puede ser ocasionado por la misma patología cardiovascular.

El levosimendan tiene un impacto directo en la morbimortalidad principalmente estudiado en pacientes con choque cardiogénico, al ser nuestra población de RVM y CABG con patología valvular combinada con un daño isquémico coronario, decidimos realizar este estudio.

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

¿Existen diferencias en la estabilidad hemodinámica en pacientes sometidos a RVM y CABG, con el uso de Levosimendan en el preoperatorio?

#### **4. OBJETIVOS**

Observar los resultados hemodinámicos inmediatos (perioperatorio) del Levosimendan, en pacientes sometidos a RVM y CABG.

#### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Evaluar la respuesta hemodinámica en los parámetros volumen sistólico y el IC con el uso de levosimendan, pacientes sometidos a RVM y CABG.
- Medir el tiempo de estancia en la UCI.
- Medir el tiempo de estancia hospitalaria.
- Observar el perfil farmacológico del levosimendan.
- Valorar el efecto hemodinámico del levosimendan en pacientes con ICC y bajo GC en el postoperatorio.



## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existen diferencias en la estabilidad hemodinámica en pacientes sometidos a RVM y CABG con el uso de levosimendan en el preoperatorio?

## **6. HIPÓTESIS**

El uso de Levosimendan preoperatorio, los pacientes sometidos a RVM y CABG, cursan con estabilidad hemodinámica en comparación con la Dobutamina.

## **7. DISEÑO EXPERIMENTAL**

Estudio clínico aleatorizado, prospectivo, longitudinal, analítico, controlado.

## **8. UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes adultos, programados electivamente para RVM y CABG, del servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del C.M.N. “La Raza” IMSS.

## 9. ALEATORIZACIÓN DE LOS GRUPOS

Se efectuó la aleatorización a través de un generador de números aleatorios, por medio de repeticiones divididas en 2 tratamientos, con el paquete *The R Foundation for Statistical Computing* Versión 2.15.1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A	A	B	B	B	A	A	B	B	A	B	A	B	A	A	B	A	A	B	B	A	A	B	B

## **10. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes adultos de mayores de 18 años, candidatos a RVM y CABG, de manera electiva.
- Con una FEVI  $\geq 30\%$ .
- NYHA III-IV.
- IC  $\leq 2.5L$ .
- PAP  $\geq 15\text{mmHg}$ .

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes medicados con anti-arrítmicos. Clase I c Ej. encainida, flecainida, moricizina y propafenona.
- Deterioro renal (depuración de creatinina  $< 30\text{ ml/min}$ ) y deterioro hepático severo.
- Hipersensibilidad al levosimendan.
- Historia de Torsade de Points.
- Pacientes con marcapaso definitivo.

## 11. IDENTIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables del estudio, serán obtenidas del monitor anestésico por medio de las constantes vitales y a través de la toma directa del catéter central y Swan-Ganz, al momento de la inducción anestésica. Estas variables hemodinámicas son registradas a lo largo del perioperatorio, los datos son vaciados en la hoja de registro anestésico.

VARIABLE	POSICIÓN METODOLOGICA	MEDIDA	NIVEL DE MEDICIÓN
Levosimendan	Intervención	Categórica	
FC	Resultado	Numérica	ml / lat.
GC			L/min/m2
IC			mmHg.
Temperatura			
PAM			
PCP			
PVC			
SVO2%			
RVS			
Diuresis			
CPK-MB			
LDH			
TGO			
Pérdidas Hemáticas			

## VARIBLES UNIVERSALES

- a) Edad: medida en años obtenida por interrogatorio directo o por el expediente. (años)
- b) Género: obtenido del expediente (Masculino o Femenino)

Definición operacional: Es la selección de los pacientes en género masculino o femenino para el estudio.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

- c) Peso: medido en kilogramos, obtenido del expediente clínico (Kg.)
- Definición conceptual.- Resultante de la acción de la gravedad sobre las moléculas de un cuerpo.
- Definición operacional.- Será aquel en quien se lleve a cabo el procedimiento anestésico.
- Escala de medición.- cuantitativa continúa
- Unidades de medición.- (Kg).
- d) IMC: El índice de masa corporal (IMC) es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo ideada por el estadístico belga *Adolphe Quetelet*, por lo que también se conoce como *índice de Quetelet*.
- Se calcula según la expresión matemática:

$$\text{IMC} = \text{masa (kg)} / \text{talla (m)}^2$$



Las variables de estudio, serán obtenidas del monitor anestésico por medio de las constantes vitales y a través de la toma directa del catéter central y Swan-Ganz, colocados al momento de la inducción anestésica.

## PERFIL HEMODINÁMICO

1. Presión arterial sistémica (PAS) sistólica, diastólica y media: obtenida de los monitores de quirófano o de la UCI en mmHg.
2. Presión venosa central (PVC): obtenida de los monitores de quirófano o de la UCI en mmHg.
3. Gasto cardiaco (GC): obtenido de los monitores de quirófano o de la UTI, mediante catéter de Swan-Ganz por termodilución en L/min.
4. Índice cardiaco (IC): calculado a partir de dividir el GC entre el área de superficie corporal en L/min/m<sup>2</sup>.
5. Volumen latido (VL): obtenido a partir de la fórmula GC / FC, en ml/latido
6. Resistencias vasculares sistémicas (RVS): obtenidas a partir de la fórmula:  
$$RVS = (PAM - PVC) \cdot (80) / GC \text{ en dinas/segundo.}$$

## 12. POBLACIÓN Y MUESTRA

Tamaño de la población	N	24.6
Error alfa	A	0,05
Nivel de Confianza	1-a	0,95
Z de (1-a)	(1-a)	1,96
Proporción	P	0.15
Q (complemento de p)	1-p	0.85
Precisión	I	0,05
Tamaño de la muestra		25.11

$$N = \frac{Z^2 (N) (p) (q)}{e^2 (N-1) + Z^2 (p) (q)}$$

### **13. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El proyecto de esta tesis se adaptó a los principios bioéticos que justifican la investigación médica para la salud en seres humanos, la cual se desarrolló en base a los artículos 100, 101, 102 y 103 de la Ley General de Salud, en el título quinto, capítulo único, así como en el decreto de la Ley General de Salud en Materia de la Investigación para la Salud en su título primero, capítulo único, artículos 1° al 33°. Los procedimientos de bioseguridad en el desarrollo de esta investigación se apegaron legalmente en el título cuarto, capítulo 1, artículos 75 al 84 de dicho Reglamento (Ley General de salud, 2002). Los objetivos de esta investigación, es observar los resultados hemodinámicos inmediatos (perioperatorio) en pacientes con mala función ventricular, considerados de alto riesgo quirúrgico. Los riesgos en este estudio son mínimos, se utilizan medicamentos actualmente en el catálogo básico para el IMSS, los eventos adversos son los reportados en la literatura como mareo, cefalea, hipotensión, que corresponden a lo descrito en la literatura mundial, el levosimendan cuenta con autorización para su comercialización y uso a nivel hospitalario.

## **PRINCIPIOS ÉTICOS**

Prevalecen en este Protocolo de Investigación, los criterios de respeto a la dignidad del sujeto de investigación, la protección de sus derechos, principalmente el de la protección de la salud, así como el bienestar y la conservación de su integridad física Y se ajusta a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica.

## **BENEFICIOS**

Durante la RVM y CABG, existen grados variables de daño transitorio al miocardio. Muchas estrategias cardioprotectoras se han utilizado para disminuir esta lesión: cardioplejia, anestésicos volátiles, opioides, agentes inotrópicos (adrenalina, dopamina, dobutamina, milrinona, etc.) para aumentar la contractilidad cardiaca. Sin embargo, también agravan la necesidad de O<sub>2</sub> del miocardio, que a su vez crea el riesgo para el desarrollo de isquemia y arritmias. El levosimendan aumenta la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, aunado a la terapia farmacológica del paciente sometido a CABG se pueden obtener resultados favorables en esta población.

## **RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS**

El protocolo de investigación, se llevará a cabo con los recursos humanos: Alumno de Tesis y los investigadores principales y asociados, con la infraestructura hospitalaria del Hospital General "Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza" IMSS, por lo que será garantizada la gratuidad para el paciente en investigación. Los investigadores participantes cumplirán en todo momento en forma ética y profesional las obligaciones que les impongan la Ley General de Salud.

## **MATERIAL**

Hoja de recolección de los datos, papel, plumas, tablero, computadora propios del investigador principal, consulta en archivo clínico.

## **CONFIDENCIALIDAD**

En el presente protocolo de investigación, los expedientes de los sujetos de investigación serán considerados expedientes clínicos, por lo que se cumple con lo señalado en la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del Expediente Clínico.

Todos los datos que se recaban en este estudio serán estrictamente confidenciales y se solicitara consentimiento informado mediante nombre y firma del paciente y dos testigos.

## 14. MATERIALES Y MÉTODOS

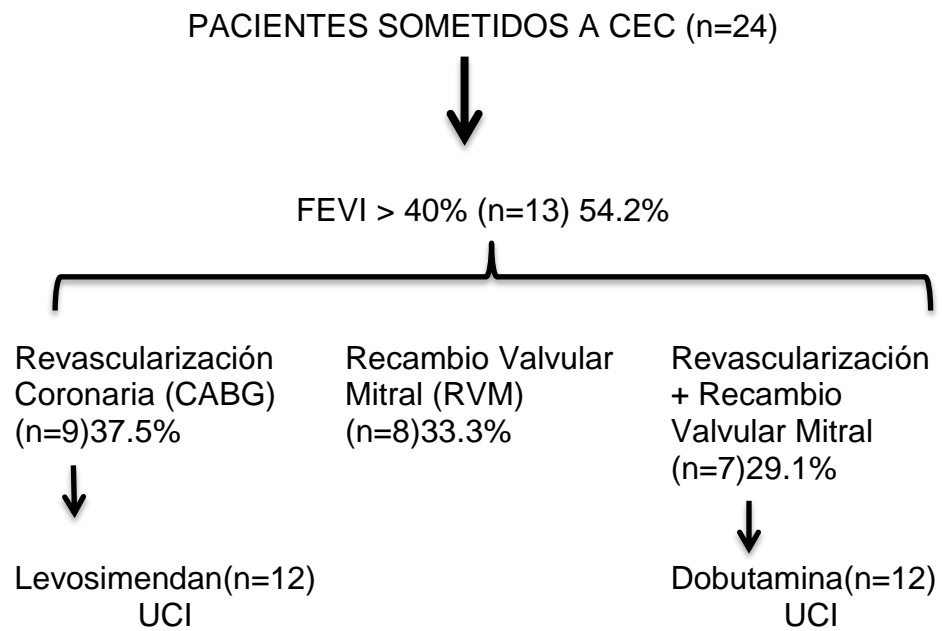
### Participantes

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General "Gaudencio González Garza" Del Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS, con el número **R-2017-1302-17** y previo registro **ISRCTN54237076**. Fue llevado a cabo en conformidad a la declaración de Helsinsky y firma de consentimiento informado. Se consideraron pacientes programados electivamente a RVM y CABG, durante el periodo de Enero a Diciembre del 2017. Los criterios de inclusión: mayores de 18 años, creatinina <1.4 mg/dL y fracción de Expulsión  $\geq$  30%, con clasificación de NYHA (*New York Heart Association*) II-III. Se excluyeron pacientes con deterioro renal (depuración de creatinina < 30 ml/min), deterioro hepático severo, hipersensibilidad al levosimendan.

### Diseño

Se realizó un ensayo clínico, controlado, asignación aleatoria para la administración de los siguientes fármacos: **Grupo Levosimendan** (n=12) Infusión: 0.1mcg/Kg/min y **Grupo Dobutamina** (n=12) infusión 3-8 mcg/Kg/min, para un máximo de 48 h, administrado sin bolo. Todos los pacientes fueron sometidos a AGB estandarizada con desflorano, etomidato a 0.3-0.6mg/kg, infusión de fentanil 8-10  $\mu$ cg/kg, bromuro de vecuronio 0.08mg/kg y diacepam 0.5 mg/Kg. El Monitoreo invasivo, para la obtención de las variables hemodinámicas que se estudiaron fueron medidas a través de catéter central y en tiempo real: IC (índice cardiaco), Saturación Venosa de Oxígeno (SvO2%), VL (Volumen latido), PAM (Presión arterial media) invasiva. Medidas a las 24 y 48 h del posquirúrgico, se midieron niveles de lactato mediante control gasométrico transoperatorio. Al final del procedimiento quirúrgico los pacientes fueron trasladados a la UCI. Ver Cuadro

1



Cuadro 1. Diagrama de flujo de pacientes seleccionados en el estudio.



## 15.RESULTADOS

La población de estudio consistió de 24 pacientes, admitidos en la UCI de la Unidad de Alta Especialidad del Hospital General del Centro Médico Nacional (CMN) “La Raza” IMSS. En la tabla 2, se describen los datos demográficos, participaron 11 (45.8%) pacientes del género masculino y 13 (54.11%) pacientes del sexo femenino. La edad promedio fue de 65 años con una desviación estándar (DE)  $\pm 6.97$ , no se excluyó ningún paciente. Los pacientes fueron sometidos a los siguientes procedimientos: revascularización coronaria 37.5%, recambio valvular mitral 33.3% y recambio valvular mitral más revascularización coronaria 29.1%. El estado preoperatorio de los pacientes del grupo de Levosimendan y Dobutamina fue similar. Tabla 2 y 3

**Tabla 2. Datos demográficos y datos preoperatorios**

VARIABLE	LEVOSIMENDAN (n=12)	DOBUTAMINA (n=12)	P
Edad (años)	65.41( $\pm 7.80$ )	64.58( $\pm 6.12$ )	0.168
Género masculino	5	6	0.682
IMC	29.80( $\pm 1.52$ )	29.20(1.65)	0.372
Presión Sistólica (mmHg)	129.16( $\pm 11.39$ )	139.83( $\pm 9.00$ )	0.327
Presión Diastólica (mmHg)	76.50( $\pm 8.31$ )	90.16( $\pm 5.49$ )	0.030
FC	73.25( $\pm 6.39$ )	70.5 ( $\pm 5.12$ )	0.120
NYHA clase IV	2(16.6%)	1(8.3%)	0.392
FEVI < 40%	5(41.6%)	6(50%)	0.168
DM2	7(58.3%)	6(50%)	0.168
Dislipidemia	10(83.3%)	9(75%)	0.615
HAS	7(58.3%)	6(50%)	0.682
Tabaquismo	8(66.6%)	8(66.6%)	0.01
euroSCORE	6.91( $\pm 0.900$ )	6.75( $\pm 0.753$ )	0.628

NYHA (New York Heart Association). FEVI (fracción eyección del ventrículo izquierdo), DM2 (Diabetes Mellitus tipo2), FC (frecuencia cardíaca), HAS (Hipertensión arterial sistémica), euroSCORE (European system for cardiac operative risk evaluation, IMC (índice masa corporal).

**Tabla 3. Grupo etario**

Grupo etario	Frecuencia	Porcentaje %
Menores de 60 años	6	25.0
60-69 años	10	41.7
70-79 años	7	29.2
Mayores de 80 años	1	4.2
Total	24	100.0

Los dos grupos fueron comparables en cuanto a datos demográficos y datos perioperatorios. Cuando se compararon los grupos con respecto a la puntuación de riesgo *euroScore*, se encontraron similares. Sin diferencia significativa en el tiempo de circulación extracorpórea y tiempo de pinzamiento aórtico.

Los datos fueron tabulados en hoja de cálculo y se trataron con SPSS v. 20 y Microsoft Excel 2016, se analizaron con aplicación de estadística descriptiva para determinación de medias y análisis con prueba estadística “*t*” de **Student** para muestras independientes, Intervalo de confianza IC del 95%, un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo.

La tabla 4 describe la duración de estancia en UCI, en días el resultado del grupo Levosimendan fue de 11.65 días *DE* ( $\pm 1.39$ ) y el grupo Dobutamina 14.25 días *DE* ( $\pm 2.41$ ), mostrando diferencias estadísticamente significativas para el grupo Levosimendan  $p = 0.03$ .

**TABLA 4. Resultados del posoperatorio en UCI**

VARIABLE	LEVOSIMENDAN	DOBUTAMINA	P
UCI (días)	11.65(1.39)	14.25(2.41)	0.035
CEC(min)	156.91(±28.69)	157.16(±27.37)	0.983
TPAo (min)	54.06(±24.65)	63.88(±28.86)	0.380

*CEC (Circulación Extracorpórea), TPAo (tiempo de pinzamiento aórtico), UCI (Unidad de Cuidados Intensivos).*

En la tabla 5, se muestran las variables hemodinámicas FC, PAM, IC, VL, SvO2%, lactato sérico.

Medidas en intervalos de 24 y 48 h. El IC, el VL y la SvO2% fueron significativamente más altos en el grupo Levosimendan comparado con el grupo Dobutamina, la PAM se mantuvo en 75.16 (±4.62) dentro de parámetros aceptables en la UCI ( $p=0.013$ ). Los niveles de lactato en ambos grupos disminuyeron significativamente en el grupo de Levosimendan, ( $p= 0.050$ ).

**Tabla 5. Variables hemodinámicas trans y post operatorias expresados en media y desviación estándar**

VARIABLE	LEVOSIMENDAN		P	DOBUTAMINA		P
	ANTES (DE)	DESPUES (DE)		ANTES (DE)	DESPUES (DE)	
Lactato (mg/dL)	2.00(±0.668)	1.54(±0.465)	0.050	3.05(±0.540)	2.61(±0.733)	0.112
FC (l x min)	73.25(±6.39)	75.16(±4.62)	0.488	67.58(±4.37)	65.66(±7.80)	0.464
PAM(mmHg)	69.50(±6.89)	76.66(±6.71)	0.013	75.081(±12.05)	74.66(±15.32)	0.149
ÍC (L x minxm <sup>2</sup> )	2.14(±0.274)	3.65(±0.852)	0.00	2.24(±0.115)	1.67(±0.163)	0.001
SVO2 %	70.90(±5.73)	74.81(±1.49)	0.038	66.39(±4.13)	69.15(±6.51)	0.325
VL(ml)	58.12(±6.14)	64.03(±5.31)	0.020	62.80(±2.35)	61.71(±2.00)	0.510

*FC (frecuencia cardiaca), PAM (Presión arterial media), IC (Índice cardiaco), SVO2 (saturación venosa de oxígeno), VL (Volumen latido).*

No hubo complicaciones como IAM, arritmias potencialmente letales, en ambos grupos.

## 16. DISCUSIÓN

Este estudio se diseñó para evaluar los cambios en serie de las variables hemodinámicas y los resultados postoperatorios inmediatos en pacientes que son sometidos a RVM y CABG, con circulación extracorpórea mientras usan Levosimendan o Dobutamina como inotrópico de primera opción.

Nuestros resultados muestran que el Levosimendan mantiene los parámetros hemodinámicos superiores en cuanto a IC, VL, PAM, SvO<sub>2</sub>% y niveles de lactato sérico en el posoperatorio comparado con el grupo de Dobutamina. Esto también mostró beneficios definitivos en el tiempo de permanencia en la UCI en el grupo Levosimendan. Algunos autores han encontrado que la respuesta hemodinámica positiva continúa incluso 24 h después de la interrupción de la infusión del Levosimendan. (45-47)

Reflejado en la ausencia de arritmias cardíacas y falta de periodos de isquemia miocárdica, este efecto podría estar relacionado con algunas propiedades antiinflamatorias y antiapoptóticas. (48)

Durante la CABG el desplazamiento frecuente del corazón puede causar inestabilidad hemodinámica, más significativamente en pacientes con función del ventrículo izquierdo comprometida. Durante la manipulación del corazón, los cambios típicos incluyen un aumento en las presiones de llenado (PCWP), que pueden disminuir el índice cardíaco y aumentar la presión diastólica final del VD. Los estudios han demostrado disfunción contráctil durante las primeras horas posteriores a la CABG, que generalmente se resuelve de manera espontánea durante 24 a 48 h. Durante este período de disfunción miocárdica transitoria, los agentes inotrópicos generalmente se eligen para apoyo hemodinámico.

Los agentes inotrópicos utilizados tradicionalmente, como la epinefrina, la dobutamina y la dopamina, están limitados por aumentos significativos en el consumo de O<sub>2</sub> del miocardio, pro-arritmicas o activación neurohormonal. Los agonistas beta-adrenérgicos y los inhibidores de la FDE inducen buenos valores hemodinámicos tempranos, pero favorecen la isquemia y arritmias miocárdicas y se relacionan con una alta mortalidad a mediano plazo en pacientes no quirúrgicos tratados con ICC.

La FC en el grupo Levosimendan y Dobutamina, se mantuvo con una diferencia de 8 a 10 l x min a las 24 y 48 h. Es importante mantener la contractilidad cardiaca dentro de las primeras horas del posoperatorio. Por ello la necesidad frecuente de mejorar la función del miocardio por medio de agentes inotrópicos para el soporte hemodinámico. El levosimendan mejora la contractilidad miocárdica mediante la sensibilización de la troponina C al Ca<sup>2+</sup> y facilita su unión en los filamentos. El levosimendan difiere de otros fármacos inotrópicos positivos con características tales como aumento de la contractilidad sin aumentar consumo de O<sub>2</sub> en el miocardio, mejoría en la perfusión coronaria por su actividad vasodilatadora, reducción de la precarga y postcarga mediante vasodilatación coronaria y pulmonar. (49-53)

La Dobutamina, estimulante de los receptores  $\alpha$ 1 adrenérgicos, aumenta la FC y la contractilidad del miocardio, por aumento en el AMPc y por lo tanto aumento del Ca<sup>2+</sup> intracelular. Este mecanismo de acción da como resultado el incremento de O<sub>2</sub> a nivel del miocardio. El levosimendan tener una ventaja sobre los agonistas beta adrenérgicos, especialmente en pacientes con un miocardio comprometido con el balance de O<sub>2</sub>. (54-56)

Muchos estudios han demostrado que el uso clínico de levosimendan mejora el rendimiento cardíaco en la falla ventricular izquierda. El aturdimiento del miocardio representa fisiopatológicamente una disfunción contráctil post-isquémica prolongada del miocardio, debido a la reperfusión en las primeras horas después de la CABG. En el presente estudio, el levosimendan se administró en infusión sin dosis de bolo inicial, la administración de un bolo de impregnación a menudo

ocasiona hipotensión severa reflejada en la caída de resistencias vasculares sistémicas. <sup>57</sup>

Las limitaciones del estudio fueron realizar el examen ecocardiográfico del posoperatorio para evaluar la función sistólica y diastólica; así como los marcadores bioquímicos para detectar lesiones isquémicas del miocardio.

## **17. CONCLUSIONES**

Nuestro estudio muestra que en pacientes con ICC, el uso del levosimendan mejora la contractilidad cardiaca en pacientes operados de RVM y CABG, con baja fracción de expulsión, resultando en una mejoría de los parámetros hemodinámicos manteniendo cifras adecuadas en el IC. No hubo complicaciones como arritmias. El grupo Levosimendan mostró beneficios definitivos en el tiempo de permanencia en la UCI.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Norteamérica DE, Granton J, Moric J. **Vasodilatadores pulmonares: tratamiento del ventrículo derecho.** *Crit Care.* 2009;26:337–53.
2. Beitia MR. *Farmacología.* 25 Más Dermatol. 2009;7:25–6.
3. Vegas A. **Asistencia del corazón insuficiente.** *Anesthesiol Clin.* 2008;26:539–63.
4. Liu H, Fox CJ, Zhang S, Kaye AD. **Cardiovascular pharmacology: an update.** *Anesthesiol Clin* [Internet]. 2010 Dec [cited 2013 May 16];28(4):723–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21074748>
5. Milligan DJ, Fields AM. **Levosimendan: Calcium sensitizer and inodilator.** *Anesthesiol Clin* [Internet]. 2010;28(4):753–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2010.08.003>
6. Vitin AA, Metzner JI. **Anesthetic Management of Acute Mesenteric Ischemia in Elderly Patients.** *Anesthesiol Clin.* 2009;27(3):551–67.
7. Bauk L, Fiscal López O, Sánchez Miranda G, Gloss Abdala G, López Mora E, Fernández De La Reguera G. **Uso del levosimendan previo a la cirugía cardíaca, en pacientes con mala función ventricular.** *Arch Cardiol Mex.* 2004;74(4):295–300.
8. Sharma P, Malhotra A, Gandhi S, Garg P, Bishnoi A, Gandhi H. **Preoperative levosimendan in ischemic mitral valve repair.** *Asian Cardiovasc Thorac Ann* [Internet]. 2014;22(5):539–45. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L373427083\nhttp://dx.doi.org/10.1177/0218492313499352\nhttp://sfxit.ugent.be/ugent?sid=EMBASE&issn=18165370&id=doi:10.1177/0218492313499352&atitle=Preoperative+levosimendan+in+ische>
9. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Guarracino F, Pellegrini F, Pietropaoli P, et al. **Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery.** *Br J Anaesth.* 2009;102(2):198–204.
10. Reyes-Juárez JL, Zarain-Herzberg Á. **Función del retículo sarcoplásmico y su papel en las enfermedades cardíacas.** *Arch Cardiol Mex.* 2006;76(4):18–32.
11. Montero GU, Campos AU. **El calcio en los miocitos cardíacos y su papel en las miocardiopatías.**
12. Belletti A, Castro ML, Silveti S, Greco T, Biondi-Zoccai G, Pasin L, et al. **The**

**Effect of inotropes and vasopressors on mortality: A meta-analysis of randomized clinical trials.** Br J Anaesth. 2015;115(5):656–75.

13. Sommer S, Leistner M, Aleksic I, Schimmer C, Alhussini K, Kanofsky P, et al. **Impact of levosimendan and ischaemia-reperfusion injury on myocardial subsarcolemmal mitochondrial respiratory chain, mitochondrial membrane potential, Ca<sup>2+</sup> cycling and atp synthesis.** Eur J Cardio-thoracic Surg. 2016;49(2):e54–62.
14. Gandham R, Syamasundar A, Ravulapalli H, Karthekeyan RB, Vakamudi M, Kodalli R, et al. **A comparison of hemodynamic effects of levosimendan and dobutamine in patients undergoing mitral valve repair / replacement for severe mitral stenosis.** Ann Card Anaesth [Internet]. 2013;16(1):11–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23287080>
15. Hashim T, Sanam K, Revilla-Martinez M, Morgan CJ, Tallaj JA, Pamboukian S V., et al. **Clinical Characteristics and Outcomes of Intravenous Inotropic Therapy in Advanced Heart Failure.** Circ Hear Fail. 2015;8(5):880–6.
16. Tariq S, Aronow WS. **Use of inotropic agents in treatment of systolic heart failure.** Int J Mol Sci. 2015;16(12):29060–8.
17. Toller W, Heringlake M, Guarracino F, Algotsson L, Alvarez J, Argyriadou H, et al. **Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion.** Int J Cardiol. 2015;184(1):323–36.
18. Salgado-pastor SJ, Martínez-ramírez L, Arce-salinas CA. **Levosimendán: farmacología, mecanismos de acción y usos actuales.** Revisión. 2015;26:141–51.
19. Qarawani D, Cohen A, Nahir M, Hasin Y. **Facilitation of left ventricular function recovery post percutaneous coronary intervention by levosimendan.** Int J Cardiol [Internet]. 2013;168(1):237–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.088>
20. Michalek P, Sebesta P, Stern M. **Emergency Abdominal Aortic Aneurysm Repair in a Patient with Failing Heart: Axillofemoral Bypass Using a Centrifugal Pump Combined with Levosimendan for Inotropic Support.** Case Rep Vasc Med [Internet]. 2011;2011:1–3. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/crivam/2011/497940/>
21. Álvarez J, Taboada M, Rodríguez J, Caruezo V, Bouzada M, Campaña O, et al. **Efectos hemodinámicos del levosimendan en el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardiaca.** 2005;389–94.
22. Huffmyer J, Raphael J. **The current status of off-pump coronary bypass**

- surgery.** Curr Opin Anaesthesiol [Internet]. 2011;24(1):64–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21102313>
23. Follath F, Franco F, Cardoso JS. **European experience on the practical use of levosimendan in patients with acute heart failure syndromes.** Am J Cardiol. 2005;96(6A):80G–5G.
  24. Vegas A. **Assisting the Failing Heart.** Anesthesiol Clin. 2008;26(3):539–64.
  25. Antila S, Sundberg S, Lehtonen LA. of Levosimendan. 2007;46(7):535–52.
  26. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikäinen PJ. **Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure.** Int J Clin Pharmacol Ther. 2002;40(10):465–71.
  27. García-rivas GDJ. **CANALES MITOCONDRIALES DE POTASIO SENSIBLES ATP Y CARDIOPROTECCIÓN \***. 2006;25(1):20–5.
  28. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghide M. . Eur Heart J. 2006;27(16):1908–20.
  29. Delgado JF. **Levosimendán en la insuficiencia cardíaca aguda: pasado, presente y futuro.** Rev Española Cardiol [Internet]. 2006;59(4):309–12. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/levosimendan-insuficiencia-cardiaca-aguda-pasado/articulo/13087053/>
  30. Niu ZZ, Wu SM, Sun WY, Hou WM, Chi YF. **Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis.** J Cardiovasc Pharmacol [Internet]. 2013;63(2):107–12. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=24126568\papers3://publication/doi/10.1097/FJC.000000000000028](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24126568\papers3://publication/doi/10.1097/FJC.000000000000028)
  31. Toller WG, Stranz C. **Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent.** Anesthesiology [Internet]. 2006;104(3):556–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508404>
  32. Castro J, Vieco S, Gonzáles JG, Villegas LF. **Levosimendan en un paciente con falla cardíaca perioperatoria.** 2004;
  33. Zorlu A, Yücel H, Yontar OC, Karahan O, Tandogan I, Katrancioğlu N. Original Article **Effect of Levosimendan in Patients with Severe Systolic Heart Failure and Worsening Renal Function.** 2012;537–43.

34. de este número Í, revistas M, reservados D, González-Chon O, María del Carmen García López S, Alejandro Chacón Mercado M, et al. Otras secciones de este sitio: **Levosimendan: Nueva estrategia en el manejo de la falla cardíaca Archivos de Cardiología de México** LEVOSIMENDAN: A NEW STRATEGY IN THE. 2005;75(3S3):130–9.
35. Maharaj R, Metaxa V. **Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials.** Crit Care [Internet]. 2011;15(3):R140. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3219012&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Juhl OP, Jakobsen CJ, Rasmussen LA, Bhavsar R, Klaaborg KE, Frederiksen CA, et al. **Effects of levosimendan in patients with left ventricular hypertrophy undergoing aortic valve replacement.** Acta Anaesthesiol Scand. 2015;59:65–77.
37. Erkol Ü, Ağırbaş I. Hastanelerde Maliyet Analizi ve Faaliyet Tabanlı Maliyetleme. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2011;64(2):81–5.
38. De Hert SG, Lorsomradee S, Cromheecke S, Van Der Linden PJ. **The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function.** Anesth Analg. 2007;104(4):766–73.
39. Pierrakos C, Velissaris D, Franchi F, Muzzi L. **Levosimendan in Critical Illness : A Literature Review.** 2014;6(2):75–85.
40. Eris C, Yavuz S, Toktas F, Turk T, Gucu A, Erdolu B, et al. **Preoperative usages of levosimendan in patients undergoing coronary artery bypass grafting.** Int J Clin Exp Med. 2014;7(1):219–29.
41. Leppikangas H, Jrvälä K, Sisto T, Maaranen P, Virtanen M, Lehto P, et al. **Preoperative levosimendan infusion in combined aortic valve and coronary bypass surgery.** Br J Anaesth. 2011;106(3):298–304.
42. Volume V, Ch I. Medigraphic.Com. 2004;74.
43. Robertson IM, Sun YB, Li MX, Sykes BD. **A structural and functional perspective into the mechanism of Ca<sup>2+</sup>-sensitizers that target the cardiac troponin complex.** J Mol Cell Cardiol [Internet]. 2010;49(6):1031–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.08.019>
44. Trial R. **Levosimendan vs Dobutamine for Patients.** 2008;297(17):1883–91.

45. **Organización Mundial de la Salud.** <http://www.who.int/es>
46. Sahu M, Das A, Malik V, Subramanian A, Singh S, Hote M. **Comparison of levosimendan and nitroglycerine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery.** Ann Card Anaesth. 2016; 19(1):52
47. Bergh CH, Andersson B, Dahlström U, Forfang K, Kivikko M, Sarapohja T, et al. **Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers.** Eur J Heart Fail. 2010;12(4):404–410.
48. Ersoy O, Boysan E, Unal EU, Yay K, Yener U, Cicekcioglu F, et al. **Effectiveness of prophylactic levosimendan in high-risk valve surgery patients : cardiovascular topics.** Cardiovasc J Afr. 2013;24(7):260–264.
49. De Hert SG, Lorsomradee S, Cromheecke S, Van Der Linden PJ. **The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function.** Anesth Analg. 2007;104(4):766–773.
50. Chua JH, Nguyen R. **Anesthetic Management of the Patient With Low Ejection Fraction.** 2015;79:73–79.
51. Lahtinen P, Pitkänen O, Pölönen P, Turpeinen A, Kiviniemi V, Uusaro A. **Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: A prospective, randomized, placebo-controlled trial.** Crit Care Med. 2011;39(10):2263–2270.
52. Oner E, Erturk M, Birant A, Mansiroglu AK, Akturk IF, Karakurt H, et al. **Assessment of sustained effects of levosimendan and dobutamine on left ventricular systolic functions by using novel tissue doppler derived indices in patients with advanced heart failure.** Cardiol J. 2015; 22(1):87–93.
53. Manterola, C. & Otzen, T. **Estudios observacionales. los diseños utilizados con mayor frecuencia en investigación clínica.** Int. J. Morphol., 32(2):634-645, 2014.
54. Manterola C, Otzen T. **Estudios Experimentales 1a Parte. El Ensayo Clínico. Experimental Studies 1st Part.** Clinical Trial. Int J Morphol. 2015; 33(1):342-349.
55. Pisano A, Monti G, Landoni G. **Levosimendan: New indications and evidence for reduction in perioperative mortality? Curr Opin Anaesthesiol.** 2016; 29(4):454–461.

56. Kodalli R, Sundar A, Vakamudi M, Ravulapali H, Nandipati S, Chandrasekaran N, et al. **Effect of levosimendan on hemodynamic changes in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: A randomized controlled study.** Ann Card Anaesth [Internet]. 2013;16(2):94–99.
57. Urru G, Gonza IF.: Revisión sistemática y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. Rev Esp Cardiol 2018; 64(8):688-96.

# ANEXOS

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

<b>CEC</b>	<b>Circulación Extracorpórea</b>
<b>CABG</b>	Cirugía de Revascularización Coronaria
<b>RVM</b>	Reemplazo Valvular Mitral
<b>FC</b>	Frecuencia cardiaca
<b>ETCO<sub>2</sub></b>	Capnografía
<b>TEMP</b>	Temperatura
<b>IRA</b>	Insuficiencia Renal Aguda
<b>PAM</b>	Presión arterial media
<b>GC</b>	Gasto cardiaco
<b>PVC</b>	Presión Venosa Central
<b>IC</b>	Índice Cardiaco
<b>RSV</b>	Resistencias Vasculares Sistémicas
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>SVO<sub>2</sub></b>	Saturación Venosa de oxígeno
<b>FA</b>	Fibrilación Auricular
<b>TV</b>	Taquicardia Ventricular
<b>UTI</b>	Unidad de Terapia Intensiva
<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>PAD</b>	Presión arterial diastólica
<b>VL</b>	Volumen latido
<b>IC</b>	Índice cardiaco
<b>IAM</b>	Infarto Agudo de Miocardio
<b>VD</b>	Ventrículo Derecho
<b>VI</b>	Ventrículo Izquierdo





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN  
EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

EFFECTOS HEMODINÁMICOS DEL LEVOSIMENDÁN EN EL  
PREOPERATORIO DE PACIENTES SOMETIDOS A REPARACIÓN DE  
LA VÁLVULA MITRAL Y REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

Patrocinador externo (si aplica):

No aplica

Lugar y fecha:

Hospital General "GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "La Raza"

Número de registro:

En trámite.

Justificación y objetivo del estudio:

Le estamos invitando a participar en este proyecto, cuyo título ya leímos. Se le administrará un medicamento durante la anestesia, siempre se realiza y puede ser Dobutamina o Levosimendan, el que utilizemos uno u otro será selección al azar, ambos son buenos para usted; nosotros queremos identificar como responderán los pacientes, sabemos que con ambos los resultados son buenos.

Procedimientos:

Durante la anestesia adicionaremos el medicamento que llamaremos A o B. Mediremos la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el tiempo que dure la cirugía cardíaca. Tomaremos los datos del expediente clínico.

Posibles riesgos y molestias:

Los descritos para Dobutamina y Levosimendan, que pueden ser hipotensión, náusea, cefalea, si se presentan en usted daremos tratamiento a cualquiera de ellos

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Estabilidad hemodinámica durante el peri operatorio del paciente sometido a revascularización coronaria y /o recambio valvular. Nosotros queremos identificar los beneficios al administrar Levosimendan o Dobutamina para otros pacientes.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Tener una evaluación integral de su situación clínica, es un instrumento que nos ayuda a establecer un plan terapéutico con base a los datos recabados en la evaluación clínica. Ofreciendo una propuesta terapéutica para la Cirugía Cardíaca

Participación o retiro:

Está en su derecho de no aceptar esta invitación, la atención anestésica y quirúrgica no sufre modificación. Usted recibirá el fármaco que siempre utilizamos Dobutamina.

Privacidad y confidencialidad:

Todos los datos proporcionados serán estrictamente confidenciales, De acuerdo a la Norma Oficial para la realización de los Protocolos de

Investigación

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

No aplica.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes

(si aplica):

No aplica.

Beneficios al término del estudio:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

DR. GUILLERMO CAREAGA REYNA [guillermo.careaga@imss.gob.mx](mailto:guillermo.careaga@imss.gob.mx)

DRA. NAYELY GARCIA MÉNDEZ

[ayeyigm@yahoo.com.mx](mailto:ayeyigm@yahoo.com.mx)

Colaboradores:

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F. CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de ambos padres o tutores

o representante legal

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir

información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**

## EFECTOS HEMODINÁMICOS DEL LEVOSIMENDAN EN EL PREOPERATORIO DE PACIENTES SOMETIDOS A REPARACIÓN DE LA VÁLVULA MITRAL Y REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

### 15. INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: DATOS OBTENIDOS DURANTE PERIOPERATORIO

NOMBRE: GRUPO Y RH: SALA: ASA: RAQ		ECG NYHA DETSKY FEV1 FEV1		ECOCARDIOGRAMA DXPREOPERATORIO: FECHA	TPAo= _____min BIAC= _____ CEC= _____min	
euroSCORE APACHE	EDAD:	PESO:	TALLA:	IMC:	SEXO	
VARIABLE	PREANESTESICO	TRANS	POSANESTESICO	UCI1	HOSPITALIZACIÓN	ALTA
FC						
PAM(S/D/M) MMHG						
SV0 <sub>2</sub> %						
URESIS						
PÉRDIDAS HEMÁTICAS						
GLUCOSA						
ÍNDICE CARDIACO						
GC						
CPKMB						
PCP						
RVS						
TEMPERATURA						
AMILASA						
TGO						
LDH						
PROTEINA C REACTIVA						

HOJA 1

## EFFECTOS HEMODINÁMICOS DEL LEVOSIMENDAN EN EL PREOPERATORIO DE PACIENTES SOMETIDOS A REPARACIÓN DE LA VÁLVULA MITRAL Y REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

TIEMPO QUIRURGICO: \_\_\_\_\_ MIN. TIEMPO CEC: \_\_\_\_\_

TIEMPO EXTUBACION \_\_\_\_\_ TRASFUSIÓN: \_\_\_\_\_

TASA DE FENTANIL: \_\_\_\_\_  $\mu$ CG/KG/MIN TASA RELAJANTE: \_\_\_\_\_  $\mu$ CG/KG/MIN

HALOGENADO: \_\_\_\_\_ FARMACO INFUSION \_\_\_\_\_

PROCEDIMIENTO: \_\_\_\_\_ NÚMERO DE PUENTES: \_\_\_\_\_ UBICACIÓN ANATÓMICA \_\_\_\_\_ BNP: \_\_\_\_\_

### FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:

DM2

HAS

DISLIPIDEMIA

TABAQUISMO

OBESIDAD

SINDROME METABOLICO

CARDIOPATÍA

EPOC /PATOLOGIA PULMONAR

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (CREATININA)

Hoja 2

Tabla 6. ESTADO FISICO DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE ANESTESIOLOGÍA (ASA)

ASA I	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado de salud: excelente sin enfermedades sistémicas</li> <li>- Limitaciones de actividad: Ninguno.</li> <li>- Riesgo de muerte: No Excluidas: Personas de edades extremas</li> </ul>
ASA II	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado de salud: Enfermedad no vital de un sistema pero bajo control.</li> <li>- Limitaciones de actividad: Ninguna.</li> <li>- Riesgo de muerte: No</li> </ul>
ASA III	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado de salud: Enfermedad importante de un sistema o de varios sistemas pero bajo control.</li> <li>- Limitaciones de actividad: Presente pero no incapacitante.</li> <li>- Riesgo de muerte: No inmediato peligro.</li> </ul>
ASA IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado de salud: Precario pero con al menos una enfermedad severa con mal control o estado terminal.</li> <li>- Limitaciones de actividad: Incapacitado.</li> <li>- Riesgo de muerte: Posible.</li> </ul>
ASA V	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado de salud: Muy malo o moribundo.</li> <li>- Limitaciones de actividad: Incapacitado</li> <li>- Riesgo de muerte: Inminente</li> </ul>

Tabla 7. Relación de la Mortalidad Anestésica con el Estado Físico de la ASA en el Preoperatorio		
Clase del estado físico ASA	Mortalidad anestésica según Dripps et al (1961)	Mortalidad anestésica según Marx et al (1973)
I	0	1 : 9,160 <sup>a</sup>
II	1 : 1,1013	1 : 10,609 <sup>a</sup>
III	1 : 151	1 : 347
IV	1 : 22	1 : 134
V	1 : 11	1 : 64

<sup>a</sup> Obsérvese que para el estado físico de clase I y II, los datos de Marx muestran un riesgo anestésico de 1:10,000.