



USO CONTEMPORÁNEO DE INOTRÓPICOS

Tutor:

DR. RICARDO LUIS LEVIN

Alumno:

WILFER ANDERSON GÜIZA SANABRIA

Título a Obtener:

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

Facultad de Medicina

Octubre 2017

Trabajo de Investigación Serie de Casos
Área Temática: 1. Cardiología, 2. Cuidados Críticos
USO CONTEMPORÁNEO DE INOTRÓPICOS

WILFER ANDERSON GÜIZA SANABRIA

Carrera de Cardiología

Servicio UNIDAD CORONARIA, Hospital de la Universidad Abierta Interamericana,
Buenos Aires, Argentina

Introducción: En las unidades de cuidados críticos existe un grupo de pacientes, en los cuales se requiere el uso de drogas Inotrópicas. Fundamentalmente por el desarrollo de alguna forma de insuficiencia cardíaca o algún tipo de shock.

Objetivos: Describir las características de los pacientes, forma de monitoreo, frecuencia de uso, tipo de fármaco, y combinaciones, de los Inotrópicos utilizados en las diferentes patologías tanto quirúrgicas, como no quirúrgicas, en una Unidad de Cardiología Crítica de un hospital universitario de la ciudad de Buenos Aires.

Métodos: Estudio tipo corte transversal, ambispectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes que recibieron soporte Inotrópico por cualquier causa, quirúrgica o no, hospitalizados en la unidad de cardiología crítica durante un periodo de 2 años. (Abril 2015 – Abril 2017). Se obtuvieron de las historias clínicas nombre del paciente, edad, sexo, diagnóstico de ingreso, inotrópico utilizado y forma de monitoreo.

Resultados: Durante los dos Años del estudio un total de 144 pacientes fueron tratados con Inotrópicos, debido a causas quirúrgicas o no quirúrgicas. Las hospitalizaciones mas frecuentes fueron de causas no quirúrgicas 56% (81), mientras que las de causa quirúrgica fueron el 44% (63).

Del total de pacientes que recibieron Inotrópicos el 76% (110) son hombres. El promedio de edad fue de 65 años.

El Inotrópico más frecuentemente utilizado fué la Dobutamina en el 65% (93) de los casos, seguido por la Noradrenalina 55% (79), Dopamina 12% (17), Levosimendan 10% (14), Milrinone 8% (12), Isoproterenol 1% (2).

La combinación más utilizada fue Dobutamina-Noradrenalina 18% (26).

La FEY promedio (previa) fue del 49%.

De los pacientes que recibieron Inotrópicos por causas no quirúrgicas (81). los diagnósticos fueron: ICC 41%(33), Shock Cardiogénico 27%(22), IAM 25% (20), Bloqueo AV Completo 5%(4), Bradicardia 2%(2).

De los que recibieron Inotrópicos por causas quirúrgicas (63), los diagnósticos fueron: CRM (Cirugía de Revascularización Miocárdica) 68% (43), Valvulopatías 32%(20).

Conclusiones:

El Inotrópico más utilizado fué la Dobutamina, seguido por la Noradrenalina. Se utilizaron inotrópicos sensibilizadores del calcio en un 10% (Levosimendan). El inhibidor de la fosfodiesterasa que se utilizó fué la Milrinone 8%. La combinación mas frecuente fue Dobutamina-Noradrenalina. La mayoría fueron del sexo masculino. La causa no quirúrgica mas frecuente fué la ICC, seguida por el IAM. La causa quirúrgica más frecuente fué la CRM por enfermedad coronaria, seguida por las valvulopatías.

USO CONTEMPORÁNEO DE INOTRÓPICOS

Referencia a las fuentes bibliográficas acerca del tema:

Se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica acerca de los inotrópicos, partiendo desde la fisiología y farmacología de los fármacos vasoactivos. Se revisaron publicaciones de diferentes estudios, metaanálisis y ensayos clínicos; culminando así con la descripción del presente trabajo de investigación serie de casos.

RECUESTO FISIOLÓGICO Y FARMACOLOGÍA:

Clasificación de los Inotrópicos: (1)

(Alvarez y Feldman)

Clase I: Agentes que aumentan el AMP Cíclico

- a) Agonistas B-Adrenérgicos (catecolaminas), Isoproterenol, Noradrenalina, Adrenalina, Dopamina, Dobutamina.
- b) Inhibidores de la Fosfodiesterasa. (Milrinone, Amrinone, enoximona, piroximona)

Clase II: Agentes que afectan las Bombas y Canales de la membrana celular. (Digoxina)

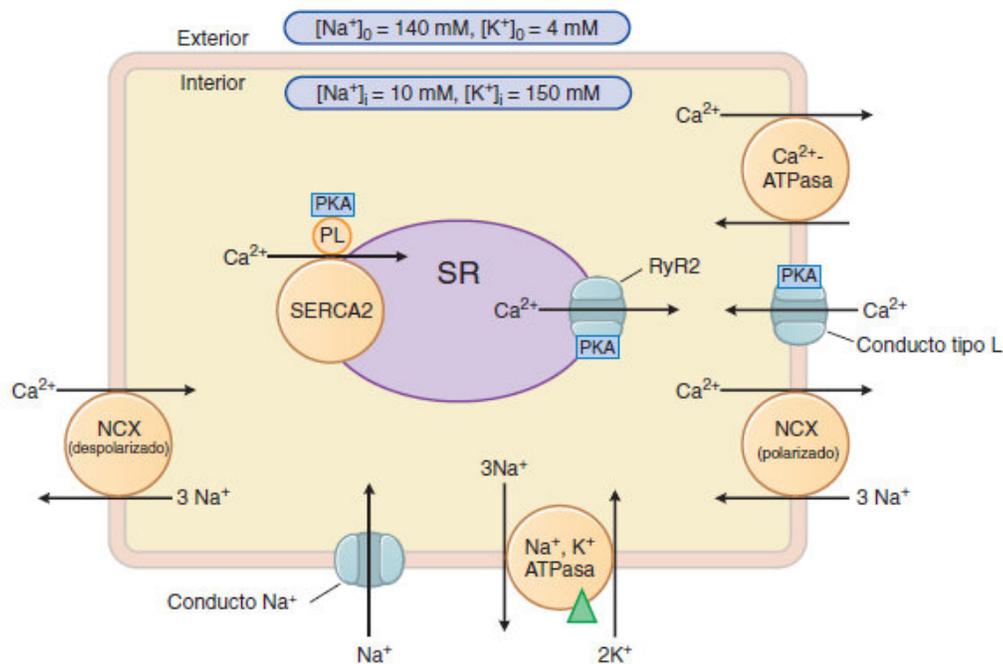
Clase III: Agentes que modulan el ciclo del Calcio

- a) Liberación de Inositol tri fosfato
- b) Aumento de sensibilidad al Calcio por parte de las proteínas contráctiles.
(Levosimendan)

Clase IV: Mecanismos múltiples

(Pimobendan, vesnarinone)

Figura 1.



- I. Durante cada despolarización el Sodio (Na^+) y el Calcio (Ca^{++}) penetran a la célula a través de los conductos Na^+ y de Ca^{++} tipo L.

- II. La entrada de Ca^{++} a la célula produce la liberación de cantidades aun más grandes de Ca^{++} de los depósitos internos del retículo sarcoplásmico a través de los receptores de rianodina (RyR).
El incremento resultante de Ca^{++} intracitoplasmático interactúa con la troponina C y activa interacciones entre actina y miosina que culminan en un acortamiento del sarcómero.

- III. Durante la repolarización el Ca^{++} citoplasmático es bombeado de nuevo al retículo sarcoplásmico por la Sarcoplasmic Endo Reticulum Calcium ATPase pump (SERCA2). Otra parte es retirada por la Ca^{++} ATPase (Canales iónicos exclusivos de Ca^{++}), y otra gran parte es extraída por el intercambiador Na^+ Ca^{++} (NCX), este intercambia 3 Na^+ por cada Ca^{++} . (Este intercambiador es el que se invierte con los Glucósidos Cardíacos 'Digoxina')

INOTRÓPICOS CLASE I:

- a) Agonistas B-Adrenérgicos (catecolaminas), Isoproterenol, Noradrenalina, Adrenalina, Dopamina, Dobutamina.
- b) Inhibidores de la Fosfodiesterasa. (Milrinone, Amrinone, enoximona, piroximona)

Mecanismo de Acción:

Los inotrópicos Clase I aumentan el AMP cíclico. Al incrementar las concentraciones intracelulares de AMPc activan la PKA (Proteinkinasa A), la PKA fosforila a un Fosfolambano (PL), este activa la subunidad β del conducto de Ca^{++} tipo L; la PKA también activa los receptores de Rianodina (RyR) del retículo sarcoplásmico. El resultado de esto es que aumenta el ingreso de Ca^{++} por los conductos de Ca^{++} tipo L y aumenta la salida (liberación) de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico por activación de los receptores RyR, lo que se traduce en un incremento de Ca^{++} intracitoplasmático y por consiguiente aumento de la contractilidad miocárdica. (Inotropismo).

Agonistas B Adrenérgicos (Catecolaminas):

(Isoproterenol, noradrenalina, adrenalina, dopamina, dobutamina)

Al unirse el agente B1 agonista al receptor B1 cardíaco activa la Proteína G, cambiando el GDP por GTP, luego el GTP por acción de la Adenilciclase transforma el GDP en ATP, y el ATP en AMPc, de tal manera se aumenta el AMPc intracelular y por consiguiente aumenta el inotropismo.

DOPAMINA:

Inotrópico clase I, del tipo catecolaminérgico, aumenta el AMPc.

Dosis Dopa: $< 2 \text{ ug} \times \text{kg} \times \text{min}$: Activa los receptores D1 y D2.

D1 produce vasodilatación del músculo liso vascular renal, aumento del flujo renal, aumento de la natriuresis, vasodilatación mesentérica, cerebral y coronaria.

Prodiurético directo sobre las células de los túbulos renales,

D2 produce disminución de liberación de noradrenalina reduciendo la estimulación alfa adrenérgica del músculo liso vascular sobretodo en los lechos arteriales espláncnicos y renales.

Dosis Beta: $2-5 \text{ ug} \times \text{kg} \times \text{min}$

B1 inotrópico positivo, cronotrópico positivo.

Dosis Alfa: $5-15 \text{ ug} \times \text{kg} \times \text{min}$

&1 vasoconstricción periférica venosa y arterial.

DOBUTAMINA:

Inotrópico clase I, del tipo catecolaminérgico, aumenta el AMPc, es además Inodilatador.

Dosis $2-10 \text{ ug} \times \text{kg} \times \text{min}$, sin dosis de carga, se va aumentando hasta alcanzar la respuesta hemodinámica deseada. La tolerancia farmacológica puede limitar su eficacia después de 72 horas de infusión, por tal razón es necesario añadir o sustituir por un inhibidor de la PD3.

Estimula los receptores B1 produciendo inotropismo positivo, y los receptores B2 produciendo vasodilatación. Por esta última razón uno de los efectos es la hipotensión, por disminución de la resistencia vascular sistémica.

El inicio de acción de la dobutamina es 1-2 minutos, pero el efecto pico es a los 10 minutos. La vida media plasmática es de 2 minutos.

La dobutamina frente al Beta bloqueo puede no producir aumento del volúmen minuto, pero con los inhibidores de la PD3 si se consigue el aumento del volúmen minuto pese al beta bloqueo. Por lo anterior es recomendable en pacientes que vienen tratados con B bloqueantes utilizar inhibidores de la PD3 y no Dobutamina.

Inhibidores de la Fosfodiesterasa (PDE):

(Milrinone, Amrinona)

Son derivados de la Bipyridina, e inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa 3 (PDE3).

La PDE degrada al AMPc, si inhibimos a la PDE inhibimos al inhibidor, es decir ya no se va a degradar el AMPc, por lo tanto va a aumentar el AMPc intracelular. Por tal motivo aumenta el inotropismo.

Los inhibidores de la PDE a nivel periférico producen vasodilatación venosa y arterial, es por esto que se denominan inodilatadores; también producen vasodilatación pulmonar.

Cabe recordar que la PDE inhibe también al GMPc, entonces al inhibir la PDE ya no se va a degradar el GMPc, con el consecuente aumento del mismo. El GMPc es el segundo mensajero del sistema vasodilatador del óxido nítrico (NO), el óxido nítrico estimula la gualinato ciclasa que produce GMPc, el GMPc ejerce efecto negativo sobre el Ca⁺⁺, por tal motivo produce vasodilatación.

Hay tres tipos químicos de Inhibidores de la Fosfodiesterasa (PDE):

- 1) Derivados Bipyridínicos (Milrinona, amrinona)
- 2) Derivados Imidazólicos (Enoximona, Piroximona)
- 3) Derivados Benzimidazólicos (Pimobendán, Levosimendán)

MILRINONE:

Inotrópico Clase I, aumenta el AMP cíclico, inhibidor de la PD3, derivado bipyridínico.

Dosis de carga 50 ug x kg en 10 minutos (37.5 a 75 ug x kg)

Continuar luego con 0.25 a 1 ug x kg x min

La semivida de eliminación en pacientes sanos es de 0.5 a 1 hora y se duplica en pacientes con insuficiencia cardíaca grave.

Aumenta la contractilidad, el volúmen sistólico, el volúmen minuto. Disminuye la resistencia vascular sistémica y la resistencia vascular pulmonar.

Disminuye la TA media por la vasodilatación que produce, por tal razón es un inodilatador.

Los efectos máximos del Milrinone se observan a los 15 minutos de iniciada la infusión.

Se recomienda Swan Ganz para control del tratamiento con Milrinone ya que disminuye la presión wedge, y si la presión de llenado ventricular ya era baja puede producirse intensa hipotensión arterial.

Es útil en el post operatorio de by pass, mejora la función diastólica.

INOTRÓPICOS CLASE II:

(Glucósidos cardíacos)

DIGOXINA:

Inhibe la bomba de $Na^+K^+ATPasa$ (Bomba de sodio) de la membrana plasmática de los miocitos, lo cual resulta en un aumento de la concentración de Na^+ intra celular.

Los glucósidos cardíacos inhiben la subunidad α fosforilada de la bomba de $Na^+K^+ATPasa$ de la membrana celular de los miocitos (ver figura 1), al inhibir esta bomba, disminuye la salida de Na^+ de la célula, por lo cual aumenta el Na^+ intracitoplasmático. Este aumento de Na^+ intracelular hace que el intercambiador de $3Na^+Ca^{++}$ (NCX) ya no actúe extrayendo el Ca^{++} en la repolarización, sino que actúa de manera inversa, es decir extrayendo Na^+ e introduciendo Ca^{++} a la célula. Por tal razón el calcio se incrementa en el citoplasma y una mayor cantidad de Ca^{++} es recaptado por el retículo sarcoplásmico por la SERCA2, aumentando el Ca^{++} liberable por el retículo sarcoplásmico. Este es el mecanismo por el cual los glucósidos cardíacos mejoran la contractilidad miocárdica.

Una segunda acción farmacológica de la Digoxina es el cronotropismo negativo, llegando a producir bradicardia sinusal, esto lo hace disminuyendo el tono simpático por una disminución de la sensibilidad de la respuesta barorefleja arterial en los baroreceptores del

seno carotídeo, al parecer por el aumento del índice cardíaco y así el flujo de sangre que pasa por las carótidas.

Incrementa el tono vagal, disminuye la actividad del sistema nervioso simpático, prolonga el periodo refractario efectivo y disminuye la velocidad de conducción en el tejido ganglionar aurículo ventricular (prolonga la conducción AV), disminuye el automatismo.

También tiene un efecto directo en el sistema nervioso central de disminución del tono simpático por mecanismos poco conocidos.

Semivida de eliminación 36-48h en pacientes con función renal normal, es excretada por el riñón. Es recomendable mantener concentraciones séricas de Digoxina entre 0.5 y 1 g/ml.

INOTRÓPICOS CLASE III:

LEVOSIMENDAN:

Es un inotrópico clase III perteneciente a grupo de agentes que modulan el ciclo del Calcio. Pese a que también el Levosimendan es un inhibidor de la PDE podría pertenecer a la clase I, pero el Levosimendan no aumenta el AMPc y por consiguiente tampoco aumenta el Calcio intracelular.

Su mecanismo de acción prevalente es un aumento de la sensibilidad de las miofibrillas de las proteínas contráctiles (Troponina C) al Calcio, y hace mas estable esa unión.

El Levosimendan optimiza el Calcio que ya está disponible, por lo tanto aumenta el inotropismo sin necesidad de aumentar la cantidad de Calcio intracelular, por esta razón es menos proarrítmico.

Su segunda acción es la vasodilatación periférica, esto si por ser un inhibidor de la PDE, además es modulador del tono simpático e inhibidor de la liberación de endotelina 1 por el tejido vascular.

La ventaja de aumentar la sensibilidad al Ca⁺⁺ por parte de los miofilamentos, es que aumenta la contractilidad con escaso aumento de la demanda de energía y con menor

potencial arritmogénico. El Levosimendan estabiliza la Troponina C con el Calcio, aumenta la fuerza de contracción sin interferir con la relajación.

También abre los canales de potasio con efecto vasodilatador y antiisquémico, previene la apoptosis, previniendo la sobrecarga de Ca^{++} de la mitocondria.

Mejora el desempeño cardíaco y los síntomas de insuficiencia cardíaca sin aumentar el consumo de oxígeno.

El levosimendan también inhibe la producción de endotelina 1 por la vasculatura pulmonar, lo cual se traduce en vasodilatación.

Produce disminución de niveles de neurohormonas en pacientes con insuficiencia cardíaca severa.

Produce relajación coronaria por un mecanismo aparentemente no endotelial, que no tiene que ver con la apertura de canales de K, bloqueo de entrada de Ca^{++} , liberación de productos de la ciclooxigenasa o estimulación b adrenérgica.

El Levosimendan no provoca arritmias como los demás inotrópicos porque no aumenta el AMPc, mejora la perfusión miocárdica y no modifica el consumo de oxígeno.

En conclusión el Levosimendan:

1. Aumenta la sensibilidad de los miofilamentos de las proteínas contráctiles al Ca^{++}
= Inotrópico positivo.
2. Inhibidor de la PDE (Aumenta el GMPc a nivel de la vasculatura periférica)
= Vasodilatador
3. Modulador del tono simpático
4. Inhibidor de la liberación de endotelina 1 por el tejido vascular, y también por la vasculatura pulmonar = Vasodilatador Pulmonar
5. Disminución de niveles de neurohormonas en pacientes con insuficiencia cardíaca
6. Relajación coronaria por un mecanismo no endotelial = Vasodilatador coronario
7. Abre los canales de K^+ = Vasodilatador y Antiisquémico
8. No aumenta el Ca^{++} en la mitocondria = Disminuye la Apoptosis
9. No aumenta el Ca^{++} intracelular = Menos proarrítmico
10. No aumenta el AMPc y por tanto no aumenta el Ca^{++} intracelular
= Menos consumo de Oxígeno

Indicaciones:

El Levosimendan está indicado en insuficiencia cardíaca crónica descompensada (agudizada, no de novo), aún en pacientes que venían recibiendo b bloqueantes, se debe usar en pacientes con presión arterial sistólica mayor a 100 mm Hg al ingreso. La recomendación actual es no utilizar la dosis de carga inicial.

Dosis:

Carga de 12 mg x ug por 10 minutos. (No recomendable en la actualidad)

Infusión 0.1 mg x ug x minuto, durante 50 minutos.

Mantenimiento 0.2 ug x Kg x minuto, durante 23 horas.

La vida media de eliminación es de 1 hora; forma 2 metabolitos, el OR-1896 y el OR-1855, que se excretan vía hepática, co una vida media de eliminación > a 80 horas y > a 70 horas respectivamente. Por tanto su efecto se prolonga por varios días, ésta es la razón por la cual la infusión no debe durar más de 24 horas.

REVISIÓN DE PUBLICACIONES Y ESTUDIOS:

DIGOXINA METAANÁLISIS

Publicado en European Heart Journal el 04 de mayo de 2015

Se buscaba el efecto de la Digoxina en la mortalidad total (muerte por cualquier causa), en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) o con fibrilación auricular (FA), o con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.

Se buscaron bases de datos en Medline y Cochrane desde 1993 hasta 2014 (21 años).

Se encontraron 19 artículos, un total (n) de 326.000 pacientes.

De esos 19 artículos : 9 artículos de pacientes con FA

7 artículos de pacientes con IC

3 artículos de pacientes con IC y FA

Los resultados mostraron que el uso de la Digoxina se asoció a un aumento del riesgo relativo e mortalidad total vs los que no recibieron digital.

En el grupo de la FA el aumento fué del 29%

En el grupo de la IC el aumento fué del 14%

La Digoxina se asocia a un aumento de la mortalidad, particularmente en pacientes con FA. Sin embargo pese a que este es el metaanálisis de mayor tamaño y con los criterios de selección de estudios más riguroso realizado hasta la fecha, dicen sus autores que de los 19 estudios incluidos, sólo el *Ensayo Clínico Dig* tiene un diseño apropiado, con suficiente calidad para responder la pregunta que se plantea, ¿Cual es el efecto de la Digoxina en la mortalidad total?

Además aunque la potencia estadística aumente con la tecnología, y la implementación de nuevos métodos y modelos de ajuste estadístico, este tipo de estudios no sustituye la evidencia aportada por un ensayo clínico.

Hacen falta estudios y ensayos clínicos que evalúen prospectivamente y aleatorizadamente el efecto de la Digoxina sobre la mortalidad, en una utilización realmente contemporánea; utilizándola a dosis bajas, y en pacientes que están recibiendo además betabloques.

Mientras tanto la Digoxina está reservada como una segunda línea en el tratamiento para el control de la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular (Primera línea Beta bloqueantes en FEY deteriorada, o Calcio antagonistas en FEY preservada) y siempre a dosis bajas.

A pesar de que han pasado 20 años desde su publicación (1997), el *Dig* sigue siendo la evidencia disponible mas robusta sobre Digoxina y mortalidad.

DIG TRIAL

Publicado en The New England Journal of Medicine el 20 de febrero de 1997

Efecto de la Digoxina en la mortalidad y morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

Se evaluó el efecto de los glucósidos cardíacos en pacientes con IC crónica y con ritmo sinusal. Se estudió el efecto de la Digoxina sobre la mortalidad y hospitalización.

En cuanto a la FA, donde la IC con función sistólica preservada a menudo coexisten, el análisis de un estudio auxiliar preespecificado mostró resultados similares.

Punto final primario: Mortalidad por cualquier causa

Punto Final secundario: Hospitalización por IC

Se estudiaron 6800 pacientes, en 302 centros clínicos de EEUU y Canadá, durante un periodo de 3 a 5 años (media 37 meses), con IC crónica, ritmo sinusal y una FEY menor o igual a 45%, además estaban recibiendo diuréticos e IECA.

3397 pacientes al grupo de Digoxina y 3403 pacientes al grupo de Placebo.

Los pacientes del primer grupo recibieron 0.25 mg de Digoxina, seguimiento a 37 meses (media).

Se realizó un ensayo complementario (paralelo) en pacientes con FEY > 45%, un total de 988 pacientes, de los cuales 492 al grupo de la Digoxina y 496 al grupo placebo.

En el estudio principal durante los 37 meses de seguimiento la mortalidad en el grupo de la Digoxina fué de 1181 pacientes, es decir un 34.8%, y en el grupo de placebo fue de 1194 pacientes, un 35.1%. No hubo diferencias en mortalidad. Sin embargo si hubo diferencias en la disminución de las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC.

En el grupo de la Digoxina las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC fueron de un 26.8%, mientras que en el grupo Placebo un 34.7%.

La Digoxina no redujo la mortalidad global, pero redujo la tasa de hospitalizaciones tanto generales, como por empeoramiento de la IC.

Las muertes causadas por el empeoramiento de la IC fueron clasificadas como tales, incluso si el evento final fué una arritmia, hubo menos muertes debido al empeoramiento de la IC en el grupo de la Digoxina.

El resultado combinado de incidencia de muerte por IC u hospitalizaciones por empeoramiento de la IC se redujo notablemente.

La Digoxina no tuvo efecto en general sobre la mortalidad en los pacientes con IC crónica, pero redujo el número total de hospitalizaciones y redujo el resultado combinado de muerte u hospitalización atribuibles al empeoramiento de la IC.

ESTUDIO AFFIRM

Publicado en The New England Journal of Medicine el 05 de diciembre de 2002

Estudio multicéntrico aleatorizado, realizado en 213 centros de EEUU y Canadá.

4060 pacientes mayores de 65 años con FA recurrente, seguimiento a 6 años, (media 3.5 años).

Randomizados a control de la FC con Digoxina, betabloqueantes y Anticálcicos, y del ritmo con Antiarrítmicos.

Se evaluó control de la FC vs Control del Ritmo, punto final primario mortalidad total.

La mortalidad a 5 años en el grupo del control de la FC fué de 310 pacientes y la del control del ritmo 356 pacientes. 21.3% Vs 23.8% respectivamente.

Conclusiones:

En el tratamiento de la FA la estrategia del control del ritmo no ofrece ninguna ventaja en la supervivencia sobre la estrategia del control de la frecuencia. Hay ventajas como menor riesgo de efectos adversos con la estrategia de control de la frecuencia.

OPTIME CHF STUDY

Publicado en JACC el 19 de marzo de 2003

Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, que comparó la infusión intravenosa de Milrinone vs Placebo en pacientes con exacerbación aguda de una IC crónica.

El objetivo de este estudio fue evaluar la interacción entre la etiología de la insuficiencia cardíaca (IC) y la respuesta al Milrinone en la IC descompensada.

El punto final primario fué días de hospitalización por causas cardiovasculares dentro de los 60 días.

Se aleatorizaron 949 pacientes con disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca descompensada para recibir infusión de Milrinone intravenosa vs Placebo.

El punto final primario fue de 13,0 días para los pacientes isquémicos y de 11,7 días para los pacientes no isquémicos ($p = 0,2$). La mortalidad a sesenta días fue del 11,6% para el grupo isquémico y del 7,5% para el grupo no isquémico ($p = 0,03$). Después del ajuste para las diferencias basales, hubo una interacción significativa entre la etiología y el efecto del Milrinone. Los pacientes tratados con Milrinone con etiología isquémica tendieron a tener peores resultados que los tratados con placebo en términos del punto final primario (13,6 días para el Milrinone versus 12,4 días para el placebo, $p = 0,055$ para la interacción) y el compuesto de muerte o rehospitalización 42% frente a 36% para el placebo, $p = 0,01$ para la interacción). En contraste, los resultados en pacientes no isquémicos tratados con Milrinone tendieron a ser mejorados en términos del punto final primario (10,9 vs 12,6 días placebo) y el compuesto de muerte o rehospitalización (28% vs 35% placebo).

CONCLUSIONES:

El Milrinone puede tener un efecto bidireccional basado en la etiología en la IC descompensada. El Milrinone puede ser deletéreo en la IC isquémica, pero neutral para beneficiar en la miocardiopatía no isquémica.

LEVOSIMENDAN STUDY

Estudió 146 pacientes clase funcional III y IV, con FEY menor al 30%, Wedge mayor a 15mmHg, índice cardíaco menor a 2.5 lt/min/m².

Comparó Levosimendan Vs Placebo.

El Levosimendan aumentó el volumen sistólico, incrementó el índice cardíaco un 39%, disminuyó las resistencias vasculares sistémicas, disminuyó la Wedge un 22%, y obtuvo mejoría de los síntomas.

LIDO

Publicado en The Lancet el 20 de Julio de 2002

Comparó los efectos del Levosimendan Vs Dobutamina.

Estudió 203 pacientes con índice cardíaco menor a 2.5 lt/min/m², Wedge entre 15-18mmHg, y FEY menor a 35%.

Se asignaron 103 pacientes al grupo Levosimendan, recibiendo una dosis en bolo inicial de 24 ug/Kg en 10 minutos, seguida por una infusión de 0.1 ug/Kg/min durante 24 horas. Los otros 100 pacientes recibieron Dobutamina, sin dosis de carga inicial a una infusión de 5 ug/Kg/min durante 24 horas.

El objetivo era comparar cual de los dos medicamentos lograba una mejoría hemodinámica mas notable, con un punto final de aumento del volumen minuto en un 30% y disminución de la Wedge en un 25%. Este punto final fué alcanzado por 29 pacientes del grupo del Levosimendan (28%), y por 15 pacientes del grupo de la Dobutamina (15%).

La mortalidad del grupo Levosimendan fue del 26% mientras el de la Dobutamina fue de 38%.

El Levosimendan mejoró el desempeño hemodinámico más efectivamente que la Dobutamina.

RUSSLAN

Publicado en European Heart Journal el 01 de septiembre de 2002

Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado para probar la eficacia del Levosimendan en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda debido a un infarto agudo de miocardio.

Se administró Levosimendan a 504 pacientes a una dosis de 0.1-0.2 ug/kg/min.

El primer objetivo fue probar su tolerabilidad con el punto final de hipotensión e isquemia miocárdica, el secundario fue muerte por toda causa y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

En dosis de 0.1-0.2 ug/kg/min el Levosimendan no aumentó el riesgo de hipotensión o isquemia, y redujo el punto final secundario durante las primeras 24 horas, sin embargo, a dosis más altas hubo una alta tendencia a la hipotensión y/o isquemia.

El Levosimendan redujo el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y de muerte sin inducir hipotensión arterial o isquemia.

CASINO

Publicado en European Journal of Heart Failure en junio de 2004

Comparó la seguridad y eficacia del Levosimendan, Dobutamina y Placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada, clase funcional IV, con FEV menor a 35%.

Inicialmente se planeó reclutar 600 pacientes, pero el reclutamiento se interrumpió después de número 299, por un beneficio claro del grupo Levosimendan, mientras que la Dobutamina pareció incrementar la mortalidad.

En 1 mes la mortalidad del grupo Levosimendan fue del 6.1%, la del grupo Dobutamina del 12.8%, y la de Placebo 8.2%.

A los 6 meses la mortalidad del grupo Levosimendan fue del 15.3%, la de Dobutamina del 39.6% y la de Placebo 24.7%.

SURVIVE

Publicado en JAMA el 02 de mayo de 2007

Objetivo evaluar el efecto de una infusión intravenosa a corto plazo de Levosimendan o Dobutamina en la supervivencia a largo plazo.

El punto final primario fue mortalidad por todas las causas a 180 días.

Ensayo aleatorizado, doble ciego que compara la eficacia y la seguridad de la administración intravenosa de Levosimendan o Dobutamina en 1327 pacientes hospitalizados con Insuficiencia Cardíaca Aguda Descompensada que requirió apoyo inotrópico.

El ensayo se realizó en 75 centros en 9 países y los pacientes fueron asignados al azar entre marzo de 2003 y diciembre de 2004.

Se seleccionaron 664 pacientes al grupo de Levosimendan y 663 al grupo de Dobutamina.

Se administró una dosis de carga de levosimendan (12 µg/kg) o placebo para Levosimendan durante 10 minutos, seguido de una infusión (0,1 µg/kg por minuto) durante 50 minutos; luego 0,2 µg/kg por minuto durante 23 horas adicionales según se toleró.

La infusión de Dobutamina o placebo para Dobutamina se inició a una tasa de 5 µg/kg por minuto y podría aumentarse a discreción del investigador a una tasa máxima de 40 µg/kg por minuto.

Resultados La mortalidad por todas las causas a los 180 días ocurrió en 173 (26%) pacientes del grupo de Levosimendan y 185 (28%) en el grupo de Dobutamina.

El grupo de Levosimendan presentó disminuciones mayores en el nivel de péptido natriurético tipo B a las 24 horas que persistieron hasta 5 días en comparación con el grupo con Dobutamina.

Hubo una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca en el grupo de Dobutamina. Hubo mayores incidencias de fibrilación auricular, hipokalemia y cefalea en el grupo de Levosimendan.

El Levosimendan no redujo significativamente la mortalidad por todas las causas a los 180 días o afectar cualquier resultado clínico secundario.

REVIVE I y II

Publicado en JACC Heart Failure en abril de 2013

Evaluó la eficacia intravenosa del Levosimendan versus placebo en el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca descompensada.

En el REVIVE I se reclutaron 100 pacientes para comparar las estancias en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) u hospitalarias comunes entre los que recibieron Levosimendan o Placebo y testear la factibilidad de los puntos finales combinados en lugar de mediciones hemodinámicas.

La conclusión del REVIVE I fue que la estancia en UTI en el grupo Levosimendan fue un día menor que la del grupo del tratamiento estándar, hubo disminución en costos de la internación.

El REVIVE II fue un estudio Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en el que se agregaron 600 pacientes. Se realizó en 100 centros clínicos de EEUU, Australia e Israel, comparó el efecto de Levosimendan vs Placebo en pacientes hospitalizados por empeoramiento de la Insuficiencia Cardíaca, con FEY menor al 35% y que persistían con disnea de reposo pese al uso de diuréticos endovenosos, los pacientes podían recibir vasodilatadores u otro inotrópico, excepto Milrinone o amrinone.

Se asignaron 299 pacientes al grupo Levosimendan y 301 al grupo Placebo.

Se utilizó Levosimendan a dosis de carga e 12 ug/kg/min en 10 minutos, excepto en pacientes que tenían concomitantemente vasodilatador + inotrópico, en los cuales se administró carga de 6 ug/kg/min en 10 minutos.

Seguido por infusión continua de 0.1 ug/kg/min por 50 minutos y luego 0.2 ug/kg/min por 23 horas.

El punto final primario se determinó por una serie de resultados clínicos evaluables a las 6 horas, 24 horas y 5 días, clasificadas como: Mejoría, Sin cambio o Empeoramiento.

Los resultados fueron que al quinto día el 33% del grupo Levosimendan mejoraron, es decir 58 pacientes del grupo Levosimendan contra 44 del grupo Placebo.

El empeoramiento de los síntomas se vio en el 15% del grupo Levosimendan y en el 26% de grupo Placebo.

Los valores de BNP disminuyeron con el Levosimendan a las 24 horas y 5 días, pero no a los 31 días.

Aunque este estudio no fue diseñado para evaluar la mortalidad, un criterio de valoración secundario de la mortalidad a los 90 días no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento, aunque hubo un mayor número de muertes numéricas en el de levosimendan (35 muertes frente a 45 muertes).

Los eventos adversos cardiovasculares más frecuentes que se presentaron con mayor frecuencia con Levosimendan que con placebo fueron hipotensión (50% vs 36%), taquicardia ventricular (25% vs 17%) y fibrilación auricular (8% vs 2%), pero el fracaso cardíaco fue más frecuente en el grupo placebo (23% vs 27%).

Existe una relación entre las cifras de presión arterial basales y la mortalidad, lo que apoya la teoría del efecto de la dosis carga.

El uso del Levosimendan estaría indicado en pacientes con IC descompensada (Con antecedentes de IC crónica), que están siendo manejados con Beta bloqueantes, con presiones arteriales sistólicas por encima de 100 mmHg al ingreso, y sin dosis de carga inicial.

LION HEART STUDY

Publicado en 2nd World Congress on Acute Heart Failure 2015

Estudio Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se realizó para demostrar la eficacia y seguridad de la administración intravenosa intermitente de Levosimendan en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica estadios avanzados.

Se realizó en 12 centros de España, en 69 pacientes con IC avanzada y FEY deteriorada.

Recibieron Levosimendan durante 12 semanas, 6 ciclos de 6 horas.

Redujeron significativamente las concentraciones de péptidos natriuréticos (TN-proBNP) después de 12 semanas frente a los que recibieron placebo (punto final primario), así como significativamente menos hospitalizaciones por IC y una combinación de todas las causas de muerte / hospitalización (secundarios).

CHEETAH

Publicado en The New England Journal el 25 de mayo de 2017

Ensayo aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, se realizó en 14 centros de Italia, Brasil y Rusia para analizar el efecto del Levosimendan sobre las tasas de mortalidad de los pacientes después de una cirugía cardíaca.

Fueron incluidos 506 pacientes con disfunción ventricular izquierda post cirugía cardíaca, desde noviembre de 2009 a abril de 2016.

248 pacientes al grupo Levosimendan vs 258 al grupo Placebo.

El punto final primario de mortalidad a los 30 días ocurrió en el 12.9% del grupo Levosimendan frente al 12.8% del grupo Placebo.

Resultados secundarios incluyendo estancia hospitalaria, insuficiencia renal aguda, muerte y duración de la ventilación mecánica tampoco demostraron diferencias.

Problema:

En las unidades de cuidado crítico existe un selecto, mas no privilegiado grupo de pacientes, en los cuales actualmente utilizamos los Inotrópicos. Este grupo en quienes el miocardio ha sido herido, ya sea por una causa quirúrgica como consecuencia de una cirugía cardiovascular; o no quirúrgica como en el infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardíaca, o algún tipo de shock; es hacia dónde va dirigido este estudio.

Justificación:

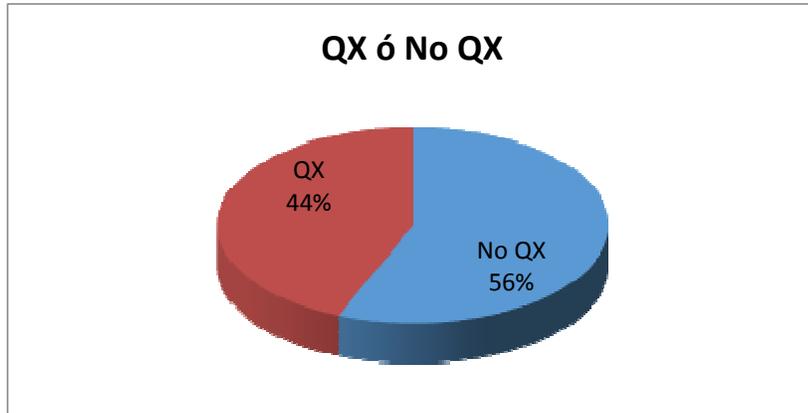
Aún sigue siendo controvertido el uso de este tipo de fármacos, y no hay un estudio sólido que haya demostrado una verdadera disminución de la mortalidad con el uso de los mismos, má aún cuando por el contrario se conocen sus efectos deletéreos dados por el aumento del consumo de oxígeno, incremento de calcio intracelular, aumento de la frecuencia cardíaca. Lo anterior en corazones no pocas veces isquémicos; sin embargo hay momentos en los que el bajo volúmen minuto, y el consecuente bajo aporte circulatorio a los tejidos justifica su utilización. Son muchas las opiniones que hay respecto a su utilización o nó, cual es el momento de hacerlo, cual sería el Inotrópico ideal, y más aún sobre cual sería la combinación óptima.

Metodología:

Se realizó un estudio descriptivo de tipo corte transversal, ambispectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes que recibieron soporte Inotrópico por cualquier causa, quirúrgica o no, hospitalizados en la unidad de cardiología crítica del hospital universitario de la Universidad Abierta Interamericana, Buenos Aires, Argentina; durante un periodo de 2 años. (Abril 2015 – Abril 2017). Se obtuvieron de las historias clínicas nombre del paciente, edad, sexo, diagnóstico de ingreso, inotrópico utilizado y forma de monitoreo. La información se procesó en el paquete estadístico EPIINFO, calculando las estadísticas descriptivas para variables cuantitativas y cualitativas.

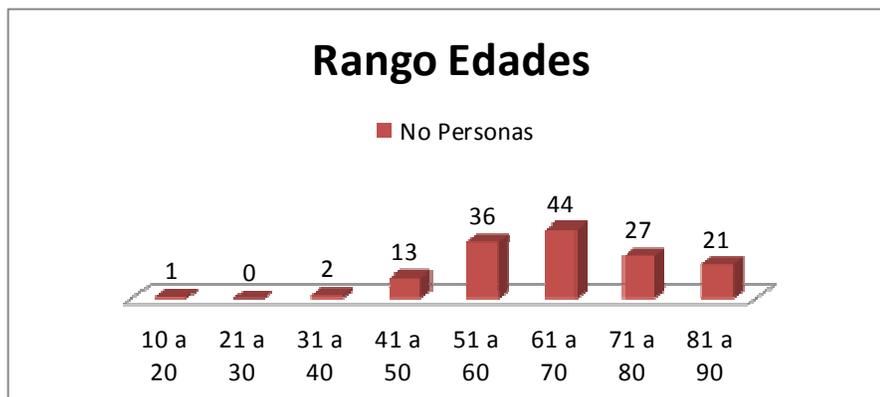
Resultados:

Durante los dos Años del estudio un total de 144 pacientes fueron tratados con Inotrópicos, debido a causas quirúrgicas o no quirúrgicas. Las hospitalizaciones mas frecuentes fueron de causas no quirúrgicas 56% (81), mientras que las de causa quirúrgica fueron el 44% (63).

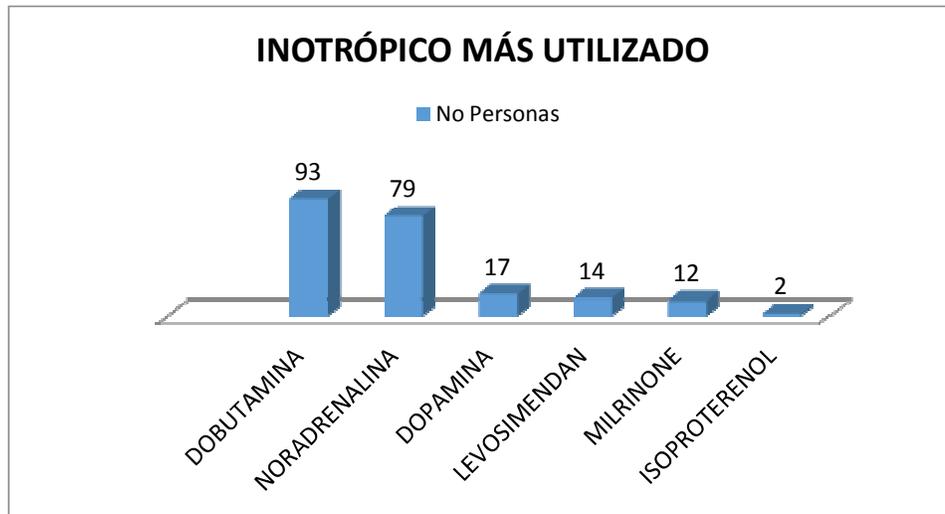


Del total de pacientes que recibieron Inotrópicos el 76% (110) son hombres. El promedio de edad fue de 65 años, la moda 63, la edad mínima fué de 18 años y la máxima 94 años. El rango de edad más frecuente estuvo en la década de 61 a 70 años (44 pacientes).

Características demográficas		
SEXO	Frecuencia	Porcentaje
F	34	23.61%
M	110	76.39%
Total (n)	144	100.00%
Edad en años		
Media	65	
Moda	63	
Min-Máx.	18-94	



El Inotrópico más frecuentemente utilizado fué la Dobutamina en el 65% (93) de los casos, seguido por la Noradrenalina 55% (79), Dopamina 12% (17), Levosimendan 10% (14), Milrinone 8% (12), Isoproterenol 1% (2). Esto teniendo en cuenta cada Inotrópico individualmente.



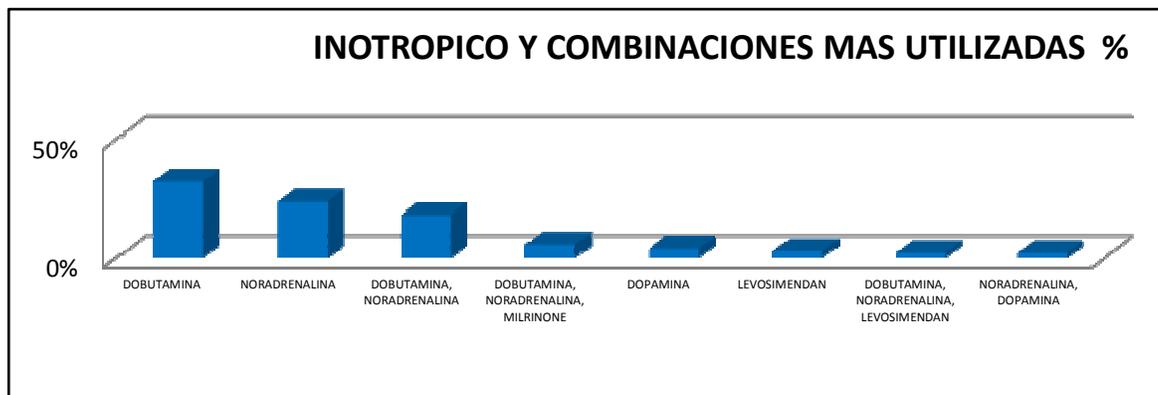
Inotrópico más utilizado	No Personas	Porcentaje
DOBUTAMINA	93	65%
NORADRENALINA	79	55%
DOPAMINA	17	12%
LEVOSIMENDAN	14	10%
MILRINONE	12	8%
ISOPROTERENOL	2	1%

Lo anterior teniendo en cuenta cada inotrópico individualmente así hubiese estado combinado.

INOTRÓPICOS Y COMBINACIONES MÁS UTILIZADAS %	PORCENTAJE	NO PACIENTES
DOBUTAMINA	32%	46
NORADRENALINA	24%	34
DOBUTAMINA, NORADRENALINA	18%	26
DOBUTAMINA, NORADRENALINA, MILRINONE	6%	8
DOPAMINA	4%	6
LEVOSIMENDAN	3%	4
DOBUTAMINA, NORADRENALINA, LEVOSIMENDAN	2%	3
NORADRENALINA, DOPAMINA	2%	3

Frecuencia de uso de Inotrópicos en general en orden descendente de acuerdo a su utilización.

La combinación más utilizada fue Dobutamina-Noradrenalina 18% (26), y ocupó también el tercer lugar en frecuencia de uso.



CANTIDAD DE INOTRÓPICOS UTILIZADOS POR PACIENTE	N° PACIENTES
1 INOTRÓPICO	92
2 INOTRÓPICOS	32
3 O MÁS INOTRÓPICOS	20

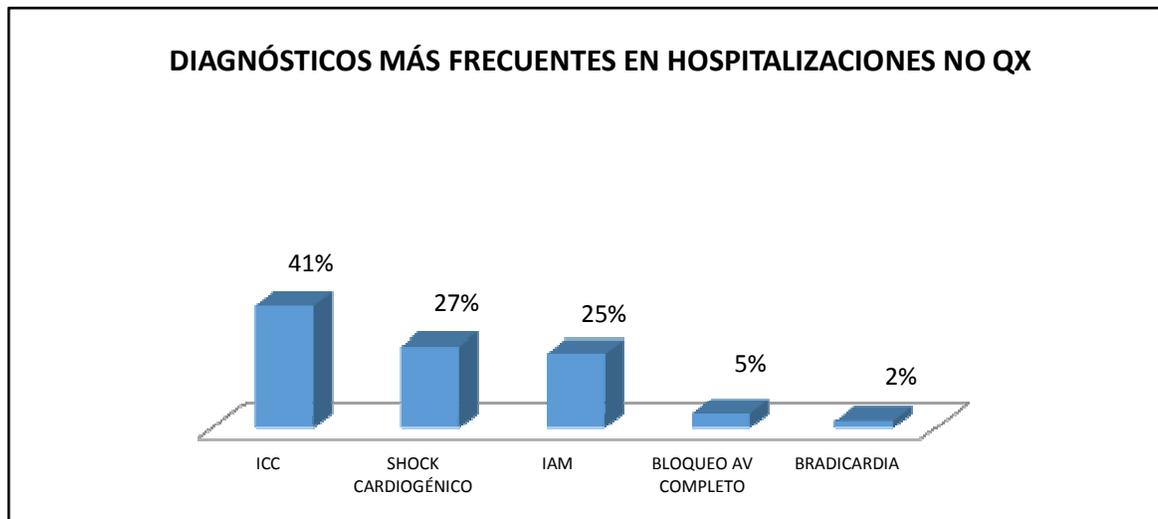


La FEY promedio (previa) en general fue del 49%, el rango de FEY previa más frecuente fué entre 55 y 64%, 45 pacientes que corresponden al 31% de la muestra.

La FEY promedio previa en los pacientes de patologías no quirúrgicas fué de 45%, mientras que la FEY promedio previa de las patologías quirúrgicas de 53%.

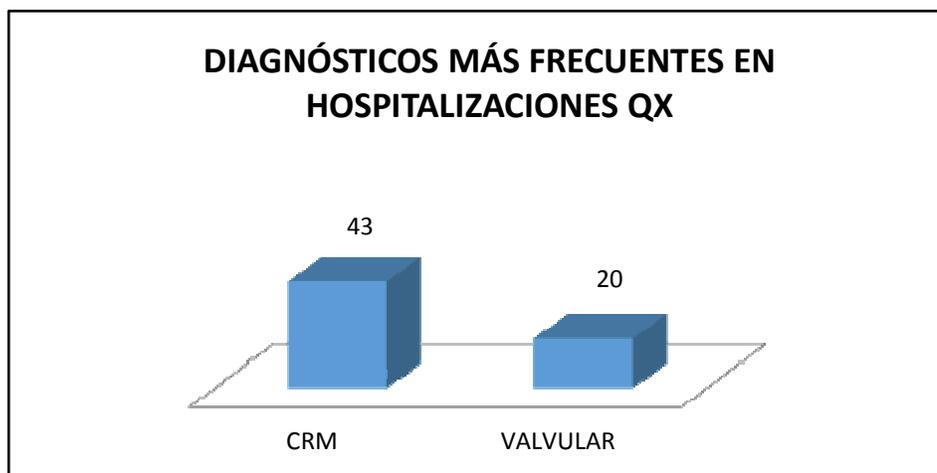
De los pacientes que recibieron Inotrópicos por causas no quirúrgicas (81). los diagnósticos fueron: ICC 41%(33), Shock Cardiogénico 27%(22), IAM 25% (20), Bloqueo AV Completo 5%(4), Bradicardia 2%(2).

DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES EN HOSPITALIZACIONES NO QX		
DX DE INGRESO	%	N°
ICC	41%	33
SHOCK CARDIOGÉNICO	27%	22
IAM	25%	20
BLOQUEO AV COMPLETO	5%	4
BRADICARDIA	2%	2



De los que recibieron Inotrópicos por causas quirúrgicas (63), los diagnósticos fueron: CRM (Cirugía de Revascularización Miocárdica) 68% (43), Valvulopatías 32% (20).

DIAGNÓSTICOS MÁS FRECUENTES EN HOSPITALIZACIONES QX		
DX DE INGRESO	%	N°
CRM	68%	43
VALVULAR	32%	20



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

La muestra de la cual trata este estudio, sin duda alguna la conforman los pacientes más críticamente enfermos que se internaron en la unidad de cuidado coronario durante los dos años en los que se realizó el estudio.

Llama la atención la alta carga epidemiológica hacia el sexo masculino superando la proporción de 3 a 1, siendo definitivamente la sexta década de la vida la que prevaleció.

Las hospitalizaciones no quirúrgicas superaron a las quirúrgicas, esto nos hace reflexionar en el gran número de pacientes con Insuficiencia Cardíaca que llegan a tal grado de descompensación dadas por bajo gasto cardíaco, llegando inclusive en no pocas ocasiones al Shock cardiogénico; así como también el gran número de pacientes con Infarto Agudo del Miocardio cuyas complicaciones los llevaron también a ser objeto de intervención con agentes vasoactivos.

En cuanto a las razones quirúrgicas cabe mencionar que el mayor peso lo llevaron las Cirugías de Revascularización Miocárdica por enfermedad coronaria en una proporción de 2 a 1 frente a las cirugías valvulares. La lógica razón epidemiológica puede ayudar a justificar este resultado, además tal vez porque nuestro centro posee tal vez mucho más experiencia en intervenciones quirúrgicas de tipo vascular que las de anatomía valvular.

Llama la atención que la fracción de eyección previa promedio de las patologías no quirúrgicas fue de 45%, mientras que en las quirúrgicas fue mas alta 53%. Cabe resaltar que esta medición fué de la FEY previa a la actual agresión, es decir que eran las condiciones

previas a la patología actual de paciente, a quienes seguramente si se les hubiese medido la FEY en el momento de la necesidad del agente vasoactivo las cifras hubiesen sido extremadamente inferiores, precisamente esta fue una de las limitaciones del estudio, además de que se trató de un estudio monocéntrico, y por ser de carácter descriptivo no permite hacer comparaciones entre los diferentes agentes vasoactivos utilizados.

Las cifras de fracción de eyección previa nos hace pensar en lo rápidamente nocivo que puede llegar a ser el Infarto Agudo del Miocardio, así como la Insuficiencia Cardíaca avanzada; y en los casos quirúrgicos la inflamación y la isquemia, ya que en nuestro centro la gran mayoría se operan con circulación extracorpórea y clampeo aórtico.

El monitoreo hemodinámico en un 89% se realizó con Swan Ganz, evaluando objetivos de índice cardíaco, volumen sistólico, Wedge, y presión en la aurícula derecha, esto sin perder de vista la presión arterial media, diuresis y perfusión tisular.

La frecuencia de uso de los sensibilizadores del calcio en (Levosimendan) fue del 3% cuando se utilizó solo, y del 10% en combinación, mientras que la de los inhibidores de la PDE3 (Milrinone) fue del 12% en combinación, y nunca se utilizó solo.

Financiación:

Propia.

Conflicto de Intereses:

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos:

A los Doctores Ricardo Levín y Rafael Porcile por su incalculable mar de conocimientos y transferencia de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman AM. Classification of positive inotropic agents. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1223-7
2. Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edición 12. Editorial Mc Graw Hill. Sección II. Capítulo 12: Agonistas y Antagonistas Adrenérgicos, pág. 287-290.
Sección III. Modulación de las Funciones Cardiovasculares, capítulo 28: Farmacoterapia de la Insuficiencia Cardíaca Congestiva, pág. 801-806
3. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literatura. Mate Vamos Julia W. Erath Stefan H. Hohnloser. *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 28, 21 July 2015, Pages 1831–1838.
4. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure
The Digitalis Investigation Group. Dig Trial
N Engl J Med, feb 20, 1997; 336:525-533.
5. Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators.
N Engl J Med December 05, 2002; 347:1825-1833.
6. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Mar 19;41(6):997-1003.
Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study.
Felker GM¹, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghide M, O'Connor CM; OPTIME-CHF Investigators.
7. *The Lancet* Volume 360, No. 9328, p196–202, 20 July 2002

Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial.

8. European Heart Journal 2002 Sep;23:1422-32
A randomised clinical trial investigating the effect of levosimendan versus placebo in patients with left ventricular failure complicating acute myocardial infarction

9. JAMA, Mebazaa A¹, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M; SURVIVE Investigators.
Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. 2007 May 2;297(17):1883-91

10. JAAC Heart Failure, Volume 1, Issue 2, April 2013. Effect of Levosimendan on the Short-Term Clinical Course of Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. REVIVE I, REVIVE II.

11. Levosimendan for the Low Cardiac Output Syndrome after Cardiac Surgery. N Engl J Med. 2017;376:2076-2078.

12. Cunha Goncalves D, Perez de Sa V, Larsson A, Thorne J, Blomquist S. Inotropic support during experimental endotoxemic shock: part II. A comparison of Levosimendan with dobutamine. Anesth Analg. 2009;109:1576-83.

13. Rev Esp Cardiol. Salvatore Di Somma y Laura Magrini. Tratamiento farmacológico en la Insuficiencia Cardíaca Aguda. 2015;68(8):706-713

14. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66:1146-9