



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DOCTOR IGNACIO MORONES PRIETO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

**Revisión sistemática
uso de levosimendan en cardiomiopatía séptica**

MAURICIO GARCIA RUIZ

DIRECTOR CLÍNICO
**DR JUAN MANUEL LOPEZ QUIJANO MEDICO ADJUNTO
CARDIOLOGIA Y MEDICINA INTERNA**

DIRECTOR METODOLÓGICO
**DR EMMANUEL RIVERA LOPEZ MEDICO ADJUNTO
ENDOCRINOLOGIA Y MEDICINA INTERNA**



FEBRERO 2021
CC BY-NC-ND 4.0

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

TÍTULO DE TESIS
REVISION SISTEMATICA
USO DE LEVOSIMENDAN EN CARDIOMIOPATIA SEPTICA

PRESENTA
MAURICIO GARCIA RUIZ

Firmas


| | |
|---|--|
| DIRECTOR Dr. Juan Manuel López Quijano Médico Adjunto de Cardiología y Medicina Interna | |
| CO – DIRECTOR Dr. Emmanuel Rivera López Medico Adjunto Endocrinología y Medicina Interna | |

| | |
|---|--|
| Sinodales | |
| Dr. José Luis Leiva Pons Médico Adjunto Cardiología | |
| Dr. Carlos Olán Uscanga Médico Adjunto Terapia Intensiva | |
| Dr. José Manuel Sánchez Pintor Médico Adjunto Terapia Intensiva | |
| Dra. Ana Luisa Molina González Coordinador de la Especialidad en Medicina Interna | |
| M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina | |



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Medicina Interna

REVISION SISTEMATICA: USO DE LEVOSIMENDAN EN CARDIOMIOPATIA

SEPTICA BY MAURICIO GARCIA RUIZ IS LICENSED UNDER CC BY-NC-ND 4.0 





RESUMEN

Desde 1980 se conoce la incidencia de la cardiomiopatía inducida por sepsis la cual se presenta desde un 40 a un 50% en pacientes con algún foco infeccioso y choque mixto, actualmente no se tiene una definición concreta de la enfermedad, pero se ha visto que la presencia de esta aumenta de dos a tres veces la mortalidad. En 2012 la clínica Mayo definió a la miocardiopatía asociada a sepsis como una disminución de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo a menos de 45% sin presencia de enfermedad cardiovascular previa y que demuestra reversibilidad a la remisión del cuadro infeccioso esto en sobrevivientes. No hay terapias medicas actuales dirigidas para manejo de cardiomiopatía séptica, se ha utilizado en diversos estudios el fármaco levosimendán el cual es un sensibilizador de calcio utilizado previamente en estados de choque cardiogénico para tratar de mejorar el estado de choque y mortalidad de estos pacientes.

Objetivo Principal: Evaluar mediante revisión sistemática de la literatura, la efectividad de levosimendán para disminuir la mortalidad a 28 días en cardiomiopatía séptica

Diseño del Estudio: Revisión sistemática. Se incluyeron estudios publicados en la literatura médica en revistas de investigación en los años 2005 a 2020, en seres humanos, adultos mayores de 18 años en idioma inglés o español utilizando base de datos de PubMed. Se evaluó la mortalidad a 28 días en pacientes con cardiomiopatía séptica en estudios controlados donde se utilizó levosimendán contra terapia estándar. El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité de investigación y el comité ética en investigación del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto con registro 05-21.

Resultados: Posterior a realizar la búsqueda sistemática en la base de datos de PUBMED y realizar análisis de se incluyeron 6 estudios clínicos controlados que



cumplieron criterios establecidos de inclusión, se revisaron los datos relacionados a mortalidad a 28 días en los 6 estudios y en una revisión final de estos, revelo que no existe una diferencia estadísticamente significativa en mortalidad comparando el uso de levosimendán en cardiomiopatía séptica.

En algunos estudios el uso de levosimendán mejoro parámetros hemodinámicos y de función cardiaca como niveles de lactato y fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Conclusiones: El uso de levosimendán no disminuyo mortalidad a 28 días en pacientes con cardiomiopatía séptica y su uso se asocia a mejora en otros parámetros hemodinámicos y de función cardiaca.



DEDICATORIA

A **Dios** por permitirme vivir y terminar una nueva etapa de mi vida

A mi **Madre** mi ejemplo de vida, inspiración, apoyo y fortaleza, gracias por todo tu amor, cariño, comprensión y enseñarme a no rendirme jamás

A mi **Padre** por todas sus enseñanzas, consejos, cariño y amor, por enseñarme a ser el hombre que soy

A mis hermanos **Gerardo** y **Miguel** quienes son mi mayor orgullo

A **Xahil** y **su familia**, por darme tu apoyo incondicional, tu paciencia y amor para terminar e iniciar una nueva etapa

A **mis tías y abuela** que me han apoyado desde siempre

A **toda mi familia** que me ha apoyado en esta etapa de mi vida



AGRADECIMIENTOS

Las siguientes paginas no hubieran sido posibles sin la ayuda de todas las personas, amigos, familiares y personal que me apoyaron tanto emocional como intelectualmente.

Al Dr. Juan Manuel López Quijano por su paciencia, apoyo, dedicación por creer en mí y en este proyecto, por alentarme no solo en esta tesis sino en la siguiente etapa de mi carrera medica y profesional.

Al Dr. Emmanuel Rivera López por estar conmigo en este proyecto, su admirable paciencia y dedicación para terminar este trabajo, por su gran espíritu de enseñanza desde el dia uno de mi especialidad en medicina interna.

A todos y cada uno de mis maestros y maestras cuyas intervenciones en mi persona y en mi formación médica, siempre estaré agradecido y en deuda por los consejos y enseñanzas.

A mis compañeros y amigos de Medicina interna y Geriatria por estar a mi lado en los mejores y peores momentos, por el consejo, la ayuda, la sonrisa. Agradezco su amistad y apoyo incondicional.

ÍNDICE

| | |
|-------------------------|-----|
| RESUMEN | I |
| DEDICATORIA..... | II |
| AGRADECIMIENTOS | III |
| ANTECEDENTES. | 1 |
| JUSTIFICACIÓN. | 8 |
| HIPÓTESIS. | 9 |
| OBJETIVOS. | 10 |
| SUJETOS Y MÉTODOS. | 11 |
| ÉTICA..... | 14 |
| RESULTADOS. | 15 |
| DISCUSIÓN. | 23 |
| CONCLUSIONES..... | 25 |
| BIBLIOGRAFÍA. | 26 |



ANTECEDENTES.

En 2012 la clínica Mayo ⁽¹⁾ definió a la miocardiopatía asociada a sepsis como una disminución de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo a menos de 45% sin presencia de enfermedad cardiovascular previa y que demuestra reversibilidad a la remisión del cuadro infeccioso demostrado por parámetros bioquímicos de injuria miocárdica o por parámetros ecocardiográficos.

Dentro de la fisiopatología ⁽²⁾ de la miocardiopatía asociada a sepsis se encuentra la respuesta del huésped al proceso infeccioso y una mala regulación que puede llevar al paciente a caer en choque séptico debido a los efectos deletéreos de esta respuesta en el huésped, a nivel cardiovascular existe una respuesta paradójica en un principio ya que se mantiene un gasto cardiaco adecuado durante las etapas iniciales del choque esto debido a que la fracción de eyección (>55%) se mantiene sin cambios en un principio pero existe disminución del volumen minuto (SV) el cual llega a ser insuficiente secundario a vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (disminución de las resistencias vasculares periféricas), es por esto que en esta etapa inicial se presenta la primer respuesta compensatoria en miocardiopatía séptica la cual es el aumento de la frecuencia cardiaca para poder mantener un adecuado gasto cardiaco entrando así en la primer etapa (fase temprana) hiperdinámica de cardiomiopatía séptica ⁽³⁾

Posterior a la reanimación hídrica inicial de acuerdo con las guías de surviving sepsis ⁽⁴⁾ el volumen minuto puede ser recuperado (SV) pero la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) puede disminuir esto debido a que se ha demostrado existe disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es en esta etapa donde ya existe una adecuada precarga y las resistencias y permeabilidad vasculares se normalizaron. ⁽⁵⁾

En la última etapa llamada fase tardía los pacientes que sobreviven al choque séptico tienden a recuperar la función miocárdica y vascular, con recuperación de



la fracción de eyección del VI en los primeros 30 días, siempre y cuando se haya tratado el choque séptico y controlado el o los focos sépticos con antibioterapia de amplio espectro y/o dirigida y manejo quirúrgico en algunas ocasiones ⁽⁴⁾. Dentro del seguimiento de estos pacientes se ha propuesto en teorías que el miocardiocito tal y como ocurre en cardiopatía isquémica o Infarto agudo al miocardio permanece hibernante esto sugerido por hallazgos a nivel de resonancia magnética donde se han encontrado zonas de edema miocárdico con características imagenológicas diferentes a las presentadas en situaciones de isquemia ⁽³⁾.

Dentro de este mismo rubro se ha sugerido también como causante de la disfunción miocárdica a la isquemia miocárdica (disminución del flujo sanguíneo coronaria), pero en estudios recientes se ha demostrado que el flujo coronario se encuentra preservado y en algunas ocasiones aumentado en pacientes con cardiomiopatía asociada a sepsis. ⁽⁵⁾

Fisiopatología

Existen otros modelos fisiopatológicos propuestos para explicar la causa de la miocardiopatía asociada a sepsis como cambios en la permeabilidad y/o daño endotelial, activación de factores de coagulación, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial siendo la última de estas propuestas una de las más aceptadas en los últimos años pero hoy día no se conoce el mecanismo exacto por el cual se desencadena la disfunción miocárdica, lo cual tiene implicaciones terapéuticas ya que hoy día solo se cuenta con manejo de soporte, manejo de choque y manejo infeccioso de la patología.

Se tiene dilucidado que a nivel mitocondrial existen ciertos genes los cuales han sido estudiados y relacionados con falla cardíaca, estos genes tienen función para aumentar el metabolismo lipídico y se ha visto que en sepsis estos genes vienen a la baja disminuyendo la fosforilación oxidativa y por tanto los complejos de cadena de electrones mitocondriales, esto conlleva un cambio a nivel genético en el cual se expresan genes para el metabolismo de glucosa (glicolisis anaerobia) lo cual lleva a mayor consumo de oxígeno – hipoxia citopática y al fin de la vía caer en falla



cardiaca. Se han estudiado además la presencia de marcadores de estrés cardiaco como NPPA, BNP y SERCA2 a los cuales conllevan peor pronóstico.

No existe a la fecha un gen único para el riesgo de desarrollo de miocardiopatía séptica. Se ha estudiado además que existen genes no mitocondriales los cuales se expresan o se inhiben, estos genes en su mayoría son genes de función ribosomal y traducen lo siguiente; contracción sarcomérica, mantenimiento de la membrana del miocardiocito (sarcolema), uniones intercelulares, contracción y excitación del miocardiocito, generadores de matriz extracelular ⁽⁶⁾.

Esto ocurre a nivel cardiaco pero el daño a otros niveles u otros órganos no es ubicuo y dentro de los órganos que más daño reciben en esta patología se encuentran los pulmones en los cuales ocurre algo parecido que a nivel cardiovascular donde hay aumento de la permeabilidad capilar y por tanto extravasación de líquido a este nivel, esto ocasiona hipoxia, edema pulmonar y alteraciones de ventilación-perfusión causando en ultimas instancias síndrome de distrés respiratorio lo cual aumenta la morbi-mortalidad de la sepsis.

Existe daño a otros niveles, pero no es el fin de esta revisión, pero se deben tener en cuenta que existe daño multiorgánico (renal, neurológico, hepático) ⁽⁷⁾.

Diagnóstico

Desde 1984 Parker ⁽⁸⁾ y colaboradores descubrieron que a pacientes con sepsis severa a los cuales se les realizó ventriculografía existía disminución en la fracción de eyección por debajo del 40% siendo estos los primeros estudios y pruebas diagnósticas para miocardiopatía séptica. Cabe destacar que hoy día no existe ninguna prueba con adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esta patología, se debe de realizar el diagnostico teniendo sospecha en el contexto de paciente con choque séptico en el cual se realiza ecocardiografía cardiaca y se encuentran datos de disfunción sistólica a nivel de ventrículo izquierdo ⁽⁹⁾.



Ecocardiografía

Actualmente se reconocen mayor número de mediciones ecocardiograficas a nivel de corazón izquierdo y derecho los cuales traducen disfunción sistólica y diastólica y que en contexto de paciente con choque séptico, algunos ejemplos de mediciones que se pueden realizar son las siguientes ⁽¹⁰⁾:

Disfunción sistólica izquierda ⁽¹⁰⁾: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (<54%), cambio en el área fraccional ventricular, ecografía strain global del ventrículo izquierdo, velocidad anular del anillo mitral (S'), MAPSE, MPI,

Disfunción diastólica izquierda ⁽¹⁰⁾: Velocidad e', radio E; e'

Disfunción sistólica derecha ⁽¹⁰⁾: Velocidad sistólica pico del anillo tricúspideo, relaciones de presión sistólica máxima, volumen tele sistólico del ventrículo derecho, excursión sistólica en el plano anular tricúspideo (TAPSE).

Disfunción diastólica derecha ⁽¹⁰⁾: No bien caracterizada, pero se pueden realizar mediciones de excursión sistólica en el plano anular tricúspideo (TAPSE).

Entre los hallazgos en series de casos cabe mencionar que estos parámetros se han valorado de la siguiente forma:

Se ha reportado FEVI disminuidas hasta en 50% de pacientes con miocardiopatía séptica y se ha reportado hallazgos contradictorios a lo esperado, ya que en sobrevivientes tienen una menor FEVI que los no sobrevivientes.

En mediciones mediante ecografía con método strain ⁽¹¹⁾ se han encontrado que los pacientes con miocardiopatía séptica presentan mayor disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y hoy dia se ha intentado realizar estudio mediante este método del ventrículo derecho ya que se ha demostrado presencia de disfunción ventricular diastólica derecha con mayor incidencia y el método strain ha demostrado ser la medición más reproducible en pacientes con disfunción cardiaca asociada a choque séptico.

Se han encontrado correlaciones entre marcadores de disfunción miocárdica y ecografía strain ⁽¹¹⁾ evaluados en pacientes al primer, tercer y cuarto días y se ha visto que la función ventricular permanece sin cambios independientemente a la precarga (reto hídrico/reanimación hídrica inicial) a la cual se someten los pacientes, dando esto una de las primeras ventajas de la ecografía en método strain contra



ecografía convencional, ya que se ha visto que la ecografía strain puede realizarse en la cama del paciente, es una medición directa y objetiva de la función ventricular sistólica y diastólica de los ventrículos derecho e izquierdo, es un método altamente reproducible y es ángulo independiente. Es capaz de detectar cambios tempranos y sutiles en la función cardiaca y la movilidad, elimina interferencias como la precarga del paciente. Dentro de sus desventajas se encuentran la disponibilidad de este método en algunos centros y la ventana ecocardiográfica de algunos pacientes.

Dentro de estos hallazgos ecocardiográficos en los últimos años se ha puesto atención a la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo ya que se ha visto que tiene implicaciones terapéuticas, se ha visto que en pacientes en quienes se ha encontrado disfunción diastólica existe aumento de la presión tele diastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) y se ha visto que en pacientes con menor aumento de la LVEDP responden mejor a infusión de líquidos ⁽¹²⁾.

A nivel del ventrículo derecho se ha encontrado una prevalencia de disfunción sistólica y/o diastólica que va desde un 30 a un 80% y la cual conlleva mayor morbi-mortalidad, como se ha mencionado ya las mediciones realizadas por ecografía strain demuestran la disfunción sistólica y diastólica además pueden coexistir y contribuir aún más a la mortalidad otras patologías cardiovasculares como la Hipertensión pulmonar la cual puede ser tanto causada como agravada por sepsis.

Biomarcadores

Existen elevaciones de marcadores de daño miocárdico como troponina T, esta puede elevarse por necrosis cardiaca la cual no ha sido bien caracterizada o demostrada, existe elevación periódica y aumentada a lo largo del curso de la patología sin embargo no se ha logrado establecer una correlación directa en el pronóstico entre niveles de troponina T y supervivencia en pacientes con Cardiomiopatía séptica. En algunas otras series se ha encontrado mayor elevación de troponina T en pacientes con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, algunos de los mecanismos propuestos para la elevación de troponina son: inflamación, toxicidad miocárdica por drogas, estrés cardiaco, falla renal.



Se recomienda además descartar en estos pacientes que la elevación se deba a por otras causas tanto cardíacas (IAM, miocarditis) y no cardíacas (EVC, TEP, falla renal aguda) ⁽¹³⁾.

Los niveles de BNP NT pro-BNP dan información indirecta acerca de la disfunción o el grado de disfunción miocárdica y acerca de las condiciones de llenado ventricular, en algunas series se han encontrado como marcadores predictores de mortalidad en plazos de 90 días, pero su utilidad clínica no está del todo dilucidada aun en el contexto de cardiomiopatía séptica ya que se ha visto elevación de este marcador en pacientes con sepsis sin cardiomiopatía séptica ^(11,13).

Otro biomarcador recientemente estudiado en una serie española de 57 pacientes fue la procalcitonina la cual se encontró en mayores niveles en pacientes con cardiomiopatía séptica demostrada, se conoce que este polipéptido precursor de la calcitonina es producido a nivel de la glándula tiroides y ha demostrado ser un biomarcador altamente sensible para sepsis bacteriana debido a que su producción es estimulada por citocinas inflamatorias y endotoxinas bacterianas presentes en sepsis. El valor predictivo negativo de esta prueba en sepsis es cercano al 95% y se ha visto que la disminución de sus niveles puede correlacionar con mejoría clínica, aunque no se ha demostrado que la disminución de estos niveles tenga un papel fundamental en el pronóstico de la cardiomiopatía séptica ^(11,13,14).

Tratamiento

Actualmente no existen guías o recomendaciones específicas para el tratamiento de la miocardiopatía séptica debido al gran abanico de factores dentro de su fisiopatología y la afección multiorgánica existente. Para comenzar estos pacientes tienen riesgo de complicaciones desde el inicio de la reanimación ya que pueden tener poca tolerancia a la fluidoterapia para la reanimación de choque séptico, existen evidencias escasas acerca del uso de vasopresores, inotrópicos y otros tratamientos. En las últimas décadas se ha asociado el uso de levosimendán, un sensibilizador de los canales de calcio a mejoría en la mortalidad, sobrevida y pronóstico a largo plazo en estudios en animales y diversas revisiones en la literatura ⁽¹⁵⁾.



Existen diversas estrategias terapéuticas que van desde el uso de inotrópicos, vasopresores y sensibilizadores de calcio, estos últimos son en los que centraremos nuestra investigación.

El levosimendán es un sensibilizador del calcio usado en el manejo de la insuficiencia cardiaca aguda, incrementa la sensibilidad del corazón al calcio, aumentando por lo tanto la contractibilidad cardiaca sin elevar la concentración de calcio intracelular. Ejerce un efecto inotrópico positivo incrementando la sensibilidad del cardiomiocito al calcio. Esto lo logra uniéndose a la troponina C de una forma calcio-dependiente acelerando la formación de enlaces cruzados. También tiene efecto vasodilatador, abriendo los canales de adenosín trifosfato (ATP) sensibles al potasio en el músculo liso vascular, causando relajación. La combinación de las acciones inotrópicas y vasodilatadoras resulta en un incremento en la fuerza de contracción, disminución de la precarga y disminución de la poscarga. Además, abriendo los canales mitocondriales de ATP sensibles al potasio en los cardiomiocitos. Fue identificado hace 22 años en la búsqueda de moléculas que incrementaran la contracción cardiaca sin elevar el consumo de oxígeno, tiene una vida media de 1 a 2 horas, pero en algunos estudios se ha visto que sus metabolitos activos (OR-1896) demuestran efectos cardiovasculares similares y tiene una duración de 75 a 80 horas y sus efectos hemodinámicos podrían persistir hasta por 7 a 9 días ⁽¹⁵⁾.

Ejerce además ejerce un efecto inotrópico positivo incrementando la sensibilidad del cardiomiocitos al calcio. Esto lo logra uniéndose a la troponina C de una forma calcio-dependiente acelerando la formación de enlaces cruzados. También tiene efecto vasodilatador, abriendo los canales de adenosín trifosfato (ATP) sensibles al potasio en el músculo liso vascular, causando relajación



JUSTIFICACIÓN.

La sepsis es una causa frecuente de mortalidad morbilidad; se ha visto que a nivel mundial la sepsis y la cardiomiopatía séptica tienen una elevada mortalidad.

La cardiomiopatía séptica tiene alta prevalencia y si no se detecta y es tratada conlleva mayor mortalidad, la mortalidad en choque séptico es de alrededor de 50% y si existe desarrollo de disfunción cardiaca puede ser tan elevada como hasta 70%.

No existe al momento ningún tratamiento específico desde el punto de vista cardiovascular que mejore la mortalidad

El levosimendán se utiliza en escenarios de choque cardiogénico mejorando la función diastólica, la microcirculación y en general la hemodinamia del paciente con choque cardiogénico, en algunos estudios ha mejorado los biomarcadores de daño miocárdico.

Se han reportado pocos estudios al momento en los cuales hay beneficio del uso de levosimendán con cardiomiopatía séptica y se ha reportado que posee un efecto farmacológico de inicio rápido y duradero.



HIPÓTESIS.

El uso de levosimendán disminuye la mortalidad en pacientes con cardiomiopatía séptica.



OBJETIVOS.

- **Objetivo general**

Evaluar la efectividad de levosimendán para disminuir mortalidad en pacientes con cardiomiopatía séptica mediante revisión sistemática.

Objetivos específicos:

Dar respuesta a la pregunta de investigación

- **Objetivos secundarios**

Ninguno



SUJETOS Y MÉTODOS.

Diseño del estudio.

Revisión sistemática.

Lugar de realización

Instalaciones del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Universo de estudio

Estudios publicados sobre el uso de levosimendán en cardiomiopatía séptica

Criterios de selección:

(Estrategias de búsqueda) Búsqueda de información y estudios publicados en la literatura médica en revistas de investigación en los años 2005 a 2020, utilizando bases de datos que incluyen PubMed.

Se realizó la búsqueda con apoyo de personal de la biblioteca biomédica de la UASLP:

Criterios de Inclusión: Estudios clínicos aleatorizados de pacientes con sepsis, choque y cardiomiopatía sépticos en los cuales se utilizó levosimendán como terapia médica.

1.- Se realizó búsqueda de artículos científicos en las bases de datos de PubMed utilizando los términos controlados y no controlados, utilizando combinaciones de estos con operadores booleanos (AND/OR).

2.- Búsqueda de los términos de búsqueda en el título, abstract y palabras clave.

3.- Extracción de datos: Se buscó la información relevante en cada estudio según nuestro objetivo establecido.



4.- Análisis de datos y resultados: Se analizaron de forma descriptiva los datos obtenidos de acuerdo con nuestros objetivos de forma organizada en tablas y graficas. Se presentará los resultados resumidos más relevantes de forma organizada con su respectiva evidencia y posibles sesgos en caso de existir.

5.- Se redactaron las limitaciones e interpretación de los resultados obtenidos, así como las implicaciones en futuras investigaciones/protocolos

Términos de Búsqueda

Términos controlados: Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: 'levosimendan', 'simendan', 'simadax', 'sepsis', 'severe sepsis', 'septic shock' y 'septic myocardopathy'.

Términos libres: Los mismos

Recuperación de Artículos: A través de la plataforma de CREATIVA

Variables en el estudio

| Dependiente | | | | |
|-----------------------------|---|-------------------------|-----------------|-------------------------|
| Variable | Definición operacional | Valores posibles | Unidades | Tipo de variable |
| Mortalidad | Muerte del paciente en los primeros 28 días | 0 = SI 1 = NO | Número de días | Dicotómica |
| Tiempo de Mortalidad | Número de días desde el ingreso hasta muerte | 1 a 28 | Días | Continua |
| Independiente | | | | |
| Variable | Definición operacional | Valores posibles | Unidades | Tipo de variable |
| Levosimendán | Uso o no de Levosimendán para tratamiento de Cardiomiopatía séptica | Si No | N/A | Dicótoma |

Tipo de muestreo: No aplica

Cálculo del tamaño de la muestra: No aplica

Análisis estadístico: No aplica



ÉTICA.

Investigación sin riesgo, no se realizó investigación en seres humanos.

Se sometió a evaluación por el comité de ética e investigación en el Hospital Central. Aprobado con fecha del 27 de enero de 2021 con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427

Se trata de un estudio donde solo se revisó literatura médica ya publicada. No se realizó ninguna intervención directa en pacientes.

El estudio no viola los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki y su actualización en octubre del 2013.

RESULTADOS.

Se analizaron un total de 29 resúmenes obtenidos de la estrategia de búsqueda (figura 1), con 3 duplicados excluidos y 16 artículos excluidos por no cumplir criterios de elegibilidad. Se analizaron los manuscritos de 10 artículos de los cuales 2 fueron revisiones de tema o comentarios, 2 experimentos en animales y 1 estudio in vitro. Se incluyeron un total de 6 estudios para revisión sistemática y se les otorgo un puntaje de acuerdo con la escala de OPMER ⁽¹⁶⁾ para evaluar la calidad de los artículos.

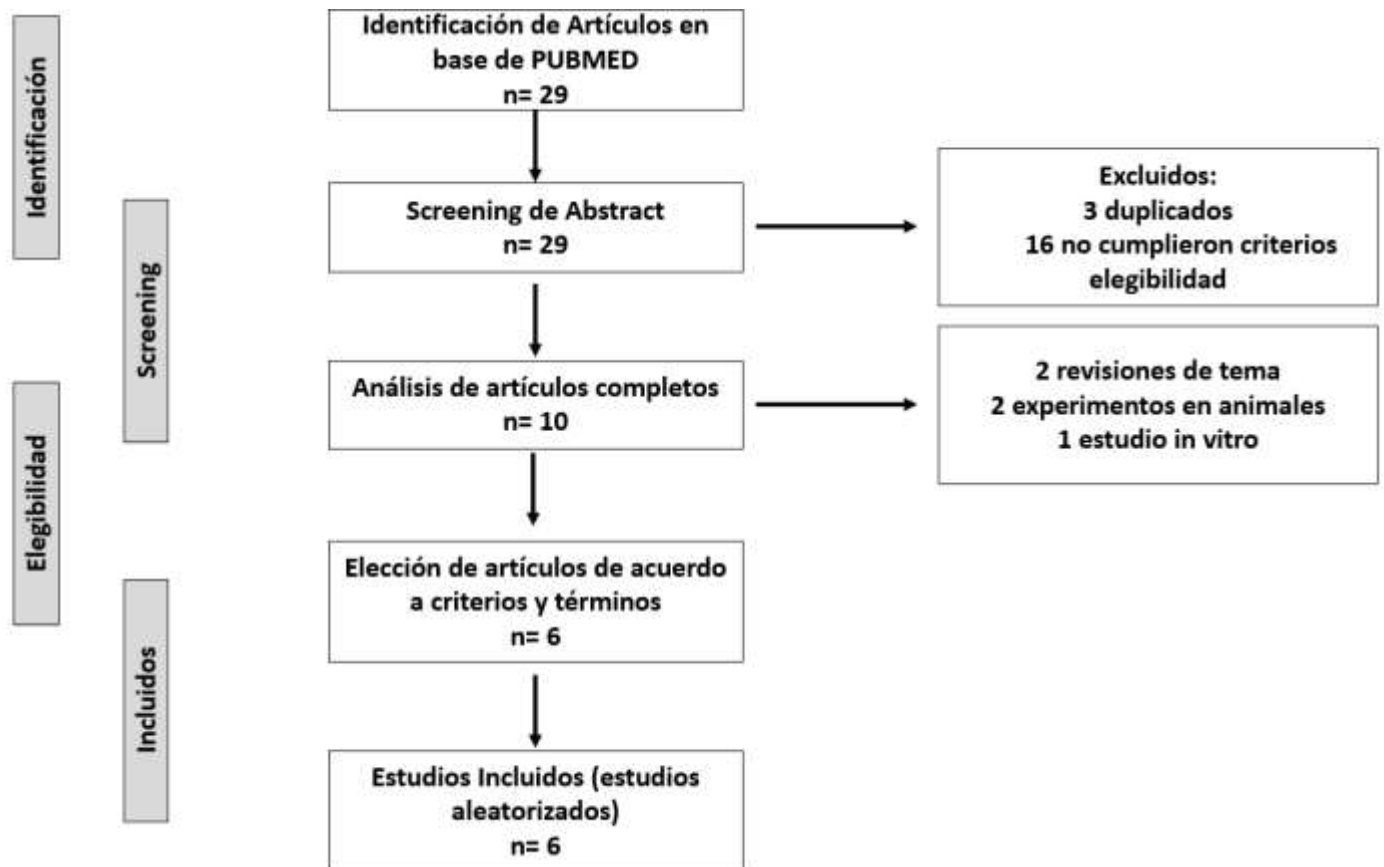


Figura 1: Diagrama de flujo de proceso de selección y elegibilidad de artículos

CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS

Dentro de los 6 estudios (tabla 1) se incluyeron 895 pacientes, sin diferencias en edad y enfermedades crónicas respecto a los grupos control. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico y que recibieron manejo con reanimación hídrica. En todos los estudios los pacientes recibieron manejo con vasopresores para mantener presión arterial media (PAM) mayor a 65 mmHg, se administró Norepinefrina, Dobutamina, Dopamina en grupo de terapia estándar y se utilizó levosimendán como infusión continua a dosis rango de 0.05 a 2.0 microgramos/kg/min durante 24 horas. En todos los estudios se obtuvieron parámetros para medir objetivamente micro y microcirculación, función cardíaca y daño a órgano blanco además de perfusión.

| Estudio y año | Numero de pacientes | Dosis Levosimendán | Terapia Control | Mortalidad ambos grupos | Desenlace Primario |
|-------------------------|--|--|----------------------------------|-------------------------|---|
| Morelli (17) et al 2005 | N=28 Levosimendán=15 Control=13 | 0.2 µg/kg/min por 24 hr | Dobutamina 5 µg/kg/min por 24 hr | 47.8 vs 51.7% (p= 0.17) | Hemodinamia y Función cardíaca |
| Fang y Dong (18) 2014 | N=36 Levosimendán=18 Control=18 | Dobutamina 5 µg/kg/min por 24 hr* 0.2 µg/kg/min por 24 hr | Dobutamina 5 µg/kg/min por 48 hr | 38.8 vs 44.4% (p=0.11) | Hemodinamia y Función cardíaca |
| Torraco (19) et al 2014 | N=26 Levosimendán=13 Control=13 | 0.2 µg/kg/min por 24 hr | Terapia estándar | 46 vs 84% (p=0.001) | Disfunción mitocondrial |
| Gordon (20) et al 2016 | N=515 Levosimendán=258 Control=257 | 0.05-0.2 µg/kg/min por 24 hr | Terapia estándar | 34.5 vs 30.9% (p=0.43) | Score SOFA diario |
| Meng (21) et al 2016 | N=38 Levosimendán=19 Control=19 | 0.2 µg/kg/min por 24 hr | Dobutamina 5 µg/kg/min por 48 hr | 31.6 vs 36.8% (p=0.732) | Hemodinamia y marcadores de daño miocárdico |
| Wang y Li (22) 2017 | N=240 Levosimendán=120 Control=120 | 0.1-0.2 µg/kg/min por 24 hr | Terapia estándar | 27.5 vs 32.5% (p=0.398) | Mortalidad a 28 días, estancia UTI |

Tabla 1: Estudios Incluidos, criterios de inclusión, comparación de mortalidad y resultados primarios



EVALUACION METODOLOGICA DE LOS ESTUDIOS

Se realizó evaluación de la calidad de la información de los estudios de acuerdo con los 5 rubros del puntaje OPMER los cuales son: Objetivo, Población, Metodología, Estadística y Resultados. El puntaje OPMER promedio de los estudios fue de 8.83 de 10 puntos posibles (Tabla 2).

Dentro de los estudios los que mayor puntaje obtuvieron fueron los estudios de Gordon ⁽²⁰⁾ et al y Wang/Li ⁽²²⁾ et al los cuales dentro de su diseño, metodología y desenlaces primarios mas se adaptan al objetivo de la revisión sistemática, obteniendo un puntaje de 10/10.

El estudio de Meng ⁽²¹⁾ et al tuvo un puntaje de 9/10 debido al numero de pacientes (Total 38 pacientes), dentro de los demás rubros a calificar se adapta al objetivo de la revisión.

Los últimos 3 estudios de Morelli ⁽¹⁷⁾ et al, Fang/Dong ⁽¹⁸⁾ et al y Torracco ⁽¹⁹⁾ et al obtuvieron una calificación OPMER de 8/10 puntos debido a que cuentan con un número reducido de pacientes y estadísticamente no se cuentan con todos los datos como p, IC, HR. En uno de los estudios ⁽¹⁹⁾ el objetivo primario fue encontrar disfunción mitocondrial, el cual no se adapta del todo al objetivo de la revisión sistemática.



OPMER

Short track

Methodological Guideline for the
Analysis of Medical Literature



Mauricio Plerdant-Pérez, MD, MSc

| Estudio y Año | Objetivo | Población | Metodología | Estadística | Resultados | Puntaje total |
|----------------------------|----------|-----------|-------------|-------------|------------|---------------|
| Morelli (17) et al 2005 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 8 |
| Fang y Dong (18) 2014 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 8 |
| Torraco (19) et al 2014 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 8 |
| Gordon (20) et al 2016 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 10 |
| Meng (21) et al 2016 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 9 |
| Wang y Li (22) 2017 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 10 |

Tabla 2: Puntaje OPMER para los diferentes estudios incluidos



SINTESIS DE RESULTADOS

Los datos de mortalidad a 28 días fueron analizados en los 6 estudios y en una revisión final se reveló que no existe una diferencia estadísticamente significativa en mortalidad comparando el uso de levosimendán en cardiomiopatía séptica. (Tabla 1), encontrando únicamente una *p* significativa en un solo estudio ⁽¹⁹⁾

Se evaluaron otros parámetros hemodinámicos donde se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas las cuales fueron: mejoría de niveles de lactato en 2 estudios: Fang ⁽¹⁸⁾ (5.2 ± 1.2 mmol/L basal a 3.4 ± 1.1 mmol/L $p=0.007$) y Morelli ⁽¹⁷⁾ (4.1 ± 0.2 mmol/L basal a 4.5 ± 0.2 mmol/L a las 24 horas $p<0.05$), mejoría de fracción de eyección del ventrículo izquierdo en 2 estudios: Fang ($37.1 \pm 4.6\%$ basal a $46.3 \pm 6.8\%$ a las 24 horas $p=0.007$) y Meng ⁽²¹⁾ ($45.6 \pm 7.6\%$ contra $39.1 \pm 8.5\%$ en las primeras 24 hr $p=0.018$) y uso de menores dosis de norepinefrina 1 estudio: Torracó ⁽¹⁹⁾ (0.27 ± 0.07 mcg/kg/min vs 0.53 ± 0.34 mcg/kg/min $p=0.004$).



DESCRIPCION DE ESTUDIOS

1.- Morelli et al 2005 ⁽¹⁷⁾: Se trata de un ensayo clínico aleatorizado prospectivo cuyo objetivo primario fue evaluar los parámetros hemodinámicos posterior a uso de levosimendán, se llevó a cabo en 2 unidades de cuidados intensivos de Roma Italia, se incluyeron 28 pacientes con cardiomiopatía séptica para uso de levosimendán y terapia estándar, con características similares en ambos grupos (edad promedio 62 ± 7.4 años), todos los pacientes recibieron ventilación mecánica invasiva y se inició con manejo estándar el cual consistió en infusiones de líquidos intravenosos y vasopresores como norepinefrina y dobutamina durante las primeras 24 a 48 horas, posteriormente se realizó aleatorización 1:1 para manejo con levosimendán a dosis de 0.2 mcg/kg/min durante 24h horas sin bolo inicial. Posteriormente se tomaron mediciones hemodinámicas con catéteres derechos, ecocardiografía transtoracica y niveles de lactato obteniendo los siguientes resultados: en el grupo de levosimendán hubo mejoría del índice cardiaco (4.1 ± 0.2 basal a 4.5 ± 0.2 a las 24 horas $p < 0.05$), FEVI (37.1 ± 3 basal y 45.4 ± 8.4 a las 24 horas $p < 0.05$), hubo disminución de los niveles de lactato (4.9 ± 1.2 basal y 3.7 ± 0.7 a las 24 horas $p < 0.05$) sin diferencia en uso de norepinefrina entre grupos (0.22 ± 0.07 basal y 0.22 ± 0.06 a las 24 horas). En cuanto a mortalidad hubo una disminución en el grupo de levosimendán a 28 días siendo esta de 47.8% vs 51.7% con una p no significativa ($p = 0.17$)

2.- Fang/Dong et al 2014 ⁽¹⁸⁾: Fue un ensayo clínico aleatorizado prospectivo de un solo centro en Hebei, China cuyo objetivo primario fue evaluar la hemodinamia y función cardiaca en pacientes con choque séptico. Se llevo a cabo de 2011 a 2013 y se incluyeron 36 pacientes con choque séptico en quienes se inició manejo estándar para sepsis y choque séptico, posteriormente se realizo ECOTT y en los que se encontró una FEVI < 45 (definición de cardiomiopatía séptica) posterior a manejo estándar se aleatorizaron 1:1 en 2 grupos (levosimendán vs dobutamina) a dosis de 0.2 mcg/kg/min durante 24h horas sin bolo inicial, se valoraron posteriormente mediciones hemodinámicas con catéteres intravenosos y arteriales



así como ECOTT encontrando lo siguiente: en el grupo de levosimendán hubo mejoría del índice cardiaco (3.2 ± 0.6 basal y 4.6 ± 0.7 a las 24 horas $p < 0.05$), aumento de FEVI ($37.1 \pm 4.6\%$ basal a $46.3 \pm 6.8\%$ a las 24 horas $p = 0.007$), disminución de niveles de lactato (5.2 ± 1.2 basal a 3.4 ± 1.1 mmol/L $p = 0.007$), no hubo diferencias significativa entre grupos en uso de norepinefrina, la mortalidad reportada fue de 38.8 en el grupo de levosimendán vs 44.4% en el grupo de dobutamina ($p = 0.11$).

3.- Torraco et al 2014 ⁽¹⁹⁾: Ensayo clínico aleatorizado en un solo centro de terapia intensiva de Roma (La Sapienza) cuyo objetivo primario fue demostrar los efectos de levosimendán a nivel mitocondrial, incluyeron 26 pacientes con choque séptico durante las primeras 24 horas de inicio, se aleatorizo en dos grupos: levosimendán y terapia estándar, los pacientes en el grupo de levosimendán recibieron dicho fármaco a dosis de 0.2 mcg/kg/min durante 24h horas sin bolo inicial y se dio seguimiento con mediciones hemodinámicas vía catéter venoso central, línea arterial y monitorización electrocardiográfica, no se realizo seguimiento ecocardiográfico ni de niveles de lactato. Resulto el estudio en protección mitocondrial del estrés oxidativo y disfunción secundario a cardiomiopatía séptica, hubo reducción de uso de norepinefrina en el grupo de levosimendán (0.43 ± 0.4 mcg/kg/min basal y 0.27 ± 0.13 mcg/kg/min a las 80 horas). Respecto a mortalidad es el único estudio que demostró una p significativa en reducción de dicho parámetro (46 vs 84% $p = 0.001$).

4.- Gordon et al ⁽²⁰⁾: Ensayo clínico aleatorizado doble ciego multicéntrico llevado a cabo en 34 unidades de cuidado intensivo en el Reino Unido durante 2014 y 2015 cuyo objetivo primario fue obtención de score de SOFA (Daño orgánico secuencial) diario durante los primeros 28 días, incluyo 516 pacientes en 2 grupos (levosimendan N= 259 vs terapia estándar N=257), se utilizó dosis de 0.05-0.2 µg/kg/min por 24 hr de levosimendan, no a todos los pacientes se les realizo ecocardiografía, dentro de los resultados destacan que no hubo diferencia significativa en los parámetros de SOFA (6.68 ± 3.9 puntos vs 6.06 ± 3.5 puntos



$p=0.053$), al contrario de estudios previamente mencionados en este estudio se encontró aumento en la mortalidad a 28 días de seguimiento en el grupo de levosimendan (34.5% vs 30.9% $p=0.43$). Como eventos adversos se encontró mayor incidencia de arritmias supraventriculares en el grupo de levosimendán (3.1% vs 0.4% $p=0.04$)

5.- Meng et al 2016 ⁽²¹⁾: Se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico realizado de 2014-2016 en la provincia de Hangzhou, China, en el cual se incluyeron 38 pacientes con choque séptico y FEVI < 45% y fueron divididos en dos grupos (levosimendan vs dobutamina) el objetivo primario fue la monitorización de parámetros bioquímicos cardiacos como Troponina I, Péptido Natriurético Auricular y la Proteína de Unión de Ácidos Grasos Cardíaca, la dosis de levosimendan fue de 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 24 hr de levosimendan.

El grupo de levosimendan demostró mejoría de índice cardiaco (3.5 ± 0.3 L/min/m² contra 3.1 ± 0.4 L/min/m² en las primeras 24 hr $p=0.001$) y FEVI ($45.6\pm 7.6\%$ contra $39.1\pm 8.5\%$ en las primeras 24 hr $p=0.018$), además demostró disminución de los marcadores de daño miocárdico antes mencionados ($p<0.05$). No se demostró diferencia en ventilación mecánica y mortalidad a 28 días (31.6 vs 36.8% $p=0.732$).

6.- Wang et al 2017 ⁽²²⁾: Se trata de un ensayo clínico aleatorizado prospectivo doble ciego realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos de la provincia de Heilongjiang, China de 2015-2016 cuyo objetivo primario fue evaluar el efecto de dosis bajas de levosimendan en mortalidad en pacientes con choque séptico. Incluyó 240 pacientes con choque séptico, aleatorizados en dos grupos (levosimendan vs terapia estándar) y se realizó seguimiento a 28 días, la dosis de levosimendan fue de 0.1-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 24 hr de levosimendan. Se realizó evaluación con escala de SOFA diaria, no se realizó ecocardiografía de seguimiento.

Se encontró una disminución en los días de estancia hospitalaria y días de estancia en terapia intensiva en el grupo de levosimendan ($p<0.05$), no se encontraron diferencias significativas en mortalidad a 28 días 27.5 vs 32.5% ($p=0.398$).



DISCUSIÓN.

El objetivo primario de la revisión sistemática fue conocer si el levosimendán reduce la mortalidad en cardiomiopatía séptica. No se encontró evidencia significativa en disminución de mortalidad con uso de levosimendán contra terapia estándar, dentro de los estudios revisados el de Gordon et al fue el que mayor puntaje de OPMER y número de pacientes tuvo, obteniendo resultados negativos en este estudio por lo que el peso estadístico del mismo inclina la balanza hacia la no mejoría de la mortalidad.

Si bien existe una tendencia a la disminución de la mortalidad esta no alcanzó significancia estadística debido a que la población incluida es heterogénea y no en todos los estudios fue posible mediciones ecocardiográficas para diagnóstico y seguimiento de los pacientes con cardiomiopatía séptica.

En algunos estudios el uso de levosimendán si mejoro los parámetros cardiacos y hemodinámicos como niveles de lactato y fracción de eyección del ventrículo izquierdo y uso de altas dosis de norepinefrina, pero hubo mayores requerimientos de infusiones de líquidos para mantener una presión arterial media estable, esto probablemente sea debido a efecto secundario de levosimendán.

A pesar de que los resultados fueron negativos en el caso de la significancia estadística para mortalidad no se debe descartar el uso de levosimendán en el escenario de sepsis/choque séptico con repercusión cardiovascular (cardiomiopatía séptica) ya que al día de hoy no existe un tratamiento o algoritmo específico para tratar dicha patología y es necesario continuar con líneas de investigación y existe un potencial beneficio del uso de levosimendán, estos resultados deberían ser interpretados con cautela ya que en el mundo real los pacientes podrían ser beneficiados siempre y cuando se demuestre objetivamente disfunción cardiaca y/o choque cardiogénico.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

LIMITACIONES

No se cuenta con acceso a más bases de datos y esto limito el número de estudios controlados que existen en la literatura, a pesar de esto el número de pacientes en los estudios incluidos es considerable.

A pesar de ser un tema conocido muy pocos estudios controlados han tenido significancia en mejoría de mortalidad, no solo con el uso de levosimendán sino en general en pacientes con sepsis y choque séptico.

No todos los estudios tuvieron como punto o desenlace primarios la mortalidad en cardiomiopatía séptica.

FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACION

En nuestro país poco o nada se ha estudiado acerca de la cardiomiopatía séptica y el uso de levosimendán en estos pacientes. Primero deberíamos determinar la prevalencia de cardiomiopatía séptica y su evolución en nuestra población. Posteriormente realizar un estudio de intervención en diferentes poblaciones de la enfermedad que abordamos en este trabajo.



CONCLUSIONES.

El uso de levosimendán no se asoció a disminución de la mortalidad en pacientes con cardiomiopatía séptica comparado con terapia estándar.

El uso de levosimendán se asoció a mejoría en los parámetros hemodinámicos como disminución de niveles de lactato, mejoría de Fracción de eyección del ventrículo izquierdo y uso de menores dosis de norepinefrina.



BIBLIOGRAFÍA.

1. Pulido JN, Afessa B, Masaki M, Yuasa T, Gillespie S, Herasevich V, et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. In: Mayo Clinic Proceedings. 2012.
2. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: Pathophysiology and management. Journal of Intensive Care. 2016.
3. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. N Engl J Med. 2017
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive care medicine. 2013;39(2):165-228.
5. Armstrong BA, Betzold RD, May AK. Sepsis and Septic Shock Strategies. Surg Clin North Am [Internet]. 2017;97(6):1339–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.07.003>
6. Matkovich SJ, Al Khiami B, Efimov IR, Evans S, Vader J, Jain A, et al. Widespread Down-Regulation of Cardiac Mitochondrial and Sarcomeric Genes in Patients with Sepsis*. Crit Care Med. 2017;45(3):407–14
7. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, To K, Fagley RE, Sato B, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2013;
8. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. Ann Intern Med. 1984;100(4):483–90. doi: 10.7326/0003-4819-100-4-483
9. Brown SM, Pittman JE, Hirshberg EL, Jones JP, Lanspa MJ, Kuttler KG, et al. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. Crit Ultrasound J. 2012;
10. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, et al. Septic Cardiomyopathy. Crit Care Med. 2017;
11. De Geer L, Engvall J, Oscarsson A. Strain echocardiography in septic shock - a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome. Crit Care. 2015



12. Ng PY, Sin WC, Ng AK-Y, Chan WM. Speckle tracking echocardiography in patients with septic shock: a case control study (SPECKSS). *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1):145. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1327-0>
13. Narváez I, Canabal A, Martín C, Sánchez M, Moron A, Alcalá J, et al. Incidence and evolution of sepsis-induced cardiomyopathy in a cohort of patients with sepsis and septic shock. *Med Intensiva* [Internet]. 2017;(xx). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2017.08.008>
14. Ostermann M, Ayis S, Tuddenham E, Lo J, Lei K, Smith J, et al. Cardiac Troponin Release is Associated with Biomarkers of Inflammation and Ventricular Dilatation during Critical Illness. *Shock*. 2017
15. Fei Yang, et al Levosimendan as a new force in the treatment of sepsis-induced cardiomyopathy: mechanism and clinical application *J Int Med Res*. 2019 May; 47(5): 1817–1828.
16. Pierdant-Perez Mauricio OPMER Handbook O. Operational Handbook Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, January 2020. ISBN pending
17. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005;31:638–44.
18. Fang M, Dong S. [Effects of levosimendan on hemodynamics and cardiac function in patients with septic shock]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2014;26:692–6.
19. Torraco A, Carrozzo R, Piemonte F, et al. Effects of levosimendan on mitochondrial function in patients with septic shock: a randomized trial. *Biochimie* 2014;102:166–73.
20. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med* 2016;375:1638–48.



21. Meng JB, Hu MH, Lai ZZ, *et al.* Levosimendan versus dobutamine in myocardial injury patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit* 2016;22:1486–96.

22. Wang X, Li S. Effect of small-dose levosimendan on mortality rates and organ functions in Chinese elderly patients with sepsis. *Clin Interv Aging* 2017;12:917–21.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Medicina Interna