



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**EFFECTO HEMODINÁMICO DE LEVOSIMENDAN® EN
ESTENOSIS AÓRTICA SEVERA Y DISFUNCIÓN VENTRICULAR
IZQUIERDA HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA
IRIGOYEN 2013-2018**

**PRESENTADA POR
ALVARO JESÚS SOTO BUSO**

**ASESOR
GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
EN CARDIOLOGÍA**

**LIMA – PERÚ
2018**



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada

CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EFFECTO HEMODINÁMICO DE LEVOSIMENDAN® EN ESTENOSIS
AÓRTICA SEVERA Y DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN**

2013-2018

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA

**PRESENTADO POR
ALVARO SOTO BUSSO**

**ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**LIMA, PERÚ
2018**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.1 Descripción del problema	2
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	4
1.4 Justificación	5
1.5 Viabilidad y factibilidad	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	11
2.3 Definiciones de términos básicos	16
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	18
3.1 Formulación de la hipótesis	18
3.2 Variables y su operacionalización	19
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	20
4.1 Tipos y diseño	20
4.2 Diseño muestral	20
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	23
4.4 Procesamiento y análisis de datos	23
4.5 Aspectos éticos	24
CRONOGRAMA	25
PRESUPUESTO	26
FUENTES DE INFORMACIÓN	27
ANEXOS	33
1. Matriz de consistencia	33
2. Instrumento de recolección de datos	34

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La patología de válvula aórtica (EA) es la 3ra causa de patología cardíaca en EE.UU., la EA es el primer motivo de enfermedad valvular del corazón izquierdo ⁽¹⁾. En el *Cardiovascular HealthStudy* se encontró una prevalencia de esclerosis aórtica de 2 por ciento en ancianos ⁽²⁾.

En una investigación hecha en Brasil ⁽³⁾, concluye que la prevalencia fue de 40% de estenosis aórtica severa; en Lima, existe una investigación que demostró una prevalencia de 16%⁽⁴⁾.

La asociación de una estenosis aórtica severa y una alteración grave de la función ventricular es letal sin el reemplazo valvular de manera quirúrgica o percutánea⁽⁴⁾.

La superficie aórtica tiende a aumentar con el flujo aórtico y viceversa⁽⁵⁾.

La mortalidad intraoperatoria en los pacientes con (EA) con disfunción ventricular es superior que en los pacientes con estenosis aórtica sin disfunción ventricular izquierda ^(6,7).

La dilatación valvular aortica con balón es una alternativa, pero tiene alta tasa de complicaciones y reestenosis⁽⁸⁾. El tratamiento médico endovenoso preoperatorio puede mejorar la hemodinámica cardíaca. En aquellos que no son candidatos a cirugía, permite la transición a terapia médica de mantenimiento que ha demostrado convincentemente disminuir la mortalidad

en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los fármacos que aumentan el inotropismo cardíaco se usan comúnmente en este entorno a pesar del riesgo de posibles efectos secundarios (toxicidad cardíaca, inducción de arritmia, aumento de la extracción de oxígeno tisular).

Drogas que relajan la musculatura lisa de los vasos sanguíneos fueron anteriormente contraindicadas en este contexto ⁽⁹⁾. El levosimendan es un calciosensibilizador además actúa a nivel de canales de potasio en la membrana celular y mitocondria comportándose como un inodilatador.

Esta ampliamente demostrado el efecto beneficioso de este fármaco en el contexto de falla cardíaca Aguda⁽¹¹⁾.

Nuestra conjetura es que Levosimendan podría mejorar la hemodinámica cardíaca y de esta manera los resultados en pacientes en este contexto, este estudio fue para evaluar el efecto hemodinámico de levosimendan administrado en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es el efecto hemodinámico del levosimendan en estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2013 a 2018?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar el efecto hemodinámico del levosimendan en estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2013 a 2018.

Objetivos específicos

Establecer el efecto del levosimendan en la frecuencia cardíaca, presión arterial, índice cardíaco, presión arterial pulmonar y presión venosa de pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda del HNGAI, 2013 a 2018.

Encontrar el efecto hemodinámico del levosimendan en la resistencia vascular sistémica y resistencia vascular pulmonar en pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda del HNGAI, 2013 a 2018.

Hallar el efecto del levosimendan en el volumen sistólico de pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda del HNGAI, 2013 a 2018.

Determinar la prevalencia de estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda en el HNGAI, en el período 2013 – 2018.

1.4 Justificación

Los resultados de la presente investigación serán de utilidad para la toma de decisiones por los médicos cardiólogos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, que a través de las conclusiones y recomendaciones de la presente investigación tendrán a ciencia cierta una mejor visión acerca del inodilatador Levosimendan administrado en pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda.

Asimismo, con este resultado se permitirá tener una base sólida para la realización de futuras investigaciones en este campo con una mayor muestra aleatorizada, así como diseños más complejos. Nuestra investigación tendrá un impacto positivo en donde se beneficiarán los pacientes con problemas de insuficiencia cardíaca aguda descompensada asociada a (EAS), dado que el levosimendan mejora la Hemodinámica Cardíaca con pocos efectos adversos de tipo arrítmico, a diferencia de otros inotrópicos disponibles en el mercado. Asimismo, nuestros resultados es un punto de inicio, dado que en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen ni en el Perú, no se describen reportes científicos que permitan establecer el efecto hemodinámico del levosimendan en estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda.

En este sentido, esta investigación permitirá establecer precedente científico que ayudará a obtener mecanismos terapéuticos en las fallas cardíacas descompensadas con fracción de eyección deprimida en el contexto de estenosis aórtica severa.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio es viable, dado que se cuenta con el tiempo para recolectar datos de las historias clínicas de la unidad coronaria del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de pacientes en el contexto ya descrito.

La presente investigación tiene recursos propios disponibles y la ayuda de personal calificado para la recolección de la información. Asimismo, se tendrá el permiso de las autoridades pertinentes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen para obtener sin ninguna dificultad el acceso a la información.

También, en relación al diseño metodológico es factible, dado que se cuenta con asesores con alta experiencia en diseños observacionales que permitirá fluir con mucha facilidad el desarrollo de la presente investigación.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Landoni G, (2017), realizó un estudio cuyo objetivo fue determinar el efecto hemodinámico del levosimendan después de la cirugía cardíaca, empleó como metodología un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, entre sus resultados halló que no hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 30 días entre el grupo de levosimendan y el grupo placebo (32 pacientes [12.9%] y 33 pacientes [12.8%], respectivamente); y concluyó que en los pacientes que requirieron apoyo hemodinámico perioperatorio después de la cirugía cardíaca, el levosimendan en dosis bajas, además de la atención estándar, no produjo una mortalidad menor a 30 días que el placebo ⁽¹²⁾.

Vicent (2017), realizó un estudio cuyo objetivo fue determinar la eficacia del levosimendan para el tratamiento del shock cardiogénico después de cirugía cardíaca, empleó como metodología un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (CHEETAH Trial). En los resultados encontró que no hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 30 días entre levosimendan y placebo (32 pacientes [12.9%] y 33 pacientes [12.8%], respectivamente; diferencia absoluta de riesgos [0.1%]; intervalo de confianza al 95% - 5.7 a 5.9; $p=0,97$) concluyen que en pacientes que requieren soporte hemodinámico después de una cirugía cardíaca, el levosimendan a dosis bajas añadido al tratamiento estándar no redujo la mortalidad a los 30 días ⁽¹³⁾.

Martínez P, et al. (2012), realizaron una investigación cuyo objetivo fue establecer el efecto del levosimendan en pacientes con disfunción ventricular sometidos a cirugía cardíaca, emplearon como metodología una investigación multicéntrica, doble ciego y controlada con placebo, concluyeron que el levosimendan en pacientes de alto riesgo por disfunción ventricular parece seguro, mejora la función cardíaca periprocedimiento con una buena evolución posoperatoria ⁽¹⁴⁾.

Hernández A, et al. (2012), investigaron si levosimendan tiene algún impacto en la mortalidad perioperatoria tras cirugía cardíaca, la metodología de la investigación fue la revisión bibliográfica. Se encontraron 169 artículos, de los que finalmente se incluyeron 13 metaanálisis, 12 estudios aleatorizados y 1 estudio retrospectivo de datos apareados. El análisis general de los datos obtenidos demostró que el uso de levosimendan está asociado con una reducción significativa en la mortalidad posoperatoria, los investigadores concluyeron que el uso de levosimendan está asociado con una reducción en la mortalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca; sin embargo, aún no se ha establecido evidencia clara. Son necesarios nuevos estudios clínicos, aleatorizados, multicéntricos y con un número de pacientes bastante más elevado, en los que se analicen como objetivos primarios la mortalidad hospitalaria y a los seis meses⁽¹⁵⁾.

Follath F, et al. (2002), realizaron una investigación cuyo objetivo fue determinar la eficacia y seguridad del levosimendan en pacientes con bajo gasto cardíaco debido a insuficiencia cardíaca (LIDO Trial), empleó como metodología un diseño

doble ciego aleatorizado. Entre los principales resultados encontraron que la proporción de pacientes con un incremento significativo del gasto cardíaco > 30%, con levosimendan fue del 28.2%, mientras que en pacientes con dobutamina fue de 15%. Se encontraron diferencias significativas $p=0.002$ y concluyeron que el estudio LIDO aporta evidencias favorables sobre la eficacia de levosimendan. Tiene buen nivel de validez interna, pero presenta problemas de validez externa, sobre todo debido a la dosis y a la duración de uso de dobutamina⁽¹⁶⁾.

Moiseyev V, et al. (2002), realizaron una investigación cuyo objetivo fue determinar la seguridad y eficacia de levosimendan, en el contexto de pacientes con disfunción ventricular izquierda debido a un infarto agudo de miocardio, empleó como diseño metodológico un estudio doble-ciego, randomizado controlado con placebo, entre los principales resultados se aprecia que la proporción de pacientes con isquemia miocárdica o hipotensión que se les suministro Levosimendan fue de 13.4% mientras que en pacientes con el placebo fue de 10% no se encontró diferencias significativas y que no concluyó que no había diferencias significativas en la incidencia de la variable hipotensión y/o isquemia miocárdica entre los grupos de tratamiento⁽¹⁷⁾.

Mebazaa A, et al. (2007), realizaron una investigación cuyo objetivo fue comparar el efecto del Levosimendan y Dobutamina para pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada aguda, empleó la metodología doble-ciego, randomizada, entre los principales resultados se aprecia que la proporción de Mortalidad por cualquier causa a los 180 días en pacientes con Levosimendan fue de 26% mientras que en pacientes con dobutamina fue de 28%,($p=0.002$) y

concluyó que no se observaron diferencias significativas entre los grupos en el objetivo primario (mortalidad por cualquier causa a 180 días). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna variable secundaria, excepto un descenso en el nivel de BNP a las 24 h que favorecía al grupo de levosimendan (18).

Packer M, et al. (2005), realizaron una investigación cuyo objetivo fue determinar el efecto de levosimendan versus placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada, empleó como metodología un ensayo multicéntrico controlado, entre los principales resultados se aprecia que la proporción de cambios en la sintomatología, muerte o empeoramiento de la IC en los primeros 5 días en pacientes con Levosimendan fue 19.4% mientras que en pacientes con Placebo fue de 14.6%, se encontró diferencias significativas $p=0.001$ y concluyó que La variable principal vuelve a ser una variable combinada intermedia que incluía la percepción subjetiva del estado sintomatológico. La tasa de mortalidad a 90 días no se consideró como variable principal, y además fue mayor en el grupo de levosimendan que en el de placebo (15% Vs 12%), aunque estas diferencias no fueron significativas.⁽¹⁹⁾

Zairis MN, et al. (2004), realizaron una investigación cuyo objetivo fue comparar el efecto hemodinámico del levosimendan con un inótropo o placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y bajo gasto cardiaco, empleó como metodología un estudio doble-ciego, randomizado controlado con placebo; a los pacientes se les administro Levosimendan, Dobutamina o placebo, entre los principales resultados se aprecia que la proporción de muerte, rehospitalización o

empeoramiento de la IC durante el seguimiento (6 meses) en pacientes con Levosimendan fue 30.6% , con dobutamina 52.7% y con placebo fue 48.1%, se encontró diferencias significativas $p=0.01$ y concluyó que el efecto del levosimendan es mayor sobre dobutamina o placebo⁽²⁰⁾.

González O, et al. (2004), realizaron una investigación cuyo objetivo fue valorar el efecto en la hemodinámica cardíaca de levosimendan en el contexto de la falla cardíaca aguda, empleó como metodología un ensayo multicéntrico, los resultados reportan una disminución de la presión capilar pulmonar (PCP) de 18 cmH₂O (11–30 cmH₂O) a 14 cmH₂O (8–15 cmH₂O) ($p = 0.3$) para las 12 horas de haberse iniciado la infusión y al final de 13 cmH₂O (8–12 cmH₂O) ($p = 0.2.$), los investigadores concluyen que el uso de levosimendan en pacientes con falla cardíaca aguda mejora las variables hemodinámicas y clínicas con pocos efectos adversos en esta población de estudio ⁽²¹⁾.

2.2 Bases teóricas

Falla cardíaca

Es una entidad de alta prevalencia donde hay diversos factores etiológicos, siendo la cardiopatía isquémica la mayor causa a nivel mundial, igualmente donde existen diversos mecanismos compensadores, los cuales tienen como objetivo principal mantener una adecuada función de bomba. Los síntomas habitualmente son el resultado de la disfunción ventricular, la cual se encuentra correlacionada con el remodelado ventricular izquierdo. Esta remodelación cardíaca disminuye la contractilidad del ventrículo izquierdo e incrementa de esta forma el estrés parietal

hemodinámico al miocardio motivado en parte a la subida en los niveles circulantes de catecolaminas entre otros. El tratamiento tiene como finalidad mejorar el inotropismo, disminuir la pre y postcarga con vasodilatadores y generar un remodelado ventricular inverso a través de medicamentos tales como beta-bloqueadores, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA's)⁽²²⁾. En la falla cardíaca descompensada de manera aguda, el tratamiento con agentes inotrópicos endovenosos, ha sido bien establecido^(23,24); la gran parte de ellos del tipo AMP cíclico dependientes (AMPc), (dopamina, dobutamina) o no AMP cíclico dependientes (inhibidores de fosfodiesterasa tipo III como milrinona)⁽²⁵⁾ y actualmente el uso cada vez mas frecuente de sensibilizadores de calcio como Levosimendan en unidades coronarias a nivel mundial.

Estenosis aórtica (EA)

Es la valvulopatía mas frecuente a nivel mundial, su prevalencia aumenta con el envejecimiento de la población puesto que su principal etiología es la degeneración progresiva del aparato valvular aórtico provocando obstrucción y resistencia al flujo de salida del ventrículo izquierdo; es un deterioro progresivo, lo que permite que el ventrículo izquierdo por mecanismos adaptativos se acomode a la sobrecarga de presión sistólica aumentando su espesor parietal, y así supere el aumento de la post carga (Ley de Laplace) para sostener el volumen minuto cardíaco, este mecanismo adaptativo permite disminuir la tensión parietal, al repartir la carga de trabajo entre un mayor número de células, reduciendo de esa forma el consumo de oxígeno miocárdico, lamentablemente este mecanismo de adaptación si se

prolonga en el tiempo termina por claudicar generándose un remodelado excéntrico de las cavidades cardíaca y como consecuencia de ello caída de la fracción de eyección, aumento de las presiones de llenado de fin de diástole, aumento de la presión a nivel del capilar pulmonar, trayendo consigo signos y síntomas en relación a falla cardíaca anterógrada (fatiga, trastorno del sensorio, oligoanuria, entre otros) y clínica en relación a aumento de las presiones en sentido retrogrado (congestión pulmonar y sistémica) ⁽²⁶⁾.

El área valvular aórtica con un gradiente promedio de ≥ 40 mm Hg o un área valvular aórtica de ≤ 1 cm², el gasto sistólico, la contractilidad del miocardio y el tiempo de evolución de la estenosis aórtica se asocian a la gravedad de estenosis ⁽²⁷⁾.

En ancianos es común tener EA muy grave asintomática, posiblemente secundaria a una vida sedentaria con actividad física bastante limitada ⁽²⁸⁾. Los síntomas característicos de la EA severa son angina, síncope e insuficiencia cardíaca. Casi el 35% se inicia con angina como primer síntoma, el 15% lo hace con síncope de esfuerzo y en el 50% de los pacientes la insuficiencia cardíaca es la primera manifestación ⁽²⁹⁾.

El levosimendán

Es un enantiómero derivado del simendan que se usa en el control de la insuficiencia cardíaca agudamente descompensada. Su mecanismo de acción

está en función de la acción de la propia molécula de levosimendán, así como la de su metabolito activo OR-1896 (tiempo de vida media 9-10 días).

El levosimendán es un fármaco inotrópico positivo, sensibilizador de calcio hace más estable la unión Calcio-troponina C⁽³⁰⁾, además tiene acción vasodilatada a través de la apertura de los canales de K-ATP dependientes en la membrana celular de las células del músculo liso vascular⁽³¹⁾ y posee un efecto cardioprotector en la isquemia y en el daño miocárdico por isquemia-reperfusión debido a que participa en la apertura de los canales de K-ATP dependientes en la membrana mitocondrial (mito-K[ATP])⁽³²⁾.

Además de estos tres mecanismos, continúan surgiendo reportes de mecanismos de acción adicionales o pleiotrópicos. En el contexto del infarto agudo del miocardio previene el desarrollo de arritmias⁽³³⁾, mejora la función contráctil, disminuye el tamaño del infarto, tanto in vivo⁽³⁴⁾ como en vitro en corazones aislados^(35,36).

Efectos hemodinámicos de levosimendan

La administración de levosimendán mejora los parámetros de función sistólica y diastólica; su uso durante 24 horas administrado en infusión endovenosa continua demostró un impacto positivo en la Hemodinámica Cardíaca (mejora del gasto e índice Cardíaco, disminuye las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares) con escasos efectos deletéreos de tipo pro arrítmicos o asociados a hipotensión; trayendo como consecuencia de su acción una mejora clínica y de parámetros hemodinámicos⁽³⁷⁾

La disfunción del ventrículo derecho es un predictor pronóstico independiente de mortalidad en la insuficiencia cardíaca; el levosimendán ha demostrado mejoría relacionada con la disminución de los diámetros del ventrículo derecho y los parámetros hemodinámicos ⁽³⁸⁾.

La falla cardíaca se caracteriza por una disminución en la disponibilidad de calcio debido a la recaptura disminuida de Ca^+ por el retículo sarcoplásmico y la liberación deprimida transitoria de calcio en la sístole; sin embargo, una ligera depresión en la relajación, también acompaña a la disfunción sistólica⁽³⁹⁾.

El conocimiento previo ha revelado, que el levosimendan es un agente inotrópico, el cual mejora la función sistólica del ventrículo izquierdo, a través de la mejor la afinidad de la unión de la troponina–C al Ca^{++} . El corazón humano cuando entra en disfunción cursa con niveles aumentados de calcio diastólico, lo que origina una contracción basal activa que evita una relajación completa y altera la función diastólica ⁽⁴⁰⁾.

A través de estudios laboratoriales en preparaciones multicelulares de corazones en falla cardíaca terminal, se investigó la función sistólica y diastólica bajo condiciones basales y con concentraciones prevalentes altas de calcio diastólicas, en donde las mediciones fueron hechas a través del parámetro denominado fuerza diastólica (F_{dia}), concluyendo tras la investigación, resultados positivos en la función diastólica con el uso de levosimendan cuando los niveles de calcio diastólico estuvieron elevados ⁽⁴¹⁾.

2.3 Definición de términos básicos

Levosimendán: Es un fármaco enantiómero activo derivado de la dinitrilo-piridazinona, moderadamente lipofílico que se emplea en el manejo de la insuficiencia cardíaca crónica descompensada agudamente y en la insuficiencia cardíaca aguda de novo, posee un triple mecanismo de acción lo que le confiere un efecto inodilatador y cardioprotector gracias a su acción sensibilizadora al calcio que hace más estable la interacción Troponina C-Calcio aumentando el inotropismo sin generar un aumento de consumo de la reserva energética, y su acción vasodilatadora y cardioprotectora se da en función a su acción sobre la bomba de potasio dependiente de adenosin trifosfato del sarcolema y la mitocondria respectivamente⁽⁴²⁾.

Estenosis aórtica severa: La estenosis aórtica severa de causa degenerativa es la fase final de una enfermedad progresiva y altamente prevalente en edades avanzadas asociada con arteriosclerosis, inflamación, factores hemodinámicas y calcificación activa⁽⁴⁴⁾. Que genera una obstrucción significativa (post carga) a la eyección de sangre del ventrículo izquierdo a todo el organismo. Su historia natural tiene una alta mortalidad una vez que la sintomatología aparece, siendo la angina, síncope y disnea los síntomas más frecuentes en ese orden de aparición, una vez aparecida la disnea la sobrevida es menor del 50% a los 2 años si es que no se reemplaza la válvula aórtica ya sea de manera quirúrgica o percutánea en aquellas personas con un riesgo quirúrgico prohibitivo.

Insuficiencia Cardíaca: Es una entidad altamente prevalente a nivel mundial, donde existe un déficit de la función de bomba del corazón para suplir las demandas metabólicas del organismo o solo lo puede hacer a expensas de congestión y de altas presiones de llenado debido a una alteración estructural o funcional cardíaca, siendo la isquemia la etiología más frecuente a nivel mundial; existen diferentes clasificaciones siendo la más aceptada porque ayuda a toma de decisiones terapéuticas, aquella que la divide según la fracción de eyección, en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, con fracción de eyección preservada y con fracción de eyección en rango intermedio.

Indicaciones de monitorización hemodinámica: La monitorización hemodinámica permite conocer con exactitud y de manera objetiva la hemodinámica cardíaca del paciente crítico, por lo que es de gran utilidad en este contexto, existen tanto técnicas de monitoreo hemodinámico invasivo como no invasivo o mínimamente invasivos. Dentro de las diferentes técnicas y equipos de monitoreo hemodinámico tenemos: La medida de gasto cardíaco por termodilución con catéter swan ganz (gold estándar), monitoreo de la presión venosa central, doppler esofágico, sistema de monitoreo PICCO, VIGILEO, LIDCCO entre otros. Actualmente se prefiere los sistemas de monitoreo hemodinámico no invasivos o mínimamente invasivos sobre los sistemas de monitoreo hemodinámico invasivo y se prefiere además los parámetros hemodinámicos dinámicos sobre los estáticos, porque ofrecen información más certera sobre el estado de volemia y hemodinámica del paciente crítico y si la respuesta al aporte de fluidos será exitosa⁽⁴⁵⁾.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Hipótesis general

El levosimendan produce un efecto hemodinámico beneficioso en pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda en pacientes del Hospital nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), periodo 2013 a 2018.

Hipótesis específicas

El levosimendan produce un efecto beneficioso en la frecuencia cardíaca, presión arterial, índice cardíaco, presión arterial pulmonar y presión venosa central de pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda del HNGAI, periodo 2013 a 2018.

El levosimendan produce un efecto hemodinámico beneficioso en la resistencia vascular sistémica y resistencia vascular pulmonar en pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda del HNGAI, periodo 2013 a 2018.

El levosimendan produce un efecto hemodinámico beneficioso en el volumen sistólico de pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda del HNGAI, periodo 2013 a 2018.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus valores	Medio de verificación
Independiente Levosimendan	derivado dinitrilo–piridazinona, es un sensibilizador de calcio en el músculo cardíaco, que produce aumento de la contractilidad miocárdica; además, posee efecto vasodilatador, el cual es atribuido a la activación de los canales de K_{ATP} , siendo ambos mecanismos los que ofrecen una opción terapéutica en la falla cardíaca descompensada..		inodilatador			
Dependiente Indicadores Hemodinamicos	La hemodinámica es aquella parte de la biofísica que se encarga del estudio de la dinámica de la sangre en el interior de las estructuras sanguíneas como arterias, venas, vénulas, arteriolas y capilares así como también la mecánica del corazón	Cuantitativa continua	frecuencia cardíaca	Razón	60 a 100 lat/min	Ficha de recolección de datos
		Cuantitativa continua	presión arterial	Razón	Presión sistólica menor de 120mmHg Presión diastólica menor de 80mmHg.	Ficha de recolección de datos
		Cuantitativa continua	índice cardíaco	Razón	Mayor o igual de 2,6 L/min m ² y menor o igual 3,4 L/min m ²	Ficha de recolección de datos
		Cuantitativa continua	presión arterial pulmonar	Razón	18 y 25 mmHg para la sistólica, 6 a 10 mmHg para la diastólica y 12 a 16 mmHg para la presión media pulmonar	Ficha de recolección de datos
		Cuantitativa continua	presión venosa central	Razón	0 a 8mmHg	Ficha de recolección de datos
		Cuantitativa continua	resistencia vascular sistémica	Razón	770 a 1500 dyn second/cm	Ficha de recolección de datos
		Cuantitativa continua	resistencia vascular pulmonares	Razón	20 a 120 dyn second/cm	Ficha de recolección de datos
		Cuantitativa continua	volumen sistólico	Razón	70 a 90 ml/lat	Ficha de recolección de datos

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

La presente investigación, por la intervención del investigador es observacional; por el alcance, es analítico. Según la cantidad de mediciones es longitudinal y según el momento de la recolección de datos es retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población

La población estará conformada por 150 pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda del HNGAI correspondiente al periodo desde el 2013 al 2018, la técnicas de selección será la no probabilística

Tamaño de muestra

La muestra fue obtenida mediante la prueba de estadística de proporciones de una población finita considerando el nivel de confianza de 95% la proporción "p" a 50% y el error de estimación de 5%.

Tamaño de muestra

Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula estadística de proporciones de una población finita.

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

Dónde:

N = población (150)

Z = nivel de confianza (95% = 1.96)

p = proporción (50%)

q = complemento de la proporción (50%)

E = error de estimación (5%)

$$n = \frac{(1.96)^2 \cdot (50\%) \cdot (50\%) \cdot (150)}{(5\%)^2 \cdot (150-1) + (1.96)^2 \cdot (50\%) \cdot (50\%)}$$

$$n = \frac{144}{1.34} = 107.5$$

$$n = 108$$

Se seleccionará 108 pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda de la unidad coronaria del HNGAI entre el 2013 a 2018.

Muestreo

El muestreo será no probabilístico por conveniencia; se seleccionará pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda.

Criterios de selección

Criterio de inclusión

Los pacientes fueron incluidos para el estudio si tenían un estenosis aórtica severa (área de la válvula aórtica ≤ 1 cm² en la ecocardiografía y tiempo-velocidad

integral entre el tracto de salida del ventrículo izquierdo y válvula aórtica (TVI-LVOT / TVI-AV) <0.25)

Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI deprimida $\leq 40\%$) y un índice cardíaco deprimido (IC) (IC <2.2 L / min / m²).

Pacientes intervenidos con Levosimendan en tiempo basal y 24 horas.

Criterio de exclusión

Los pacientes fueron separados del estudio, sí presentaban hipotensión severa definida como la necesidad de uso de agentes vasopresores para mantener una presión arterial sistémica media mayor a 65 mmhg.

Infarto ventricular derecho o Izquierdo reciente.

Taponamiento cardíaco.

Taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular.

Antecedentes de infarto agudo de miocardio, accidente cerebral cerebrovascular u otra hospitalización importante dentro de los tres meses previos.

Ruptura ventricular septal.

insuficiencia mitral u otra valvulopatía hemodinámicamente significativa.

Bloqueo auriculo ventricular de alto grado.

Adulto con patología pulmonar de base.

Shock séptico.

Índice de masa corporal ≥ 32 kg / m².

Insuficiencia renal en etapa terminal.

Cirrosis hepática.

Embarazo.

Manifestación de tirotoxicosis.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

La técnica de recolección de datos será la observación. Los datos serán recolectados de las historias clínicas y de los archivos en ficha de recolección de datos adecuados por los autores Salgado et al ^(20,15) y Martínez et al. (2012)^(14,15) se revisará la información en los pacientes tratados con Levosimendan en infusión endovenosa continua en el contexto de estenosis aórtica severa y disfunción ventricular izquierda en la unidad coronaria del HNGAI entre el 2013 a 2018. Serán recogidos los datos de las variables hemodinámicas previas a la administración de Levosimendan y a las 24 horas de la infusión del fármaco, los datos serán consignados en una ficha de recolección de datos y almacenados en una base de datos de Excel.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Las variables continuas se expresan como medias y desviaciones estándar. Se aplicará la prueba de KolmogorovSmirnov para determinar la normalidad de los datos. Usamos las pruebas de Friedman y Wilcoxon para datos pareados si los

datos no tienen distribución normal, mientras que si los datos presentan distribución normal se aplicara el ANOVA para medidas repetidas. Todos los valores de p inferiores a 0.05 fueron considerados estadísticamente significativos. Terminado el llenado de las fichas elaboradas, se codificara las variables según su escala de medición. Posteriormente se realizará una base de datos en el Excel con las variables codificadas. Para el análisis estadístico se realizará el programa estadístico SSPS 25.

4.5 Aspectos éticos

Para la presente investigación no se aplicará consentimiento informado, dado que se trabajará con historias clínicas de los pacientes en forma anónima, se presentarán los respectivos permisos por parte de los jefes de servicio de Cardiología, para levantar la información.

CRONOGRAMA

Mes 2018	Septiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre
Semana	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1
Actividad mensual	X												
Presentación proyecto investigación		X	X										
Investigación bibliográfica				X									
Solicitud de historias clínicas					X								
Recolección de información en historias						X	X	X	X				
Procedimiento										X			
Prueba piloto : Confiabilidad y validez											X		
Registro de información en ficha											X		
Análisis de la información												X	
Revisión de resultados												X	
Elaboración del informe final													X
Presentación de trabajo de investigación													X

PRESUPUESTO

MATERIAL DE ESCRITORIO	UNIDAD	COSTO
Lapiceros	10	5.00
Correctores	2	10.00
Papel 80g, Atlas A4	½ millar	25.00
Estadístico	1	1000.00
Tinta de impresora blanco y negro	1	100.00
TOTAL S/.		S/. 1141.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Goldberg SH, Elmariah S, Miller M, Fuster V. Información sobre la enfermedad valvular aórtica degenerativa. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(13):1205-13.
2. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Factores clínicos asociados a la valvulopatía aórtica calcificada. Estudio de salud cardiovascular. *J Am CollCardiol*. 1997;29(3): 630- 634.
3. Goncalves A, Cardao F, Soares M, Weksler A, Weksler C, et al. Valor predictivo de la angina para detectar la enfermedad arterial coronaria en pacientes con estenosis aórtica severa de 50 años o más. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(6):701-4.
4. Jáuregui Marcos, Cuevas Cecilia, Pastrana Marco, Mendoza Aurelio. Patología coronaria en pacientes con estenosis aórtica severa. *An. Fac. med.* [Internet]. 2011 Abr [citado 2018 Nov 05] ; 72(2): 119-123. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832011000200005&lng=es.
5. Baber U, Kini AS, Moreno PR, Sharma SK. Estenosis aórtica: función de la valvuloplastia aórtica con balón. *CardiolClin* 2013; 31:327–336.
6. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, et al. Nitroprusiato en pacientes críticos con disfunción ventricular izquierda y estenosis aórtica. *N Engl J Med* 2003; 348:1756–1763.
7. Fedele F, Bruno N, Brasolin B, Caira C, DOAmbrosi A, Mancone M. Levosimendan mejora la función renal en la insuficiencia cardíaca aguda

- descompensada: posible mecanismo subyacente. Eur J HeartFail 2014; 16:281–288.
8. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda grave: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios. Int J Cardiol 2010;138:281–289.
 9. Foody JM, Farrel MH, Krumholz HM: Terapia con bloqueadores beta en la insuficiencia cardíaca: revisión científica. JAMA 2002; 287: 883–889.
 10. Oren RM, Pies CJ, Panther LM: Estrategias terapéuticas para la insuficiencia cardíaca avanzada. CardiovascRevRep 1977; 18:21–27.
 11. McAlister FA, Teo KK: El manejo de la insuficiencia cardíaca congestiva. PostgradMed J 1977; 73: 194–200.
 12. Landoni Giovanni, et al . Levosimendan para el apoyo hemodinámico después de la cirugía cardíaca. N Engl J Med 2017; 376:2021-2031
 13. Vicent Lourdes Alaminos .Levosimendán y shock cardiogénicopostcirugía cardíaca: expectativas fallidas.Sociedad Blog. Española de cardiología. 2017
 14. Martínez P, Castedo J. A. Ugarte, González M, Vidal S. Mingo J. Díaz S. Serrano-Fiz C. G. Montero, . Burgos R. Precondicionamiento con levosimendán en pacientes con disfunción ventricular sometidos a cirugía cardíaca: Estrategia y resultados. Revista electrónica Cirugía cardiovascular. 2012; 19(2):18
 15. Hernández A, Miranda A, Parada A. Levosimendán disminuye la mortalidad en cirugía cardíaca: revisión sistemática y metaanálisis Levosimendan reduces mortality in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 2012; 59(1):6-11

16. Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. para el Comité Directivo e Investigadores del estudio de infusión de Levosimendan versus Dobutamina (LIDO): ensayo aleatorio doble ciego. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
17. Moiseyev V, Poder P, Andrejevs N, et al. Seguridad y eficacia de un nuevo sensibilizador de calcio, levosimendan, en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda debido a un infarto agudo de miocardio. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002 Sep 15; 23 (18): 1422.
18. Mebazaa A, Markku S, et al. Levosimendan vs Dobutamine para pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada aguda. The SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007 May 2; 297 (17):1883-91.
19. Packer M. REVIVE II: ensayo multicéntrico controlado con placebo de levosimendan sobre el estado clínico en la insuficiencia cardíaca agudamente descompensada. Comunicación oral: Congreso de la American Heart Association, 13-16 nov 2005 Dallas (EEUU).
20. Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P et al. El efecto de un sensibilizador de calcio o un inotrope o ninguno en insuficiencia cardíaca descompensada de bajo rendimiento crónico: resultados del sensibilizador de calcio o inotrope o ninguno en el estudio de insuficiencia cardíaca de bajo rendimiento (CASINO). *Revista del Colegio Americano de Cardiología. Journal of the American College of Cardiology*, March 3, 2004, vol 43, nº 5 supplement A; 206A-207A.

21. García Graullera Roberto de Jesús, Sánchez Mécatl Miguel Ángel, Cerda García Paul, Torreblanca Marín Mario, Aguirre Sánchez Janet Silvia, Martínez Sánchez Jesús. Uso de levosimendan en enfermos con falla cardíaca aguda. Arch. Cardiol. Méx. [revista en la Internet]. 2005 Sep [citado 2018 Nov 23] ; 75(Suppl 3): 55-60. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402005000700007&lng=es.
22. Foody JM, Farrel MH, Krumholz HM: Terapia con bloqueadores beta en la insuficiencia cardíaca: revisión científica. JAMA 2002; 287: 883–889.
23. Oren RM, Pies CJ, Panther LM: Estrategias terapéuticas para la insuficiencia cardíaca avanzada. Cardiovasc Rev Rep 1977; 18:21–27.
24. Mc Alister FA, Teo KK: El manejo de la insuficiencia cardíaca congestiva. Postgrad Med J 1977; 73: 194–200.
25. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ: Efecto de la milrinona oral sobre la mortalidad en la insuficiencia cardíaca crónica grave. N Engl J Med 1991; 325: 1468–1475.
26. Cleland JG, Takala A, Apajasalo M, Zethraerus N, Kobelt G: El tratamiento con levosimendan intravenoso es rentable en comparación con la dobutamina en la insuficiencia cardíaca grave de bajo rendimiento: un análisis basado en el ensayo internacional LIDO. Eur J Heart Failure 2003; 5(1): 101–108.
27. Lilleberg J, Nieminem S, Akkila J, Kuitunen A, Lehtonen L, Verkkala K, et al Efectos de un nuevo sensibilizador de calcio, levosimendan, sobre la

hemodinámica, el flujo sanguíneo coronario y la utilización de un sustrato miocárdico temprano después del injerto de bypass de la arteria coronaria. *Eur J Heart Failure* 1998; 19(4): 660–668.

28. Greenberg B, Borghi C, Perrone S: Enfoques farmacoterapéuticos para la insuficiencia cardíaca descompensada: papel del sensibilizante del calcio levosimendan? *Eur J Heart Failure* 2003; 5(1): 13–21.
29. EG et al. Efectos del levosimendan, un agente cardiotónico dirigido a la troponina c, sobre la función cardíaca y sobre la fosforilación y la sensibilidad a Ca^{2+} de las miofibrillas cardíacas y el retículo sarcoplásmico en el corazón de cobaya. *Investigación de circulación*. 2015; 77: 107-113.
30. Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N. Levosimendan, un nuevo sensibilizador de Ca^{2+} , activa el canal de K^{+} sensible a glibenclamida en los miocitos arteriales de rata. *Eur J Pharmacol*. 2015; 333: 249-259.
31. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Levosimendan es un abridor de canal KATP mitocondrial. *European J Pharmacol*. 2011; 428: 311-314.
32. Leprán I, Papp JG. Efecto del pretratamiento oral a largo plazo con levosimendan sobre las arritmias cardíacas durante la oclusión de la arteria coronaria en ratas conscientes. *Eur J Pharmacol*. 2013; 464: 171-176.
33. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Wartier DC. El levosimendan, un nuevo fármaco inotrópico positivo, disminuye el tamaño del infarto de miocardio a través de la activación de los canales K (ATP). *AnesthAnalg*. 2010; 90: 5-11.

34. Leprán I, Pollesello P, Vajda S, Varró A, Papp JG. Efectos de preconditionamiento de levosimendan en un modelo de isquemia cardiaca con perfusión de conejo. J CardiovascPharmacol. 2016; 48: 148-152.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño del estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de medición
<p>Efecto hemodinámico del Levosimendan en pacientes con estenosis aórtico severo y disfunción ventricular izquierdo del HNGAI , 2013 a 2018</p>	<p>¿ Qué efecto hemodinámico del Levosimendan en pacientes con estenosis aórtico severo y disfunción ventricular izquierdo del HNGAI</p>	<p>Objetivo general Determinar el efecto hemodinámico del Levosimendan en pacientes con estenosis aórtico severo y disfunción ventricular izquierdo del HNGAI</p> <p>Objetivos específicos Establecer el efecto en la frecuencia cardíaca, presión arterial, índice cardíaco, presión arterial pulmonar y presión venosa del Levosimendan en pacientes con estenosis aórtico severa y disfunción ventricular izquierda del HNGAI.</p> <p>Establecer el efecto en la resistencia vascular sistémica, resistencia vascular pulmonar, índice cardíaco del Levosimendan en pacientes con estenosis aórtico severa y disfunción ventricular izquierda del HNGAI.</p> <p>Hallar el efecto en el volumen, del Levosimendan en pacientes con estenosis aórtico severa y disfunción ventricular izquierda del HNGAI</p> <p>Establecer la prevalencia de estenosis aortica severa y disfunción ventricular izquierda en el HNGAI.</p>	<p>Hipótesis general El levosimendan podría ser eficaz para mejorar el estado hemodinámico en pacientes con estenosis aórtico severo y disfunción ventricular izquierdo.</p> <p>Hipótesis específicas El levosimendan produce efecto en la frecuencia cardíaca, presión arterial, índice cardíaco, presión arterial pulmonar y presión venosa de pacientes con estenosis aórtico severa y disfunción ventricular izquierda del HNGAI, 2013 a 2017.</p> <p>El levosimendan produce efecto en la resistencia vascular sistémica ,resistencia vascular pulmonares, índice cardíaco de pacientes con estenosis aórtico severa y disfunción ventricular izquierda del HNGAI, 2013 a 2017.</p> <p>El levosimendan produce efecto en el volumen sistólico y del índice de volumen sistólico de pacientes con estenosis aórtico severa y disfunción ventricular izquierda del HNGAI , 2013 a 2017</p>	<p>El tipo de investigación observacional, analítico, y el diseño es longitudinal y retrospectivo</p>	<p>La población estará conformada por 150 pacientes con estenosis aórtico severo y disfunción ventricular izquierdo del HNGAI correspondiente desde el 2013 al 2018.</p> <p>La técnica de recolección de datos será la observación. Los datos serán recolectados de las historias clínicas y de los archivos de los pacientes tratados con estenosis aórtico severo y disfunción ventricular izquierdo del INCOR del HNGAI entre los año 2013 a 2017. y serán consignados en una ficha de recolección de datos y almacenados en una base de datos de Excel.</p>	

2. Ficha de recolección de datos

1. Información demográfica

Edad: años

Sexo: a) Masculino () b) Femenino ()

2. Indicadores hemodinámicas

	Basal	24 horas
Frecuencia cardíaca lat/min lat/min
Presión arterial	Presión sistólicammHg Presión diastólicammHg	Presión sistólicammHg Presión diastólicammHg
Índice cardíaco L/min m ²L/min m ²
Presión arterial pulmonarmmHgmmHg
Presión venosa centralmmHgmmHg
Resistencia vascular sistémica dyn second/cm ⁵ dyn second/cm ⁵
Resistencia vascular pulmonares dyn second/cm ⁵ dyn second/cm ⁵
Volumen sistólico ml/lat ml/lat