ARTÍCULO ORIGINAL

Comparación de los efectos hemodinámicos del levosimendán con la dobutamina en pacientes con bajo gasto después de cirugía cardiaca

Julián Álvarez[a], Mercedes Bouzada[a], Ángel L. Fernández[b], Valentín Caruezo[a], Manuel Taboada[a], Jaime Rodríguez[a], Vicente Ginesta[a], José Rubio[b], José B. García-Bengoechea[b,c] y José R. González-Juanatey[c]

[a]Servicio de Anestesiología de Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La Coruña. España.
[b]Servicio de Cirugía Cardiaca. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La Coruña. España.
[c]Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La Coruña. España.

Introducción y objetivos. El levosimendán es un fármaco inotrópico positivo eficaz en la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, la experiencia con levosimendán en pacientes con bajo gasto después de una cirugía cardiaca es reducida. El propósito de este estudio es comparar a corto plazo los efectos hemodinámicos del levosimendán frente a la dobutamina después de la cirugía cardiaca.

Métodos. Se estudió a 41 pacientes con bajo gasto después de una cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea divididos en 2 grupos. Un grupo (n = 20) recibió una infusión continua de 7,5 µg/kg/min de dobutamina durante 24 h. Otro grupo (n = 21) recibió una dosis de carga de levosimendán de 12 µg/kg seguida de una infusión de 0,2 µg/kg/min durante 24 h. Se determinaron el gasto cardiaco, la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la presión venosa central, la presión arterial pulmonar, la presión capilar, la resistencia vascular pulmonar y sistémica, y el volumen sistólico.

Resultados. Ambos fármacos aumentaron significativamente el índice cardiaco aunque fue más marcado con el levosimendán (a las 24 h, 2,4 ± 0,2 frente a 2,9 ± 0,3 l/min/m^2; p < 0,05). El levosimendán redujo significativamente la resistencia vascular sistémica y pulmonar y ocasionó un descenso significativo de la presión arterial sistémica, pulmonar, venosa central y capilar pulmonar.

Conclusiones. El levosimendán y la dobutamina son eficaces en el tratamiento del bajo gasto después de la cirugía cardiaca. Sin embargo, el levosimendán ejerce un efecto vasodilatador inespecífico capaz de provocar hipotensión arterial. En estos pacientes es recomendable reducir o suprimir la dosis de carga.

Palabras clave: *Levosimendán. Insuficiencia cardiaca. Circulación extracorpórea.*

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 309-12

Correspondencia: Dr. J. Álvarez.
Servicio de Anestesiología. Hospital Clínico Universitario.
Travesía Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. España.
Correo electrónico: julian.alvarez.escudero@sergas.es

Recibido el 13 de julio de 2005.
Aceptado para su publicación el 26 de enero de 2006.

Hemodynamic Effects of Levosimendan Compared With Dobutamine in Patients With Low Cardiac Output After Cardiac Surgery

Introduction and objectives. Levosimendan is an inotropic agent that is effective in the treatment of heart failure. However, experience with levosimendan in patients with reduced cardiac output following cardiopulmonary bypass is limited. The objective of this study was to compare the short-term hemodynamic effects of levosimendan with those of dobutamine in managing low cardiac output after cardiac surgery.

Methods. Forty-one patients who had low cardiac output after cardiopulmonary bypass were randomly assigned to dobutamine (n=20), 24-hour infusion of 7.5 µg/kg per min, or levosimendan (n=21), at a loading dose of 12 µg/kg followed by 24-hour infusion of 0.2 µg/kg per min. The following parameters were determined during a 48-hour observation period: arterial, central venous, pulmonary arterial and pulmonary capillary wedge pressure, cardiac index, heart rate, stroke volume, and systemic and pulmonary vascular resistance.

Results. Although both dobutamine and levosimendan improved the cardiac index, the increase was significantly greater with levosimendan (2.4 [0.2] l/min per m^2 vs 2.9 [0.3] l/min per m^2, respectively, at 24 h; *P*<.05). Moreover, levosimendan significantly reduced systemic and pulmonary vascular resistance, and significantly decreased systemic arterial, pulmonary arterial, pulmonary capillary wedge, and central venous pressure.

Conclusions. Both dobutamine and levosimendan are effective in managing postoperative low cardiac output. However, levosimendan induces non-specific systemic, venous and pulmonary vasodilation which can result in hypotension as a adverse event. In these patients, it is advisable to omit or reduce the loading dose.

Key words: *Levosimendan. Heart failure. Cardiopulmonary bypass.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

CEC: circulación extracorpórea.
FC: frecuencia cardiaca.
VS: volumen sistólico.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea (CEC) con isquemia miocárdica global por pinzamiento aórtico presentan grados variables de disfunción ventricular transitoria en el postoperatorio inmediato en ausencia de infarto de miocardio[1,2]. Esta disfunción ventricular transitoria después de la CEC puede provocar un síndrome de bajo gasto cardiaco en el postoperatorio. La prevalencia del síndrome de bajo gasto postoperatorio es del 10% en los pacientes intervenidos. La tasa de mortalidad de los sujetos que desarrollan síndrome de bajo gasto alcanza el 17%[3].

El tratamiento del síndrome de bajo gasto postoperatorio por disfunción miocárdica transitoria incluye la administración de fármacos inotrópicos positivos y vasodilatadores, el empleo del balón de contrapulsación y la utilización de dispositivos mecánicos de asistencia circulatoria[2].

Los agentes inotrópicos más utilizados son los betaadrenérgicos y los inhibidores de la fosfodiesterasa III/IV[4]. Recientemente se ha introducido el levosimendán, un fármaco inotrópico positivo perteneciente al grupo de agentes que aumentan la sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio[5]. La utilidad del levosimendán para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca se basa en un doble mecanismo de acción: la mejoría de la contractilidad miocárdica por sensibilización de la troponina C al calcio y la vasodilatación arterial y venosa sistémica, pulmonar y coronaria por activación de los canales del potasio ATP-sensibles de la fibra muscular lisa[5]. El levosimendán aumenta el gasto cardiaco, el flujo coronario y renal, y la frecuencia cardiaca (FC), y disminuye la precarga y la poscarga; ejerce un efecto antiarrítmico y es capaz de revertir el aturdimiento miocárdico[5-10].

Varios estudios han demostrado la eficacia del levosimendán, tanto en la insuficiencia cardiaca de presentación aguda como en la insuficiencia cardiaca crónica descompensada[8,11-13]. La experiencia con levosimendán para el tratamiento del bajo gasto después de la CEC se limita a series cortas u observaciones clínicas aisladas, y no se han realizado estudios comparativos frente a otros fármacos inotrópicos[8,14-18].

El objetivo primario del presente estudio es comparar a corto plazo los efectos hemodinámicos del levosimendán frente a la dobutamina en un grupo de pacientes con bajo gasto postoperatorio después de la CEC. Los objetivos secundarios son valorar la eficacia y la seguridad de ambos tratamientos, expresados como número de pacientes que normalizaron el índice cardiaco y número de sujetos excluidos del estudio por persistencia del cuadro de bajo gasto o aparición de efectos secundarios del tratamiento.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado y abierto en pacientes con bajo gasto después de cirugía cardiaca con CEC. A efectos del presente estudio se consideró bajo gasto postoperatorio a todo índice cardiaco < 2,2 l/min/m^2 con presión capilar pulmonar > 15 mmHg a pesar de un adecuado control del ritmo y en ausencia de isquemia miocárdica, disfunción valvular o taponamiento cardiaco.

Entre mayo de 2002 y noviembre de 2004 se incluyó en el estudio a un total de 50 pacientes consecutivos intervenidos con CEC que presentaron criterios de bajo gasto en las 4 h siguientes a la finalización de la intervención quirúrgica. En todos los sujetos se obtuvo el consentimiento informado preoperatorio para participar en el estudio tras la aprobación del Comité Ético del centro y la posterior aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia. Se registraron los datos demográficos, el diagnóstico preoperatorio, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo determinada mediante ecocardiografía transtorácica durante la semana previa a la intervención y la técnica quirúrgica realizada.

En los pacientes incluidos en el estudio, las técnicas anestésica y quirúrgica fueron similares. Durante la inducción se colocó un catéter de Swan-Ganz con determinación de gasto cardiaco continuo y saturación venosa mixta (Opti-Q CCO/SvO2, Abbott Laboratories, IL, Estados Unidos). La intervención quirúrgica se llevó a cabo con CEC e isquemia miocárdica global por pinzamiento aórtico y paro electromecánico del corazón mediante solución de cardioplejía fría hemática hiperpotasémica intermitente. Finalizada la intervención, los pacientes fueron trasladados a la unidad de reanimación posquirúrgica.

Los 50 pacientes con bajo gasto postoperatorio fueron divididos en 2 grupos de 25 sujetos. Un grupo recibió dobutamina (Dobutamina Abbott, EFG, Madrid, España) (grupo dobutamina, n = 25) en infusión continua de 7,5 µg/kg/min durante 24 h. Otro grupo recibió levosimendán (Simdax, Spoo, Finlandia) (grupo levosimendán, n = 25) en dosis de carga de 12 µg/kg en 15-20 min, seguido de una infusión de 0,2 µg/kg/min durante 24 h.

Se consideró que no cumplieron el protocolo de tratamiento inotrópico los pacientes que presentaron al menos uno de los siguientes eventos: *a)* reducción de la dosis o supresión del fármaco por efectos secundarios; *b)* continuación del tratamiento durante más de

24 h por la persistencia de los parámetros de bajo gasto, y *c)* necesidad de asociar otros fármacos inotrópicos o vasoactivos. La administración de digoxina, fluidoterapia y derivados hemáticos o diuréticos no se consideró como una falta de cumplimiento del protocolo.

Los datos hemodinámicos de los pacientes que no completaron el protocolo de tratamiento no fueron analizados en el estudio estadístico comparativo.

Tanto en los pacientes del grupo levosimendán como en los del grupo dobutamina se controlaron, de forma continua y durante las primeras 48 h del postoperatorio, la FC, la presión arterial media, la presión venosa central, la presión arterial pulmonar media, la presión capilar pulmonar, el gasto cardiaco, la saturación venosa mixta de oxígeno y la diuresis horaria. Se registró la presencia de arritmias en ambos grupos.

Inmediatamente antes de iniciar el tratamiento inotrópico y transcurridas 6, 12, 24 y 48 h se calcularon los siguientes parámetros: resistencia vascular sistémica, resistencia pulmonar arteriolar, volumen sistólico (VS), aporte y consumo de oxígeno.

El estudio estadístico se realizó mediante el programa SPSS de Windows, versión 10 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos). Los resultados numéricos se presentan como valor medio ± desviación estándar (DE). Se utilizaron las pruebas de la t de Student y de Mann-Whitney para comparar los valores medios observados. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. El tamaño de la muestra se determinó aplicando como criterio la obtención de un incremento del índice cardiaco > 20% respecto al valor basal después de 24 h de tratamiento, para un error α del 5% y un error β del 20%.

RESULTADOS

Cinco pacientes (20%) del grupo dobutamina fueron excluidos en las primeras 6 h de inicio del estudio. Las causas de exclusión fueron: persistencia de parámetros de bajo gasto que obligaron a incrementar la dosis de dobutamina o a asociar otro inotrópico (4 casos) e hipotensión arterial que precisó administración de fármacos vasoconstrictores (un caso). En los 20 pacientes que completaron el estudio se registró un fallecimiento en el postoperatorio tardío (> 15 días) por complicaciones respiratorias.

Cuatro pacientes (16%) del grupo levosimendán fueron excluidos del estudio durante la primera hora del tratamiento. La causa de exclusión fue la presencia de hipotensión arterial que obligó a reducir o suspender la perfusión de levosimendán y administrar agentes vasoconstrictores y otros inotrópicos positivos. En los 21 pacientes que completaron el protocolo se observó un fallecimiento tardío (> 15 días) por complicaciones respiratorias.

En la tabla 1 se muestran los datos clínicos y demográficos de todos los pacientes incluidos inicialmente en el estudio y, por separado, los parámetros correspondientes a los sujetos excluidos y a los que completaron el protocolo de tratamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Tanto la dobutamina como el levosimendán en las dosis administradas en este estudio indujeron un aumento estadísticamente significativo de la FC y el índice cardiaco (figs. 1 y 2). Sin embargo, este incremento fue superior y más prolongado en el grupo tratado con levosimendán. En la tabla 2 se presentan los valores de FC, índice cardiaco y VS en los pacientes que cumplieron el protocolo de estudio registrados

TABLA 1. **Características de los pacientes incluidos en el estudio**

	Pacientes totales		Pacientes incluidos		Pacientes excluidos	
	Dobutamina	Levosimendán	Dobutamina	Levosimendán	Dobutamina	Levosimendán
Pacientes, n	25	25	20	21	5	4
Edad, media ± DE, años	67,01 ± 8,01	71,15 ± 7,22	66,24 ± 5,18	71,15 ± 8,40	70,09 ± 8,46	70,60 ± 4,30
Sexo						
Mujeres	14 (56%)	12 (48%)	12 (60%)	11 (52,38%)	2 (40%)	1 (25%)
Varones	11 (44%)	13 (52%)	8 (40%)	10 (48%)	3 (60%)	3 (75%)
Superficie corporal, media ± DE, m^2	1,66 ± 0,22	1,74 ± 0,17	1,65 ± 0,24	1,73 ± 0,15	1,68 ± 0,14	1,76 ± 0,21
Ritmo sinusal preoperatorio	18 (72%)	16 (64%)	16 (80%)	15 (71%)	2 (40%)	1 (25%)
FEVI, media ± DE, %	33,58 ± 4,94	35,41 ± 4,38	33,19 ± 5,24	35,54 ± 4,20	35,12 ± 3,68	34,70 ± 4,45
Procedimiento quirúrgico						
Revascularización	11 (44%)	13 (52%)	9 (45%)	12 (57%)	2 (40%)	1 (25%)
Cirugía valvular	14 (56%)	12 (48%)	11 (55%)	9 (43%)	3 (60%)	3 (75%)
Tiempo de CEC, media ± DE, min	74,3 ± 17,8	71,6 ± 18,5	72,6 ± 15,8	79,5 ± 20,5	76,8 ± 19,7	81,2 ±19,3
Tiempo de isquemia, media ± DE, min	63,1 ± 15,9	68,4 ± 17,4	62,2 ± 14,4	67,8 ± 17,5	66,6 ± 16,4	68,2 ± 17,3
Fibrilación auricular						
Postoperatoria	4 (16%)	3 (12%)	2 (10%)	2 (9,5%)	2 (40%)	1 (25%)

CEC: circulación extracorpórea; DE: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

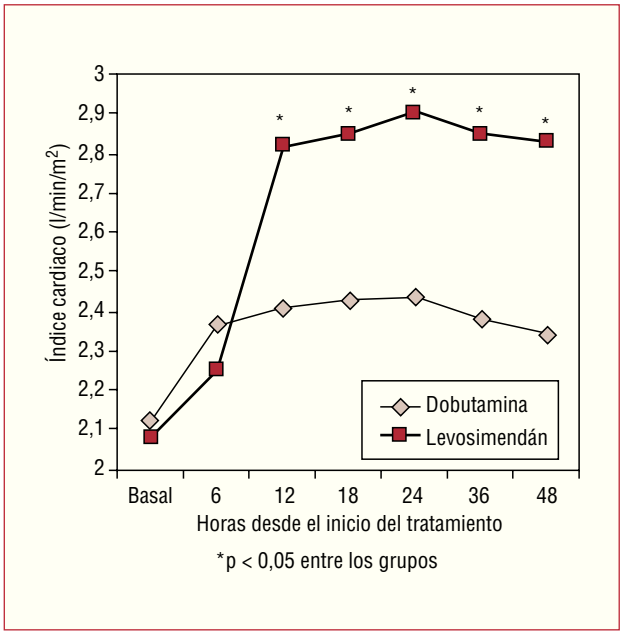

Fig. 1. Evolución del índice cardiaco durante el estudio. Dobutamina: grupo dobutamina; levosimendán: grupo levosimendán. *Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

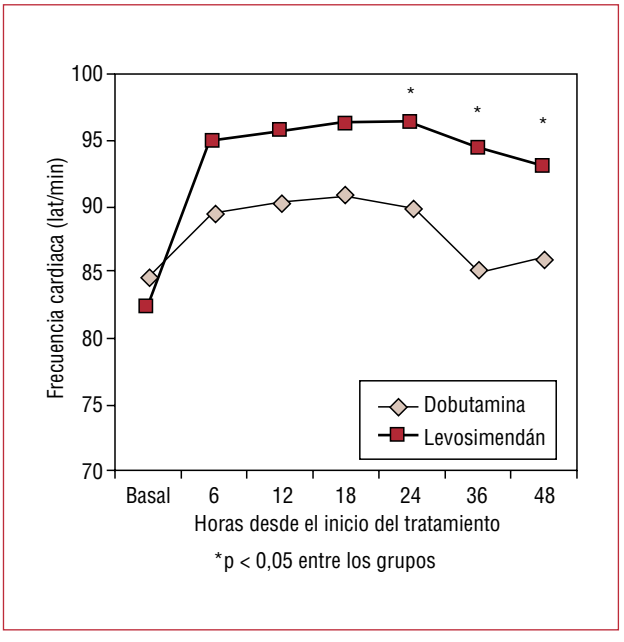

Fig. 2. Evolución de la frecuencia cardiaca durante el estudio. Dobutamina: grupo dobutamina; levosimendán: grupo levosimendán. *Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

basalmente, esto es, antes de comenzar el tratamiento inotrópico y transcurridas 6, 12, 24 y 48 h de instaurar la perfusión.

El levosimendán ejerció un efecto vasodilatador pulmonar y sistémico que se tradujo en una reducción de las resistencias y las presiones que incluso se mantuvo después de interrumpirse la administración del fármaco, mientras que la dobutamina no provocó cambios significativos (fig. 3). En la tabla 3 se representan los valores de presión arterial sistémica y pulmonar, venosa central y capilar pulmonar, así como las resistencias sistémica y pulmonar en situación basal y a las 6, 12, 24 y 48 h.

Tanto la dobutamina como el levosimendán aumentaron la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta; este incremento fue superior y más prolongado en los pacientes que recibieron levosimendán. En la tabla 4 se exponen los valores de saturación de oxígeno en sangre venosa mixta, aporte y consumo de oxígeno en los sujetos que completaron el protocolo de tratamiento.

Se observó la presencia de fibrilación auricular postoperatoria en 4 pacientes del grupo dobutamina y en 3 del grupo levosimendán (tabla 1). No se registraron arritmias ventriculares malignas en ningún paciente.

DISCUSIÓN

El síndrome de bajo gasto postoperatorio por disfunción ventricular transitoria después de la CEC se caracteriza por un período inicial de mejoría de la función ventricular durante la primera hora después de finalizar la CEC, seguido de un deterioro que es máximo a las 4-5 h del postoperatorio y una recuperación paulatina que suele ser completa transcurridas 24 h[1].

La disfunción miocárdica transitoria ocasionada por la isquemia debida al pinzamiento aórtico seguida de reperfusión constituye la base del aturdimiento mio-

TABLA 2. **Valores de frecuencia cardiaca, índice cardiaco y volumen sistólico en los pacientes que cumplieron el protocolo de tratamiento**

	Basal		6 h		12 h		24 h		48 h	
Grupo	Dobutamina	Levosimendán	Dobutamina	Levosimendán	Dobutamina	Levosimendán	Dobutamina	Levosimendán	Dobutamina	Levosimendán
FC	84,6 ± 8	82,2 ± 12	89,7 ± 6	95,1 ± 11[a]	90,4 ± 8[a,b]	95,7 ± 9[a]	90 ± 10[b]	96,4 ± 10[a]	85,9 ± 7[b]	93 ± 9[a]
IC	2,1 ± 0,1	2 ± 0,2	2,3 ± 0,2[a,b]	2,2 ± 0,2[a]	2,4 ± 0,2[a,b]	2,8 ± 0,2[a]	2,4 ± 0,2[a,b]	2,9 ± 0,3[a]	2,3 ± 0,2[a,b]	2,8 ± 0,3[a]
VS	42,4 ± 6	43,1 ± 6	44,3 ± 5[b]	39,9 ± 6[a]	44,6 ± 5[b]	49,7 ± 5[a]	45,6 ± 5[b]	50,5 ± 6[a]	45,8 ± 4[b]	51,1 ± 6[a]

FC: frecuencia cardiaca (lat/min); IC: índice cardiaco (l/min/m²); VS: volumen sistólico del ventrículo izquierdo (ml).
[a]p < 0,05 comparativamente con el valor basal del mismo grupo.
[b]p < 0,05 comparativamente entre los 2 grupos.

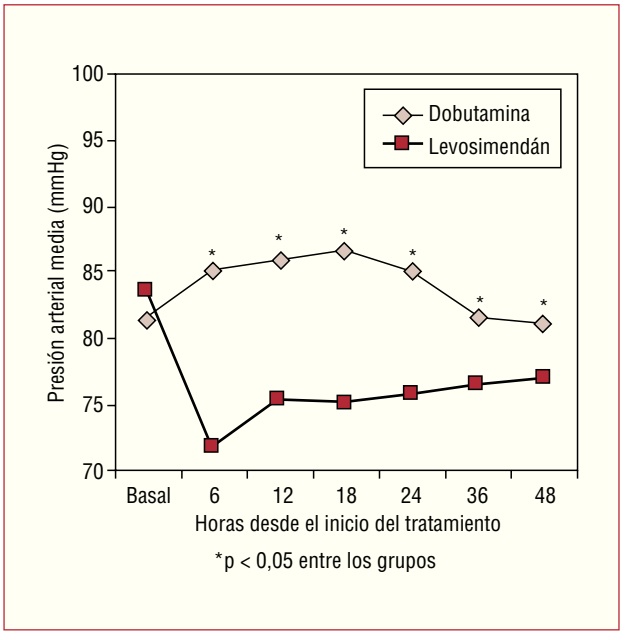

Fig. 3. Evolución de la presión arterial media durante el estudio. Dobutamina: grupo dobutamina; levosimendán: grupo levosimendán. *Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

cárdico postoperatorio, en el que están involucrados la depleción de fosfatos de alta energía, la sobrecarga de calcio intracelular, la generación de radicales libres y las alteraciones de la microcirculación coronaria[2].

El miocardio aturdido por isquemia-reperfusión responde al tratamiento con inotrópicos positivos, por lo que éstos constituyen el tratamiento de primera elección del síndrome de bajo gasto postoperatorio[1,3,4].

Los agonistas betaadrenérgicos y los inhibidores de la fosfodiesterasa III/IV proporcionan mejoría hemodinámica precoz, pero favorecen la isquemia miocárdica y las arritmias e incrementan la mortalidad a medio plazo en pacientes no quirúrgicos con insuficiencia cardiaca[5,19,20]. Sin embargo, su uso en la cirugía cardiaca es habitual, ya que otros fármacos –vasodilatadores o bloqueadores beta– pueden estar contraindicados debido a la inestabilidad hemodinámica del postoperatorio inmediato[2]. El aturdimiento miocárdico, los agentes anestésicos y la vasodilatación e hipertermia secundarias a la respuesta inflamatoria asociada a la CEC contribuyen a esta inestabilidad[21].

Hay pocos estudios sobre el uso del levosimendán en el postoperatorio de la cirugía cardiaca[14-17]. La dosis de carga y mantenimiento de levosimendán que utilizamos está dentro de los márgenes terapéuticos recomendados por la Sociedad Europea de Cardiología[22]. Optamos por una perfusión de 0,2 µg/kg/min, que corresponde al rango alto, porque el diseño de nuestro estudio se realizó en el último trimestre de 2001, cuando los trabajos preliminares contemplaban la administración de dosis más elevadas[11] que en la actualidad[22].

TABLA 3. **Valores de presión arterial sistémica, venosa central, arterial pulmonar y capilar pulmonar, y de la resistencia vascular sistémica y pulmonar en los pacientes que cumplieron el protocolo de tratamiento**

	Basal		6 h		12 h		24 h		48 h	
Grupo	Dobutamina	Levosimendán	Dobutamina	Levosimendán	Dobutamina	Levosimendán	Dobutamina	Levosimendán	Dobutamina	Levosimendán
PAM	81,4 ± 7	83,6 ± 6	85 ± 7	71,9 ± 4[a,b]	85,8 ± 7	75,4 ± 5[a,b]	85 ± 8	75,8 ± 6[a,b]	81 ± 7	77 ± 5[a,b]
PVC	16,2 ± 2	16,6 ± 2	15 ± 1	12,5 ± 2[a,b]	14,8 ± 1	12,2 ± 2[a,b]	15 ± 2	12,4 ± 2[a,b]	15,2 ± 2	13 ± 2[a,b]
PAPM	32,6 ± 4	31 ± 4	31,9 ± 4	22,4 ± 3[a,b]	31,6 ± 4	23,8 ± 3[a,b,]	31,4 ± 4	23,28 ± 3[a,b]	31,7 ± 4	23,9 ± 4[a,b]
PCP	19,1 ± 3	18 ± 2	19,2 ± 2[b]	13,4 ± 1[a]	18,9 ± 2[b]	13,4 ± 2[a]	18,8 ± 2[b]	13,2 ± 1[a]	19,5 ± 2[b]	14,5 ± 1[a]
RVS	1.462 ± 2.216	1.562 ± 270	1.429 ± 226	1.274 ± 174[a,b]	1.225 ± 226	1.078 ± 149[a,b]	1.383 ± 237	1.055 ± 149[a,b]	1.350 ± 184	1.091 ± 155[a,b]
RPA	305 ± 122	302 ± 119	262 ± 107	198 ± 101[a]	254 ± 96	80 ± 81[a]	249 ± 100	169 ± 84[a]	250 ± 96	178 ± 83[a]

PAM: presión arterial media (mmHg); PAPM: presión arterial pulmonar media (mmHg); PCP: presión capilar pulmonar; PVC: presión venosa central (mmHg); RPA: resistencia pulmonar arteriolar (dyn·s/cm^5); RVS: resistencia vascular sistémica (dyn·s/cm^5).
[a]p < 0,05 comparativamente con el valor basal del mismo grupo.
[b]p < 0,05 comparativamente entre los 2 grupos.

TABLA 4. **Valores de saturación venosa mixta, aporte y consumo de oxígeno en los pacientes que cumplieron el protocolo de tratamiento**

	Basal		6 h		12 h		24 h		48 h	
Grupo	Dobutamina	Levosimendán	Dobutamina	Levosimendán	Dobutamina	Levosimendán	Dobutamina	Levosimendán	Dobutamina	Levosimendán
SvO_2	62 ± 6	61,8 ± 6	64,8 ± 4	65,5 ± 5[a,b]	64,6 ± 4	71,4 ± 3[a,b]	65,2 ± 3[a]	71,9 ± 3[a,b]	61,8 ± 5	70,9 ± 5[a,b]
DO_2	268 ± 33	257 ± 42	284 ± 40	275 ± 32[a,b]	288 ± 36	342 ± 41[a,b]	292 ± 32	345 ± 46[a,b]	279 ± 25	333 ± 41
VO_2	95,4 ± 20	92,3 ± 25	92 ± 18	88,3 ± 19	93,1 ± 16	86,8 ± 17	91,8 ± 15	86,5 ± 21	94,1 ± 13	85,7 ± 20

DO_2: aporte de oxígeno (ml/min/m2); SvO_2: saturación venosa mixta de oxígeno (%); VO_2: consumo de oxígeno (ml/min/m^2).
[a]p < 0,05 comparativamente con el valor basal del mismo grupo.
[b]p < 0,05 comparativamente entre los 2 grupos.

En nuestro estudio se ha elegido la dobutamina como inotrópico de control, ya que su efecto en el síndrome de bajo gasto después de la CEC ha sido descrito detalladamente[22-24]. La dosis de dobutamina que hemos utilizado es inferior a la utilizada por algunos autores[23], similar a la de otros trabajos[8,24-26], dentro del rango recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología[22] y superior a la utilizada en otros estudios[27,28]. Se optó por la dosis de 7,5 µg/kg/min porque es de uso habitual y similar a la empleada en los estudios en los que se comparan los efectos hemodinámicos del levosimendán con la dobutamina[8].

El levosimendán y la dobutamina normalizaron el índice cardiaco, aunque el levosimendán proporcionó valores superiores. Sin embargo, el índice cardiaco en el grupo levosimendán aumentó más lentamente que en el grupo dobutamina. Esta respuesta retardada ha sido descrita en pacientes no quirúrgicos[8]. En otros estudios se ha observado que tanto en sujetos sin insuficiencia cardiaca como en enfermos intervenidos con CEC el aumento del índice cardiaco después de administrar levosimendán es más precoz[7,16].

La mejoría del índice cardiaco tras el uso de levosimendán se debe a 2 mecanismos: a la vasodilatación evidente que produce (tabla 3) y al aumento de la contractilidad[5]. Esta disminución de las RVS no se compensa en algunos casos con el aumento del índice cardiaco y produce hipotensión. La administración de una dosis de carga es la causa de la mayor parte de esos episodios de hipotensión, a lo que contribuye el estado de vasodilatación debido a la respuesta inflamatoria después de la CEC[21]. Se ha publicado que el levosimendán disminuye de forma importante la concentración plasmática de citocinas proinflamatorias en el paciente con insuficiencia cardiaca crónica[29]. Sin embargo, este hecho no ha sido demostrado en pacientes quirúrgicos con CEC[30].

Algunos trabajos han descrito la utilización del levosimendán en perfusión continua y sin dosis de carga para prevenir la hipotensión en pacientes quirúrgicos con bajo gasto y disfunción ventricular[31].

En nuestro estudio valoramos siempre la presión arterial, en especial la presión arterial media (PAM). Esto se debe a que todos nuestros enfermos tienen insertado un catéter intraarterial que permite analizar de modo continuo la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y PAM. Por otro lado, la PAS y la PAD presentan variaciones continuas latido a latido, mientras que la PAM permanece más estable. Además, es frecuente un estado de vasodilatación sistémica secundario a la respuesta inflamatoria postoperatoria que se acompaña de una reducción de la PAD. Estos hechos determinan que la PAM guarde una relación más estrecha con la presión de perfusión, especialmente miocárdica, y sea utilizada de manera sistemática en el postoperatorio de cirugía cardiaca.

No hemos valorado la contractilidad en el postoperatorio, únicamente la hemos evaluado en el preoperatorio (tabla 1). La forma habitual de evaluar la contractilidad en la clínica es la valoración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante la realización de ecocardiografía. No realizamos esta técnica en el postoperatorio, puesto que la esternotomía reciente y la presencia de drenajes mediastínicos y a veces pleurales dificultan mucho la realización de la ecocardiografía transtorácica; no utilizamos la ecocardiografía transesofágica porque la mayor parte de nuestros enfermos estaban extubados a la finalización del estudio, y en el postoperatorio inmediato, en enfermos conscientes, extubados y sin grandes alteraciones hemodinámicas, la ecocardiografía esofágica está contraindicada.

La FC es un parámetro importante en el enfermo sometido a una cirugía cardiaca. Ambos fármacos aumentaron la FC. Sin embargo, el levosimendán provocó un incremento mayor y más prolongado en el tiempo, que se mantuvo incluso 24 h después de suspender el tratamiento. Por el contrario, la taquicardización inducida por la dobutamina cesó inmediatamente después de ser suprimida. La persistencia de los efectos del levosimendán se debe a las propiedades farmacocinéticas de sus metabolitos, en especial la molécula OR-1896, que posee un perfil farmacodinámico idéntico al de levosimendán, con una semivida aproximada de 80 h y una duración de acción de 2 semanas[5,6,8,31,32].

El levosimendán provocó una reducción precoz y mantenida de las presiones sistémica, pulmonar, venosa central y capilar pulmonar paralela al descenso de las resistencias sistémica y pulmonar arteriolar. Al igual que otros autores, no observamos una acción selectiva de vasodilatación pulmonar[15,33].

La precarga de ambos ventrículos disminuyó significativamente en el grupo levosimendán desde el inicio del tratamiento. Este efecto se acompañó durante las primeras horas de una reducción del VS, por lo que el aumento inicial del índice cardiaco es dependiente de la frecuencia. Probablemente, la vasodilatación arterial y venosa, unida a la extravasación de líquido al intersticio debida a la reducción de la presión coloido-oncótica y al aumento de la permeabilidad por la respuesta inflamatoria post-CEC, condiciona una hipovolemia relativa que explica la reducción inicial del volumen sistólico. El aumento precoz del índice cardiaco sin cambios en el volumen sistólico ha sido previamente descrito en sujetos tratados con levosimendán[7]. Transcurridas las primeras horas de tratamiento se observa un incremento significativo del volumen sistólico, debido al aumento de contractilidad y a la reposición de volemia, que contribuye a un mayor incremento del índice cardiaco.

La presencia de fibrilación auricular postoperatoria fue similar en ambos grupos (tabla 1), aunque el reducido número de sujetos no permitió mostrar diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a los parámetros de oxigenación, el aporte de oxígeno aumentó en ambos grupos de modo paralelo al índice cardiaco, mientras que el consumo de oxígeno no se modificó significativamente. Este hecho puede deberse a que los enfermos incluidos en el estudio presentaban parámetros de bajo gasto, pero ninguno presentaba isquemia tisular.

CONCLUSIONES

La dobutamina y el levosimendán son fármacos eficaces para tratar el síndrome de bajo gasto después de la cirugía cardiaca. Ambos fármacos aumentan la FC. El aumento del gasto inducido por levosimendán responde a un triple mecanismo vasodilatador, inotrópico y cronotrópico positivo que se mantiene después de la supresión del fármaco. El efecto vasodilatador del levosimendán es inespecífico y administrado en bolo puede provocar hipotensión. La hipotensión arterial inducida por el levosimendán podría evitarse con la eliminación de la dosis de carga, mientras que los efectos hemodinámicos favorables se podrían obtener comenzando con una infusión continua.

BIBLIOGRAFÍA

1. Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, Follansbee WP, Capozzi J, Armitage JM, et al. Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. J Am Coll Cardiol. 1990;15:1261-9.
2. Doyle AR, Dhir AK, Moors AH, Latimer RD. Treatment of perioperative low cardiac output syndrome. Ann Thorac Surg. 1995;59:S3-11.
3. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;112:38-51.
4. Butterworth JF, Legault C, Royster RL, Hammon JW. Factors that predict the use of positive inotropic drug support after cardiac valve surgery. Anesth Analg. 1998;86:461-7.
5. Tamargo J, López-Sendón J. Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2004;57:447-64.
6. Kivikko M, Lehtonen L. Levosimendan: a new inodilatory drug for the treatment of decompensated heart failure. Curr Pharm Des. 2005;11:435-55.
7. Michaels AD, McKeown B, Kostal M, Vakharia KT, Jordan MV, Gerver IL, et al. Effects of intravenous levosimendan on human coronary vasomotor regulation, left ventricular wall stress and myocardial oxygen uptake. Circulation. 2005;111:1504-9.
8. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output cardiac failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet. 2002; 360:196-202.
9. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L. Effects of levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure Am J Cardiol. 1999;83:I16-20.
10. Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. Anesth Analg. 1997;85:23-9.
11. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). Eur Heart J. 2002;23:1422-32.
12. Kartz GD, Buberl A, Neunteufl T, Huelsmann M, Cop C, Nikfardjam M, et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. Acta Anesthesiol Scand. 2003;47: 1251-16.
13. Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V, Payen D, Mebazaa A. Successful use of levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. Anesth Analg. 2004;98:822-4.
14. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkilae L, Kuitunen A, Lehtonen L. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. Eur Heart J. 1998;19:660-8.
15. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery MW, Aggarwal A, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized placebo-controlled trial. J Cardiovasc Pharmacol. 1998;34:219-28.
16. Labriola C, Siro-Brigiani M, Carrata F, Santangelo E, Amantea B. Hemodynamic effects of levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac surgery. Int J Clin Pharmacol Ther. 2004;42:204-11.
17. Delange L, Jerez M, Carmona J, Rodríguez S. Levosimendán como soporte inotrópico tras cirugía coronaria con circulación extracorpórea a un paciente con la función ventricular gravemente deprimida. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2003;50:423-4.
18. Braun JP, Schenider M, Kastrup M, Liu J. Treatment of acute heart failure in an infant after cardiac surgery using levosimendan. Eur J Cardio-Thorac Surg. 2004;26:228-30.
19. Cody RJ. Do positive inotropic agents adversely affect the survival of patients with chronic congestive heart failure? I: Introdution. J Am Coll Cardiol. 1988;12:559-61.
20. Chatterjee K, Wolfe CL, DeMarco T. Nonglicoside inotropes in congestive heart failure: are they beneficial or harmful? Cardiol Clin. 1994;12:63-72.
21. Laffey JG, Boyland JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. Anesthesiology. 2002;97: 215-52.
22. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. Versión resumida. Rev Esp Cardiol. 2005;58:389-429.
23. Feneck RO, Sherry KM, Withington PS, Oduro-Dominah A. Compariso of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2001;15:306-15.
24. Dupuis JY, Bondy R, Cattran C, Nathan HJ, Wynands JE. Amrinone and dobutamine as primary treatment of low cardiac output syndrome following coronary surgery: a comparison of their effects on hemodynamics and outcome. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1992;6:542-53.
25. George M, Atallah G, Lehot JJ, Bastien O, Durand PG, Estanove S. Comparison of the haemodynamic effects of dobutamine and enoximone in the treatment of low cardiac output following valvular surgery. Arch Mal Coeur Vaiss. 1990;83:57-62.
26. Zeplin HE, Dransmann F. A study of the comparative effects of enoximone and dobutamine on urinary output after open heart surgery. Br J Clin Pract. 1988;42 Suppl 64:65-8.
27. Boldt J, Dieterich HA, Hempelmann G. Comparison of haemodynamic efficacy of enoximone and dobutamine in coronary surgery patients. Br J Clin Pract. 1988;42 Suppl 64:41-5.
28. Orellano L, Darwisch M, Dieterich HA, Köllner V. Comparison of dobutamine and enoximone for low output status following cardiac surgery. Int J Cardiol. 1990;28 Suppl 1:13-9.

29. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniades C, Kostakis G, Rigas A, Kyrzopoulos S, et al. Effects of levosimendan on circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompesated advanced heart failure. Am J Cardiol. 2004;93:1309-12.
30. Álvarez J, Caruezo V, Díez M, Veiras S, Vázquez R, Bouzada M, et al. Levosimendán. Farmacología y uso clínico. Act Anest Reanim. 2003;13:165-77.
31. Fernández AL, García-Bengochea JB, Ledo R, Vega M, Amaro A, Álvarez J, et al. Implante de electrodos epicárdicos en el ventrículo izquierdo para resincronización mediante cirugía mínimamente invasiva asistida por videotoracoscopia. Rev Esp Cardiol. 2004;57:313-9.
32. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. Circulation. 2003;107:81-6.
33. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe cardiac failure. Circulation. 2000;102:222-7.