

# Superioridad del sensibilizante al calcio levosimendán comparado con dobutamina en el síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio

Ricardo L. Levin, Marcela A. Degrange, Rafael Porcile, Flavio Salvagio, Norberto Blanco, Alejandro L. Botbol, Eduardo Tanus y Carlos D. del Mazo

Servicios de Cirugía y Recuperación Cardiovascular. Hospital Universitario de la Universidad Abierta InterAmericana y del Hospital Francés. Buenos Aires. Argentina.

**Introducción y objetivos.** La consideración del levosimendán como tratamiento del síndrome de bajo gasto cardiaco (SBGC) postoperatorio se limita a series pequeñas o estudios aleatorizados sobre variables hemodinámicas. El objetivo del presente es evaluar, en una comparación con la dobutamina, la efectividad del levosimendán como tratamiento del SBGC postoperatorio.

**Métodos.** Se aleatorizó a los pacientes con SBGC a levosimendán (10 µg/kg en 1 h, seguido de 0,1 µg/kg/min por 24 h) o dobutamina (dosis inicial, 5 µg/kg/min). Se consideraron variables hemodinámicas y clínicas (mortalidad y complicaciones postoperatorias), necesidad de agregar otros fármacos (inotrópicos o vasopresores) o balón de contrapulsación, y tiempos de estancia en área intensiva.

**Resultados.** De los 137 pacientes incluidos, 69 recibieron levosimendán y 68, dobutamina. Ambos fármacos optimizaron variables hemodinámicas, si bien el efecto del levosimendán resultó superior y más precoz que dobutamina, además de reducir la mortalidad (el 8,7 frente al 25%;  $p < 0,05$ ), las principales complicaciones postoperatorias y los requerimientos de un segundo inotrópico (el 8,7 frente al 36,8%;  $p < 0,05$ ), vasopresor (el 11,6 frente al 30,9%;  $p < 0,05$ ) y balón de contrapulsación (el 2,9 frente al 14,7%;  $p < 0,05$ ). Asimismo, el tiempo de estancia en área de críticos resultó menor (66 frente a 158 h;  $p < 0,05$ ).

**Conclusiones.** En una comparación aleatorizada con dobutamina, el levosimendán resultó superior, con reducción de la morbimortalidad postoperatoria, menor necesidad de agregar inotrópicos, vasopresores o balón y menos tiempo de estancia en área de cuidados intensivos.

**Palabras clave:** Levosimendán. Inotrópicos. Cirugía cardiaca. Bajo gasto postoperatorio.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 454-7

Correspondencia: Dr. R. Levin.  
1500 21st Avenue South. Nashville. 37212 Tennessee. Estados Unidos.  
Correo electrónico: rlevin@gmail.com; Ricardo.levin@vanderbilt.edu

Recibido el 3 de octubre de 2007.

Aceptado para su publicación el 22 de enero de 2008.

## The Calcium Sensitizer Levosimendan Gives Superior Results to Dobutamine in Postoperative Low Cardiac Output Syndrome

**Introduction and objectives.** The use of levosimendan to treat postoperative low cardiac output syndrome (LCOS) has been studied in only small patient series and in randomized trials focusing on hemodynamic variables. The objective of the present study was to assess the effectiveness of levosimendan, compared with dobutamine, as a treatment for postoperative LCOS.

**Methods.** Patients with LCOS were randomly assigned to receive either levosimendan (loading dose, 10 µg/kg, followed by 0.1 µg/kg per min for 24 h) or dobutamine (starting dose, 5 µg/kg per min). Hemodynamic and clinical parameters (including postoperative mortality and major complications), the need for the coadministration of another drug (such as an inotrope or a vasopressor) or for balloon counterpulsation, and length of stay in intensive care were all monitored.

**Results.** The study included 137 patients: 69 received levosimendan, while 68 were treated with dobutamine. Although both agents improved hemodynamic parameters, the effect of levosimendan was greater and occurred earlier than that of dobutamine. In addition, levosimendan use resulted in lower postoperative mortality (8.7% vs. 25%;  $P < .05$ ), a lower incidence of major postoperative complications, and less need for an additional inotropic drug (8.7% vs. 36.8%;  $P < .05$ ), a vasopressor (11.6% vs. 30.9%;  $P < .05$ ), or balloon counterpulsation (2.9% vs. 14.7%;  $P < .05$ ). The length of stay in intensive care was also less (66 vs. 158 h;  $P < .05$ ).

**Conclusions.** In this randomized study, levosimendan proved more effective than dobutamine. Postoperative morbidity and mortality were lower, fewer patients required either an additional inotropic drug, a vasopressor or intra-aortic balloon counterpulsation, and the length of stay in intensive care was shorter.

**Key words:** Levosimendan. Inotropic agents. Cardiac surgery. Low postoperative cardiac output.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

CEC: circulación extracorpórea.  
cKATPs: canales del potasio sensibles al adenosintrifosfato.  
IC: intervalo de confianza.  
LS: levosimendán.  
SBGC: síndrome de bajo gasto cardiaco.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de bajo gasto cardiaco (SBGC) es una de las complicaciones más graves en el postoperatorio de una cirugía cardiaca. Se asocia con elevada morbimortalidad, aumento en el consumo de recursos y prolongada estancia en área de cuidados críticos<sup>1,2</sup>.

La incidencia del cuadro varía entre el 3 y el 20% en diferentes estudios, lo que guarda relación con diversos factores como la edad de la población considerada, el grado de disfunción ventricular preoperatorio o el tipo de intervención efectuada. Su tratamiento incluye habitualmente el uso de fármacos inotrópicos agonistas betaadrenérgicos y/o inhibidores de la fosfodiesterasa III, agentes vasodilatadores y, en ocasiones, balón de contrapulsación intraaórtico<sup>3-5</sup>.

El levosimendán (LS) es un nuevo fármaco inotrópico perteneciente al grupo de agentes sensibilizadores al calcio que ejerce sus acciones a través de (al menos) un doble mecanismo en el sistema cardiovascular: por medio de su interacción con el complejo de proteínas contráctiles y los cambios de configuración que ello genera, incrementa la fuerza de contracción miocárdica, además de activar los canales del potasio sensibles al adenosintrifosfato (cKATPs), y causa, entre varios efectos, vasodilatación arterial y venosa<sup>6,7</sup>.

Las acciones del LS han sido ampliamente estudiadas en poblaciones con infarto agudo de miocardio complicado e insuficiencia cardiaca descompensada, en las que algunos estudios han demostrado que reduce la mortalidad. En cambio, resulta menos conocido su efecto en el tratamiento del SBGC en postoperatorio de cirugía cardiaca<sup>8-10</sup>.

El objetivo primario del presente estudio es comparar la mortalidad hospitalaria de pacientes con SBGC en postoperatorio de cirugía coronaria con uso de circulación extracorpórea (CEC) tratados con LS o dobutamina. Los objetivos secundarios son valorar la incidencia de complicaciones postoperatorias (morbilidad), la necesidad de agregar otros fármacos inotrópicos o vasopresores, el requerimiento de balón de contrapulsación y el tiempo de estancia en área de cuidados intensivos.

## MÉTODOS

### Población

Se incluyó de forma prospectiva y consecutiva a los pacientes intervenidos de cirugía coronaria con uso de CEC en dos hospitales universitarios entre el 1 de diciembre de 2003 y el 1 de diciembre de 2006.

El diagnóstico de SBGC fue establecido por los datos hemodinámicos obtenidos a través del catéter de Swan-Ganz, que fue colocado en el quirófano tras la inducción anestésica sistemáticamente en todos los casos. A los fines del estudio, se definió SBGC como: presión capilar pulmonar  $\geq 16$  mmHg, un índice cardiaco  $< 2,2$  l/min/m<sup>2</sup> y una saturación venosa mixta  $< 60\%$ . El diagnóstico de SBGC se efectuó en las primeras 6 h postoperatorias y luego de excluir o corregir anomalías de la temperatura (hipotermia), la precarga (hipovolemia) y el ritmo cardiaco (bradiarritmias), taponamiento cardiaco o isquemia postoperatoria. Los pacientes que cumplían los criterios de SBGC fueron aleatorizados según un esquema generado por computadora a LS en dosis de carga de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  durante 1 h, seguido por 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  durante 24 h, o dobutamina 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (en caso de no observarse respuesta hemodinámica favorable, la dosis se incrementaba primero a 7,5, luego a 10 y posteriormente a 12,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  sucesivamente, con intervalos de 15 min). Se eligió dobutamina por ser el tratamiento estándar del bajo gasto postoperatorio en nuestras instituciones (y en Argentina en general), por sus efectos hemodinámicos comparables con los de la milrinona, pero con la ventaja de su menor coste.

La persistencia del bajo gasto llevaría a agregar un segundo fármaco inotrópico, y se estableció el uso de milrinona en dosis de 0,375  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . En caso de no resolverse el cuadro de SBGC, se emplearía como tercer inotrópico adrenalina en dosis de 1-10  $\mu\text{g}/\text{min}$ . De no resolverse el cuadro, se iniciaría apoyo circulatorio con balón de contrapulsación<sup>11</sup>.

La dosis de LS y su forma de infusión se escogieron con base en: el uso del bolo se eligió para obtener un rápido efecto hemodinámico, y se optó por administrarlo en 60 min (en vez de la forma habitual de 10 min) tras una serie de experiencias previas en nuestros servicios, donde se logró combinar el rápido comienzo de su efecto, pero sin la frecuente hipotensión de la administración «convencional», mientras que la dosis de mantenimiento se encuentra en los valores medios dentro del rango terapéutico generalmente utilizado (0,05-0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ), y nuevamente fue escogida tras una serie de experiencias anteriores exitosas tanto en su utilización postoperatoria como preoperatoria, en pacientes con severa disfunción ventricular izquierda<sup>12</sup>.

Se estableció que se realizarían determinaciones hemodinámicas considerando como tiempo 0 o basal el momento del diagnóstico de SBGC; tiempo 1, la pri-

mera hora de iniciado el tratamiento, y tiempos 2, 3, 4 y 5, las mediciones a las 6, las 12, las 24 y las 48 h, respectivamente. Las técnicas anestésicas y quirúrgicas fueron semejantes. En el primer caso se empleó fentanilo (10-20 µg/kg) y midazolam (0,03-0,05 mg/kg) como inducción anestésica, y la intubación se facilitó con pancuronio. Como mantenimiento se emplearon sevoflurane, fentanilo y propofol en infusión (1-4 mg/kg/h). Todos los procedimientos se efectuaron con CEC e isquemia miocárdica general mediante pinzamiento aórtico y parada electromecánica con solución sanguínea cardiopléjica, fría e hiperpotasémica de forma intermitente.

## Exclusión

Se excluyó a los pacientes con cirugías de urgencia-emergencia, procedimientos valvulares o combinados, cirugías sin CEC, bajo empleo preoperatorio de balón de contrapulsación o fármacos inotrópicos, y también a los pacientes con insuficiencia renal preoperatoria (definida como un valor de filtración glomerular < 59 ml/min).

## Complicaciones postoperatorias (morbilidad)

Se definieron las siguientes complicaciones:

- Infarto perioperatorio: nuevas ondas Q patológicas (> 0,04 s) en dos derivaciones contiguas con incremento de creatinina (CK) > 1.000 U con fracción MB > 10%.

- Vasoplejía: hipotensión arterial asociada a resistencias periféricas reducidas < 800 din/s/cm<sup>5</sup>, con presiones de llenado bajas, índice cardiaco normal o elevado y requerimiento de vasopresores.

- Insuficiencia renal: incremento de la creatinina > 50% asociado o no a oliguria (diuresis < 0,5 ml/kg/h).

- Asistencia ventilatoria prolongada: estancia en el ventilador ≥ 24 h.

- Accidente cerebrovascular: nuevo déficit neurológico focal o coma con persistencia más de 48 h, descartando causas metabólicas.

- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: presencia de dos o más de los siguientes<sup>13</sup>: temperatura > 38 o < 36 °C; frecuencia cardiaca > 90 lat/min; frecuencia respiratoria > 20/min o PCO<sub>2</sub> < 32 mmHg; leucocitosis > 12.000 o leucocitopenia < 4.000 o > 10% de formas inmaduras.

- Sepsis: síndrome de respuesta inflamatoria más evidencia de infección.

- Neumopatía: nueva consolidación pulmonar, acompañada de cuadro clínico compatible (fiebre, expectoración purulenta) o hallazgo infeccioso documentado.

- Distrés respiratorio del adulto: hipoxemia (relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150) que no se resuelve pese al uso

de presión positiva o PEEP con reducción de la distensibilidad pulmonar e infiltrado difuso.

- Mortalidad hospitalaria: fallecimiento durante la internación o en los primeros 30 días postoperatorios.

Se establecieron los siguientes criterios de suspensión del tratamiento: hipotensión arterial severa, presión sistólica < 80 mmHg sin respuesta a expansión con volumen (dos cargas de hasta 500 ml cada una) o el empleo de agentes vasopresores (fenilefrina hasta 50 µg/min, noradrenalina hasta 10 µg/min, vasopresina hasta 0,04 U/min), desarrollo de isquemia miocárdica (angina o elevación del segmento ST > 2 mm), taquiarritmia supraventricular con frecuencia cardiaca > 130 lat/min, descompensación hemodinámica o isquemia o taquicardia ventricular sostenida en ausencia de trastornos electrolíticos.

El estudio siguió los principios del protocolo de Helsinki, con la aprobación de un comité de revisión institucional y consentimiento informado del paciente o sus familiares.

## Estadística

Las diferencias entre grupos se analizaron con pruebas de la  $\chi^2$ , la exacta de Fisher para variables categóricas y de la t de Student para variables continuas. La relación entre variables discretas se expresa como *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95% de dicho valor. Las variables numéricas se expresan como media ± desviación estándar. Para el análisis de los tiempos de ingreso, se efectuó comparación entre medianas mediante el test de Mann-Whitney. Un valor de p < 0,05 se consideró significativo.

## RESULTADOS

Durante el período considerado, se efectuaron 1.004 cirugías coronarias y 137 pacientes presentaron criterios de SBGC postoperatorio (13,6%). Tras el consentimiento informado del paciente o el familiar responsable, 69 de ellos fueron aleatorizados a tratamiento con LS, mientras que los 68 pacientes restantes recibieron dobutamina. El diagnóstico de SBGC se efectuó en todos los casos en las 3 h postoperatorias (2,3 h los tratados con LS y 2,2 h los tratados con dobutamina), mientras que el tratamiento se inició en los 30 min tras el diagnóstico en todos los pacientes (21,4 min el grupo de LS y 19,8 min los tratados con dobutamina).

Las dos poblaciones resultaron semejantes respecto de sus características generales, medicación preoperatoria y las principales variables operatorias (tablas 1 y 2).

En las figuras 1-5 se presentan las principales determinaciones hemodinámicas. Ambos agentes tuvieron efectos beneficiosos en los parámetros hemodinámicos, y destaca una mayor y más precoz respuesta favorable en la población tratada con LS.

**TABLA 1. Características generales y operatorias de la población**

Característica	Levosimendán (n = 69)	Dobutamina (n = 68)
Mujeres, n (%)	26 (37,7)	27 (39,7)
Edad (años), media	62,4	61,7
Diabetes, n (%)	21 (30,4)	19 (27,9)
Hipertensión, n (%)	36 (52,2)	35 (51,5)
Infarto previo, n (%)	12 (17,4)	12 (17,6)
Cirugía previa, n (%)	15 (21,7)	14 (20,6)
Angioplastia previa, n (%)	16 (23,2)	14 (20,6)
FE preoperatoria (%), media ± DE	36,62 ± 4,36	38,22 ± 5,24
Filtrado glomerular renal estimado (ml/min/1,73), media ± DE	84,32 ± 3,27	85,52 ± 4,15
Número de puentes	3,4	3,4
Tiempo de CEC (min), media ± DE	82,4 ± 15,3	80,9 ± 17,2
Tiempo de pinzamiento aórtico (min), media ± DE	64,6 ± 14,2	63,2 ± 12,8

CEC: circulación extracorpórea; DE: desviación estándar; FE: fracción de eyección.

En todos los casos (test de Fisher para variables categóricas y t de Student para variables continuas), diferencias sin significación estadística.

**TABLA 2.**

Medicación	Levosimendán (n = 69), n (%)	Dobutamina (n = 68), n (%)
Aspirina	65 (94,2)	66 (97,1)
Clopidogrel	9 (13)	7 (10,3)
IECA	38 (55,1)	33 (48,5)
Bloqueadores beta	61 (88,4)	45 (85,3)
Antagonistas del calcio	18 (26,1)	24 (23,5)
Nitritos	42 (60,9)	43 (63,2)
Amiodarona	7 (10,1)	6 (8,8)
Digoxina	7 (10,1)	5 (7,3)
Estatinas	38 (55,1)	36 (52,9)
Diuréticos	14 (20,3)	14 (20,6)
Anticoagulantes	8 (11,6)	5 (7,3)

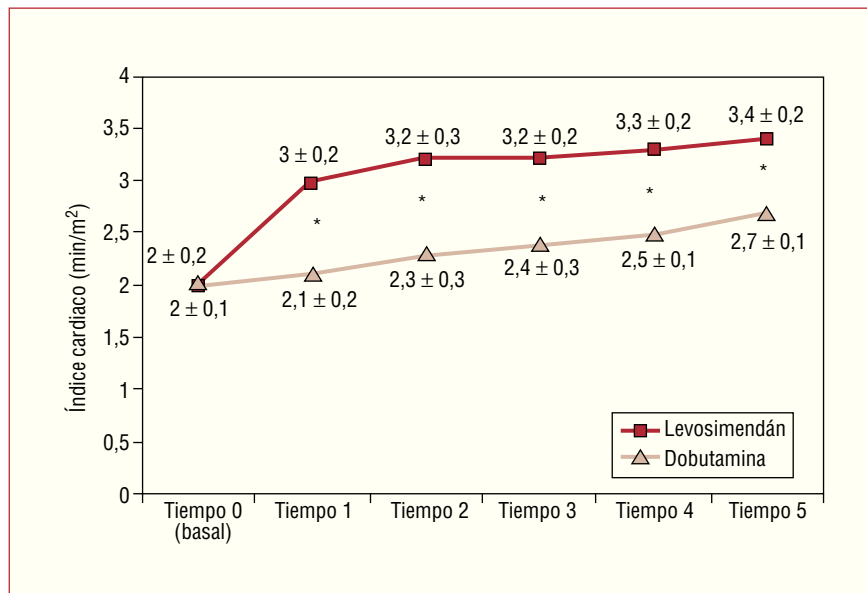
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

En todos los casos (test de Fisher para variables categóricas), diferencias no significativas.

La dosis media de dobutamina utilizada fue de 9,2 ± 8,3 (intervalo, 5-11) µg/kg/min en los pacientes no tratados previamente con bloqueadores beta y 10,5 (8-13) µg/kg/min entre quienes los recibían.

La mortalidad total resultó de 23 (16,8%) pacientes, con 6 (8,7%) fallecidos entre los tratados con LS y 17 (25%) entre los tratados con dobutamina (p = 0,01; OR = 0,29; IC del 95%, 0,09-0,85). Ninguna de las muertes ocurrió antes de las 48 h del tratamiento; la primera muerte en la población LS ocurrió a las 99 h de iniciado el tratamiento, frente a las 96 h entre los tratados con dobutamina (no significativo).

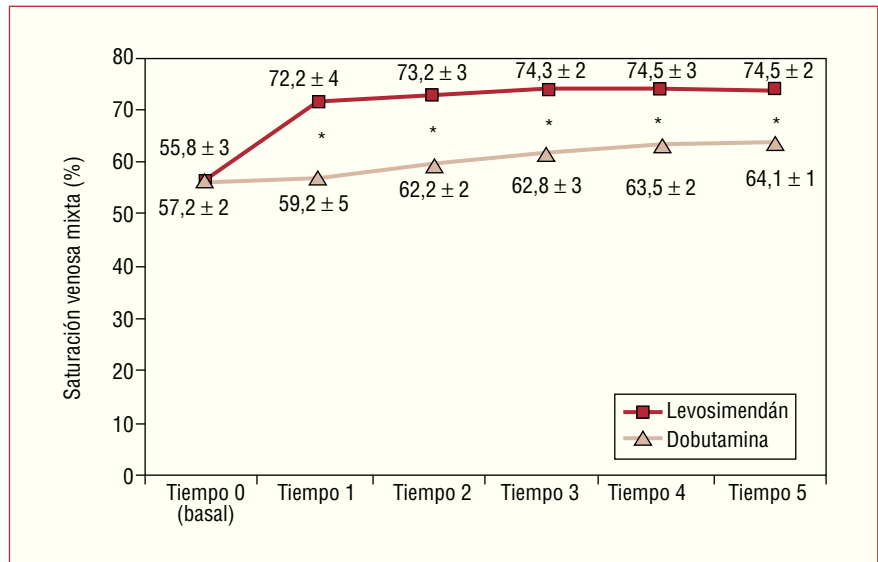
En el grupo dobutamina se establecieron las siguientes causas de muerte: cardiaca, 10 pacientes (8 casos de bajo gasto refractario y 2 pacientes con arritmia ventricular refractaria), neurológica en 2, y fallo multiorgánico en 5. En el grupo de LS, las causas de muerte fueron: cardiaca en 2 pacientes, neurológica en



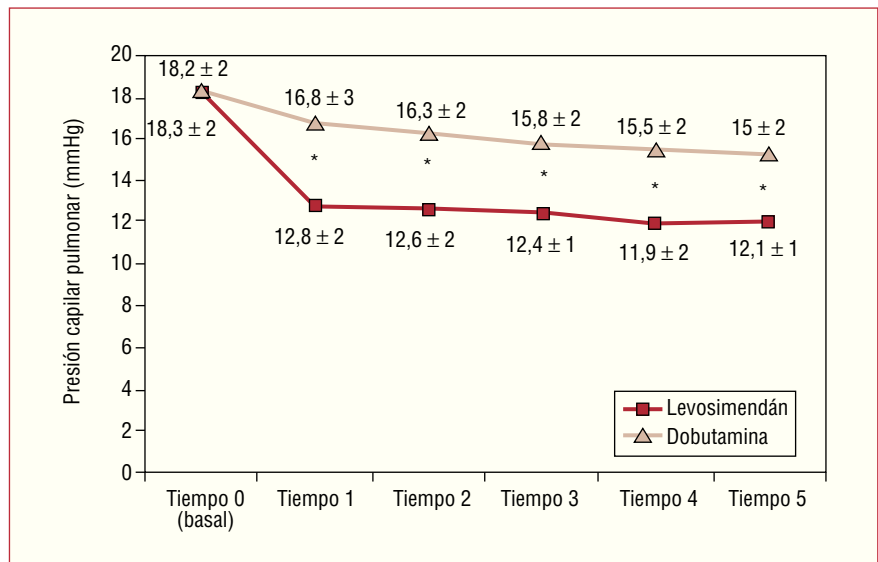
**Fig. 1.** Evolución comparativa del índice cardiaco durante el tratamiento.

\*Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (expresadas como media ± desviación estándar y calculada con la prueba de la t de Student).

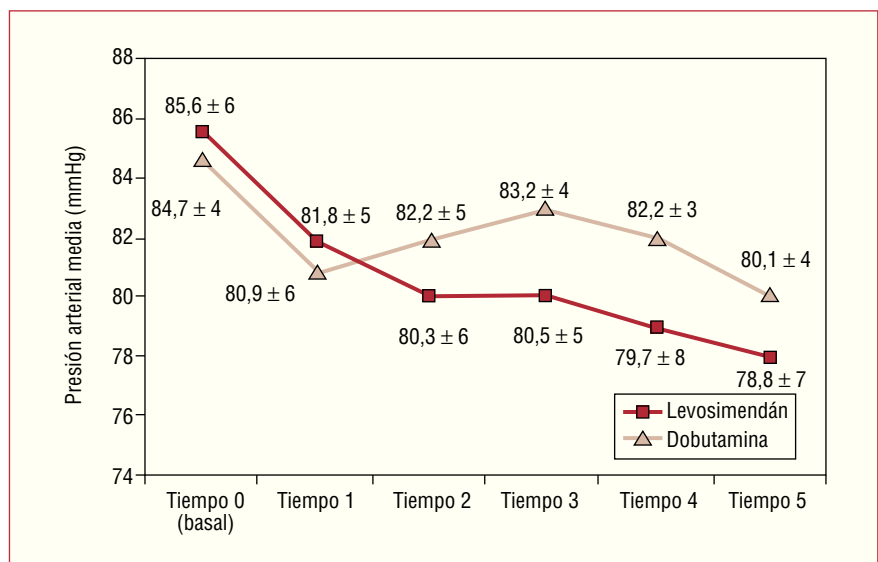
**Fig. 2.** Evolución comparativa de la saturación venosa mixta durante el tratamiento. \*Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (expresadas como media  $\pm$  desviación estándar y calculada con la prueba de la t de Student).



**Fig. 3.** Evolución comparativa de la presión capilar pulmonar durante el tratamiento. \*Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (expresadas como media  $\pm$  desviación estándar y calculada con la prueba de la t de Student).



**Fig. 4.** Evolución comparativa de la presión arterial media durante el tratamiento. Diferencias no significativas.



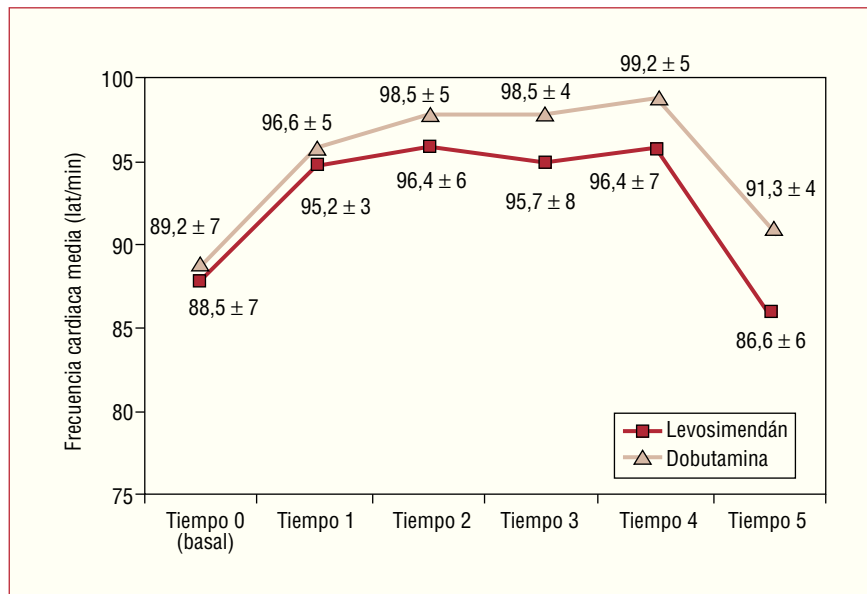


Fig. 5. Evolución comparativa de la frecuencia cardiaca durante el tratamiento. Diferencias no significativas.

1 y fallo multiorgánico en los restantes 3. La diferencia en la mortalidad de causa cardiaca resultó estadísticamente significativa ( $p = 0,014$ ;  $OR = 0,17$ ; IC del 95%, 0,03-0,89), mientras que las diferencias no fueron significativas para las restantes causas.

La tabla 3 muestra las principales complicaciones postoperatorias. Se observó una reducción global entre los pacientes tratados con LS, con significación en el caso del infarto perioperatorio, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la vasoplejía, la sepsis, la insuficiencia renal y la arritmia ventricular. Asimismo resultó menor el requerimiento de asistencia ventilatoria prolongada. En ninguno de los 137 pacientes tratados hubo que suspender el protocolo, si bien en 20 de los pacientes a LS fue necesario utilizar expansión con volumen frente a 51 de los tratados con dobutamina (el 29 frente al 75%;  $p = 0,0001$ ;  $OR = 0,25$ ; IC del 95%, 0,12-0,55).

La necesidad de agregar un segundo fármaco inotrópico fue menor entre los tratados con LS: 6 (8,7%) frente a 25 (36,8%) pacientes entre los tratados con dobutamina ( $p < 0,0001$ ;  $OR = 0,16$ ; IC del 95%, 0,05-0,47). El empleo de un tercer inotrópico fue necesario en 2 (2,9%) pacientes tratados con LS, frente a 10 (14,7%) de los tratados con dobutamina ( $p = 0,014$ ;  $OR = 0,17$ ; IC del 95%, 0,03-0,89). Igualmente, el requerimiento de balón fue inferior en el grupo de LS: 2 (2,9%) frente a 10 (14,7%) casos en dobutamina ( $p = 0,014$ ;  $OR = 0,17$ ; IC del 95%, 0,03-0,89).

La necesidad de vasopresores resultó inferior entre los tratados con LS, 8 (17,6%) frente a 21 (25%) tratados con dobutamina ( $p = 0,005$ ;  $OR = 0,29$ ; IC del 95%, 0,11-0,75).

El tiempo promedio (mediana) de estancia en área intensiva fue de 88 h (66-156 h para el primero y el tercer cuartil respectivamente), menor entre los trata-

TABLA 3. Principales complicaciones postoperatorias

Complicación	Levosimendán (n = 69), n (%)	Dobutamina (n = 68), n (%)	p
Infarto perioperatorio	1 (1,4)	8 (11,8)	< 0,05
Vasoplejía	1 (1,4)	9 (13,2)	< 0,05
Insuficiencia renal aguda	5 (7,2)	21 (30,9)	< 0,05
Necesidad de diálisis	2 (2,9)	8 (11,8)	NS
Fibrilación auricular	15 (21,7)	27 (39,7)	NS
Arritmia ventricular	3 (4,3)	12 (17,6)	< 0,05
Disnea	1 (1,4)	4 (5,8)	NS
Neumonía	4 (5,8)	10 (14,7)	NS
Síndrome de respuesta inflamatoria	4 (5,8)	15 (22,1)	< 0,05
Sepsis	1 (1,4)	9 (13,2)	< 0,05
Asistencia ventilatoria prolongada	6 (8,7)	22 (32,3)	< 0,05
Accidente cerebrovascular	2 (2,9)	6 (8,8)	NS
Mortalidad	6 (8,7)	17 (25)	< 0,05



dos con LS: 66 (58-74) frente a 158 (106-182) h ( $p < 0,05$ ).

La fracción de eyección postoperatoria, valorada antes del alta hospitalaria, resultó  $54,23\% \pm 4,65\%$  en el grupo LS, frente a  $45,64\% \pm 5,21\%$  en el grupo a dobutamina. Una segunda evaluación 90 días después de la intervención mostró un valor de  $57,65\% \pm 3,37\%$  para los tratados con LS, frente a  $53,46\% \pm 4,20\%$  entre los tratados con dobutamina.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio es uno de los primeros en demostrar, en una comparación aleatorizada, la reducción de la mortalidad hospitalaria, así como menor número de complicaciones, reducción del tiempo de estancia en área de críticos y menor necesidad de agregar otros fármacos inotrópicos o vasopresores, con menor requerimiento de balón de contrapulsación, en pacientes con SBGC postoperatorio tratados con LS o dobutamina. Si bien los parámetros hemodinámicos mejoraron con ambos agentes, el tratamiento con LS demostró resultados hemodinámicos superiores y más precoces. Esto se apreció en parámetros que valoran la función sistólica, como el índice cardiaco (que se elevó el 50% en la primera hora de tratamiento), y también en variables que reflejan la condición metabólica tisular, como la saturación venosa mixta (que se incrementó el 29,6% en el mismo lapso). Sumado a ello, se observó una reducción del 35,5% en los valores de la presión capilar pulmonar, todo en la primera hora de tratamiento.

Estas observaciones sustentan la parte inicial de nuestra interpretación de los resultados. Con el LS se ha demostrado el desarrollo de una fuerza de contracción superior en condiciones experimentales sobre muestras de tejido cardiaco aislado, en comparación tanto contra fármacos betaadrenérgicos como respecto a los inhibidores de la fosfodiesterasa III, mientras que el inicio inmediato de su acción ya fue referido previamente. Con base en ello, planteamos que una más rápida reversión del SBGC, como de cualquier cuadro hemodinámico desfavorable, presenta importante valor pronóstico, en forma semejante a como se demostró recientemente en otras situaciones como la sepsis. El desarrollo de un menor número de complicaciones postoperatorias puede explicarse por dicha reversión más precoz, lo que sin duda influyó, a su vez, en la menor mortalidad observada<sup>14-17</sup>.

Las acciones específicas y en varios casos diferenciales del LS respecto de otros fármacos inotrópicos proporcionan el resto de la interpretación. El LS presenta un mecanismo de acción dual, primeramente sobre la troponina C, sensibilizándola al calcio, aumentando la contractilidad sin incrementar el adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) ni la cantidad intracelular de calcio ni el consumo de oxígeno miocárdico. Dichos efectos han sido asociados, en el caso de los inotrópi-

cos convencionales, con cardiotoxicidad, progresión de la insuficiencia cardiaca, desarrollo de isquemia, efecto proarrítmico, mayor apoptosis e incremento de la mortalidad<sup>18-20</sup>.

Además y a través de la apertura de los cKATPs, el LS presenta efectos vasodilatadores (arteriales, coronarios y venosos) con reducción de la precarga, la poscarga y la vasodilatación coronaria, pulmonar y mamaria. Un aspecto relativamente novedoso plantea, por dicho mecanismo de acción, efectos del LS tanto antiisquémicos como cardioprotectores. El mismo generaría preconditionamiento farmacológico, favoreciendo la recuperación del miocardio aturcido, hecho particularmente beneficioso en situaciones de isquemia-reperusión frecuentes en el postoperatorio de cirugía cardiaca con CEC, donde la pérdida de la sensibilidad al calcio por el aparato contráctil es uno de varios mecanismos presentes. El LS, a diferencia de otros agentes inotrópicos, incrementa dicha sensibilidad reducida, mientras que, por el contrario, se ha demostrado en forma experimental que los fármacos betaadrenérgicos agravan dicha desensibilización. Se han establecido diversas determinaciones con reducción del daño miocárdico valorado por los menores incrementos de troponina, mientras que en nuestro caso consideramos la menor incidencia de infarto perioperatorio como una probable expresión de dicho efecto cardioprotector<sup>21-24</sup>.

Por otra parte, que el incremento del efecto sensibilizante se limite a la sístole hace que el LS no altere las propiedades diastólicas y tenga efecto lusotrópico positivo.

Otra característica destacable del fármaco es la disminución en los valores de parámetros inflamatorios, como las citocinas, hecho que no se ha valorado en pacientes postoperatorios, si bien nuestra menor incidencia de síndrome de respuesta inflamatoria y vasoplejía podría resultar una evidencia de dicho efecto antiinflamatorio<sup>18,25</sup>.

Las consideraciones sobre uso de LS en SBGC postoperatorio son limitadas y pocas de ellas son de estudios aleatorizados. Tres series clínicas con bajo número de pacientes son referidas por Ploegl (12 pacientes), Labriola (11 pacientes) y Tokuda (9 pacientes). Las tres coinciden en demostrar mejoría significativa de parámetros hemodinámicos con LS<sup>26-28</sup>.

Álvarez et al evalúan en forma aleatorizada a 41 pacientes con SBGC postoperatorio en un estudio que, como los anteriores, valora datos hemodinámicos comparando LS y dobutamina, y concluyen que ambos fármacos produjeron mejoría hemodinámica, si bien el LS redujo significativamente la resistencia vascular sistémica y pulmonar con mayor descenso de la presión arterial sistémica, pulmonar, venosa central y capilar pulmonar<sup>29</sup>.

Tasouli et al comparan en forma aleatorizada dos momentos diferentes de empleo de LS en 45 pacientes

con SBGC quienes ya se encontraban tratados con inotrópicos y/o balón. El estudio refiere superiores resultados entre los tratados precozmente, con menor tiempo de soporte inotrópico, menor incidencia de sepsis y menor tiempo de estancia en área de intensivos e internación general<sup>30</sup>.

Debe considerarse que las dosis de LS empleadas en los referidos estudios difieren de las nuestras. En ese sentido, nuestra elección de una menor dosis de carga infundida en más tiempo se basó en previas experiencias propias, lo que se asoció a menores efectos adversos, especialmente con menor incidencia de hipotensión arterial severa (sólo el 11,6% de los pacientes requirieron vasopresores), sin necesidad de suspender el tratamiento en ningún caso.

El incremento de la fracción de eyección postoperatorio resulta razonable y esperado, considerando que, si bien fue baja en el preoperatorio, la mayoría de dichas disfunciones eran de naturaleza isquémica (con un 17% de pacientes con infarto previo). También, la recuperación de la función resultó más precoz en el grupo tratado con LS.

### Limitaciones del estudio

En primer lugar, si bien es una de las series más numerosas respecto del tratamiento con LS en pacientes con SBGC, el número de pacientes incluidos resulta escaso, pero es destacable que todos los aleatorizados resultaron efectivamente tratados, y en este punto el bajo número pudo ser un elemento beneficioso. En segundo lugar, no se trata de un diseño a doble ciego, y es necesario realizar un estudio de dicho tipo a fin de determinar exactamente el valor de nuestras observaciones. Que el estudio no sea a doble ciego pudo haber influido en el resultado, si bien las poblaciones son comparables y los encargados de la recolección y análisis de los datos desconocían la aleatorización. Otro cuestionamiento puede establecerse respecto de la dosis de LS empleada, si bien ésta es variable en diversos estudios, como ya se comentó.

Independientemente de estas consideraciones, los resultados favorables apreciados son un estimulante punto de inicio que asegura la realización de futuros estudios respecto del fármaco en este escenario clínico tendientes a determinar el exacto valor de nuestras observaciones.

### CONCLUSIONES

En la presente comparación aleatorizada con dobutamina, el empleo de LS en pacientes con SBGC en postoperatorio de una cirugía coronaria con CEC se asoció a mayor y más precoz corrección de los parámetros hemodinámicos alterados, reducción de la mortalidad y de las principales complicaciones postoperatorias, menor requerimiento de otro fármaco ino-

tópico o vasopresor, menor necesidad de empleo de balón de contrapulsación y menos tiempo de estancia en área de intensivos.

Todo ello haría considerar el LS como una eficaz terapéutica para dicho cuadro clínico. Estudios con un mayor número de pacientes determinarán el exacto valor de estas observaciones.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Kirklin J, Barrat-Byes B. Postoperative care. En: Kirklin J. Cardiac surgery. 2.<sup>a</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 1993. p. 195-247.
2. 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.
3. Henquin RP, Bozovich GE, Aranda G, Ciruzzi MI, Nadilnic BM, Fabrikant F, et al. CONAREC III. Predictores independientes de bajo gasto cardiaco en el preoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica. *Rev Argent Cardiol.* 1996;64:179-86.
4. Doyle AR, Dhir AK, Moors AH, Latimer RD. Treatment of perioperative low cardiac output syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:S3-11.
5. Levy J, Bailey J, Deeb G. Intravenous milrinone in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:325-30.
6. Figgitt DP, Gillies PS, Goa JL. Levosimendan. *Drugs.* 2001; 61:613-27.
7. Papp Z, Csapo K, Pollesello P, Haikala H, Edes I. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drug Rev.* 2005;23:71-93.
8. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double blind trial. *Lancet.* 2000;360:196-202.
9. 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 (RUSSLAN study). *Eur Heart J.* 2002;23:1422-32.
10. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Thakkar R, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. The SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007;297:1883-91.
11. Feneck RO, Sherry KM, Withington PS, Oduro-Dominah A, and the European Milrinone Multicenter Trial Group. Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001;15:306-15.
12. Levin RL, Degrange MA, Porcile R, Salvagio F, Blanco N, Botbol LA. The preoperative utilization of levosimendan (preoperative optimization) reduced mortality and low output syndrome after cardiac surgery in patients with low ejection fraction (EF<25%). *Circulation.* 2007;116:II-682.
13. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-74.
14. Usta C, Puddu P, Papalia U, De Santis V, Vitale D, Tritapepe L, et al. Comparison of the inotropic effects of levosimendan, roloprim, and dobutamine on human atrial trabeculae. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44:622-5.
15. Braun JP, Schneider M, Kastrup M, Liu J. Treatment of acute heart failure in an infant after cardiac surgery using Levosimendan. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:228-30.



16. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
17. Rivers E, McIntyre L, Morro DC, Rivers KK. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ.* 2005;173:1054-65.
18. Raja SG, Rayen BS. Levosimendan in cardiac surgery: Current best available evidence. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1536-46.
19. Nijhawan N, Nicolosi AC, Montgomery T, Aggarwal A, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary bypass: a prospective randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;34:219-28.
20. García-Gonzalez MJ, Domínguez-Rodríguez A, Ferrer-Hita JJ, Abreu-Gonzalez P, Bethencourt Muñoz M. Cardiogenic shock after primary percutaneous coronary intervention: Effects of levosimendan compared with dobutamine on haemodynamics. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:723-8.
21. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NEL. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol.* 2004;68:807-12.
22. García-Gonzales MJ, Domínguez-Rodríguez A. Efectos del levosimendán en el tratamiento del aturdimiento miocárdico y del síndrome de bajo gasto después de cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:851-2.
23. De Hert SG, Lorsomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg.* 2007;104:766-73.
24. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Santulli M, Morelli A, Nofroni I, et al. Preconditioning effects of Levosimendan in coronary artery bypass grafting-a pilot study. *Br J Anaesth.* 2006;96:694-700.
25. Pagel PS. Levosimendan in cardiac surgery: A unique drug for the treatment of perioperative left ventricular dysfunction or just another inodilator searching for a clinical application? *Anesth Analg.* 2007;104:759-61.
26. Plochl W, Rajek A. The use of the novel calcium sensitizer levosimendan in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care.* 2004;32:471-5.
27. 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.
28. Tokuda Y, Grant PW, Wolfenden HD, Manganas C, Lyon WJ, Murata JSK. Levosimendan for patients with impaired left ventricular function undergoing cardiac surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2006;5:322-6.
29. Álvarez J, Bouzada M, Fernández AL, Caruezo V, Taboada M, Rodríguez J, et al. Comparación de los efectos hemodinámicos del levosimendán con la dobutamina en pacientes con bajo gasto después de cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:338-45.
30. Tasouli A, Papadopoulos K, Antoniou T, Kriaras I, Stavridis G, Degiannis D, et al. Efficacy and safety of perioperative infusion of levosimendan in patients with compromised cardiac function undergoing open-heart surgery: importance of early use. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:629-33.