



Universidad Abierta
Interamericana

Empleo Preoperatorio de Levosimendan en Pacientes con Disfunción Ventricular Severa

Director de Tesis: Dr. Carlos Spector

Doctorando: Mg Livio Alejandro Botbol

Título a obtener: Doctor en Ciencias Médicas

Facultad: Medicina y Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: Mayo 2020

Índice	número de página
Índice	3
Resumen	5
Abstract	9
Abreviaturas	11
Introducción	13
Formulación del problema	21
Marco teórico	29
Justificación	49
Hipótesis	53
Objetivos	53
Material y Métodos	54
Resultados	61
Discusión	71
Conclusiones	79
Bibliografía	81

Resumen:

El síndrome de bajo volumen minuto representa una de las complicaciones más graves de la cirugía cardíaca y que cuenta con el deterioro severo de la función ventricular preoperatoria como su principal factor predictor. Con la intención de prevenir su desarrollo diversas estrategias han sido valoradas, tales como la cirugía sin circulación extracorpórea, el uso previo del balón de contrapulsación y la administración preventiva del fármaco sensibilizador al calcio, Levosimendan.

Objetivos: Valorar el empleo preoperatorio de Levosimendan en pacientes portadores de disfunción ventricular severa, considerando

- Desarrollo de síndrome de bajo volumen minuto postoperatorio
- Dificultad para salida de circulación extracorpórea
- Necesidad de drogas inotrópicas
- Requerimiento de balón de contrapulsación
- Mortalidad hospitalaria
- Seguridad de la estrategia

Material y Métodos: Fueron incluidos pacientes portadores de disfunción ventricular izquierda sometidos a cirugía de revascularización coronaria aislada en el Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana. Los pacientes fueron tratados con Levosimendan, en dosis de carga de 10 mcg/kg en una hora, seguido de una infusión continua de 0.1 mcg/kg/min por 23 horas. Un grupo histórico, sin empleo de Levosimendan preoperatorio se utilizó como control.

Estadística: Un valor de P menor de 0.05 se consideró como significativo

Resultados: Fueron incluidos 120 pacientes, 93 (77.5%) de sexo masculino con un promedio de edad de 58.3 años. Cuarenta y cuatro (36.7%) pacientes recibieron Levosimendan preoperatorio y fueron comparados frente a 76 controles históricos, resultando ambos grupos comparables. No se observaron diferencias en la presentación de

efectos adversos, náuseas y vómitos 6 (13.6%) pacientes tratados versus 14 (18.4%) controles, cefalea 1(2.3%) paciente tratado frente a 3(3.9%) controles y en ningún caso se debió suspender la infusión.

Se observó desarrollo de un síndrome de bajo volumen minuto en 27 (22.5%) pacientes, apreciándose que resulto inferior entre los tratados con Levosimendan 4 (9.1%) pacientes versus 23 (30.3%) pacientes en el grupo control (valor de $P= 0.007$). Del mismo modo, la observación de salida dificultosa de bomba resulto inferior entre los tratados 5(11.4%) pacientes versus 20 (26.3%) casos, $P=0.052$, así como el requerimiento de inotrópicos, 12(27.3%) pacientes frente a 66(86.8) pacientes, $P<0.001$, y de balón de contrapulsación 6(13.6%) pacientes versus 29(38.2%) pacientes, valor de $P=0.004$.

También se evidencio una reducción del desarrollo de sepsis 4(9.1%) pacientes versus 20(26.3%) casos, valor de $P=0.023$ y una tendencia (no significativa) a la reducción del uso de vasopresores 15(34.1%) frente a 38(50) pacientes, $P=0.091$, Insuficiencia Renal 11(25%) pacientes versus 24(31.6%), valor de $P=0.445$ y diálisis 6(13.6%) pacientes frente a 14 (18.4%) $P=0.498$ y falla respiratoria 7 (15.9%) casos versus 20(26.3%) pacientes, $P=0.188$. La mortalidad total resulto de 22 (18.3%) pacientes, 4 (9.1%) de ellos entre los tratados con Levosimendan, frente a 18 (23.7%) pacientes en el grupo control, con una diferencia entre ramas de tratamiento estadísticamente significativa ($\text{Chi}^2= 3.964$; $P= 0.046$).

Conclusiones:

El empleo preoperatorio de Levosimendan, administrado durante las 24 horas previas a la intervención, redujo la incidencia de síndrome de bajo volumen minuto, la salida dificultosa de bomba, el requerimiento de inotrópicos y de balón de contrapulsación y la mortalidad hospitalaria. La estrategia resulto segura.

Estos hallazgos plantean la utilidad del empleo preoperatorio de Levosimendan en pacientes coronarios con disfunción ventricular preoperatoria.

Palabras clave: Síndrome de Bajo Volumen Minuto-Inotrópicos-Sensibilizadores del Calcio-Levosimendan-Cirugía Cardíaca-Optimización Hemodinámica Preoperatoria-Revascularización miocárdica

Abstract

Low cardiac output syndrome represents one of the most serious complications of cardiac surgery counting with preoperative depressed ventricular function as its main predictor. As an attempt to prevent its development, several strategies have been evaluated, including off pump surgery, preoperative utilization of intra-aortic balloon pump and preoperative administration of the calcium sensitizer drug Levosimendan.

Objectives: To assess the preoperative use of Levosimendan in patients with severe ventricular dysfunction considering:

- Developing of postoperative low cardiac output syndrome
- Complicated weaning from extracorporeal circulation
- Necessity of inotropic drugs
- Requirement of intra-aortic balloon pump
- Hospital mortality
- Safety of the strategy

Methods: Patients with left ventricular dysfunction undergoing isolated coronary artery bypass surgery were admitted at University Hospital of Universidad Abierta Interamericana University. Patients were treated with a loading dose of 10 mcg/kg of Levosimendan in one hour, followed by a continuous drip of 0.1 mcg/kg/min for 23 hours. An historical group untreated with Levosimendan was used as the control group.

Statistic: A P value less than 0.05 was considered significant.

Results: 120 patients were included, 93 (77.5%) of those patients were female with an average age of 58.3 years. Forty-four (36.7%) patients received preoperative Levosimendan and were paired with 76 historical controls, resulting both groups comparable. Side effects were equivalent, nausea and vomiting, 6 (13.6%) treated patients versus 14 (18.4%) control ones, headache 1(2.3%) treated patient against 3 (3.9%) control patients (P=nonsignificant), and under no circumstance infusions have to be suspended.

Twenty-seven (22.5%) patients developed low cardiac output syndrome, showing a lower incidence in those treated with Levosimendan, 4 (9.1%) patients versus 23 (30.3%) patients in control group ($P= 0.007$). Complicated weaning from extracorporeal circulation was also reduced in treated patients, 5 (11.4%) cases versus 20 (26.3%) patients ($P= 0.052$) as there were reduced the requirements of inotrope drugs, 12 (27.3%) patients against 66 (86.8) ones, $P<0.001$, and intra-aortic balloon pump, 6 (13.6%) patients versus 29 (38.2%) patients, $P=0.004$.

It was observed a reduction of sepsis 4 (9.1%) patients versus 20 (26.3%) cases, P value $=0.023$ and a trend (non-significant) to a reduced use of vasopressors 15 (34.1%) against 38 (50) patients, $P=0.091$, renal failure 11 (25%) patients versus 24 (31.6%), P value $P=0.445$ and dialysis 6 (13.6%) patients versus 14 (18.4%) $P=0.498$ and respiratory failure 7 (15.9%) cases versus 20(26.3%) patients, $P=0.188$. Overall mortality was 22 (18.3%) patients, 4 (9.1%) of them treated with Levosimendan, versus 18 (23.7%) patients in the control group, with a statistical difference between both branches of treatment ($\text{Chi}^2= 3.964$; $P= 0.046$).

Conclusions:

Preoperative use of Levosimendan administered 24 hours before surgery reduced the incidence of low cardiac output syndrome, complication for weaning of extracorporeal circulation, requirements of inotropes and intra-aortic balloon pump, and mortality. The strategy resulted safe.

Those findings pose the utility of preoperative use of Levosimendan in coronary patients with severe ventricular dysfunction.

Key words: low cardiac output syndrome-Calcium sensitizers-Levosimendan-cardiac surgery- Preoperative hemodynamic optimization-Myocardial revascularization

Abreviaturas:

CRM: cirugía de revascularización miocárdica

BCIA: Balón de contrapulsación intra-aortica

VA: Administración de Veteranos

FSVI: función sistólica ventricular izquierda

SBVM: síndrome de bajo volumen minuto

ACM: asistencia circulatoria mecánica

CEC: circulación extracorpórea

K-ATP: canales de potasio sensibles a adenosin trifosfato

PDE3: fosfodiesterasa III

AMPc: adenosin monofosfato cíclico

Ca⁺⁺: Calcio

FDA: Administración Federal de Drogas y Dispositivos de Estados Unidos

IC: insuficiencia cardiaca

IAM: infarto agudo de miocardio

BNP: péptido natriurético B

FEy: fracción de eyección

TAS: Tensión arterial sistólica

ICa: Índice Cardíaco

SVo₂: saturación venosa mixta

PCP: Presión capilar pulmonar

RVS: resistencias vasculares sistémicas

TAM: Tensión arterial media

ACV: accidente cerebro vascular

Introducción

By failing to prepare, you are preparing to fail

“El fracaso en la preparación prepara para fracasar”

Benjamín Franklin

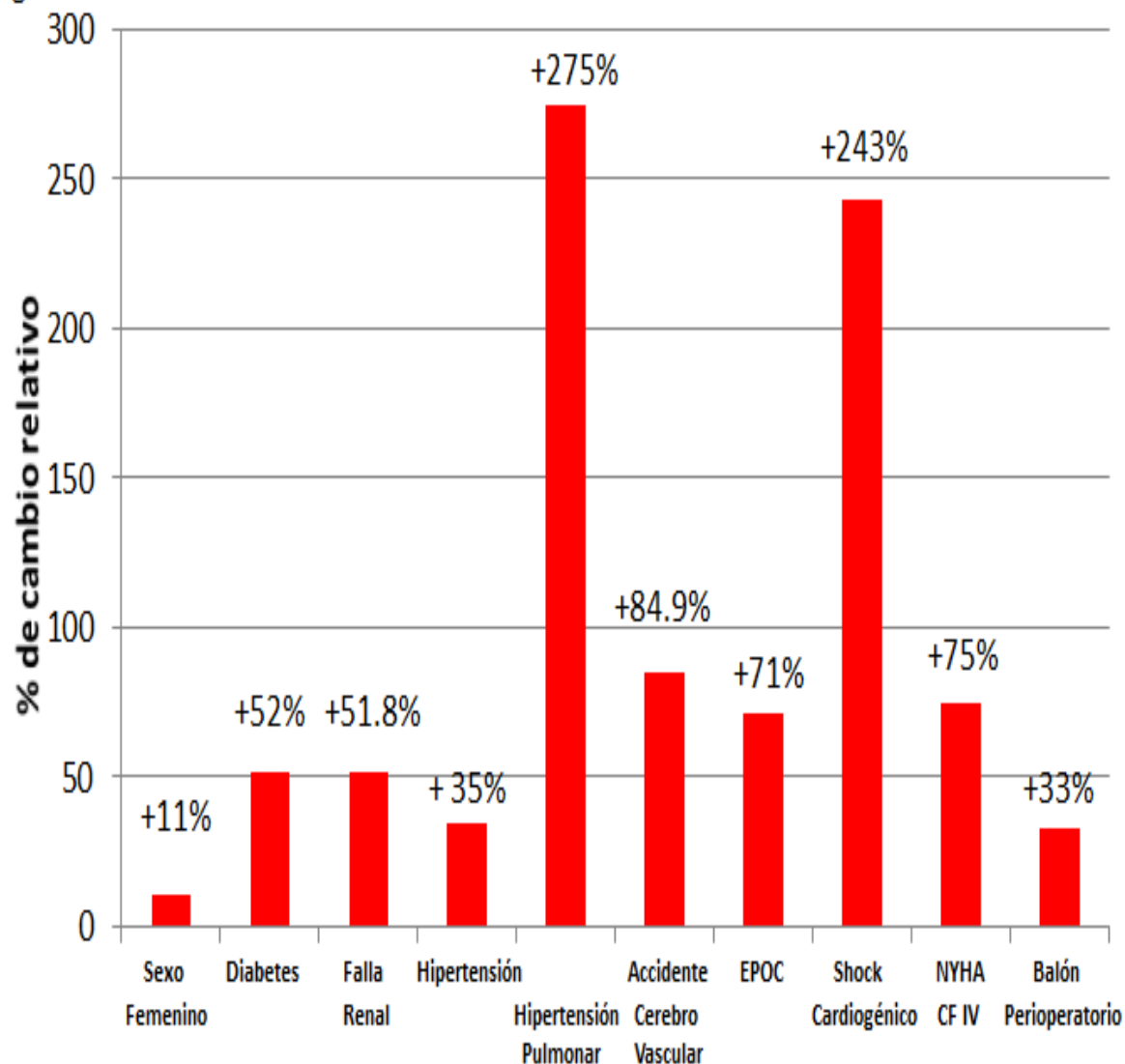
Científico, inventor y presidente

Diversas evidencias científicas atestiguan el hecho que el perfil clínico de los pacientes que son derivados a cirugía cardiaca se ha modificado en forma desfavorable y que, en la actualidad, los mismos resultan de mayor edad y presentan un número creciente de comorbilidades asociadas.

Un análisis conjunto realizado por la Sociedad Americana de Cirujanos Torácicos (organización que nuclea a los cirujanos cardiovasculares) y la Universidad de Duke, el cual considero una población de 1.154.486 pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica (CRM) aislada, observó dichas variaciones y permitió graficar en números dicha tendencia (Figura 1) ¹.

Al considerar en forma específica, la variación de la edad de los pacientes, Hammon refirió que el promedio de edad de la población operada se había incrementado en 10 años, al compararla con la de aquellos intervenidos en la década previa².

Figura 1



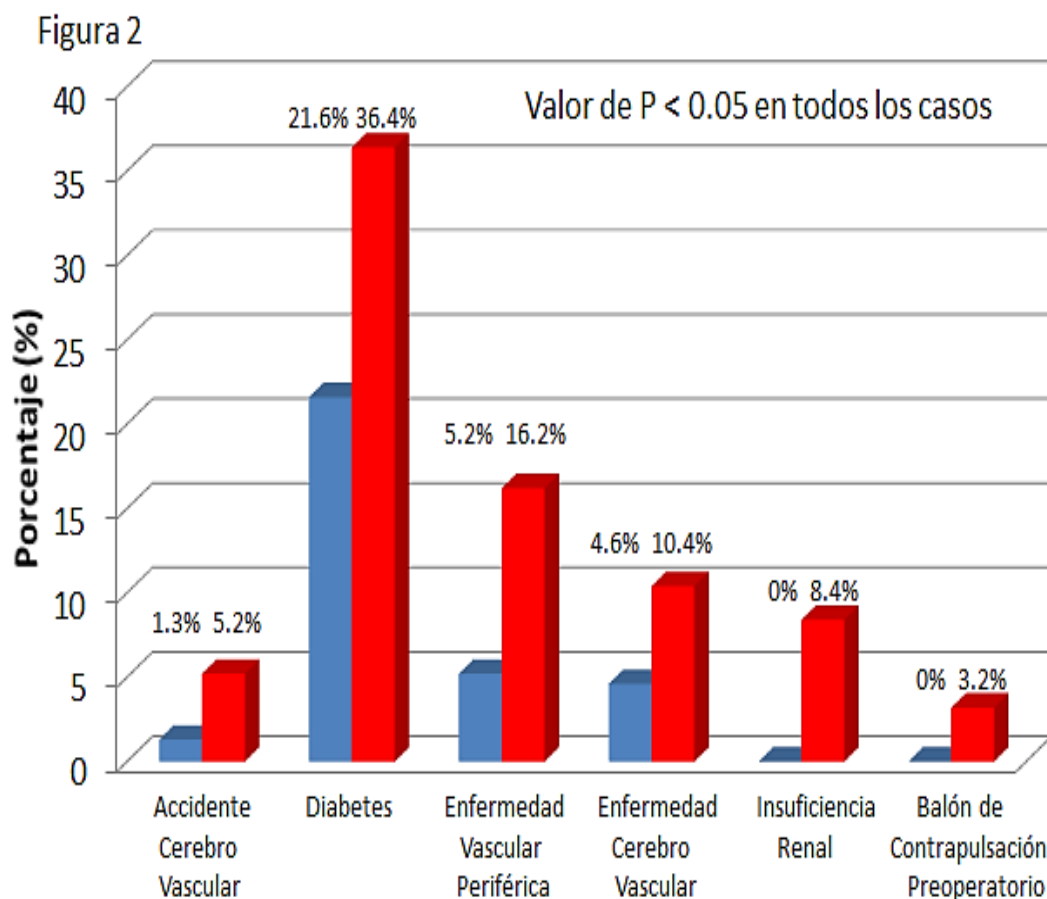
La Figura 1 grafica la modificación desfavorable observada a lo largo de una década en el perfil clínico de los pacientes derivados a cirugía cardíaca.

Adaptada de **Ferguson TB et al.**

Ann Thorac Surg 2002;74:480-90

En coincidencia con lo anterior, **Feier y cols**, compararon un grupo de pacientes intervenidos en Brasil en la década de 1990 frente a otro grupo intervenido posteriormente, con una diferencia de 10 años observando, además del incremento de la edad en 4 años en promedio, un perfil de comorbilidades elevado. En este estudio, los autores reportaron el

aumento en el porcentaje de pacientes diabéticos, del 21.6% al 36.4%, de pacientes portadores de enfermedad vascular periférica, de 5.2% al 16.2%, de insuficiencia renal, del 0% a un 8.4%, de alguna forma de enfermedad cerebro vascular, del 4.6% al 10.4% y del requerimiento de uso preoperatorio de balón de contrapulsación intra-aórtico (BCIA), del 0% al 3.2%. En todos los casos mencionados las diferencias resultaron significativas (figura 2) ³.



La figura 2 ilustra sobre la variación observada en diversas comorbilidades en dos poblaciones de pacientes intervenidos con una diferencia de 10 años. En azul la población histórica, operada en la década de 1990, mientras que en rojo la intervenida en 2000.

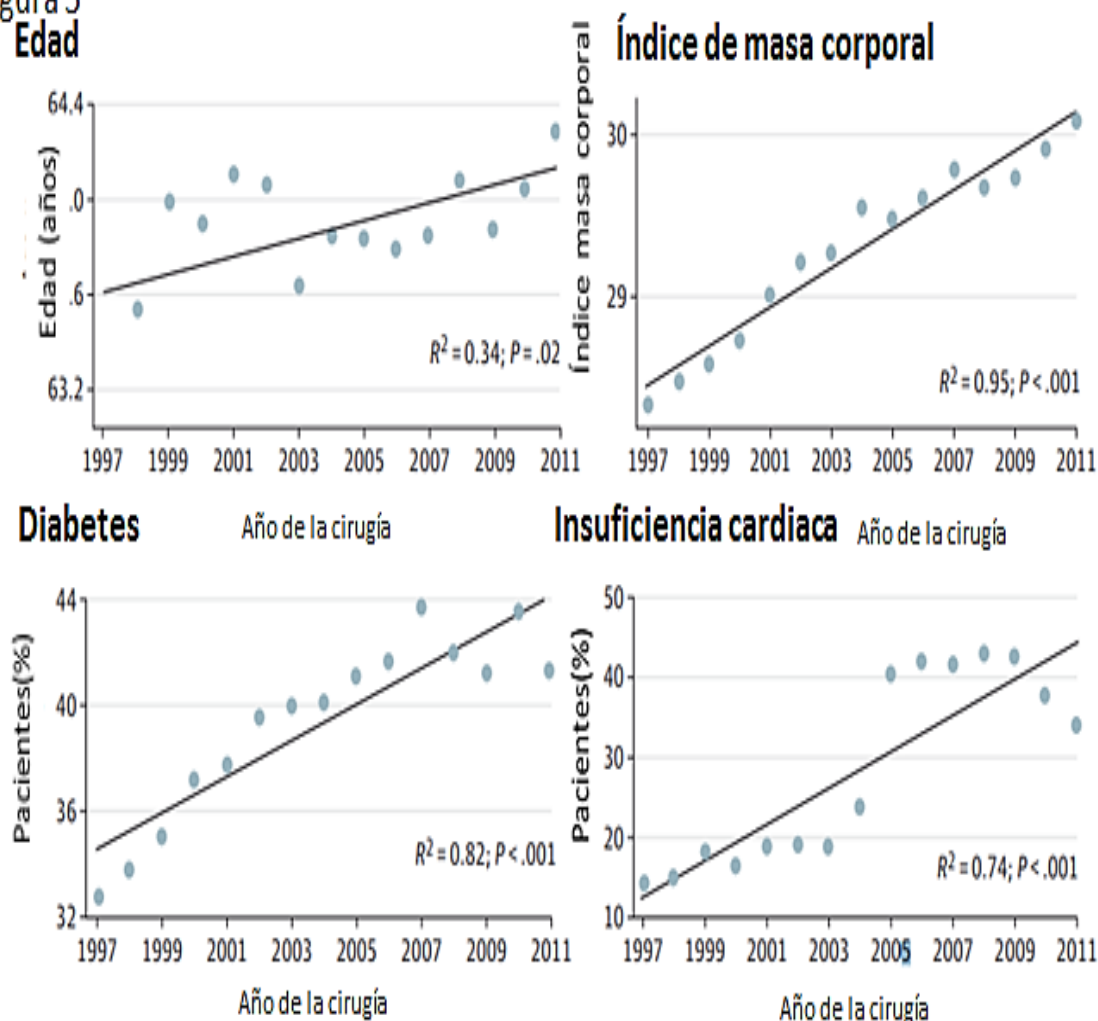
Modificada de
Feier FH et al.

Braz J Cardiovasc Surg 2005; 20(3): 317-22.

En una serie reciente, que analiza 14 años de CRM (1997-2011) en hospitales de la

Administración de Veteranos (VA) de los Estados Unidos, **Cornwell y cols** establecieron el incremento de la edad, de la prevalencia de diabetes, del índice de masa corporal y de la presencia de insuficiencia cardiaca (IC) preoperatoria, entre los 65097 pacientes evaluados (figura 3) ⁴.

Figura 3
Edad



La figura 3 expresa la tendencia (regresión lineal logística) de diversas características preoperatorias en función del año de la cirugía en pacientes intervenidos de cirugía coronaria en la Administración de Veteranos.

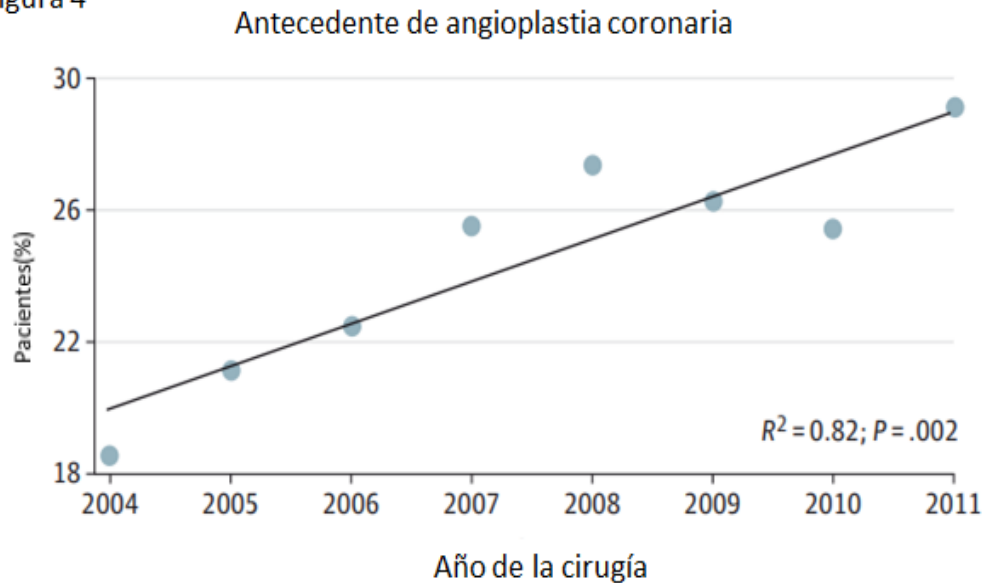
Extraído de Cornwell L et al.

JAMA Surg. 2015;150(4):308-315.

Otros dos hallazgos destacables en dicho estudio resultan la observación del aumento de

revascularización percutánea (por angioplastia) previa en los pacientes intervenidos, y la tendencia a la reducción en el número anual de procedimientos quirúrgicos realizados (figuras 4 y 5) ⁴.

Figura 4



La figura 4 ilustra sobre el incremento en el antecedente de angioplastia coronaria entre los pacientes intervenidos.

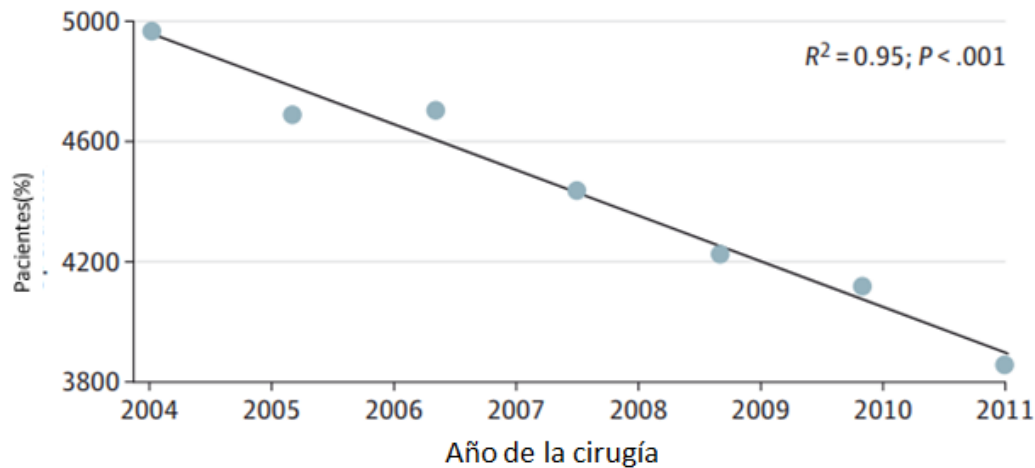
**Extraído de Cornwell L et al.
JAMA Surg. 2015;150(4):308-315.**

Diversos autores consideran al antecedente de angioplastia coronaria como un factor de mal pronóstico ante la necesidad de una ulterior cirugía.

Kalaycioglu y cols observaron una menor sobrevida (92.5% versus 95%) y una mayor recurrencia de angina en 80 pacientes intervenidos de CRM con angioplastia previa ⁵.

Levin y cols refirieron el incremento de la mortalidad postquirúrgica, la que prácticamente se triplico (6% versus 17%) entre los 44 pacientes (de un total de 459) sometidos a CRM que contaban con el antecedente de angioplastia coronaria previa (figura 6) ⁶.

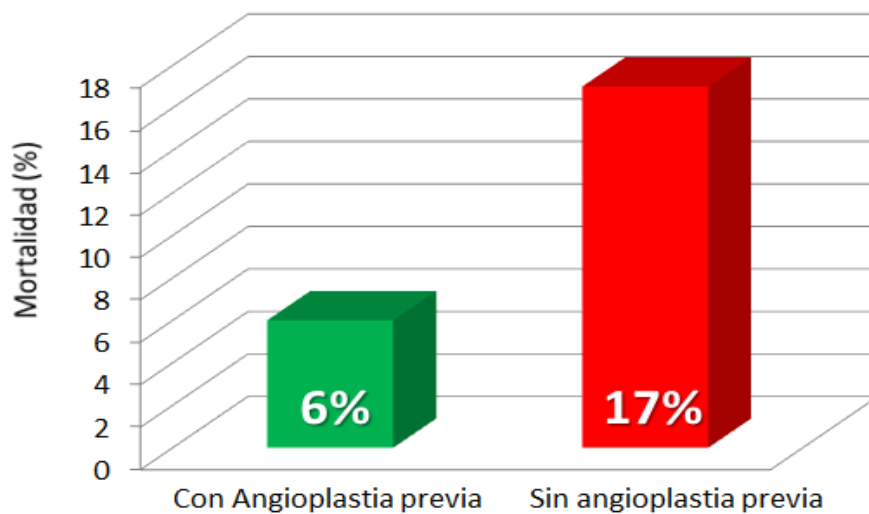
Figura 5 Volumen anual de cirugías coronarias



En la figura 5 se grafica (análisis de regresión lineal) respecto de la reducción anual en el numero de procedimientos quirúrgicos efectuados.

**Extraído de Cornwell L et al.
JAMA Surg. 2015;150(4):308-315.**

Figura 6

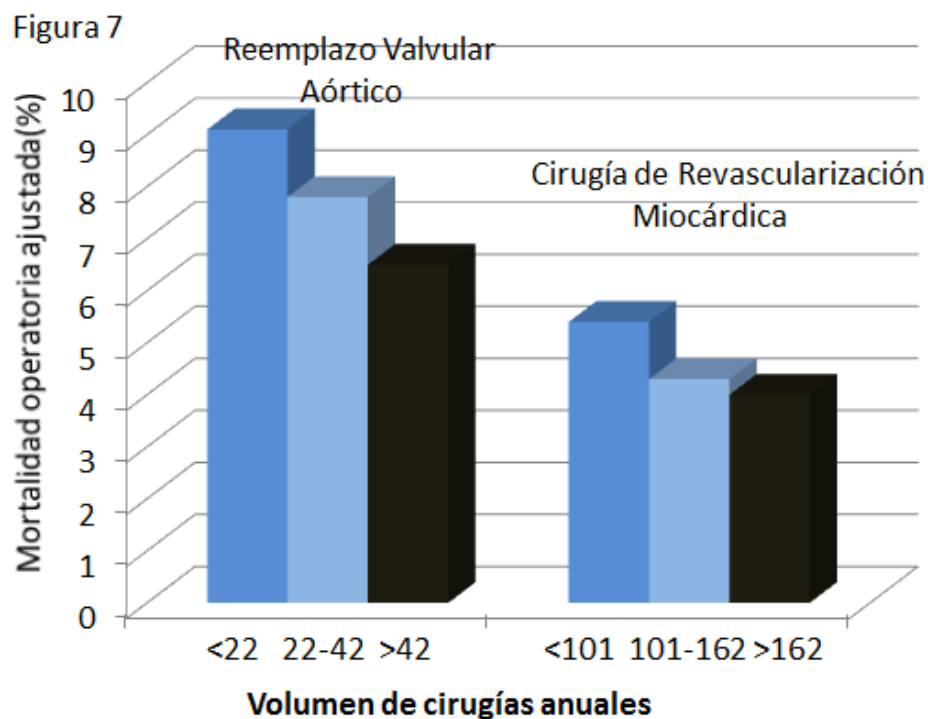


La figura 6 compara la mortalidad postoperatoria observada entre pacientes revascularizados quirúrgicamente de acuerdo al antecedente, o no, de angioplastia previa. Tomado de **Levin RL y cols.**

Rev Argent Cardiol 2000; 68 : 661-70.

En un estudio canadiense, en 2005, **Hassan y cols** encontraron una importante correlación entre el antecedente de angioplastia previa y mortalidad hospitalaria postquirúrgica en cirugía coronaria (odds ratio de 1.93; $P=0.003$) en una evaluación de 632 pacientes, en coincidencia con **Thielmann y cols**, en Alemania, quienes también detectaron dicha observación, sobre un total de 2626 pacientes considerados ⁷⁻⁸.

La relación inversa que existe entre el número de procedimientos quirúrgicos efectuados anualmente, tanto en lo que respecta a su consideración institucional como a la de cada cirujano individual, y el resultado de la cirugía, ha sido ampliamente demostrado en el literatura por diversos autores como **Petersson y cols**, **Ghaferi y cols** y **Birkmeyer y cols** (figura 7), ⁹⁻¹¹.



En la figura 7 puede observarse la **relación inversa** entre el número de procedimientos quirúrgicos y la mortalidad operatoria.

Extraído de **Birkmeyer JD et al.**

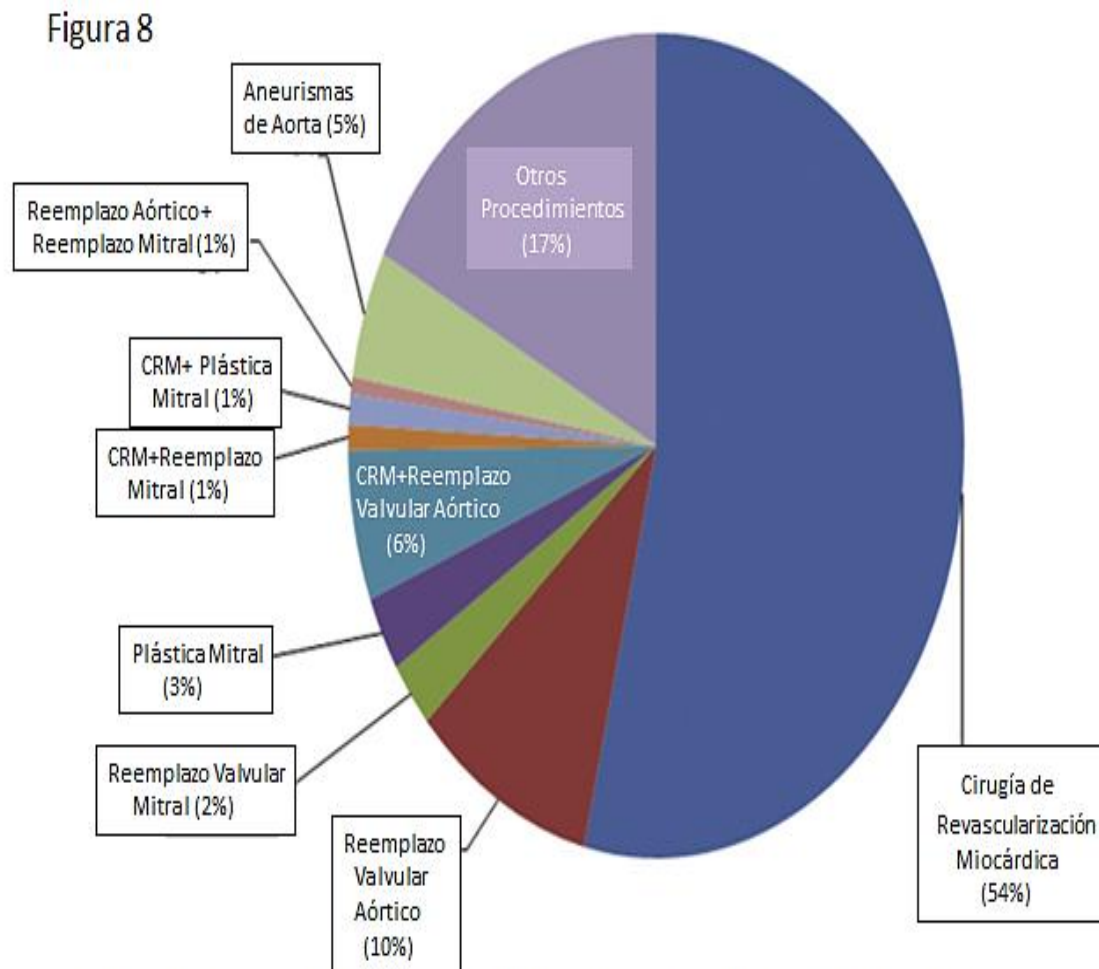
NEJM. 2003; 349(22):2117-27.

A pesar de los factores mencionados, la cirugía de revascularización miocárdica sigue

constituyendo un procedimiento con una relación riesgo beneficio favorable, especialmente entre aquellos pacientes portadores de enfermedad de múltiples vasos y/o lesión del tronco de la arteria coronaria izquierda y con deterioro severo de su función sistólica ventricular izquierda (FSVI), el cual representa el principal predictor de una de las complicaciones postoperatorias más complejas, el desarrollo de un síndrome de bajo volumen minuto (SBVM) postoperatorio ¹²⁻¹⁵.

Formulación del problema:

La cirugía de revascularización miocárdica constituye la forma más frecuente de cirugía cardiaca del adulto efectuándose aproximadamente 160.000 procedimientos anuales solamente en los Estados Unidos (figura 8) ¹⁶ .



La figura 8 representa los tipos de cirugías cardíacas efectuadas en el año 2016

Extraída de: **D'Agostino RS et al.**

Ann Thorac Surg 2018;105:15-23.

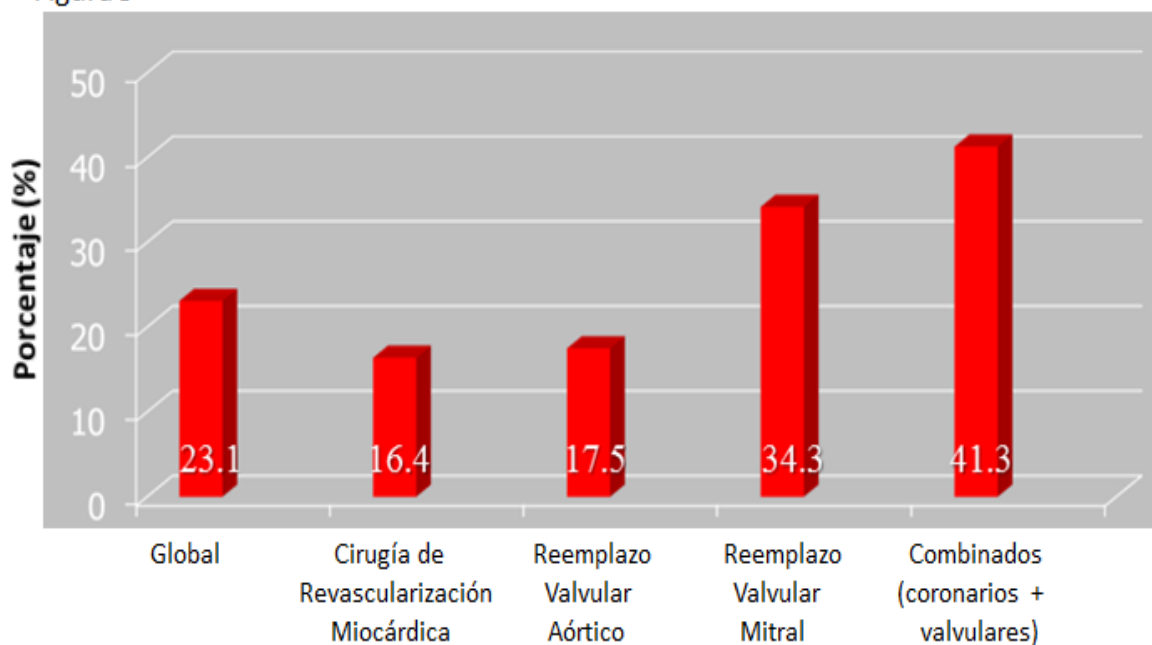
A pesar del incremento del riesgo quirúrgico asociado a la referida modificación del

perfil de los pacientes, los desarrollos y la evolución en técnicas quirúrgicas, el manejo anestésico y especialmente en los cuidados perioperatorios han permitido una continua reducción de la mortalidad perioperatoria general, poniendo el foco de atención, en la actualidad, en ciertas complicaciones asociadas al procedimiento, especialmente en función de características propias de los pacientes intervenidos ¹⁷⁻¹⁹.

El SBVM postoperatorio representa una de las complicaciones más importantes y frecuentes de la cirugía cardíaca, con una prevalencia variable entre el 3 al 45%. En el estudio argentino CONAREC XVI, la misma resultó del 23% (en el global de los casos), variando de acuerdo con el tipo de cirugía, elevándose en pacientes sometidos a procedimientos

combinados hasta el 41% (figura 9 y Tabla I) ²⁰⁻²¹.

Figura 9



La figura 9 representa la prevalencia del síndrome de bajo volumen minutos postoperatorio observado en el estudio **CONAREC XVI** discriminando de acuerdo al tipo de cirugía.

Tomado de: **Lowenstein Haber D y cols**

Rev Argent Cardiol 2010;78:228-37.

Tabla I Complicaciones mayores y mortalidad respecto del procedimiento

Complicación	Todos n = 2.553 n (%)	CRM n = 1.465 n (%)	RVA n = 359 n (%)	CVM n = 169 n (%)	Combinadas n = 312 n (%)
IAM posoperatorio	123 (4,82%)	87 (5,94%)	8 (2,23%)	4 (2,37%)	17 (5,45%)
SBVM	590 (23,1%)	241 (16,45%)	63 (17,55%)	58 (34,32%)	129 (41,3%)
Insuficiencia renal	339 (13,3%)	119 (8,81%)	43 (11,98%)	26 (15,38%)	73 (23,4%)
ACV	28 (1,1%)	9 (0,61%)	8 (2,23%)	5 (2,96%)	8 (2,56%)
Mediastinitis	48 (1,88%)	27 (1,84%)	11 (3,06%)	1 (0,59%)	5 (1,6%)
Sepsis	114 (4,5%)	44 (3%)	21 (5,85%)	6 (3,55%)	24 (7,7%)
Distrés respiratorio	93 (3,64%)	44 (3%)	16 (4,46%)	7 (4,14%)	14 (4,5%)
Reoperación	147 (5,76%)	62 (4,23%)	21 (5,85%)	12 (7,1%)	34 (9,77%)
Complicaciones mayores (global)	809 (31,7%)	366 (24,98%)	105 (29,2%)	67 (39,64%)	154 (49,36%)
Mortalidad	196 (7,68%)	63 (4,3%)	32 (8,91%)	18 (10,65%)	42 (13,4%)

CRM: Cirugía de revascularización miocárdica. RVA: Reemplazo valvular aórtico. CVM: Cirugía valvular mitral. IAM: Infarto agudo de miocardio. SBVM: Síndrome de bajo volumen minuto. ACV: Accidente cerebrovascular.

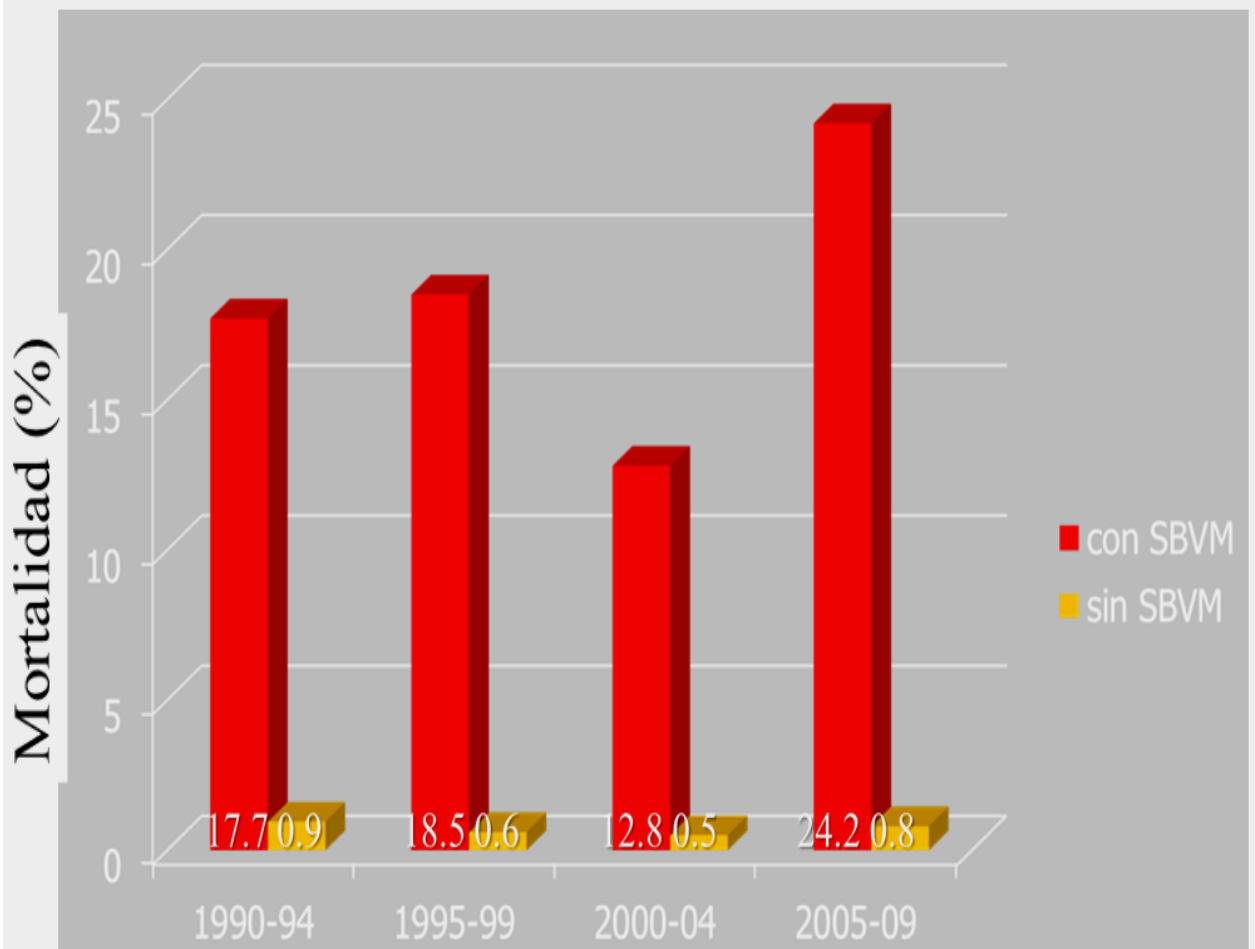
La Tabla I refiere las principales complicaciones mayores, su relación con el tipo de cirugía, y la mortalidad. Se destaca el SBVM como la complicación mayor mas frecuente.

Extraído de **Lowenstein Haber y cols.**

Rev Argent Cardiol 2010;78:228-37.

Sumado a su alta prevalencia en ciertas poblaciones, la presentación del SBVM se asocio a un notable incremento de la mortalidad la cual, en algunas series, se elevó entre diecisiete y veinticuatro veces (de acuerdo a los años considerados) respecto de los pacientes sin desarrollo del cuadro (figura 10) ¹⁹.

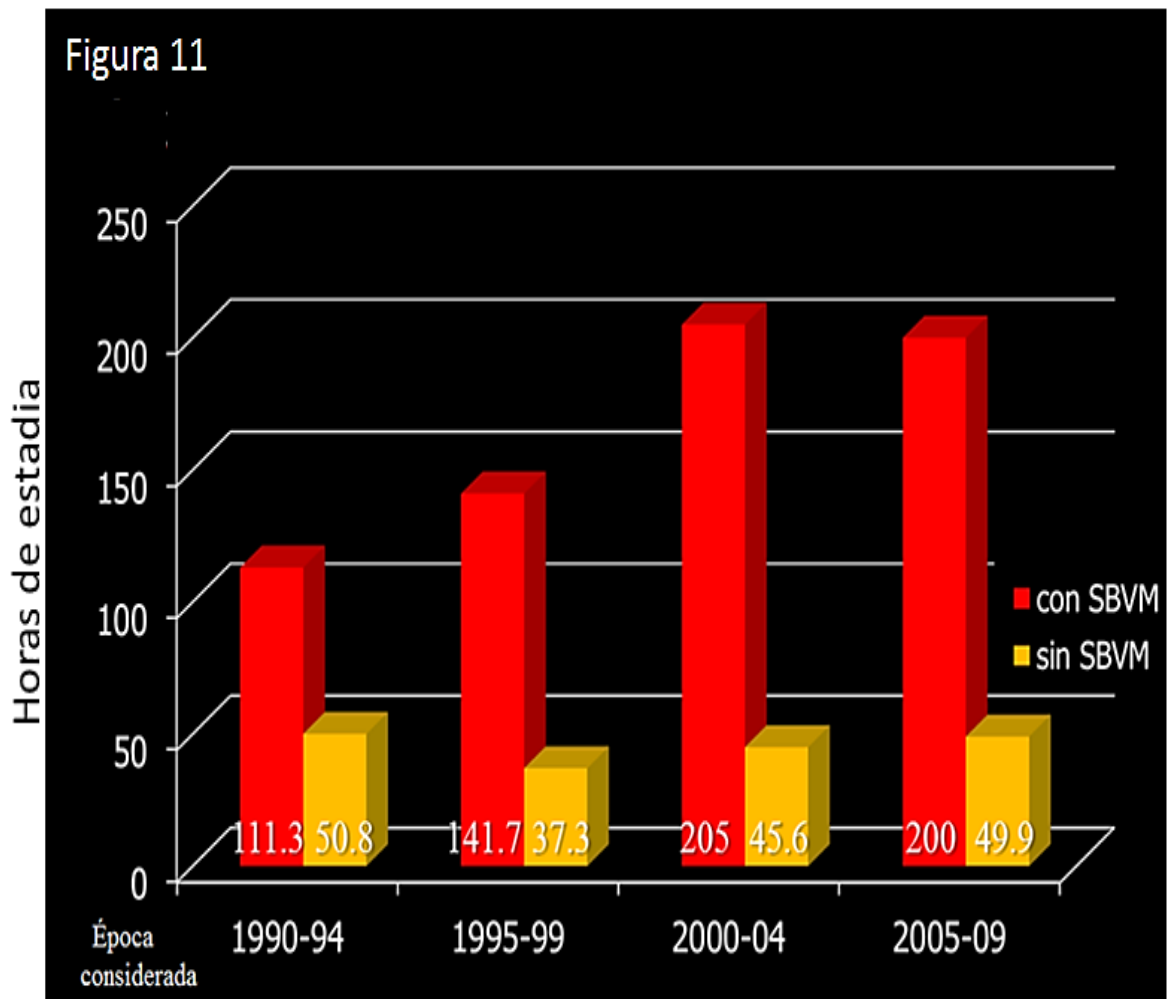
Figura 10



Mortalidad de los pacientes intervenidos en relación al desarrollo (en rojo) o no (en amarillo) del síndrome de bajo volumen minuto. Tomado de **Algarni K et al.**

Ann Thorac Surg 2011; 92:1678-85.

Asociado a dicha elevación de la mortalidad y como una consecuencia del deterioro de la contractilidad miocárdica se apreciaron, además, un requerimiento mayor de fármacos inotrópicos, necesidad incrementada de utilización de BCIA así como de otras formas de asistencia circulatoria mecánica (ACM) más compleja, un mayor desarrollo de falla renal y de requerimiento de terapia sustitutiva (dialisis y hemofiltración), necesidad de monitoreo hemodinámico y una estancia más prolongada en el área intensiva (figura 11) ^{19,22-25}.



La figura 11 representa el tiempo de estadía en área crítica (en horas) de acuerdo al desarrollo o no de Síndrome de Bajo Volumen Minuto Postoperatorio, en las diferentes épocas valoradas. Resulta evidente que el desarrollo del cuadro implica una mayor estadía.

Adaptado de: **Algarni K et al.**

Ann Thorac Surg 2011; 92: 1678-85

El principal factor determinante asociado al desarrollo de un SBVM postoperatorio está representado por la presencia de un deterioro severo preoperatorio de la FSVI constituyendo, estos pacientes, un complejo desafío para el equipo tratante. En dicho sentido, diferentes estrategias han sido propuestas en un intento por reducir dicho riesgo elevado, incluyendo entre las mismas al uso de la cirugía sin circulación extracorpórea

(CEC) y al empleo preoperatorio de BCIA ²⁶⁻³⁰.

Respecto de la primera, esta técnica quirúrgica sin CEC (u“off pump surgery”) la cual permite evitar la detención cardiaca y su fenómeno de isquemia reperusión y la respuesta inflamatoria asociada con el uso de la bomba CEC, no resulta aplicable a la gran mayoría de los pacientes coronarios, suele presentar una curva de aprendizaje extensa y compleja, evidencia dificultades técnicas en pacientes necesitados de una extensa revascularización, especialmente si la misma involucra la cara posterior del corazón y presenta una tasa elevada de revascularización incompleta que se expresara en el futuro como reaparición de la sintomatología anginosa y riesgo de nuevos eventos coronarios (infarto e insuficiencia cardiaca).

El uso preoperatorio del BCIA (figura 12) si bien ha mostrado beneficios en poblaciones seleccionadas implica un procedimiento invasivo, no exento de morbilidad (con algunas de dichas complicaciones muy significativas), además de resultar una estrategia cuya efectividad y valor se encuentran, en la actualidad, bajo un severo cuestionamiento³¹⁻⁴⁰.

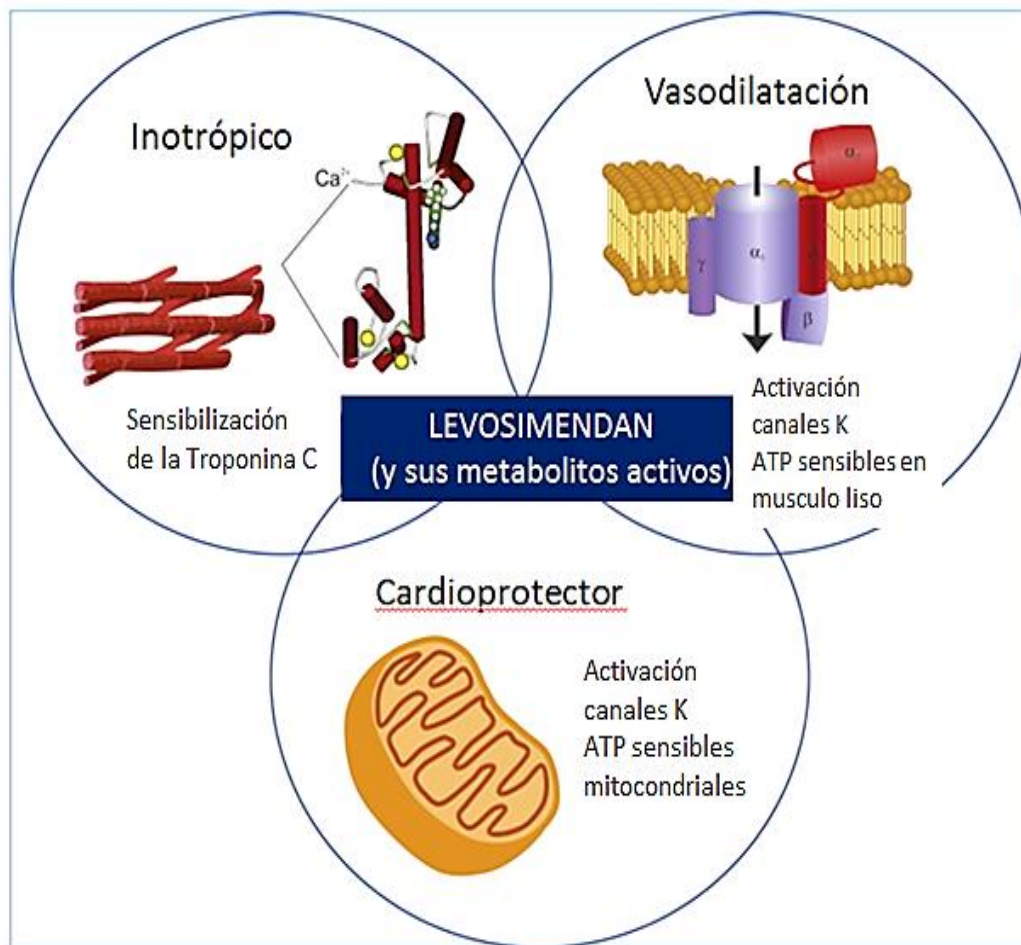
El Levosimendan, un novedoso fármaco inotrópico cuyo mecanismo de acción resulta de la sensibilización de las proteínas contráctiles a los niveles intracitoplasmáticos ya presentes de calcio y que evidencia, además de sus efectos inotrópicos, efectos vasodilatadores por medio de la apertura de canales de potasio sensibles a ATP (K-ATP), antiinflamatorios, antiapoptóticos y cardio-protectores (figura 13), ha sido propuesto, en función de estas y otras características para su utilización profiláctica previamente a una cirugía cardiaca en pacientes con disfunción ventricular sistólica severa, como estrategia para prevenir el desarrollo del SBVM postoperatorio, permitiendo sostener una apropiada función cardiaca durante el periodo más crítico y vulnerable de la intervención ⁴¹⁻⁴⁹.

Figura 12



La figura 12 representa a un paciente en postoperatorio de cirugía cardiaca asistido con un balón de contrapulsación intraaórtico. Foto del autor

Figura 13



La figura 13 representa diversos efectos farmacológicos asociados al Levosimendan. Modificado de **Papp Z et al.**

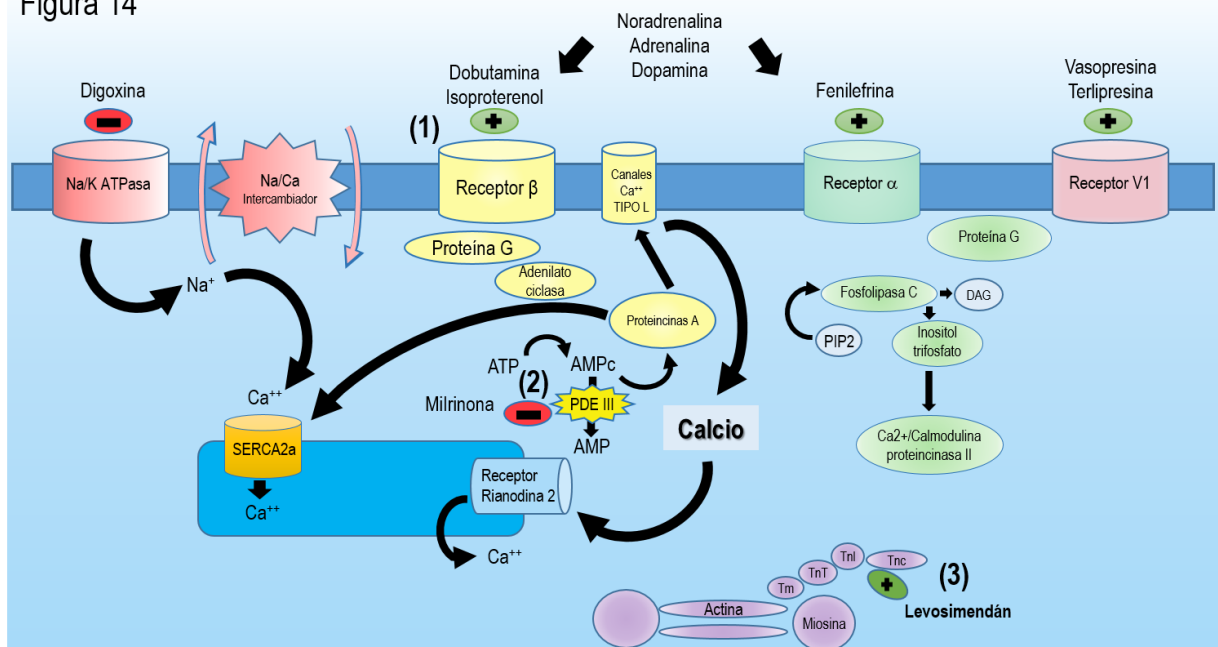
Int J Cardiol 2012;159:82-7.

Marco teórico

Los inotrópicos considerados “convencionales” (las catecolaminas y los inhibidores de la enzima fosfodiesterasa III-PDE3-) incrementan la contractilidad miocárdica a través del aumento de la concentración intracitoplasmática de adenosin-monofosfato cíclico (AMPc) y del calcio(Ca^{++}), por lo cual también se los ha denominado como “movilizadores del Ca^{++} ”, efectos que conllevan a situaciones indeseables como el incremento del consumo miocárdico de oxígeno y actividad pro-arritmica⁵⁰⁻⁵¹.

Levosimendan, junto al Pimobendan, representan a un grupo de drogas conocidas como “sensibilizadores al calcio” las cuales, a diferencia de los otros inotrópicos, ejercen sus efectos generando un cambio conformacional sobre la Troponina C lo que aumenta su afinidad por los niveles ya existentes de calcio intracelular, sin incremento del mismo y subsecuentemente sin elevar el referido consumo de oxígeno y sus efectos desfavorables asociados (figura 14) ^{41,44,52-53}.

Figura 14



La figura 14 representa los diferentes mecanismos de acción de los fármacos inotrópicos endovenosos. En (1), el efecto de los agonistas beta adrenérgicos y en (2) el de los inhibidores de la fosfodiesterasa III (PDE III). Puede observarse que ambos llevan, al igual que la Digoxina al incremento del nivel de Calcio intracelular. El Levosimendán, (3) en cambio, interactúa directamente con las proteínas contráctiles sin elevar el Calcio intracelular.

Tomado de: **Bañeras Rius J**

Rev Esp Cardiol Supl. 2015;15(D):8-14

Desarrollado por la compañía farmacéutica finlandesa Orión a fines de la década de los noventa, Levosimendán fue autorizado para su uso en más de 60 países, incluyendo Europa y América latina pero no ha sido, hasta el presente, aprobado para su uso por la Administración Federal de Drogas (FDA) en los Estados Unidos.

El fármaco fue inicialmente aplicado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) y el infarto agudo de miocardio (IAM). A partir de sus propiedades farmacológicas y efectos diferenciales respecto de los inotrópicos “convencionales” se diseñaron diversos estudios que evaluaron y compararon su efectividad contra Dobutamina y contra placebo.

Cinco ensayos clínicos analizaron los efectos de la administración de Levosimendán en pacientes con IC avanzada: LIDO, RUSSLAN, REVIVE (este en dos versiones I y II) y el estudio SURVIVE (Tabla II). Los dos primeros estudios demostraron resultados muy prometedores pero, los estudios posteriores que incluyeron un mayor número de pacientes

no lograron reproducir los efectos alcanzados en los primeros ⁵⁴⁻⁵⁸.

El estudio LIDO (Efficacy and safety of intravenous Levosimendan compared with Dobutamine in severe low output failure) comparó, en 2002, la administración durante 24 horas de Levosimendan (con dosis de carga) contra Dobutamina en 203 pacientes con IC avanzada. El punto final primario resultó la mejoría de parámetros hemodinámicos (índice cardiaco y presión capilar pulmonar). En los pacientes que recibieron Levosimendan se observó la mejoría de estos índices respecto de aquellos que recibieron Dobutamina. Además, hubo una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad en el grupo Levosimendan (26% vs 38%, $P < 0.05$) ⁵⁴.

El estudio RUSSLAN (Randomised Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure Due to an Acute Myocardial Infarction) analizó, también en 2002, la eficacia del fármaco en pacientes con IC en el IAM demostrando que una única dosis de Levosimendan producía una reducción significativa de la mortalidad a corto y largo plazo, en comparación con placebo.

Específicamente, el riesgo de muerte o descompensación fue significativamente menor durante las primeras 6 y 24 horas de la infusión. (2% y 4% en el grupo Levosimendan vs 5.9% y 8.8% en el grupo placebo). La mortalidad a los 14 y 180 días del tratamiento también fue significativamente menor en el grupo Levosimendan en comparación con el grupo placebo (11.7% y 22.6% vs 19.6% y 31.4%, respectivamente) ⁵⁵.

El estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego SURVIVE (The Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) comparó la infusión de Levosimendan y placebo vs Dobutamina y placebo, como grupos paralelos. El punto final primario fue la mortalidad de cualquier causa a los 180 días. Se aleatorizaron un total de 1327 con falla cardíaca aguda, de los cuales 1320 recibieron la droga de estudio, 660 en cada grupo. A los 180 días no se encontraron diferencias en el objetivo primario, con 173

muertes en el grupo Levosimendan (26%) y 185 en el grupo Dobutamina (28%) (HR 0.91, IC 95% 0.74-1.13 P=0.40). Aunque en los dos grupos se demostró disminución de los niveles de peptido natriuretico B (BNP), el descenso fue mayor en los tratados con Levosimendan. En la mayoría de los diversos subgrupos pre-especificados no se encontraron diferencias, excepto una tendencia a menor mortalidad en los pacientes con historia de IC, evidenciándose un aumento de la mortalidad en el grupo con IC de novo ⁵⁶.

Los estudios REVIVE (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) I y II también resultaron ensayos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego que compararon Levosimendan vs placebo en pacientes IC descompensada que persistían sintomáticos a pesar de terapia endovenosa con diuréticos. El objetivo primario era una combinación de medidas clínicas relevantes que clasificaba la respuesta del paciente como “mejoría”, “sin cambio” o “empeoramiento”, a la 6 horas, 24 horas y a los 5 días.

En el REVIVE I se incluyeron 100 pacientes, 49 en el grupo placebo y 51 en Levosimendan, y en el REVIVE II ingresaron 600 pacientes, 301 al placebo y 299 al Levosimendan. Las características basales fueron similares en ambos grupos. Más del 90% recibieron las dosis propuestas en el protocolo en los dos estudios. El 12% de los pacientes en el grupo Levosimendan discontinuaron la medicación vs 7% en el grupo placebo ⁵⁷.

Tabla II

Ensayos clínicos de Levosimendan en la Insuficiencia Cardiaca

Estudio	N	Intervención	Duración tratamiento	Punto final primario	Resultados
LIDO (2002)	203	Levosimendan vs dobutamina en ICC aguda	Dosis de carga + infusión por 24 horas	Mejoría hemodinámica	Reducción de mortalidad a los 180 días
RUSSLAN (2002)	504	Levosimendan vs placebo en ICC post IAM	Dosis de carga + infusión por 6 horas	Isquemia miocárdica o hipotensión arterial	Reducción de riesgo de muerte o descompensación de ICC a las 6 y 24 hs Reducción de mortalidad a los 14 y 180 días
SURVIVE (2007)	1327	Levosimendan vs dobutamina en ICC aguda	Dosis de carga (12 mcg/kg) + infusión por 24 horas (0.1-0.2 mcg/kg/min)	Sobrevivencia a los 5, 15, 30 y 180 días	Sin diferencias significativas en cuanto a mortalidad Mayor reducción en niveles de BNP
REVIVE I (2013)	100	Levosimendan vs placebo en ICC aguda	Dosis de carga (10 min) + infusión 50 min + infusión por 23 horas	Mejoría clínica	Reducción de deterioro clínico a las 24 horas y a los 5 días
REVIVE II (2013)	600	Levosimendan vs placebo en ICC aguda	Dosis de carga (6-12 mcg/kg) + infusión por 24 horas (0.1-0.2 mcg/kg/min)	Combinado de signos y síntomas de ICC descompensada durante 5 días	Mejoría en el punto final primario Reducción en niveles de BNP y días de hospitalización Resultados neutros en mortalidad a 90 días

La Tabla II expresa los principales datos de los estudios clínicos sobre uso de Levosimendan en pacientes con Insuficiencia Cardiaca. Información extraída de:

Follath F, et al. Lancet 2002;360(9328):196-202.

Moiseyev V, et al. Eur Heart J 2002;23(18):1422-32.

Mebazaa A, et al. JAMA 2007;297(17):1883-91.

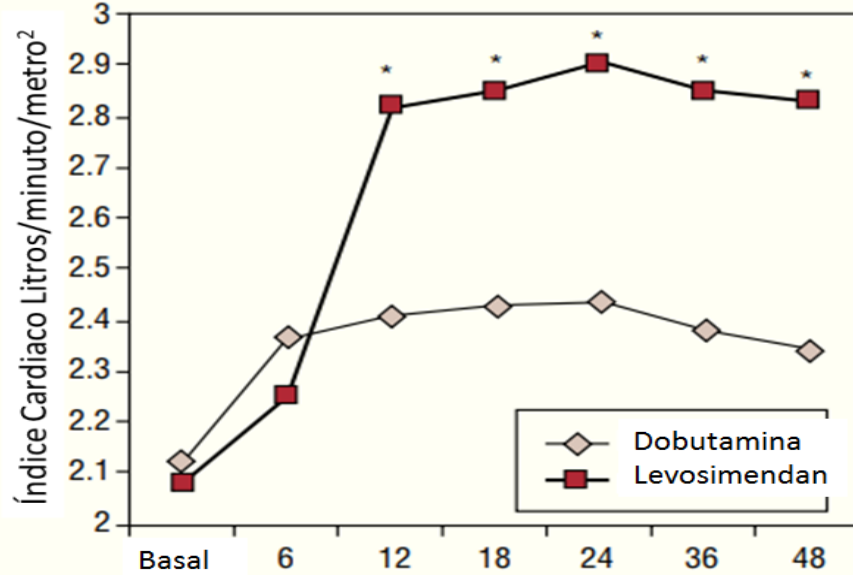
Packer M, et al. J Am Coll Cardiol HF 2013;1:103-11.

Califf R. J Am Coll Cardiol HF 2013;1(2):112-4.

En el REVIVE II se apreció mejoría en 58 pacientes en el grupo Levosimendan y en 44 pacientes en el grupo placebo, mientras que empeoraron 82 pacientes en el grupo placebo y 58 en el grupo Levosimendan ($P=0.015$). Los niveles de BNP disminuyeron a las 24 horas y 5 días en forma significativa, pero no a los 31 días de seguimiento. Cinco eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo de Levosimendan: hipotensión arterial, cefalea, taquicardia ventricular, fibrilación auricular y extrasístoles ventriculares. Hubo tendencia a mayor mortalidad (numérica) en el grupo tratado con Levosimendan respecto al placebo, con una relación inversa entre la presión arterial sistólica de ingreso y la mortalidad ($TAS < 100 \text{ mm Hg}$)⁵⁸.

Levosimendan en cirugía cardíaca: experiencias iniciales con el uso postoperatorio del fármaco tras el desarrollo del SBVM evidenciaron efectos beneficiosos tanto desde el punto de vista hemodinámico (con mejoría de determinados parámetros preestablecidos como aumento del índice cardíaco y la saturación venosa mixta y el descenso de la presión capilar pulmonar) como clínico, con reducción de la morbilidad postoperatoria (figuras 15-19)⁵⁹⁻⁶¹.

Figura 15

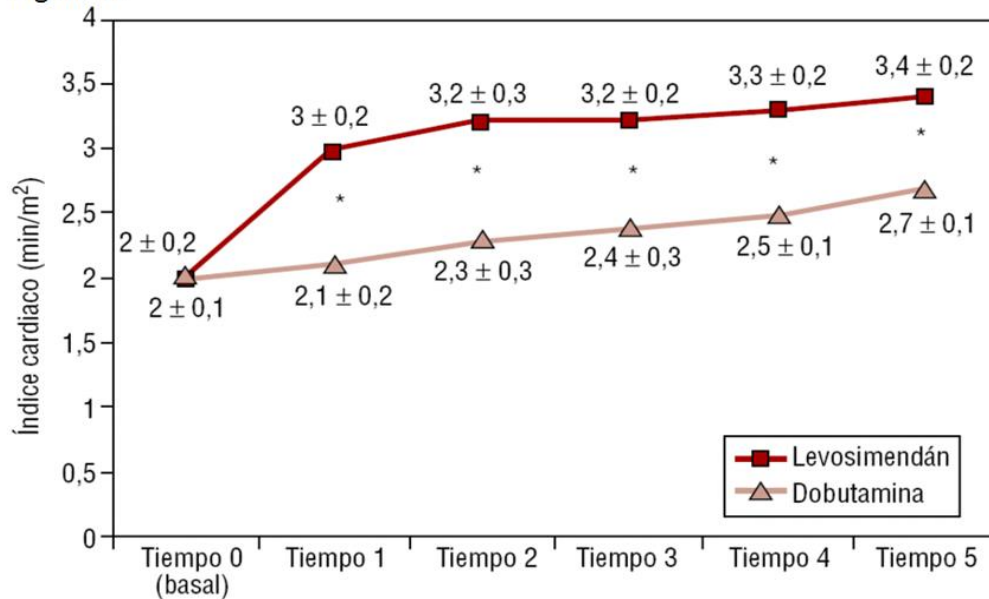


La figura 15 demuestra el incremento del Índice Cardíaco en pacientes tratados con Levosimendan en comparación con los tratados con Dobutamina en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Extraído de: **Álvarez J y cols.**

Rev Esp Cardiol 2006;59(4):338-45

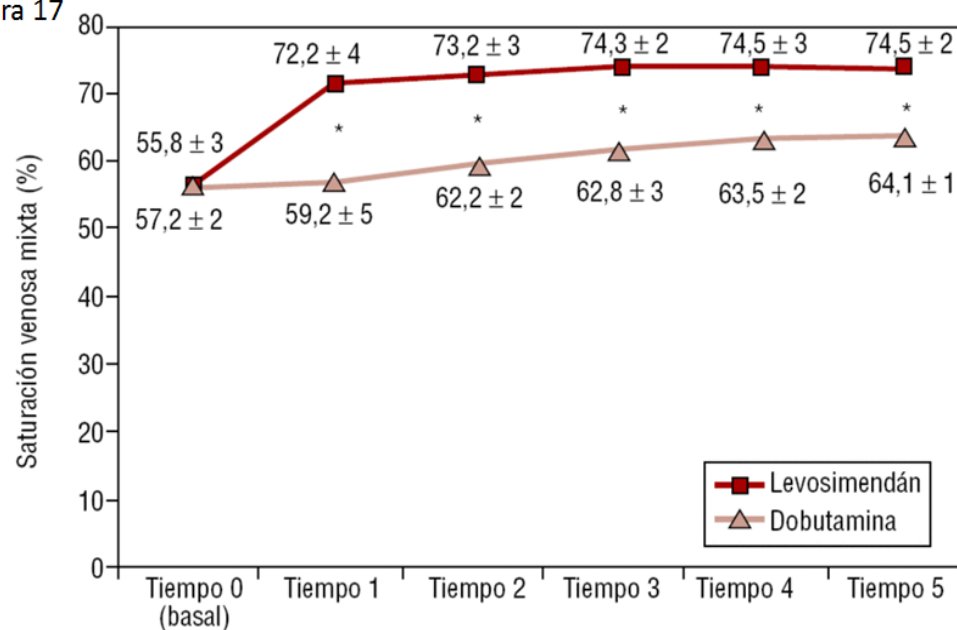
Figura 16



La figura 16 grafica el comportamiento del Índice Cardíaco valorado en distintos momentos del periodo Postoperatorio comparando el uso de Levosimendan contra Dobutamina. Extraído de **Levin R, et al.**

Rev Esp Cardiol 2008; 61:471-9.

Figura 17

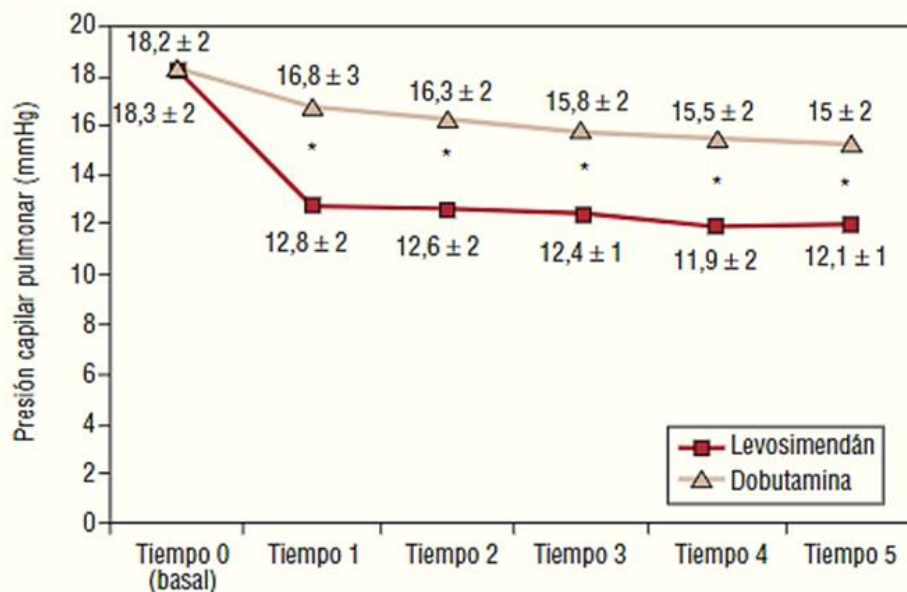


La figura 17 grafica el comportamiento de la Saturación Venosa Mixta valorada en distintos momentos del periodo postoperatorio comparando el uso de Levosimendan contra Dobutamina.

Extraído de: **Levin R, et al.**

Rev Esp Cardiol 2008; 61:471-9.

Figura 18

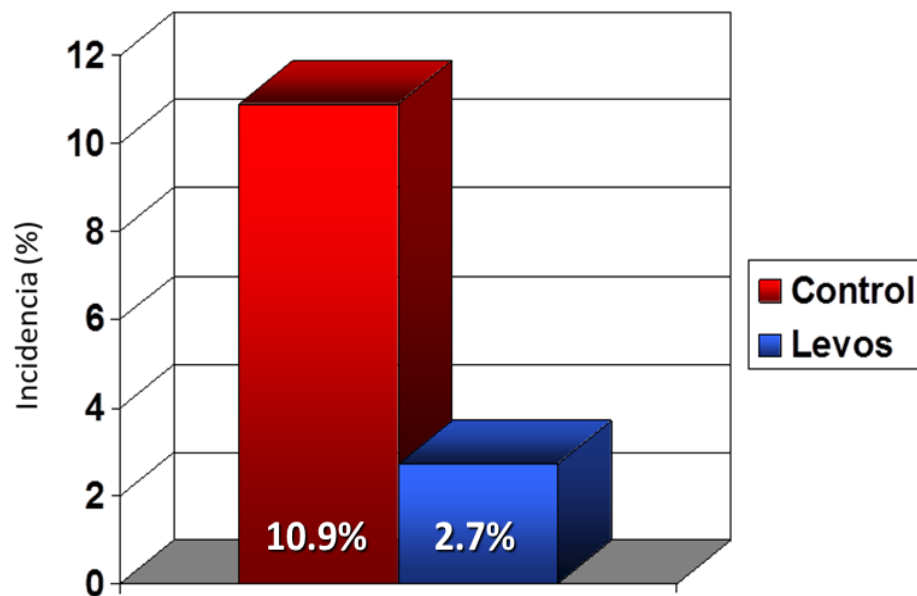


La figura 18 representa el comportamiento de la Presión Capilar Pulmonar a lo largo del periodo postoperatorio comparando el uso de Levosimendan contra Dobutamina.

Extraído de: **Levin R, et al.**

Rev Esp Cardiol 2008; 61:471-9.

Figura 19 Mortalidad Hospitalaria



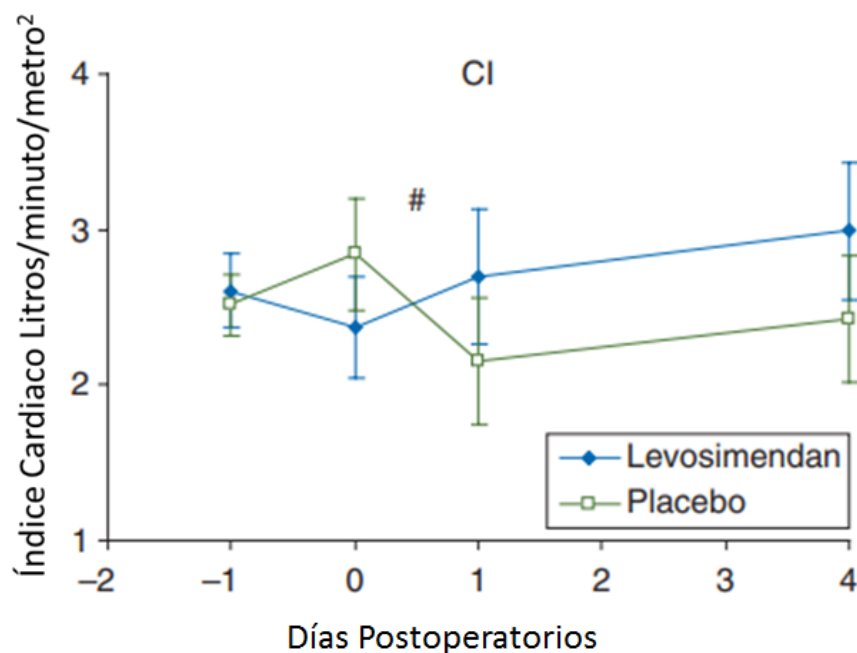
La Figura 19 grafica las diferencias en la mortalidad hospitalaria observadas entre pacientes tratados con Levosimendan o Dobutamina. **Extraído de: Levin R, et al. Rev Esp Cardiol 2008; 61:471-9.**

Levosimendan Preoperatorio: La administración preoperatoria de Levosimendan presenta ciertas ventajas teóricas respecto de su uso intra o postoperatorio en pacientes en riesgo de desarrollar SBVM. La presencia de metabolitos activos (OR 1855 y 1896) del fármaco optimizan las condiciones hemodinámicas y exhiben efectos cardioprotectores. Varios de estos metabolitos son producidos por la flora intestinal con una vida media de varios días. La mejoría preoperatoria a través de la acumulación de estos productos podría ofrecer beneficios a los pacientes que se someten a una cirugía cardíaca.

En 2011 un estudio randomizado doble ciego controlado con placebo de **Leppikangas y cols** asignó a 24 pacientes con deterioro de la función ventricular (fracción de eyección-FEy- <50%) a recibir un bolo y luego una infusión continua de Levosimendan o placebo durante las 24 horas previas a la cirugía. Tanto el índice cardíaco como el índice de

descarga sistólica del ventrículo izquierdo fueron significativamente superiores en el grupo Levosimendan comparado con el grupo placebo durante los primeros 4 días del postoperatorio (figura 20). Además, en el mismo periodo, la FEy postoperatoria se mantuvo estable en el grupo Levosimendan mientras que hubo una reducción significativa en el grupo control con placebo ⁶².

Figura 20



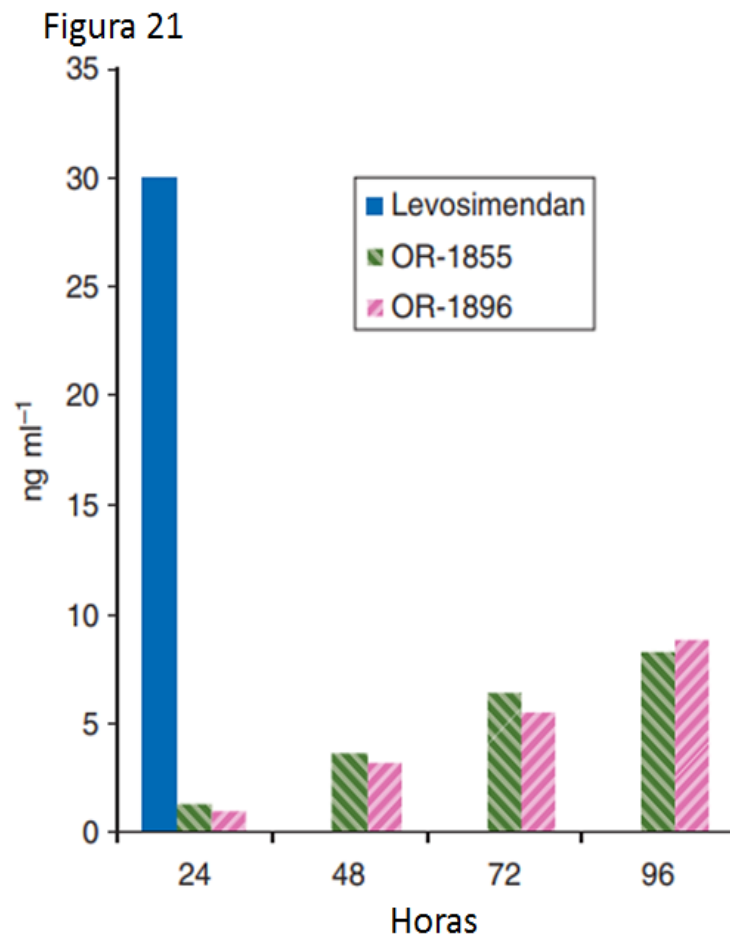
La figura 20 compara el incremento del Índice Cardíaco entre los pacientes tratados en el preoperatorio con Levosimendan. Este efecto se mantuvo los primeros 4 días postoperatorios

Tomado de : Leppikangas H, et al.

Br J Anaesth 2011; 106(3):298-304

La concentración plasmática de Levosimendan resultaba indetectable luego de 48 horas del postoperatorio, pero las concentraciones de sus metabolitos (OR-1855 y OR-1896) se incrementaron de manera sostenida durante las primeras 96 horas (figura 21). Los investigadores plantearon que cuando el Levosimendan es administrado en el preoperatorio el metabolismo intestinal de la droga no se ve inhibido por la baja perfusión periférica que ocurre durante la bomba de circulación extracorpórea. Esta evidencia plantea que la

administración preoperatoria de Levosimendan podría resultar una estrategia efectiva para pacientes que se someterán a procedimientos con circulación extracorpórea ⁶².



En la figura 21 se evidencian las concentraciones de Levosimendan y sus metabolitos activos OR-1855 y OR-1896 a lo largo de las primeras horas postoperatorias, con descenso del primero e incremento de Los metabolitos.

Tomado de **Leppikangas H, et al.**

Br J Anaesth 2011; 106(3):298-304

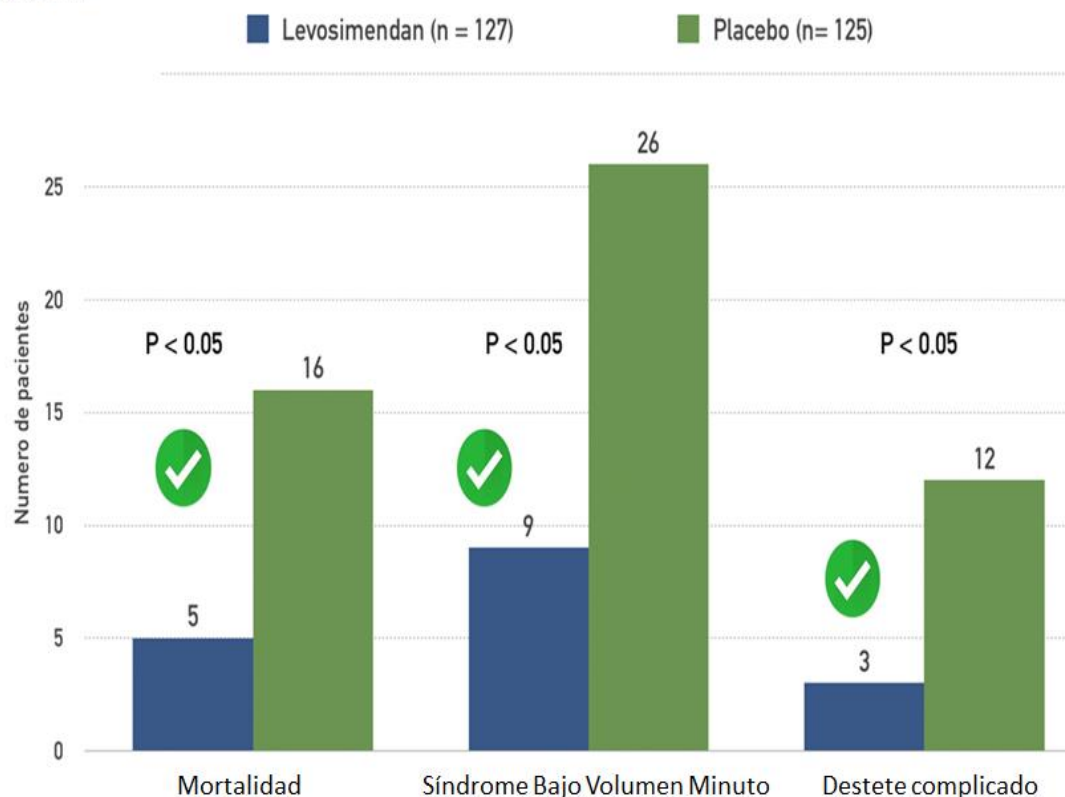
En 2012 un estudio argentino analizó los efectos de la administración preoperatoria de Levosimendan sobre la mortalidad y la incidencia de SBVM en el postoperatorio. Los investigadores compararon 252 pacientes con FEy <25% de los cuales 127 recibieron una dosis de carga (en 1 hora) seguida de una infusión continua de Levosimendan (23 horas) o placebo el día previo a ser sometidos a cirugía de revascularización miocárdica con uso de

CEC⁶³.

Comparado con el grupo placebo, en los pacientes que recibieron Levosimendan se observó el aumento significativo del índice cardiaco y de la saturación venosa mixta junto con un descenso, también significativo, en la presión capilar pulmonar inmediatamente después de la administración del bolo y durante las siguientes 48 horas

Los pacientes tratados con Levosimendan mostraron una reducción significativa de la mortalidad a los 30 días (3.9% versus 20.8%; $p < 0.05$), una reducción significativa del destete dificultoso de la circulación extracorpórea (2.4% versus 9.6%; $p < 0.05$) y una disminución significativa en la incidencia de SBVM (7.1% versus 20.8%; $p < 0.05$) comparado con el grupo control (figura 22)⁶³.

Figura 22 Levosimendan vs Placebo preoperatorio en CRM aislada (FEy < 25%)



La Figura 22 permite apreciar las diferencias en la mortalidad, síndrome de bajo volumen minuto y destete de la circulación extracorpórea entre los pacientes pre-tratados con Levosimendan y placebo.

Tomado de: **Levin RL et al.**

Exp Clin Cardiol 2012;17(3):125-30.

Además, los pacientes que recibieron Levosimendan requirieron de menor soporte inotrópico (7.9% v 58.4%; $P < 0.05$), menor apoyo vasopresor (14.2% v 45.6%; $P < 0.05$) y uso de BCIA (6.3% v 30.4%; $P < 0.05$) durante el periodo postoperatorio comparado con el grupo control

Este estudio observó que la administración preoperatoria de Levosimendan, en infusión continua por 24 horas, produjo una optimización de los parámetros hemodinámicos, efectos cardioprotectores y antiinflamatorios lo suficientemente significativos como para mejorar el pronóstico de los pacientes con deterioro severo de la función ventricular sometidos a cirugía coronaria ⁶³.

Un estudio de 2013 por **Shah y cols** analizó el efecto preoperatorio del Levosimendan en pacientes con deterioro de la función ventricular sometidos a cirugía de revascularización miocárdica sin empleo de circulación extracorpórea. Se aleatorizaron 50 pacientes con FEy < 30% a recibir Levosimendan o placebo durante las 24 horas previas a someterse a la mencionada cirugía ⁶⁴.

Los pacientes del grupo Levosimendan mostraron una reducción significativa de la presión capilar pulmonar junto con un aumento también significativo del índice cardiaco comparado con el grupo control luego de 24 horas de la infusión y durante las primeras 48 horas del postoperatorio.

En comparación con los pacientes del grupo control, aquellos que recibieron Levosimendan tuvieron menor requerimiento de soporte inotrópico elevado (8% vs 40%; $P = 0.02$), de BCIA (4% vs 32%; $P = 0.02$) y de conversión a cirugía con circulación extracorpórea (4% vs 32%; $P = 0.02$). El grupo Levosimendan también presentó menor incidencia de fibrilación auricular (8% v 40%; $P = 0.02$) (Tabla III) ⁶⁴.

Tabla III

Parámetro	Levosimendan, N = 25 (%)	Control, N = 25 (%)	Valor de P
Fibrilación auricular	02 (8.0)	10 (40.0)	0.02*
Extrasístolia ventricular	02 (8.0)	04 (16.0)	0.66
Necesidad de CEC	01 (4.0)	08 (32.0)	0.02*
Inotrópicos	02 (8.0)	10 (40.0)	0.02*
Uso de Balón	01 (4.0)	08 (32.0)	0.02*
Síndrome de Bajo volumen Minuto	02 (8.0)	05 (20.0)	0.41
Insuficiencia Renal Aguda	05 (20.0)	06 (24.0)	1.00
Diálisis	04 (16.0)	04 (16.0)	0.70
Accidente cerebrovascular	04 (16.0)	04 (16.0)	0.70
Mortalidad	01 (4.0)	03 (12.0)	0.60

CEC=circulación extracorpórea

La Tabla III compara diversos resultados clínicos entre aquellos pacientes pre-tratados con Levosimendan con el grupo Control Extraído de: **Shah B et al.**

Indian J Pharmacol 2014;46(1): 29-34.

Por último, la administración de Levosimendan se asoció a menor tiempo en la unidad de cuidados intensivos (53.8 horas vs 59.56 horas; $P < 0.0001$) y en la estadía hospitalaria total (15.2 días vs 19.8 días; $P < 0.0001$)

Los resultados de este estudio sugirieron que la administración preoperatoria de Levosimendan podría mejorar el pronóstico y disminuir los días de internación de pacientes con deterioro severo de la función ventricular sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, en este caso sin utilización de circulación extracorpórea ⁶⁴.

Sin embargo, y cuando en función de los 3 estudios anteriores sumados al resultado de algunos metaanálisis, la utilidad del uso preoperatorio del fármaco parecía definida, la publicación reciente de los resultados de otros 2 estudios randomizados con un número mayor de pacientes, volvió a cuestionar el valor de esta estrategia ⁶⁵⁻⁶⁸.

El estudio Levo-CTS (Levosimendan in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass) fue un ensayo clínico de fase III auspiciado por la industria (TENAX Therapeutics Inc.) y diseñado con el motivo de lograr la autorización de la FDA para Levosimendan en Estados Unidos y Canadá ⁶⁹.

La población del estudio consistió en 882 pacientes con deterioro preoperatorio de la función ventricular (FEy <35%) sometidos a los siguientes tipos de cirugía cardíaca: cirugía de revascularización miocárdica, reemplazo valvular mitral y/o la asociación de cualquiera de estas dos intervenciones con cualquier otro reemplazo valvular. A todos los pacientes se los consideró como en riesgo potencial de desarrollar SBVM. El Levosimendan (una dosis en bolo durante 1 hora y luego un mantenimiento durante 23 horas) o el placebo fueron iniciados, a diferencia de los anteriores, durante la inducción anestésica.

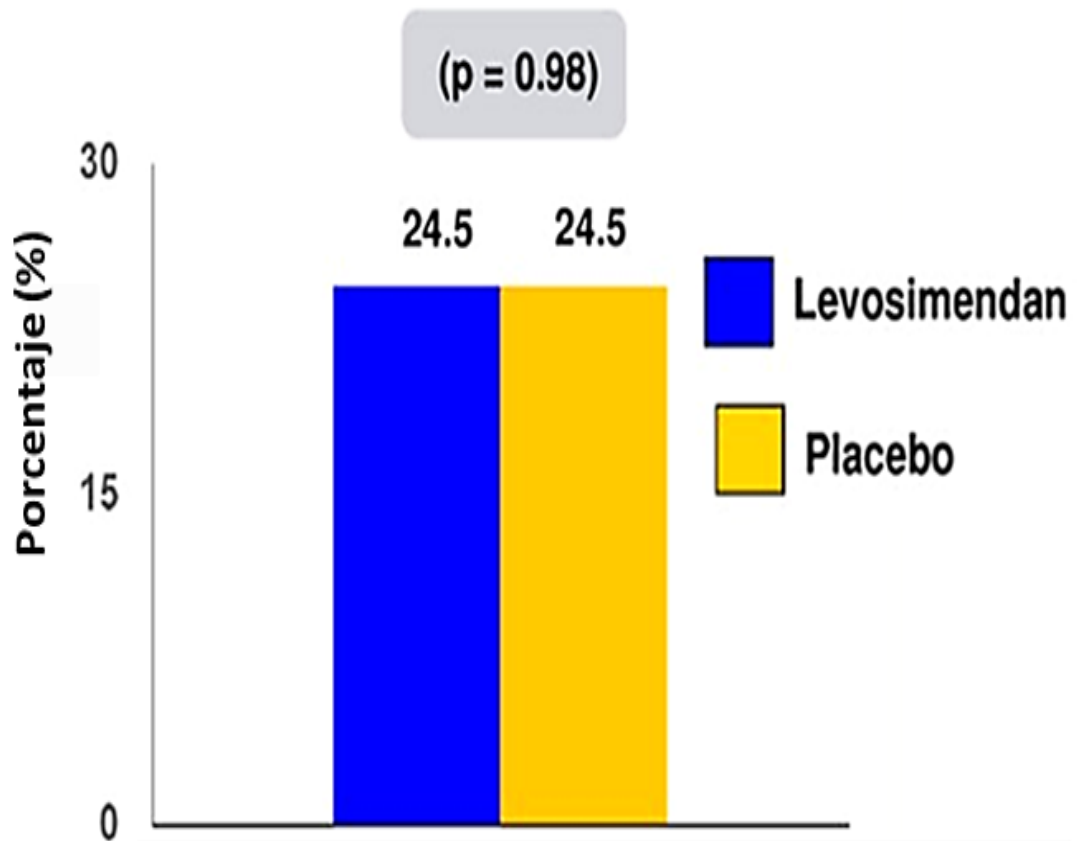
El estudio que involucró a 70 centros en Estados Unidos y Canadá no demostró diferencias significativas en lo que respecta al punto final primario combinado de muerte, infarto de miocardio perioperatorio, requerimiento de terapia de reemplazo renal y necesidad de dispositivos de asistencia ventricular mecánica (figura 23) ⁶⁹.

Sin embargo, hubo un número menor de muertes en el grupo de tratamiento de Levosimendan aunque no fue estadísticamente significativa (20/428 (4.7%) versus 30/421 (7.1%), OR 0.64, 95% CI, 0.37–1.13, P = 0.12). Además, el grupo tratado presentó menor incidencia de SBVM (78 versus 108; P = 0.007) y menor requerimiento de soporte inotrópico luego de las primeras 24 horas (235 vs. 264; P = 0.02), diferencias ambas con

significancia estadística (figura 24) ⁶⁹.

Figura 23

Objetivo primario (combinado) del Levo-CTS

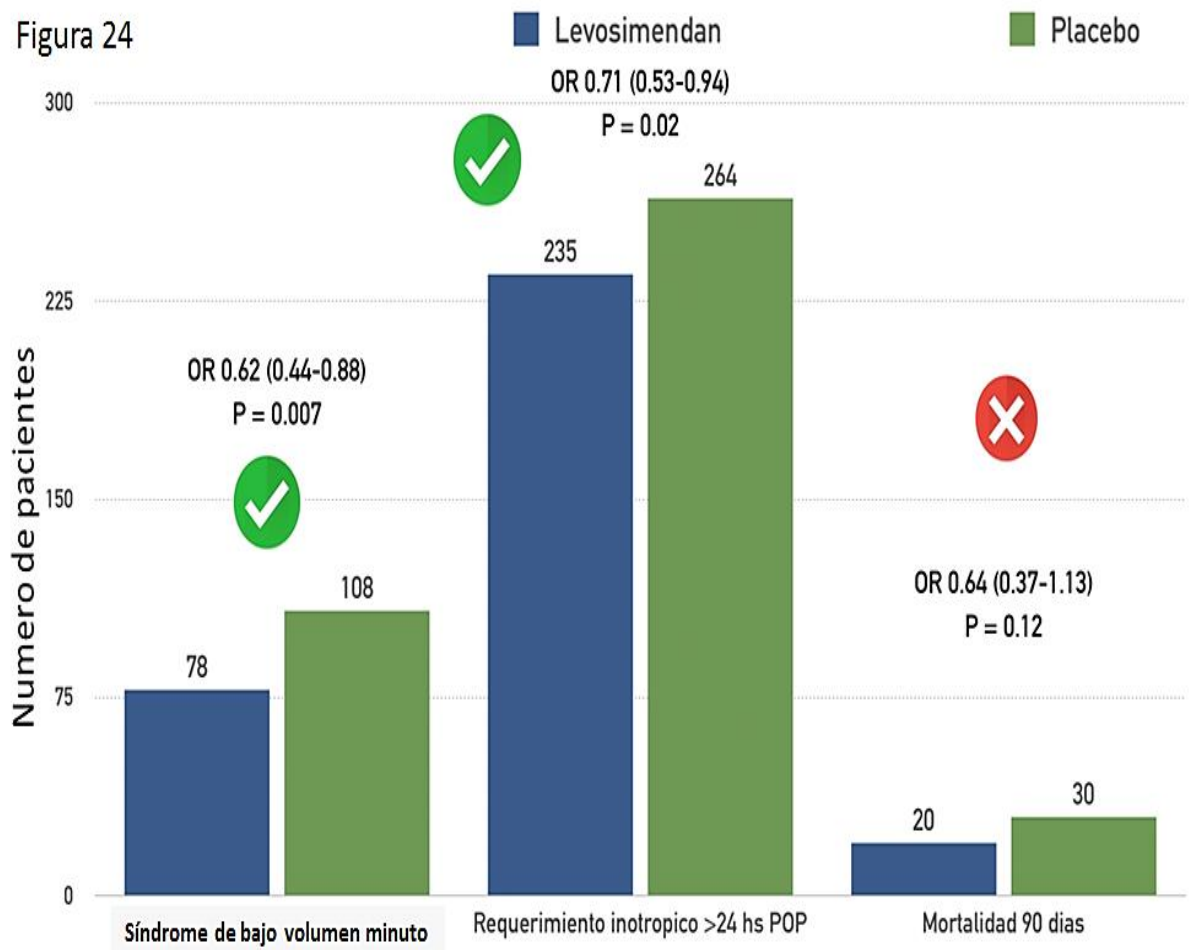


La figura 23 grafica el resultado final combinado primario (muerte, infarto perioperatorio, necesidad de terapia de reemplazo renal y de asistencia circulatoria) en el estudio Levo-CTS.

Tomado de **Mehta RH et al.**

Am Heart J 2016;182:62-71.

El índice cardiaco también mejoró significativamente en este grupo de pacientes (2.9 +/- 0.6 vs. 2.7 +/- 0.7 L/min/m² ; P = 0.001). Los principales efectos adversos observados que resultaron hipotensión arterial y arritmias supraventriculares se presentaron con una incidencia similar en ambos grupos del estudio.



En la figura 24 se observa la comparación entre el desarrollo de síndrome de bajo volumen minuto, el requerimiento de inotrópicos (por mas de 24 horas) y la mortalidad a los 90 días entre los tratados con Levosimendan y con placebo. Tomado de: **Mehta RH, et al.**

Am Heart J 2016;182:62-71.

El estudio LICORN Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass trial) fue un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo diseñado con el objetivo de analizar la eficacia del Levosimendan para reducir

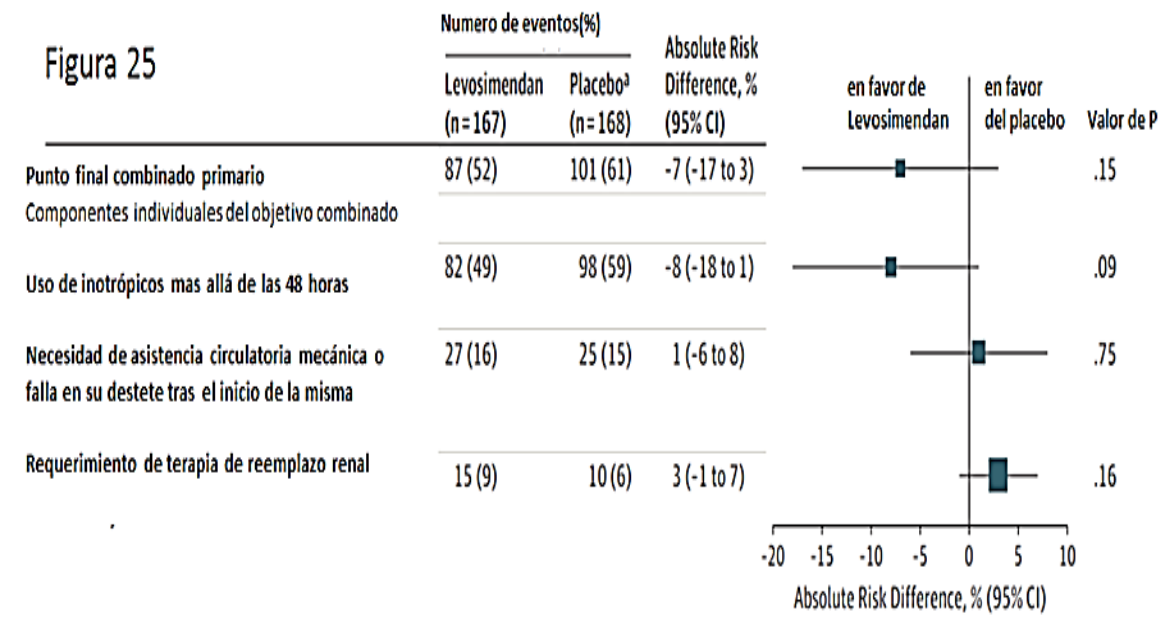
la incidencia de SBVM postoperatorio, participando 13 centros de Francia donde se incluyeron un total de 336 pacientes con deterioro preoperatorio de la función ventricular (FEy preoperatoria <40%) sometidos a cirugía de revascularización miocárdica aislada o combinada con procedimientos valvulares ⁷⁰.

La intervención consistió en la administración de Levosimendan o placebo sin dosis de carga previa y con una dosis de 0.1 gammas/kg iniciando la misma luego de la inducción anestésica y extendiéndose durante las siguientes 24 horas. El punto final primario fue la incidencia de SBVM, el cual fue evaluado a través de una serie de criterios: requerimiento de agentes inotrópicos más allá de las 48 horas del postoperatorio, requerimiento de dispositivos de asistencia mecánica ventricular en el postoperatorio (o la falla en el destete de los mismos si se habían colocado preoperatoriamente) y el requerimiento de cualquier tipo de terapia de reemplazo renal durante toda la duración del postoperatorio. Si el paciente cumplía alguno de estos criterios se lo consideraba como parte del objetivo primario⁷⁰.

Los puntos finales secundarios fueron: mortalidad intrahospitalaria, mortalidad a los 28 y 180 días, duración de la estadía en unidad de cuidados intensivos y estadía hospitalaria total, número de días bajo soporte inotrópico, número de días bajo asistencia mecánica circulatoria, número de días con requerimiento de terapia de reemplazo renal y número de días bajo asistencia respiratoria mecánica.

El punto final primario se evidencio en 87 de 167 (52%) pacientes del grupo Levosimendan comparado con 101 de 168 pacientes (61%) del grupo placebo (con una reducción del riesgo absoluto del 7%, IC 95%, -17% a +3%, P = 0.15). De los 3 componentes del punto final primario el requerimiento de soporte inotrópico más allá de 48 horas fue el más frecuente (180 pacientes, 54%), pero no hubo diferencias significativas con la administración de Levosimendan (reducción del riesgo absoluto del 8%, IC 95%, -18% a 1%, P = 0.09). Los otros dos componentes del objetivo primario que fueron el

requerimiento de asistencia mecánica (aumento del riesgo absoluto de 1%, IC 95%, -6% a 8%, $P = 0.75$) y el requerimiento de terapia de reemplazo renal (aumento del riesgo absoluto de 3%, IC 95%, -1 a 7%, $P = 0.16$) tampoco se vieron modificados significativamente por la administración del inotrópico en estudio (figura 25) ⁷⁰.



La figura 25 ilustra el Forest Plot con la diferencia de riesgo absoluta en el punto final combinado y sus Componentes (Levosimendan versus Control)

Extraído de: Cholley B, et al.

JAMA 2017;318(6):548-56.

No hubo diferencias significativas en cuanto a los puntos finales secundarios, incluyendo la mortalidad hospitalaria, a los 28 y 180 días. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la incidencia de eventos adversos (siendo nuevamente los más frecuentes la hipotensión y los

eventos arrítmicos). Con dichos resultados los autores concluyeron que no sería recomendable el uso preoperatorio de Levosimendan para disminuir la incidencia de bajo volumen minuto postoperatorio ⁷⁰.

Justificación:

La posibilidad de establecer una estrategia sencilla y factible para prevenir el desarrollo de una de las complicaciones más severas de la cirugía cardíaca, el síndrome de bajo volumen minuto postoperatorio, en pacientes con un riesgo preoperatorio elevado para el mismo constituyó la justificación principal para el presente estudio.

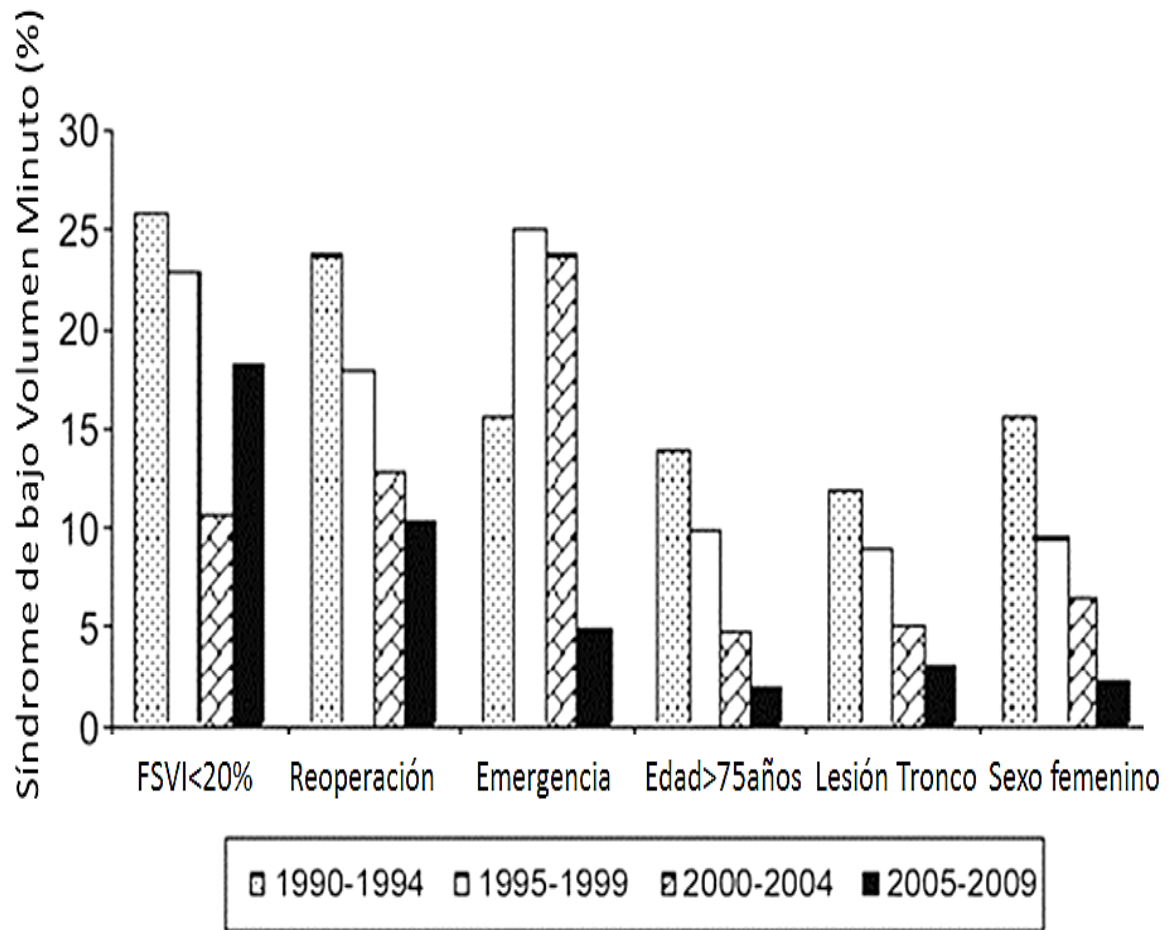
El síndrome de bajo volumen minuto presenta una incidencia variable, la que resulta elevada en determinadas poblaciones existiendo predictores claramente reconocidos del mismo y especialmente el deterioro preoperatorio de la FSVI ^{15,19-21}.

Resulta muy significativo, en dicho sentido, el estudio de **Algarni y cols**, quienes analizaron una población de 25176 pacientes consecutivos sometidos a CRM aislada a lo largo de veinte años en el Hospital General de Toronto, dependiente de la Universidad de Toronto, Canadá ¹⁹.

Los autores dividieron a dicha población en cuatro grupos de acuerdo al año de la cirugía 1990-1994, 6489 pacientes, 1995-1999, 8175 pacientes, 2000-2004, 6741 pacientes y 2005-2009, 3797 pacientes y valoraron comparativamente los predictores de SBVM postoperatorio en los mismos. Los predictores de SBVM resultaron la mala FSVI previa, la reoperación, la existencia de lesión severa del tronco de la arteria coronaria izquierda, el sexo femenino, la edad mayor de 75 años y la cirugía de urgencia o emergencia.

La comparación entre distintas épocas mostro dos conclusiones muy significativas: en primer lugar la prevalencia del deterioro severo de la función ventricular se incrementó, a diferencia de los demás factores predictores, en la era más reciente (figura 26) ¹⁹.

Figura 26

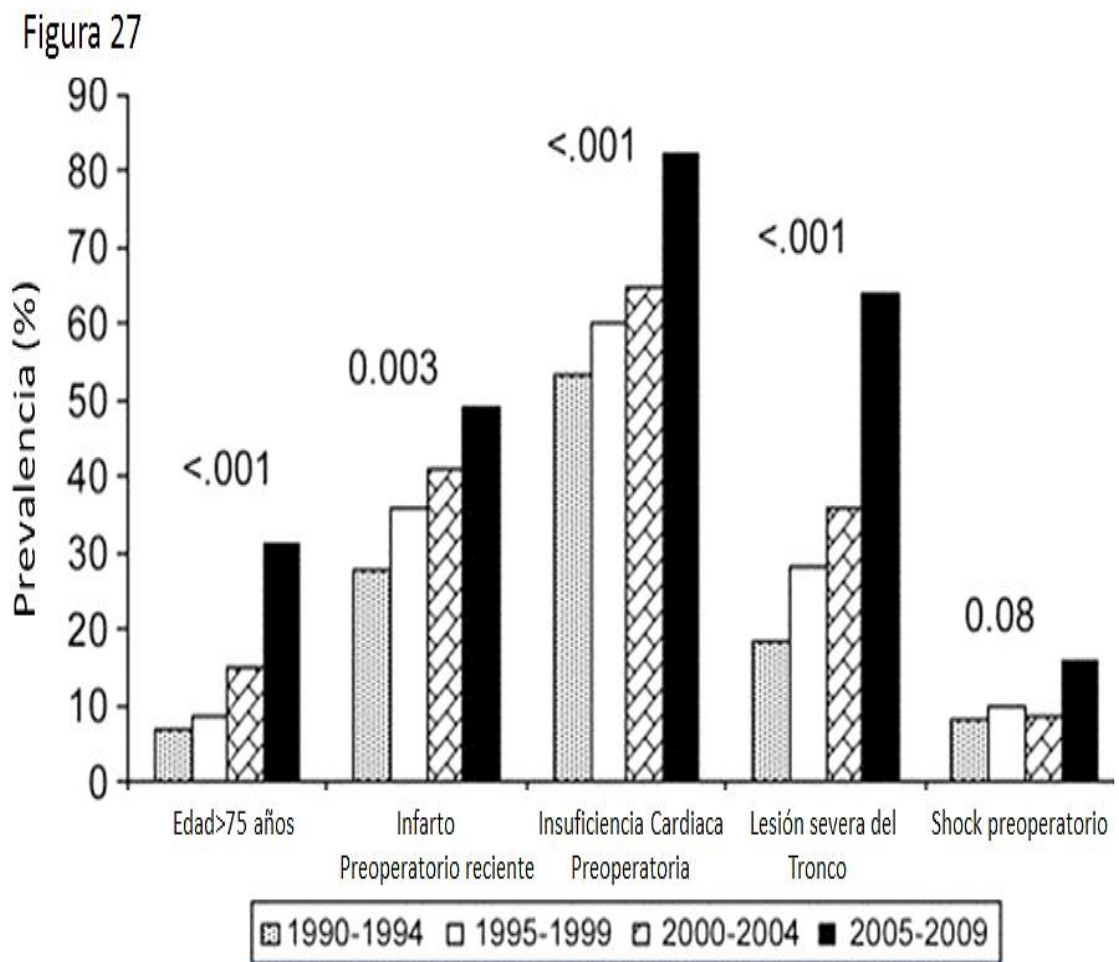


La figura 26 valora a lo largo de cuatro épocas los predictores de síndrome de bajo volumen minuto en pacientes operados en el Hospital de la Universidad de Toronto. Puede observarse el descenso de varios de los mismos con, por el contrario, un incremento del deterioro de la función ventricular izquierda (FSVI)

Tomado de: Algarni K, et al.

Ann Thorac Surg 2011;92:1678-85.

El segundo hallazgo destacable resultó que, en dichos pacientes, portadores de mala función ventricular, diversos predictores de SBVM se incrementaron a lo largo del tiempo, ubicándolos como una población específica de muy elevado riesgo (figura 27).



La figura 27 ilustra sobre la tendencia creciente de diversos predictores de síndrome de bajo volumen minuto en pacientes portadores de deterioro severo de la función ventricular

Tomado de : Algarni K, et al.

Ann Thorac Surg 2011;92:1678-85.

Los resultados referidos de los estudios recientes que parecen contradecir la información aportada por estudios iniciales y metaanálisis anteriores sobre Levosimendan preoperatorio colocan en el terreno de la incertidumbre el verdadero rol del uso preoperatorio del fármaco en pacientes portadores de disfunción severa del ventrículo izquierdo.

Estos dos estudios multicéntricos randomizados, el Levo-CTS y el LICORN presentan, en

ambos casos, profundas diferencias metodológicas, así como también un uso sobre diversos grupos poblacionales (pacientes coronarios versus valvulares y/o combinados) y en la forma y momento de la infusión del Levosimendan (tiempo de inicio).

El grupo cardio-quirúrgico del Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana resultó un pionero, a nivel nacional e internacional en el referido empleo preoperatorio de Levosimendan resultando particularmente importante revalorar dicha estrategia.

Hipótesis:

El empleo preoperatorio de Levosimendan reducirá la incidencia del síndrome de bajo volumen minuto postoperatorio, en pacientes portadores de deterioro severo de la función ventricular izquierda.

Objetivo general

Considerar el uso preoperatorio de Levosimendan como estrategia de prevención del síndrome de bajo volumen minuto en pacientes portadores del principal factor de riesgo para su desarrollo, el deterioro severo de la función ventricular izquierda, definida como una FEy<35%..

Objetivo primario

- Valorar la incidencia de SBVM postoperatorio en pacientes portadores de deterioro severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo pretratados, en las 24 horas previas a la intervención quirúrgica, con el fármaco sensibilizador del Calcio, Levosimendan

Objetivos secundarios

- Analizar la dificultad en la desconexión de circulación extracorpórea
- Determinar la necesidad de empleo postoperatorio de fármacos inotrópicos.
- Valorar el requerimiento de implante postoperatorio de balón de contrapulsación.
- Considerar la mortalidad hospitalaria
- Establecer la seguridad del empleo preoperatorio de Levosimendan valorando el desarrollo de efectos adversos al fármaco.

Material y Métodos

Tipo de Diseño

Se trata de un estudio de tipo cuasi experimental, analítico, transversal en el cual se evalúa a una población con elevado riesgo preoperatorio para el desarrollo de un síndrome de bajo volumen minuto postoperatorio, y que es tratada (pre-tratada) con el fármaco sensibilizador al Calcio Levosimendan y que es comparada contra una población histórica, que no recibió dicho tratamiento.

Muestra

Estuvo compuesta por pacientes mayores de edad, de ambos sexos y que fueron intervenidos de una cirugía de revascularización miocárdica (cirugía coronaria) aislada bajo empleo de circulación extracorpórea en el Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana en los años 2015 y 2016, y que presentaban deterioro severo de su FSVI definida como una FEy <35%. Como control fue utilizada una cohorte histórica compuesta por pacientes operados en el mismo Hospital, entre los años 2009 y 2012

Población

Pacientes portadores de deterioro severo de su función ventricular izquierda (FEy menor de 35%) valorada mediante ecocardiograma (bidimensional, transtorácico o transesofágico) o ventriculograma (radioisotópico o por hemodinámica) efectuados en los sesenta días previos a la operación, intervenidos de una cirugía de revascularización miocárdica bajo empleo de circulación extracorpórea.

Infusion del Levosimendan: La misma se inició a las 24 horas previas al procedimiento quirúrgico constando de, una dosis de carga de Levosimendan de 10 mcg/kg a ser

administrada en una hora (bolo o dosis de carga del Levosimendan), seguida por un goteo continuo de 0.1 mcg/kg/min por 23 horas (dosis de mantenimiento del Levosimendan).

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años
- Pacientes portadores de deterioro severo de su FSVI (FEy<35%).
- Pacientes sometidos a cirugía coronaria aislada.
- Pacientes intervenidos en forma electiva.
- Pacientes operados bajo empleo de circulación extracorpórea.
- Pacientes en quienes se utilizó monitoreo hemodinámico con cateterismo de la arteria pulmonar (catéter de Swan Ganz)

Criterios de exclusión:

- Pacientes sometidos a cirugías no coronarias (valvulares, combinados, congénitas del adulto o aorticas)
- Cirugías de urgencia o emergencia
- Pacientes que no completaron la infusión de 24 horas preoperatoria de Levosimendan
- Pacientes intervenidos sin uso de CEC
- Pacientes con FEy ventricular izquierda mayor de 35%
- Pacientes en quienes no se empleó monitoreo hemodinámico
- Pacientes bajo utilización de otras drogas inotrópicas (Dobutamina, Adrenalina, Milrinone) en las 24 horas previas a la infusión del Levosimendan.
- Pacientes bajo administración de Levosimendan en los 30 días previos a la cirugía.
- Pacientes bajo empleo de dispositivos de asistencia circulatoria mecánica (balón de contrapulsación u otros) al momento de la cirugía

-Pacientes con alergia conocida al Levosimendan.

Definiciones:

Síndrome de Bajo Volumen Minuto Postoperatorio: Se consideró como tal a la presencia de signos clínicos tales como hipotensión arterial (tensión arterial sistólica-TAS-) menor de 90 mm Hg, frialdad cutáneo mucosa, presencia evidente de livideces cutáneas, oliguria (diuresis menor de 0.5 ml/kg/hora), los que debieron en todos los casos ser acompañados de parámetros hemodinámicos compatibles con dicha clínica; índice cardíaco (IC) menor de 2.2 Litros/minuto/metro² (L/min/m²), saturación venosa mixta (SVO₂) menor de 55%, presión capilar pulmonar (PCP) mayor de 18 mm Hg, resistencias vasculares sistémicas (RVS) mayores de 1200 dinas/segundo/centímetro⁻⁵ (din/cm/seg⁻⁵), en ausencia de hipovolemia, o datos ecocardiográficos o de laboratorio, que corroboraran la condición (Tabla IV).

Salida dificultosa de Circulación Extracorpórea: se definió como tal al fracaso de más de dos intentos para retirar al paciente de CEC o la necesidad de asistencia circulatoria mecánica para lograrlo.

Requerimiento de inotrópicos: necesidad de utilización de fármacos inotrópicos para sostener valores de presión arterial (TAS mayor de 90 mm Hg, TAM mayor de 60 mm Hg), de perfusión o hemodinámicos. Se reglo el uso inicial de Dobutamina en dosis de 2.5 mcg/kg/min la cual podía incrementarse según necesidad hasta 10 mcg/kg/min. De necesitarse mayor efecto inotrópico se estableció la utilización de Milrinone, iniciándose en dosis de 0.25 mcg/kg/min sin dosis de carga (bolo) del mismo.

Insuficiencia renal: incremento del valor de creatinina un 50% respecto del basal (preoperatorio) o requerimiento de diálisis u otra forma de terapia de reemplazo renal.

Diálisis: necesidad de terapia de reemplazo renal.

Sepsis: Signos de síndrome de respuesta inflamatoria agregados a rescate infeccioso en cultivos.

Falla respiratoria (asistencia respiratoria mecánica prolongada): imposibilidad de destetar al paciente del ventilador por un periodo mayor a 48 horas desde el momento del arribo al área crítica postoperatoria.

Mortalidad hospitalaria: se definió como tal a aquella ocurrida durante la internación del paciente o dentro de los 30 días de la operación tras el alta hospitalaria.

Accidente cerebro-vascular (ACV): desarrollo de nuevo déficit focal o coma persistente por más de 48 horas, con corroboración de imágenes.

Mediastinitis: signos de infección local de la herida con rescate infeccioso a través de la punción o debridamiento quirúrgico de la misma.

Tabla IV Criterios de Síndrome de Bajo Volumen Minuto

Características	Valor o descripción
Clínicas	Hipotensión arterial (TAS < 90 mm Hg)
Alguna Expresión de hipoperfusión tisular	Livideces
	Frialdad cutáneo mucosa
	Oliguria (diuresis < 0.5 ml/kg/hora)
Hemodinámicas	Índice Cardíaco < 2.2 L/min/m ²
	Saturación Venosa Mixta < 55%
	Presión Capilar Pulmonar > 18 mm Hg
	Resistencias Sistémicas >1200 din/cm/seg-5
Ecocardiográficos	Disfuncion ventricular manifiesta
	Ausencia de hipovolemia
Del Laboratorio	Acidosis metabólica no explicable
	(PH < 7.30, EB < -5, CO ₃ H < 18)
	Ácido Láctico elevado
	(>2 mmoles/L)

La **Tabla IV** refiere los criterios de bajo volumen minuto postoperatorio. Fue requerido la presencia de algún dato clínico acompañado de otro dato hemodinámico, o ecocardiográfico o de laboratorio.

Seguridad del Levosimendan: se valoró en base al desarrollo de efectos adversos iniciados a posteriori del inicio de la infusión, sin otra clara causa atribuible. Se consideraron como tales a:

-Hipotensión arterial: definida como: TAS <80 mm Hg o TAS menor de 50 mm Hg sin respuesta a expansión con volumen (máximo 1000 ml) ocurrida durante la infusión de Levosimendan.

-Arritmias: desarrollo de arritmia supraventricular, con nuevo desarrollo de fibrilación auricular, aleteo auricular o taquicardia sinusal con frecuencia superior a 130 por minutos, o arritmia ventricular significativa (extrasístolia ventricular frecuente, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular), durante o tras la administración del fármaco en ausencia de causa metabólica o de laboratorio atribuible.

-Reacción alérgica: nuevo desarrollo de rash cutáneo o mucoso, erupciones cutáneas o mucosas ocurridas a posteriori de la administración del fármaco.

-Muerte: en caso de ocurrir inmediatamente a posteriori de la infusión o durante la misma

-Necesidad de suspensión del Levosimendan: desarrollo de alguna nueva forma de inestabilidad clínica y/o hemodinámica que pudiera ser considerada responsabilidad de la administración a criterio del médico tratante.

Estadística: A los fines del análisis descriptivo de los resultados las variables cualitativas fueron resumidas a través de la distribución de frecuencias, mientras que las variables cuantitativas lo fueron a través de la determinación de valores de media, desvío estándar (DE) y rango.

A los efectos de considerar la comparabilidad de los dos grupos fueron aplicadas las pruebas de Chi² para variables categóricas y la U de Mann-Whitney para variables numéricas.

Se analizaron aquellos factores preoperatorios relacionados al desarrollo del síndrome de

bajo volumen minuto por la aplicación de pruebas de Chi2, t de Student y regresión logística binaria. La comparación de las complicaciones post cirugía se realizó mediante prueba de Chi2.

El análisis de factores asociados a mortalidad se realizó mediante la prueba de Chi2. Se utilizó el estimador de supervivencia de Kaplan -Meier para estimar el tiempo de supervivencia de los pacientes y la comparación entre ramas de tratamiento se hizo por la prueba de Log Rank.

Un valor de $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Los datos fueron procesados con el software SPSS versión 25.0 (SPSS Inc, Chicago, IL,

Resultados:

Fueron incluidos un total de 120 pacientes, 93 (77.5%) de ellos de sexo masculino con un promedio de edad de 58.3 años (DE 10.6) y un rango de 38 a 79 años. Cuarenta y cuatro (36.7%) pacientes recibieron tratamiento con Levosimendan preoperatorio los que fueron comparados frente a 76 controles históricos, sin observarse diferencias ni en el sexo ni en la edad entre ambas poblaciones.

Los principales factores de riesgo cardiovascular, así como los antecedentes cardiológicos relevantes de ambos grupos se exponen en la Tabla V, ilustrando la ausencia de diferencias significativas entre ellos. La fracción de eyección preoperatoria media fue de 29.4% (DE 4.9) con un rango de 15 a 35. Entre los pacientes tratados con Levosimendan los valores fueron de 28.8% de media (DE 5.7) y un rango de 15 a 35 frente a una media de 29.8% (DE 4.3) y un rango de 18 a 35 entre los controles ($z=0.666$ -U de Mann Whitney, $P=0.505$ -figura 28).

Todos los valores referidos expresan que ambas poblaciones resultaron comparables a los fines del análisis entre ellas.

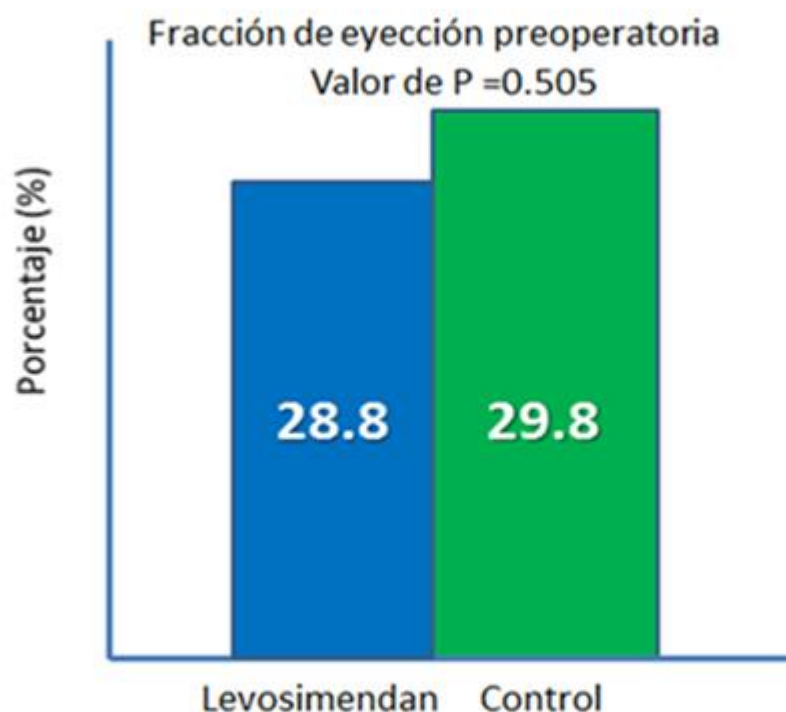
Infusion de Levosimendan: No se observaron diferencias en la presentación de efectos adversos, náuseas y vómitos 6 (13.6%) pacientes tratados versus 14 (18.4%) controles, cefalea 1(2.3%) paciente tratado frente a 3(3.9%) controles y en ningún caso se debió suspender la infusión.

Tabla V

Característica	LEVOSIMENDAN (n= 44)	CONTROL (n=76)	Valor de P
Sexo Masculino (p)	36 (93 %)	57 (75%)	0.389
Sexo Femenino (p)	8 (18.2%)	19 (25%)	
Edad (años)	58.2 (+/-11.4)	58.3 (+/-10.1)	0.911
Rango (años)	38-77	39-79	
Tabaquismo (p)	19 (43.2%)	28 (36.8%)	0.493
Hipertensión arterial (p)	25 (56.8%)	41 (53.9%)	0.761
Diabetes (p)	15 (34.1%)	23 (30.3%)	0.664
Dislipidemia (p)	8 (18.2%)	18 (23.7%)	0.481
Cirugía cardíaca previa (p)	17 (38.6%)	27 (35.5%)	0.733
Angioplastia previa (p)	28 (63.6%)	45 (59.2%)	0.632
Fracción de eyección (%)			
Media (DE)	28.8 (5.7)	29.8 (4.3)	0.505
rango	15-35	18-35	

La Tabla V informa sobre las características generales y los factores de riesgo y antecedentes cardiológicos de los pacientes

Figura 28



La **figura 28** permite valorar comparativamente la fracción de eyección preoperatoria de ambas Poblaciones.

Se observó desarrollo de un síndrome de bajo volumen minuto en un total de 27 (22.5%) pacientes, apreciándose que el mismo resultado inferior entre los tratados con Levosimendan, 4 (9.1%) pacientes versus 23 (30.3%) pacientes en el grupo control (valor de $P= 0.007$ - figura 29-).

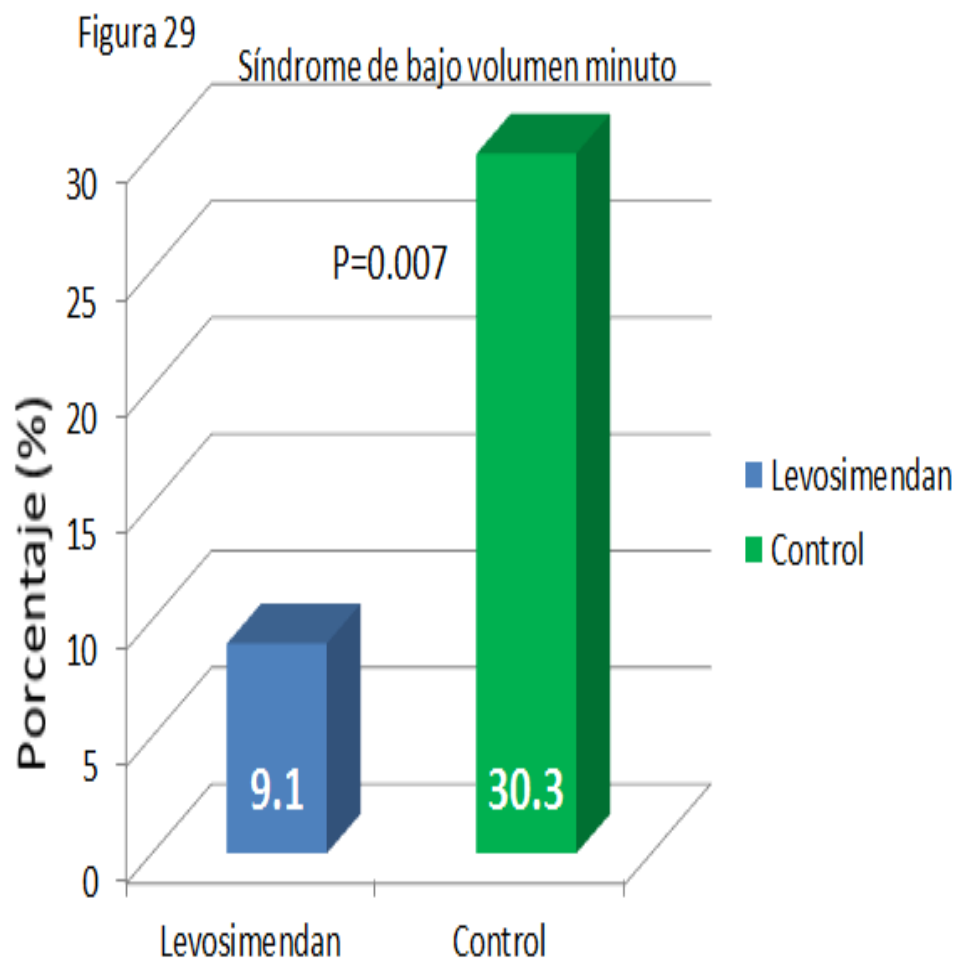
Las principales complicaciones postoperatorias observadas en ambos grupos se expresan en la tabla VI.

Tabla VI

Complicación	LEVOSIMENDAN (n= 44)	CONTROL (n=76)	Valor de P
Síndrome Bajo Volumen Minuto (p)	4 (9.1%)	23 (30.3%)	0.007
Destete dificultoso de CEC (p)	5 (11.4%)	20 (26.3%)	0.052
Uso de Balón de Contrapulsación (p)	6 (13.6%)	29 (38.2%)	0.004
Empleo de Fármacos Inotrópicos (p)	12 (27.3%)	66 (86.8%)	< 0.001
Uso de Vasopresores (p)	15 (34.1%)	38 (50%)	0.091
Insuficiencia Renal (p)	11 (25%)	24 (31.6%)	0.445
Diálisis (p)	6 (13.6%)	14 (18.4%)	0.498
Falla respiratoria (p)	7 (15.9%)	20 (26.3%)	0.188
Sepsis (p)	4 (9.1%)	20 (26.3%)	0.023
Mediastinitis (p)	1 (2.3%)	3 (3.9%)	0.622
Accidente Cerebro vascular (p)	1 (2.3%)	2 (2.6%)	0.903
Mortalidad (p)	4 (9.1%)	18 (23.7%)	0.046

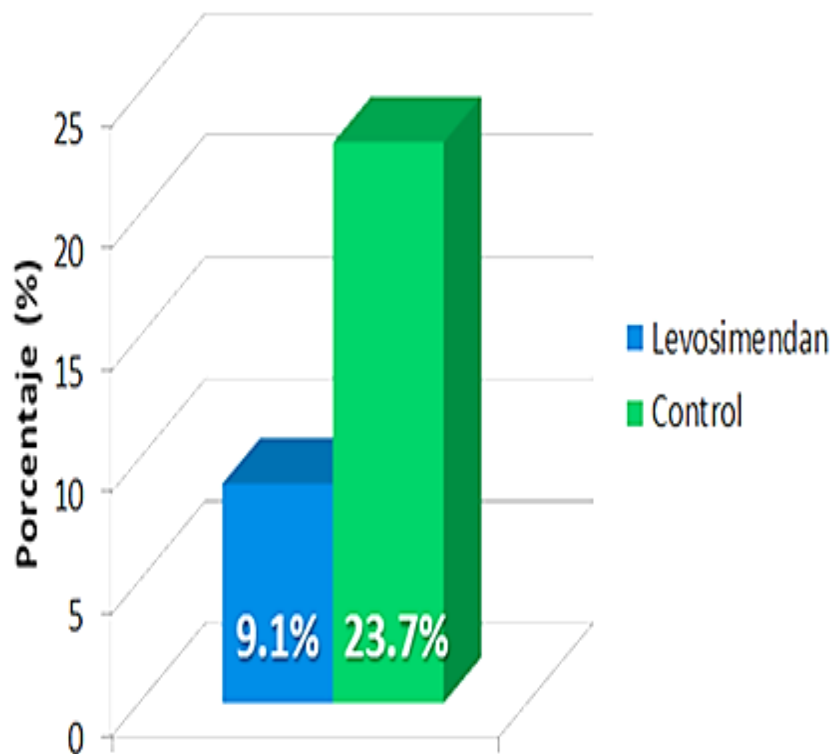
CEC: circulación extracorpórea

La Tabla VI valora en forma comparativa las principales complicaciones postoperatorias observadas



En la **figura 29** se aprecia el desarrollo de síndrome de bajo volumen minuto postoperatorio

Figura 30



La **figura 30** compara la mortalidad hospitalaria entre ambos grupos de tratamiento

La mortalidad total resulto de 22 (18.3%) pacientes, 4 (9.1%) de ellos entre los tratados con Levosimendan, frente a 18 (23.7%) pacientes en el grupo control, con una diferencia entre ramas de tratamiento estadísticamente significativa ($\chi^2= 3.964$; $P= 0.046$ -figura 30).

Análisis de la mortalidad: El análisis de la mortalidad en función de la presencia o no de diversos antecedentes y la rama de tratamiento asignada (con o sin Levosimendan), objetivo la mayor mortalidad de los pacientes con antecedentes de hipertensión, aunque no

se trató de una diferencia estadísticamente significativa. En el análisis discriminado por tratamiento se encontró que entre los que no recibieron Levosimendan la relación hipertensión-mortalidad resultó estadísticamente significativa ($\text{Chi}^2= 8.198$; $P=0.004$), con una mayor mortalidad en los hipertensos. Sin embargo, entre quienes recibieron Levosimendan no se observó la misma situación. La diabetes resultó un factor de mayor mortalidad hospitalaria, con una relación estadísticamente significativa ($\text{Chi}^2= 6.516$; $P= 0.011$). De manera similar a lo observado con la hipertensión arterial, se encontró que la relación entre diabetes y mortalidad fue estadísticamente significativa ($\text{Chi}^2= 14.810$; $P< 0.001$) en contra de quienes no recibieron Levosimendan (mayor mortalidad en pacientes diabéticos en general, mientras que para los pacientes tratados con Levosimendan, la relación dejó de tener significación estadística).

El antecedente de cirugía previa se asoció a una mayor mortalidad, $\text{Chi}^2= 11.522$; $p< 0.001$, tanto para los pacientes tratados con Levosimendan ($\text{Chi}^2= 6.988$; $P= 0.008$) como para los no tratados ($\text{Chi}^2= 6.740$; valor de $P= 0.009$).

Respecto de otros factores como el antecedente de tabaquismo, dislipemia y angioplastia coronaria previa, los mismos no se encontraron asociados a una mayor mortalidad, ni en el total de los pacientes ni en la discriminación por rama de tratamiento.

Síndrome de bajo volumen minuto y mortalidad: entre aquellos pacientes que desarrollaron un síndrome de bajo volumen minuto postoperatorio se evidenció el incremento de la mortalidad, con una diferencia estadísticamente significativa ($\text{Chi}^2=63.009$; valor de $P<0.001$) respecto de quienes no lo presentaron. El análisis por rama de tratamiento mostró que dicha asociación continuó siendo significativa tanto en pacientes tratados como no tratados con Levosimendan ($\text{Chi}^2= 23.127$; $P< 0.001$ y $\text{Chi}^2= 38.411$; $P<0.001$, en forma respectiva).

La circunstancia de presentarse una salida dificultosa de CEC se asoció a una mayor mortalidad ($\text{Chi}^2= 80.207$; $P< 0.001$) en el total de pacientes, así como en la consideración

de pacientes tratados con Levosimendan ($\text{Chi}^2= 17.690$; $P < 0.001$) como en los que no recibieron el fármaco ($\text{Chi}^2= 56.458$; $P < 0.001$).

Una situación similar se observó respecto del requerimiento de BCIA. Pacientes con necesidad de empleo del mismo presentaron una mayor mortalidad ($\text{Chi}^2= 49.707$; valor de $P < 0,001$) en forma total como en la discriminación por tratamiento con Levosimendan ($\text{Chi}^2= 14.068$; $P < 0.001$) como en los no tratados ($\text{Chi}^2= 31.666$; $P < 0.001$).

Para el caso del requerimiento de inotrópicos se encontró una relación estadísticamente significativa entre el mismo y la mortalidad ($\text{Chi}^2= 10.982$; $P= 0.001$) con un incremento de la segunda entre aquellos que necesitaron de dichos fármacos, con valores estadísticamente significativos en los tratados con Levosimendan ($\text{Chi}^2= 5.053$; $P= 0.025$) pero no para los no tratados ($\text{Chi}^2= 3.574$; $P= 0.059$). Sin embargo, en este último caso se observa que se mantuvo una tendencia hacia una mayor mortalidad en quienes requirieron los inotrópicos.

Análisis de otras complicaciones observadas:

Sepsis: El desarrollo de sepsis se asoció a incremento de la mortalidad ($\text{Chi}^2= 84.657$; $P < 0.001$), tanto en los pacientes tratados con Levosimendan ($\text{Chi}^2= 23.127$; $P < 0.001$) como en los no tratados ($\text{Chi}^2= 56.458$; $P < 0.001$).

Insuficiencia Renal: su desarrollo postoperatorio aumentó la mortalidad con una diferencia estadísticamente significativa ($\text{Chi}^2= 57.296$; $P < 0.001$), diferenciando entre quienes fueron tratados con Levosimendan, $\text{Chi}^2= 13.200$; $P < 0.001$) y aquellos no tratados, $\text{Chi}^2= 43.142$; $P < 0.001$, con una situación similar al analizar el requerimiento de diálisis, con una mayor mortalidad en los pacientes que requirieron de la misma, $\text{Chi}^2= 60.957$; $P < 0.001$, con diferencias en tratados y no tratados con Levosimendan ($\text{Chi}^2= 27.867$; $P < 0,001$ y $\text{Chi}^2= 36.533$; $P < 0.001$, en forma respectiva).

Asistencia respiratoria mecánica (ARM) prolongada: aquellos pacientes que necesitaron de la misma presentaron mayor mortalidad ($\text{Chi}^2= 82.224$; $P < 0.001$). Esta relación se

mantuvo independientemente de haber recibido o no tratamiento con Levosimendan ($\chi^2=23.257$; $P<0.001$ y $\chi^2=56.458$; $P<0.001$ respectivamente).

Fármacos vasopresores: un requerimiento vasopresor se encontró asociado a mayor mortalidad ($\chi^2=28.736$; $P<0.001$) en relación con el total de pacientes. En pacientes tratados con Levosimendan se mantuvo esta tendencia, aunque no en forma significativa, mientras si lo resulto entre pacientes no tratados ($\chi^2=23.586$; $P<0.001$).

Discusión:

El principal resultado del estudio fue que el uso preoperatorio del fármaco sensibilizador del calcio Levosimendan, iniciado 24 horas antes de la cirugía, se asoció con una reducción en la incidencia del síndrome de bajo volumen minuto postoperatorio, así como también en una menor dificultad en la salida de CEC, la reducción del requerimiento de fármacos inotrópicos y del BCIA, un menor desarrollo de sepsis y reducción de la mortalidad hospitalaria, en pacientes coronarios con deterioro severo de su función ventricular izquierda, intervenidos bajo uso de circulación extracorpórea.

Esta observación se encuentra en línea con la mayoría de los estudios y metaanálisis que anteriormente valoraron dicha estrategia, si bien no con todos ellos. El cuestionamiento hacia esta conducta de prevención ha provenido principalmente de los resultados observados en los estudios Levo-CTS y LICORN, dos estudios randomizados y controlados con placebo, los que, si bien incluyeron un número superior de pacientes, presentaron una serie de diferencias metodológicas importantes y que deben ser analizadas cuidadosamente ⁶⁹⁻⁷⁰.

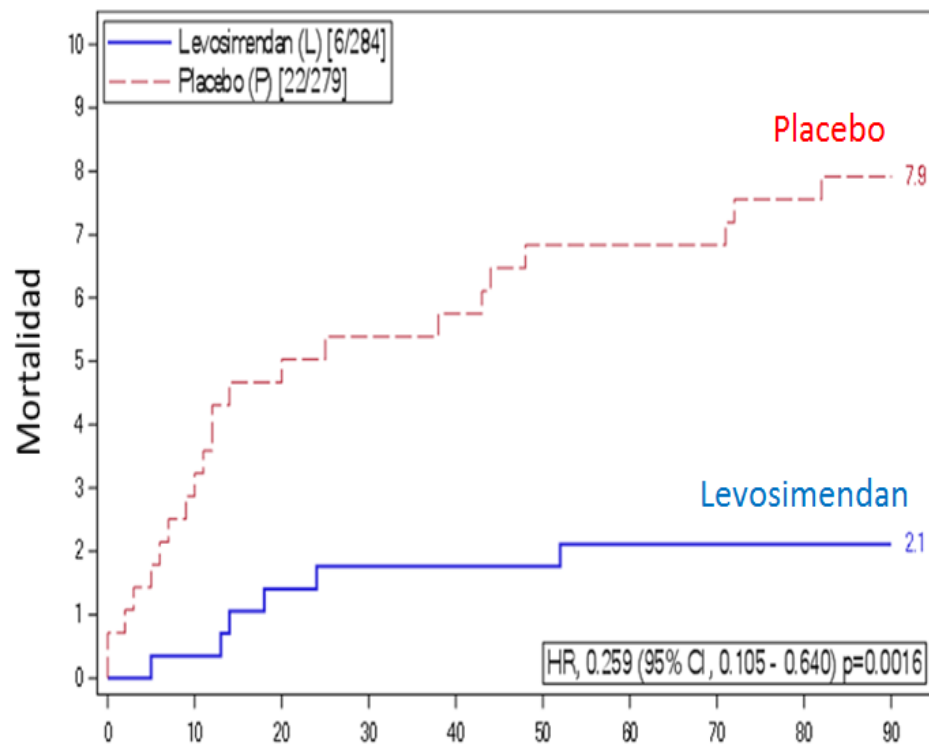
Primera y fundamentalmente, tanto el Levo CTS como el LICORN se presentaron como estudios de uso preoperatorio de Levosimendan, pero en la práctica ninguno de ellos lo fue.

En el caso del estudio Levo-CTS la infusión del fármaco fue iniciada en el quirófano, lo que representa un uso intraoperatorio del mismo, un promedio de 20 minutos antes de la cirugía en el 96% de los pacientes, con una administración de 0.2 mcg/kg/min (que se ubica lejos de igualar a un bolo o dosis de carga del fármaco, habitualmente de 10 a 12 mcg/kg) y que fue continuada por 24 horas, en la dosis preespecificada de 0.1 mcg/kg/min, en el 80% de los pacientes (en un 5.8% de los casos fue suspendida y en el 13.1% fue reducida).

Además, el estudio incluyó un 66.3% de pacientes coronarios aislados, con un número importante de pacientes valvulares, un escenario donde algún beneficio del fármaco no fue hasta el momento demostrado ⁶⁹.

Este punto específico fue analizado en un sub-estudio posterior del Levo-CTS el que observando que, aun con un cuestionable inicio intraoperatorio, el Levosimendan manifestó beneficios con una reducción significativa de la mortalidad en los pacientes coronarios (tanto a los 30 como a los 90 días) a diferencia de lo observado en pacientes valvulares, figuras 31 y 32 ⁷¹.

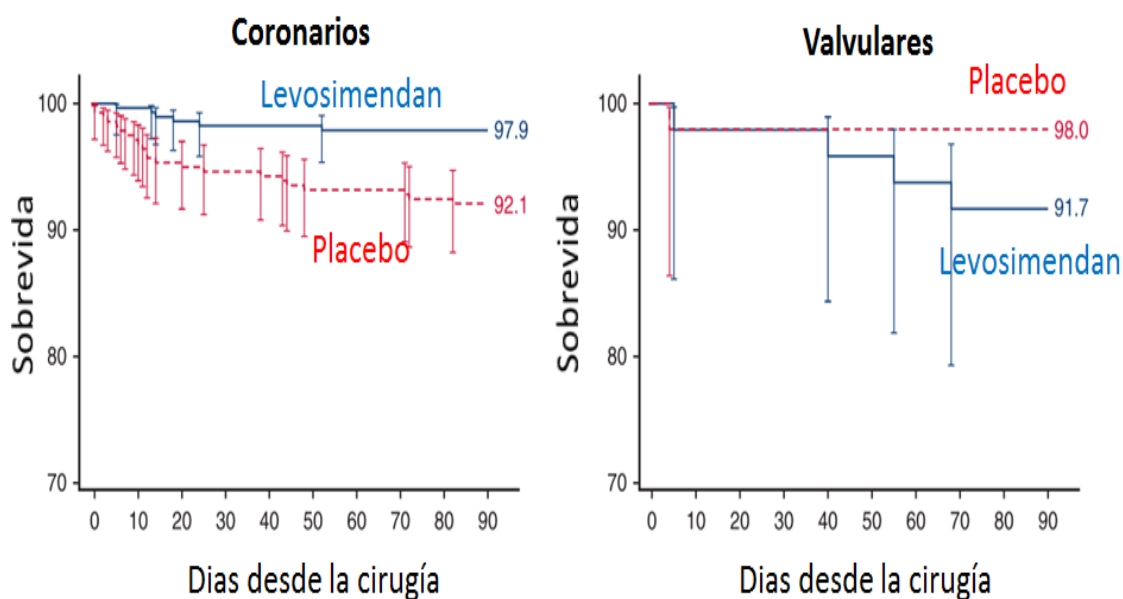
Figura 31 **LEVO-CTS**
Mortalidad a 90 días en cirugía coronaria aislada



La figura 31 expresa el análisis de la mortalidad a 90 días en pacientes con cirugía coronaria aislada tratados con Levosimendan o placebo . Tomado de van Diepen S, et al

J Thorac Cardiovasc Surg 2020;159(6):2302-9

Figura 32 Sobrevida a 30 y 90 días en el estudio Levo-CTS



En la figura 32 resulta manifiesta la diferencia observada en la supervivencia de pacientes sometidos a cirugía coronaria aislada bajo la estrategia de Levosimendan preoperatorio en contraposición a lo que ocurrió con los pacientes valvulares, donde el uso de Levosimendan no redujo la mortalidad. Tomado de: **van Diepen S, et al**

J Thorac Cardiovasc Surg 2020;159(6):2302-9

En el estudio LICORN la administración del Levosimendan también fue iniciada en el quirófano, a posteriori de la inducción anestésica de los pacientes lo cual, nuevamente, debe considerarse como una administración intraoperatoria del fármaco, sin utilización de una dosis de carga apropiada del fármaco y con la infusión de una dosis de Levosimendan de 0.1 mcg/kg/min⁷⁰.

Cuarenta y cuatro (26%) pacientes tratados con Levosimendan fueron intervenidos debido a patología valvular aislada o en combinación con revascularización coronaria. Además, curiosamente, no se alcanzó el número de pacientes predefinidos (335 en vez de los 340 pacientes establecidos) porque el reclutamiento de los pacientes debió ser detenido al

alcanzar las drogas su fecha de expiración ⁷⁰.

Los propios autores del estudio reconocen como limitaciones del mismo a las anteriormente mencionadas sumando, además, a un cálculo inapropiado del número de pacientes en función del porcentaje esperado de eventos, los cuales resultaron inferiores a los previstos, para poder demostrar un efecto favorable del fármaco ⁷⁰.

Una exhaustiva revisión reciente sobre el uso de Levosimendan en cirugía cardíaca, que incluye a los mencionados estudios, desarrollada por Faisal y cols, los considera puntualmente como uso intraoperatorio en vez de preoperatorio del fármaco ⁷².

La tabla VIII considera las principales diferencias entre el Levo-CTS, el LICORN y los otros tres estudios aleatorizados anteriores sobre uso preoperatorio de Levosimendan. En la misma puede apreciarse que una clara diferencia entre los estudios fue el uso del fármaco por un periodo de 24 horas previas a la intervención y con empleo de una dosis de carga del mismo ^{62-64, 72}.

Una explicación para el beneficio de la infusión de Levosimendan a lo largo de las 24 horas anteriores al procedimiento aparece fundada en el propio metabolismo del fármaco, respecto del cual la persistencia de sus efectos depende de la formación de sus metabolitos activos. Con la administración endovenosa, el fármaco es excretado en el intestino delgado donde es reducido, por la acción de bacterias intestinales, a OR-1855 y en forma posterior, resulta acetilado a OR-1896, con una formación lenta de ambos y cuyos picos plasmáticos se alcanzan a las 48 horas, tras completar una infusión de 24 horas ⁷³.

Concentraciones plasmáticas máximas de OR-1855 y OR-1896 han sido observadas a partir del segundo día post administración en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o avanzada, mientras que en el caso específico de pacientes sometidos a cirugía cardíaca el pico se apreció hacia el día 6 ⁷³⁻⁷⁵.

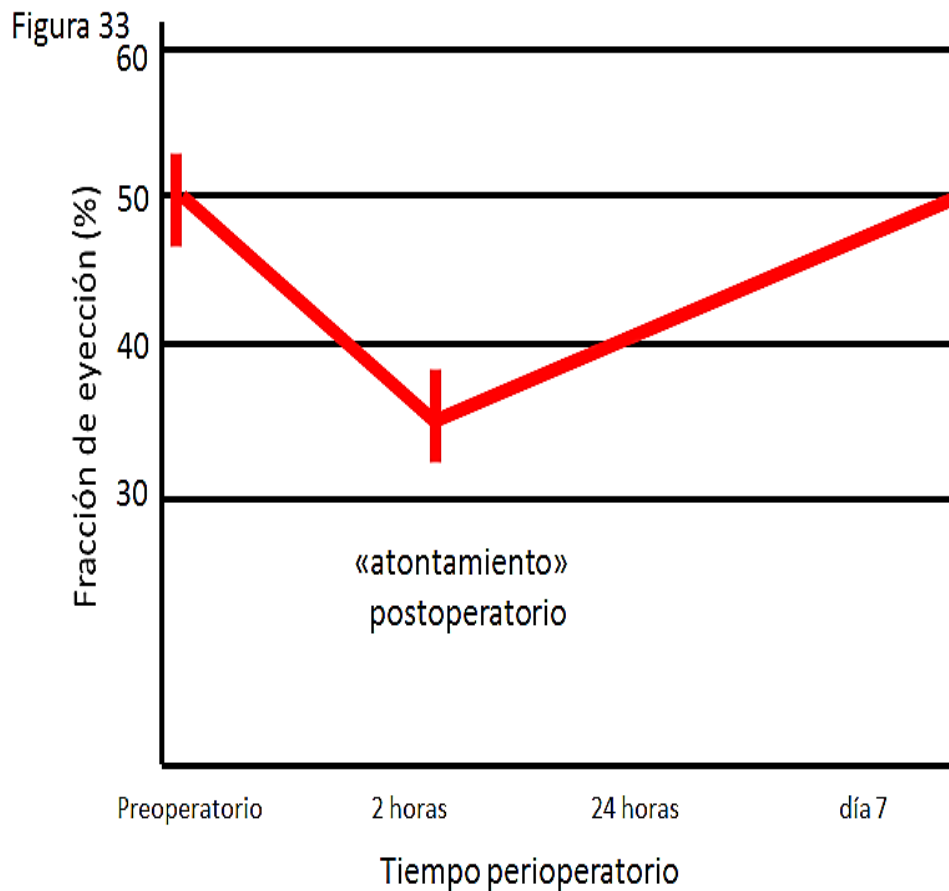
Leppikangas y cols, por su parte detectaron valores máximos de Levosimendan a las 24 horas post-infusión del fármaco, iniciado con dosis de carga o bolo, con valores

máximos de los metabolitos activos en el cuarto día postoperatorio, con cifras superiores de los detectados en pacientes con insuficiencia cardiaca, lo cual apoya la hipótesis que la formación de los mismos no resulta afectada por la hipoperfusión causada por la circulación extracorpórea, en los casos en que el Levosimendan es administrado con un bolo y continuado por 24 horas en forma previa la cirugía^{62,73-75}.

Los autores plantearon que con una infusión iniciada 24 horas previas a una cirugía se obtendría el beneficio del pico del Levosimendan al momento de la intervención, con un incremento posterior de sus metabolitos activos en el periodo crítico del postoperatorio temprano, situaciones que se verían retrasadas con el inicio intraoperatorio, propuesto por tanto por **Mehta y cols** como por **Cholley y cols**^{62, 69-70, 73}.

El periodo perioperatorio de cirugía cardiaca es considerado como uno de los escenarios más apropiados y prometedores para observar un efecto beneficioso del Levosimendan debido a la cualidad transitoria de la disfunción miocárdica postoperatoria, en donde la mayoría de los casos suelen deberse a un fenómeno de “atontamiento” (disfunción isquémica transitoria) miocárdico, con una completa recuperación de la función cardiaca tras un periodo de apoyo inotrópico de 24 a 48 horas, y que fuera descrito, principalmente por el grupo de **Gray y cols**, hace ya más de 40 años (figura 33)⁷⁶⁻⁷⁸.

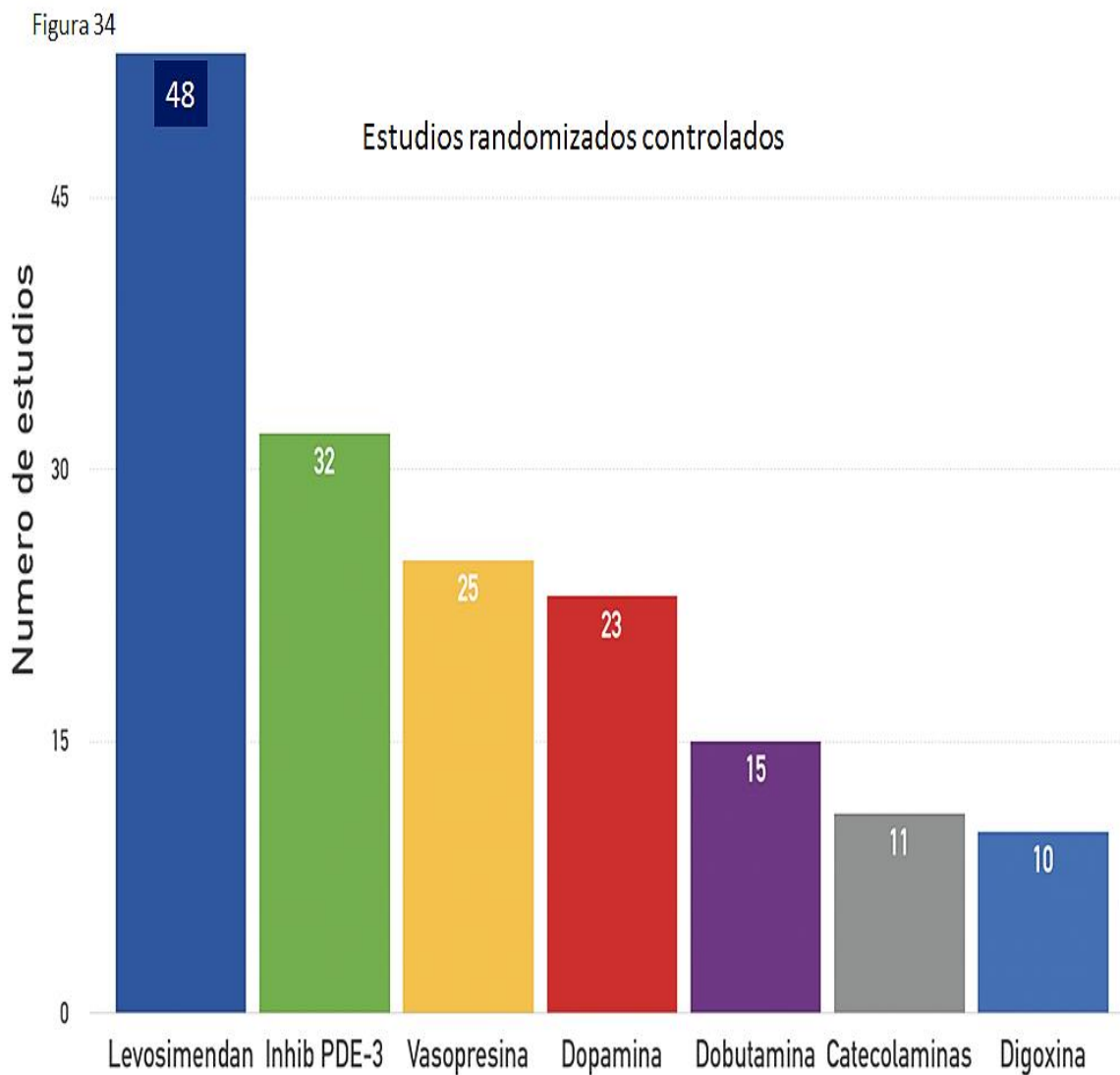
Debido a sus efectos farmacológicas (con aumento del gasto cardiaco asociado a un mínimo incremento del consumo de oxígeno miocárdico) en el momento crítico del postoperatorio temprano, el Levosimendan se presenta como un inotrópico “ideal” para apoyar la función cardiaca en este tipo de pacientes.



En la figura 33 se aprecia el comportamiento de la función ventricular, valorado por la fracción de eyección, con su descenso hacia las 24 o 48 horas del postoperatorio y posterior recuperación del mismo. Adaptado de: **Gray R**

J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:226-34

Merece ser destacado el hecho que el Levosimendan ha resultado el agente inotrópico más investigado en las últimas décadas. A pesar de que múltiples ensayos randomizados han comparado la eficacia y seguridad del Levosimendan con otros agentes inotrópicos en pacientes con insuficiencia cardiaca y cirugía cardiaca, las referidas diferencias de los resultados han limitado su utilización clínica masiva (figura 34) ⁷⁹.

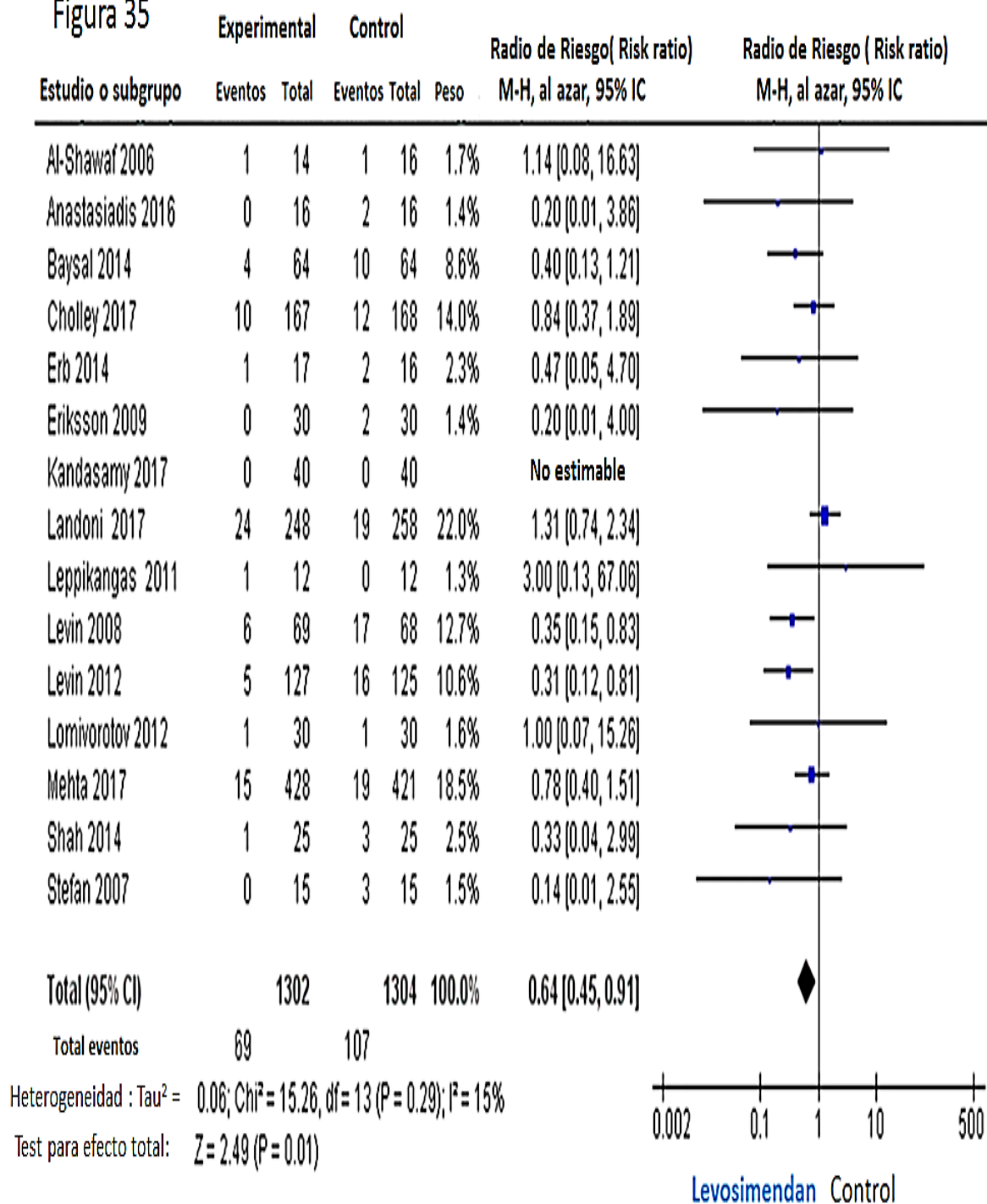


La figura 34 documenta que el Levosimendan representa el fármaco vasoactivo mas estudiado en la los ultimos años. (solo estudios randomizados)

Adaptado de: **Pisano A, et al**
Curr Opin Anaesth 2016; 29(4):454-61.

El metaanálisis de Xing y cols, que valoro un total de 2606 pacientes con disfunción ventricular izquierda sometidos a cirugía cardiaca, incluidos en estudios aleatorizados determino un beneficio respecto de la sobrevida (así como otras complicaciones) bajo el uso de Levosimendan. Curiosamente el estudio no considero la valoración del desarrollo de síndrome de bajo volumen minuto postoperatorio (figura 35) ⁸⁰.

Figura 35



En la figura 35 se observa el efecto del Levosimendan sobre la mortalidad perioperatoria

Tomado de: Xing H, et al

Scientific Reports 2018;8:7775

DOI:10.1038/s41598-018-26206-w

Conclusiones:

- El empleo preoperatorio de Levosimendan, administrado durante las 24 horas previas a la intervención, redujo la incidencia de síndrome de bajo volumen minuto postoperatorio en pacientes coronarios intervenidos bajo el uso de circulación extracorpórea.
- La salida dificultosa de CEC, el requerimiento de drogas inotrópicas, la necesidad de balón de contrapulsación y el desarrollo de sepsis postoperatoria también se vieron reducidas bajo dicha estrategia.
- La mortalidad hospitalaria resulto, asimismo, inferior entre los tratados con Levosimendan.
- La estrategia de uso preoperatorio de Levosimendan se reportó como segura
- Estos hallazgos plantean la utilidad del empleo preoperatorio de Levosimendan en pacientes coronarios con disfunción ventricular preoperatoria.

Bibliografia:

- 1) Ferguson TB, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL. A decade of change-risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: A report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. *Ann Thorac Surg* 2002;73:480-90.
- 2) Hammon JW. Risk Factors for Cardiac Surgery: The High-Risk Patient. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;8(1):15-7. doi: 10.1177/108925320400800105.
- 3) Feier FH, Sant Anna RT, Garcia E, De Bacco FW, Pereira E. dos Santos MF, et al. Changes in profile of patients submitted to coronary bypass graft surgery. *Braz J Cardiovasc Surg* 2005; 20(3): 317-22.
- 4) Cornwell LD, Omer S, Rosengart T, Holman WL and Bakaeen FG. Changes Over Time in Risk Profiles of Patients Who Undergo Coronary Artery Bypass Graft Surgery. The Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program (VASQIP). *JAMA Surg* 2015;150(4):308-15. doi:10.1001/jamasurg.2014.1700.
- 5) Kalaycioglu S, Sinci V, Oktar L . Coronary artery bypass grafting (CABG) after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): Is PTCA a risk for CABG? *Int Surg* 1998; 83 : 190-3.
- 6) Levin RL, Degrange MA, Milman V, Del Mazo C y Boullon F. Cirugía coronaria en pacientes con angioplastia previa. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68:661-70.
- 7) Hassan A, Buth KJ, Baskett RJ, Ali IS, Maitland A, Sullivan JA, et al. The association between prior percutaneous coronary intervention and short-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2005;150(5):1026-31.
- 8) Thielmann M, Leyh R, Massoudy P, Neuhäuser M, Aleksic I, Kamler M, et al. Prognostic significance of multiple previous percutaneous coronary interventions in

- patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I441-7.
- 9) Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Haan CK, Ferguson TB. Procedural volume as a marker of quality for CABG surgery. *JAMA* 2004; 291(2):195-201.
doi:10.1001/jama.291.2.195.
- 10) Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Hospital Volume and Failure to Rescue With High-Risk Surgery. *Med Care* 2011; 49(12):1076-81.
- 11) Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon Volume and Operative Mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349(22):2117-27. doi:10.1056/NEJMsa035205.
- 12) David Hillis L, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:e652-e735.
DOI:10.1161/CIR.0b013e31823c074e.
- 13) Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.
- 14) Luscher TF. Myocardial revascularization: guideline-based therapy today. *Eur Heart J* 2019;40:75-8. doi:10.1093/eurheartj/ehy901.
- 15) Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, Tirone D. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:38-51.
- 16) D'Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, Fernandez FG, Paone G, Wormuth DW, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2018 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg* 2018;105:15-23.
- 17) Ferraris VA, Ferraris SE. Risk Factors for Postoperative Morbidity. *J Thorac*

- Cardiovasc Surg 1996;111:731-41.
- 18) Garcia Fuster R, Montero JA, Gil O, Hornero F, Cánovas S, Bueno M, et al. Tendencias en cirugía coronaria: cambios en el perfil del paciente quirúrgico. Rev Esp Cardiol 2005;58(5):512-22.
- 19) Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: Trends over 20 years. Ann Thorac Surg 2011;92:1678–84.
- 20) Lowenstein Haber D, Guardiani FM, Pieroni P, Pfister L, Carrizo L, Villegas ED y cols. Realidad de la cirugía cardiaca en la República Argentina. Registro CONAREC XVI. Rev Argent Cardiol 2010;78: 228-37.
- 21) Pérez Velaa JL, Jiménez Rivera JJ, Alcalá Llorentec MA, González de Marcos B, Torrado H and García Labordaf C on behalf of the Grupo ESBAGA. Low cardiac output syndrome in the postoperative period of cardiac surgery. Profile, differences in clinical course and prognosis. Med Intensiva 2018;42(3):159-67. The ESBAGA study. DOI: 10.1016/j.medine.2018.03.001.
- 22) Maganti MD, Rao V, Borger MA, et al. Predictors of low cardiac output síndrome after isolated aortic valve surgery. Circulation 2005;112: I448–452.
- 23) Maganti M, Badiwala M, Sheikh A, et al. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated mitral valve surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2010;140:790–6.
- 24) Ascione R, Narayan P, Rogers CA, Lim KHH, Capoun R, Angelini GD. Early and midterm clinical outcome in patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery surgery. Ann Thorac Surg 2003;76:793-800.
- 25) Silva Guisasola J, Gonzalez Santos J, Ruiz Fernandez M, et al. Disfuncion ventricular isquémica crónica severa. Determinantes del riesgo quirúrgico y del resultado clinico a largo plazo. Rev Esp Cardiol 1997;50:870-81.
- 26) Caputti GM, Palma JH, Gaia DF, Buffolo E. Off-pump coronary artery bypass

- surgery in selected patients is superior to the conventional approach for patients with severely depressed left ventricular function. *Clinics* 2011;66(12):2049-53.
- 27) Darwazah AK, Abu Sham a RA, Hussein E, Hawari MH, Ismail H. Myocardial revascularization in patients with low ejection fraction: effect of the pump technique on early morbidity and mortality. *J Card Surg* 2006;21:22-7.
- 28) Keeling WB, Williams ML, Slaughter MS, Zhao Y, Puskas JD. Off-pump and on-pump coronary revascularization in patients with low ejection fraction: a report from the society of thoracic surgeons national database. *Ann Thorac Surg* 2013;96(1):83-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.098.
- 29) Dietl C, Berkheimer M, Woods E, Gilbert C, Pharr W, Benoit C. Efficacy and cost-effectiveness of preoperative IABP in patients with ejection fraction of 0.25 or less. *Ann Thorac Surg* 1996;62:401-9.
- 30) Feola M, Wiener L, Walinsky P, et al. Improved survival after coronary bypass surgery in patients with poor left ventricular function: role of intra-aortic balloon counterpulsation. *Am J Cardiol* 1977;39:1021-6.
- 31) Dyub AM, Whitlock RP, Abouzahr LL, Cinà CS. Preoperative intraaortic balloon pump in patients undergoing coronary bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2008;23:79-86.
- 32) Christenson JT, Badel P, Simonet F, Schmuziger M. Preoperative intraaortic balloon pump enhances cardiac performance and improves the outcome of redo CABG. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1237-44. doi: 10.1016/S0003-4975(97)00898-9.
- 33) Christenson JT, Simonet F, Badel P, Schmuziger M. Evaluation of preoperative intra-aortic balloon pump support in high risk coronary patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:1097-103. doi: 10.1016/S1010-7940(97)00087-0.
- 34) Christenson JT, Simonet F, Badel P, Schmuziger M. The effect of preoperative intra-aortic balloon pump support in patients with coronary artery disease, poor left-

- ventricular function (LVEF < 40%), and hypertensive LV hypertrophy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45:60-4. doi: 10.1055/s-2007-1013688.
- 35) Parissis H, Soo A and Al-Alao B. Intra-aortic balloon pump: literature review of risk factors related to complications of the intra-aortic balloon pump. *J Cardiothorac Surg* 2011, 6:147-52.
- 36) Kvilekval KH, Mason RA, Broadie Newton G, Anagnostopoulos CE, Vlay SC, Giron F. Complications of percutaneous intra-aortic balloon pump use in patients with peripheral vascular disease. *Arch Surg* 1991;126(5):621-23. doi:10.1001/archsurg.1991.01410290099019.
- 37) Isner JM, Cohen SR, Virmani R, Lawrinson W, Roberts WC. Complications of the intraaortic balloon counterpulsation device: clinical and morphologic observations in 45 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1980;45(2):260-8.
- 38) Severi L, Vaccaro P, Covotta M, Landoni G, Lembo R and Menichetti A. Severe Intr-aortic Balloon Pump Complications. A single Center 12-Year Experience. *J Thorac Vasc Anesth* 2012;26:604-7.
- 39) Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287-96. doi: 10.1056/NEJMoa1208410.
- 40) Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomized, open-label trial. *Lancet* 2013;382:1638-45.
- 41) Parissis JT, Farmakis D, Nieminen M. Classical inotropes and new cardiac enhancers. *Heart Fail Rev* 2007;12(2):149-56.
- 42) Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkila L, Kuitunen A, Lehtonen L, et al. 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;19:660-68.
- 43) Ukkonen H. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2000;68(5):522–31.
- 44) Kivikko M, Lehtonen L. Levosimendan: a new inodilatory drug for the treatment of decompensated heart failure. *Curr Pharm Des* 2005;11(4):435-55.
- 45) Parissis JT, Panou F, Farmakis D, et al. Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96(3):423-6.
- 46) Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12):2177–82.
- 47) Jörgensen K, Bech-Hanssen O, Houltz E, Ricksten S-E. Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Circulation* 2008;117(8):1075–81.
- 48) Trikas A, Antoniadou C, Latsios G, et al. Long-term effects of levosimendan infusion on inflammatory processes and sFas in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006;8(8):804-9.
- 49) Delgado JF. Levosimendán en la insuficiencia cardiaca aguda: pasado, presente y Futuro. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(4):309-12.
- 50) Stevenson L. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 2003;108:367-372.
- 51) Stevenson LW. Clinical use of inotropic therapy for heart failure: looking backward or forward? Part II: chronic inotropic therapy. *Circulation* 2003;108:492-7. doi:

10.1161/01.CIR.0000078349.43742.8A.

- 52) Farmakis D, Alvarez J, Ben Gal T, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int J Cardiol* 2016;222:303–12.
- 53) Frishman WH. Advances in positive inotropic therapy: levosimendan. *Crit Care Med* 2003;31(9):2408-9.
- 54) Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360(9328):196-202.
- 55) Moiseyev V. 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(18):1422-32.
- 56) Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007;297(17):1883-91.
- 57) Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of Levosimendan on the Short-Term Clinical Course of Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2013;1:103-11.
- 58) Califf R. Better Late Than Never A Welcome Publication of Tardy Clinical Trial Results. *J Am Coll Cardiol HF* 2013;1(2):112-4.
- 59) Alvarez J, Taboada M, Rodríguez J, et al. Hemodynamic effects of levosimendan following cardiac surgery *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005; 52(7): 389-94.
- 60) Alvarez J, Bouzada M, Fernández AL, et al. Haemodynamic effects of levosimendan compared with dobutamine in patients with low cardiac output after cardiac surgery. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:338- 45.

- 61) Levin RL, Degrange MA, Porcile R, Salvagio F, Blanco N, Botbol AL, Tanus E and del Mazo CD. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 471-9.
- 62) Leppikangas H, Järvelä K, Sisto T, et al. Preoperative levosimendan infusion in combined aortic valve and coronary bypass surgery. *Br J Anaesth* 2011; 106(3): 298-304
- 63) Levin RL, Degrange M, Del Mazo C, Tanus E, Porcile R. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol* 2012; 17(3):125-30.
- 64) Shah B, Sharma P, Brahmabhatt A, Shah R, Rathod B, Shastri N, et al.. Study of levosimendan during off-pump coronary artery bypass grafting in patients with LV dysfunction: A double-blind randomized study. *Indian J Pharmacol* 2014;46(1): 29-34.
- 65) Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24(1):51-7.
- 66) Lim JY, Deo SV, Rababa'h A, et al. Levosimendan Reduces Mortality in Adults with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Card Surg* 2015;30(7):547–54.
- 67) Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27(6):1224-32.
- 68) Greco T, Calabrò MG, Covello RD, et al. A Bayesian network meta-analysis on the

- effect of inodilatory agents on mortality. *Br J Anaesth* 2015;114(5):746-56.
- 69) Mehta RH, van Diepen S, Meza J, et al. Levosimendan in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing cardiac surgery on cardiopulmonary bypass: Rationale and study design of the Levosimendan in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass (LEVO-CTS) trial. *Am Heart J* 2016;182:62-71.
- 70) Cholley B, Caruba T, Grosjean S, et al. Effect of Levosimendan on Low Cardiac Output Syndrome in Patients With Low Ejection Fraction Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting With Cardiopulmonary Bypass: The LICORN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(6):548-56.
- 71) van Diepen S, Mehta RH, Leimberger JD, Goodman SG, Fremes S, Jankowich R et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;159(6):2302-9.e6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.06.020. Epub 2019 Jun 21.
- 72) Faisal SA, Apatov DA, Ramakrishna H and Weiner MW. Levosimendan in Cardiac Surgery. Evaluating the Evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33(4):1146-58. DOI:10.1053/j.jvca.2018.05.035.
- 73) Antila S, Sundberg S and Lehtonen LA. Clinical Pharmacology of Levosimendan. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(7):535-52. doi: 10.2165/00003088-200746070-00001
- 74) Lilleberg J, Laine M, Palkama T, Kivikko M, Pohjanjousi P, Kupari M. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 75-82.
- 75) Eriksson HI, Jalonen JR, Heikkinen LO, Kivikko M, Laine M, Leino KA et al. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 448-54.

- 76) Gray R, Maddahi J, Berman D, Raymond M, Waxman A, Ganz W et al.
Scintigraphic and hemodynamic demonstration of transient left ventricular dysfunction immediately after uncomplicated coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1979;77: 504-10.
- 77) Roberts AJ, Spies SM, Sanders JH, Morgan JM, Wilkinson CJ, Lichtenthal PR et al.
Serial assessment of left ventricular performance following coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 81:69-84.
- 78) Czer L, Hamer A, Murphy F, Bussell J, Chaux A, Bateman T et al. Transient hemodynamic dysfunction after myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86:226-34.
- 79) Pisano A, Monti G and Landoni G. Levosimendan: new indications and evidence for reduction in perioperative mortality?. Curr Opin Anesthesiol 2016;29(4):454-61.
DOI:10.1097/ACO.0000000000000357.
- 80) Xing Z, Tang L, Chen P, Huang P, Peng X and Hu X. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. Scientific Reports 2018; 8:7775.
DOI:10.1038/s41598-018-26206-w.