

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA
SALUD**

**CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN
CARDIOLOGÍA**



**LEVOSIMENDÁN EN PACIENTES CON SÍNDROME DE BAJO
GASTO POST CIRUGÍA CARDIACA**

Autor: Dr.Rivas Flores , Rowel Rolando

Tutor: Dr. Villecco, Sebastián

Título a otorgar: Especialización en Cardiología

Facultad: Medicina y Ciencias de la Salud

2017

ÍNDICE

Págs.

CAPÍTULO I

Introducción.....3

Descripción del problema4

CAPÍTULO II

Marco Teórico

Bases Teóricas.....5

El síndrome de bajo gasto cardiaco (SBGC).....5

El SBGC postoperatorio en cirugía cardiaca.....6

Tratamiento del SBGC con Levosimendán.....7

Antecedentes del estudio.....10

CAPÍTULO III

Presentación de Caso Clínico.....18

CAPÍTULO IV

Conclusiones.....28

CAPÍTULO V

Fuentes de información.....30

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

El síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC), es aún una complicación en el postoperatorio de la cirugía cardíaca, con una mortalidad que esta entre el 10-40%. Esta situación clínica responde a múltiples etiologías, de las cuales el deterioro de la fracción de eyección preoperatorio es un marcador relevante y que junto con los fenómenos de isquemia y repercusión perioperatorios se convierten en sustratos fundamentales de este síndrome.¹

Estudios metacéntricos han demostrado el beneficio de nuevos agentes inotrópicos en pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica disminuida, tanto de etiología isquémica como idiopática.^{2,3} Este nuevo grupo de inotrópicos, cuyo principal representante es el Levosimendán, tienen la particularidad de aumentar la sensibilidad del calcio por los miofilamentos del miocardiocito, al unirse éste con la Troponina C cardíaca,⁴⁻⁶ lo que aumenta la contractilidad miocárdica en pacientes con disfunción ventricular izquierda y derecha⁷⁻⁹; y en aquéllos sometidos a bypass de arteria coronaria.¹⁰ Se ha demostrado que no afecta la relajación diastólica del miocardio y que puede producir vasodilatación periférica, probablemente relacionada con la apertura de los canales de K ATP sensible, y también un efecto vasodilatador sobre el lecho vascular pulmonar. Debido a que aumenta el flujo coronario sin afectar significativamente el consumo miocárdico de oxígeno, hay algunos autores que hablan del efecto "antiisquémico" de esta droga.¹¹ En teoría, ya que no aumenta las concentraciones intracelulares de AMPc o calcio, no debería predisponer a la aparición de arritmias en el miocardio.^{12,13}

Basándonos en estos antecedentes, las propiedades del medicamento y que el paciente que hoy llega a cirugía es distinto al de la era preintervencionismo, mostrar el uso preoperatorio en pacientes con función ventricular deteriorada, catalogados como de alto riesgo quirúrgico, de un nuevo inotrópico (Levosimendán) cuyo efecto se prolonga por más de 48 h y que posee un mecanismo de acción diferente y novedoso a nivel molecular, a los inotrópicos ya conocidos.

DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

El uso de Levosimendán está asociado con una reducción en la mortalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca; sin embargo, aún no se ha establecido evidencia clara de mortalidad con Levosimendán en pacientes postoperados de cirugía cardíaca.

CAPITULO II
MARCO TEÓRICO
BASES TEÓRICAS

El síndrome de bajo gasto cardiaco (SBGC)

El síndrome de bajo gasto cardiaco (SBGC) en el postoperatorio de cirugía cardiaca (PCC) es una potencial complicación de los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca (CC). Su incidencia varía entre un 3 y un 45% en los diferentes estudios y se asocia a un aumento de la morbilidad, prolongación de la estancia en UCI y aumento en el consumo de recursos ²⁷. Comprende un amplio concepto; así, en la literatura también se encuentran otras denominaciones tales como disfunción miocárdica postoperatoria, disfunción cardiocirculatoria postoperatoria, disfunción cardiovascular aguda, fracaso cardiaco poscirugía, fracaso cardiaco o shock poscardiotomía. Tiene un origen y modo de presentación diferente a la insuficiencia cardiaca aguda (ICA) médica ²⁸. Por ello, las clasificaciones de ICA de la Sociedad Europea de Cardiología y de la American College of Cardiology (ACC) no son aplicables de manera directa al PCC. La morbilidad de la fase postoperatoria de los pacientes de CC ha evolucionado positivamente en los últimos años. Probablemente esto es debido a las mejoras en todos los niveles asistenciales implicados, incluyendo la cirugía (técnica quirúrgica, protección miocárdica), la anestesia, la monitorización, el manejo y el tratamiento postoperatorio ²⁹. Esta suma de mejoras ha animado a intervenir a pacientes cada vez mayores, con mayor comorbilidad, y por tanto, más susceptibles de presentar complicaciones, entre otras las hemodinámicas. ³⁰

El SBGC postoperatorio en cirugía cardíaca

El SBGC podría ser considerado como una forma de insuficiencia cardíaca aguda (ICA); de la misma forma que la ICA produce una alta mortalidad en el paciente no quirúrgico ³¹, el SBGC es una causa importante de muerte perioperatorio y postoperatorio en el paciente sometido a cirugía cardíaca^{5,6}.

32,33

Este SBGC, sin embargo, es una forma peculiar de ICA, puesto que tiene una etiología, un pronóstico y un tratamiento diferentes y claramente mediatizados por el binomio cirugía-anestesia. ³⁴

No es éste el lugar adecuado para profundizar en el mencionado impacto, pero a nadie se le escapa que la respuesta inflamatoria motivada por la propia cirugía, el balance habitualmente positivo que sufren estos enfermos, las transfusiones y el efecto de los fármacos anestésicos en la frecuencia cardíaca, las resistencias periféricas y fundamentalmente la contractilidad nos permiten explicar, dentro de lo razonable, el deterioro que sufren estos enfermos al ser sometidos a cirugía cardíaca³⁵.

Está claro que tanto en la ICA como en el SBGC hay una disfunción miocárdica de base; sin embargo, el término ICA es demasiado amplio y general y en las áreas quirúrgicas preferimos el término síndrome de bajo gasto, que define con enorme precisión la situación clínica del enfermo. Todo enfermo operado con un índice cardíaco $< 2,2 \text{ l/min/m}^2$ en ausencia de hipovolemia se encuentra en esta situación³⁶.

El concepto hipovolemia puede ser discutible también, puesto que en el paciente con mala función ventricular una presión capilar pulmonar (PCP) normal puede estar indicando una hipovolemia relativa. De momento no hay acuerdo entre los autores sobre la cifra de PCP que permite descartar, dentro de lo razonable, esa hipovolemia relativa. Nosotros usamos los 15 mmHg, Levin et al³⁷ usan los 16 mmHg. Se puede defender, sin embargo, que aun con mala función del ventrículo izquierdo una PCP entre 15 y 18 mmHg permite descartar razonablemente la hipovolemia relativa. Una precisión mayor nos obligaría a realizar una observación por ecocardiografía transesofágica que nos permitiera cuantificar el llenado ventricular real.³⁸

Con estas premisas, el SBGC es sencillo de diagnosticar, y aunque su incidencia es variable en las distintas series publicadas, podemos afirmar que ronda el 10%, con una mortalidad que se aproxima al 20%³⁹

Aunque no todos los pacientes que fallecen tras cirugía cardiaca mueren por SBGC, no resulta frívolo afirmar que en la mayor parte de las muertes ha aparecido esta complicación. El SBGC prolonga el tiempo de monitorización invasiva y de ventilación mecánica, que son causa de un aumento importante de la tasa de infecciones y motivan en gran parte el deterioro de la función renal, lo cual justifica su impacto en el aumento de la mortalidad. Es, por así decirlo, una complicación causa directa de nuevas complicaciones.⁴⁰

Tratamiento del SBGC con Levosimendán

Aunque el tratamiento del SBGC sigue los principios generales del tratamiento de la ICA, las diferencias son evidentes. La oxigenación adecuada del paciente

quirúrgico debe estar garantizada por la ventilación mecánica y los cuidados anestésicos habituales. En el paciente quirúrgico con bajo gasto, por otra parte, no hay hipertensión, de forma que la vasodilatación ha de ser prudente en pacientes generalmente ya vasodilatados.⁴¹

Los agentes inotrópicos se utilizan en el quirófano y en el postoperatorio inmediato de forma mucho más precoz y en dosis mayores que en el enfermo no quirúrgico, puesto que la contractilidad está siempre afectada por la isquemia miocárdica debido al pinzamiento aórtico, la respuesta inflamatoria y algunos de los fármacos anestésicos.

Finalmente, en el paciente quirúrgico el uso de balón de contrapulsación intraaórtico o asistencias mecánicas ventriculares suele ser más precoz y frecuente que en el paciente no quirúrgico.

De los fármacos inotrópicos positivos, el Levosimendán es el fármaco inotrópico del que hay mayor nivel de evidencia según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología en el tratamiento de la ICA.⁴²

No se tiene en la actualidad este nivel de evidencia para el paciente quirúrgico, pues las series publicadas son generalmente de pocos enfermos, se han realizado en un solo hospital y no analizan la supervivencia⁴³

El estudio de Levin et al³⁷ es el primero que analiza supervivencia en una serie de más de 50 enfermos, pero a él volveremos más adelante.

Desde su introducción en la clínica y a pesar de la ausencia inicial de información sobre su uso en el paciente quirúrgico, el Levosimendán se ha ido

posicionando como una alternativa entre los fármacos capaces de mejorar la contractilidad en los enfermos sometidos a cirugía cardíaca.⁴⁴

La investigación clínica realizada en estos enfermos ha confirmado, como no podía ser de otra forma, un claro aumento del gasto cardíaco en pacientes con contractilidad tanto normal como deprimida, a pesar de usarse dosis muy variables ⁴⁵ y, puesto que se trata de un fármaco vasodilatador, una disminución significativa de las resistencias vasculares periféricas que conlleva una caída de la presión arterial media, ya que el aumento del gasto cardíaco no compensa la disminución de las resistencias.

A pesar de que esta hipotensión habitualmente es moderada, habida cuenta de que va acompañada de un aumento de la frecuencia cardíaca ⁴⁶, se consideró que su uso en el paciente coronario debía ser muy prudente, puesto que la disminución de la presión de perfusión coronaria podría comprometer el flujo sanguíneo coronario y en paralelo la taquicardia causaría una elevación del consumo miocárdico de oxígeno.

Si el acondicionamiento miocárdico farmacológico tiene un enorme interés en pacientes coronarios, la posibilidad de recuperar aunque sea parcialmente el miocardio «aturdido» no es menos importante en este tipo de enfermos. Esta recuperación del miocardio aturdido se demostró tanto experimental como clínicamente⁴⁷

Este cúmulo de publicaciones que indican un perfil de seguridad y eficacia del Levosimendán en el paciente sometido a cirugía cardíaca ha propiciado que se usara en numerosas situaciones de alta gravedad, como son la

revascularización miocárdica de urgencia, el shock cardiogénico y las dificultades de desconexión de la CEC⁴⁸.

Todos estos estudios tienen en común el escaso número de enfermos y la ausencia de aleatorización y de estudios multicéntricos, lo que hace que su nivel de evidencia sea escaso y no se pueda realizar afirmaciones concluyentes sobre la conveniencia de su uso sistemático.

En el síndrome de bajo gasto postoperatorio, la información es afortunadamente un poco más concluyente, y hay series recientes que confirman su mejoría⁴⁹.

Desde este punto de vista, el trabajo de Levin et al³⁷, es una aportación más que confirma que el Levosimendán mejora el gasto cardiaco en pacientes con bajo gasto postoperatorio.

ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

Álvarez y cols. 2006. Este estudio comparó a corto plazo los efectos hemodinámicos del Levosimendán frente a la dobutamina después de la cirugía cardiaca. Métodos. Se estudió a 41 pacientes con bajo gasto después de una cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea divididos en 2 grupos. Un grupo (n = 20) recibió una infusión continua de 7,5 µg/kg/min de dobutamina durante 24 h. Otro grupo (n = 21) recibió una dosis de carga de Levosimendán de 12 µg/kg seguida de una infusión de 0,2 µg/kg/min durante 24 h. Se determinaron el gasto cardiaco, la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la presión venosa central, la presión arterial pulmonar, la presión capilar, la resistencia vascular

pulmonar y sistémica, y el volumen sistólico. Resultados. Ambos fármacos aumentaron significativamente el índice cardiaco aunque fue más marcado con el Levosimendán (a las 24 h, $2,4 \pm 0,2$ frente a $2,9 \pm 0,3$ l/min/m² ; $p < 0,05$). El Levosimendán redujo significativamente la resistencia vascular sistémica y pulmonar y ocasionó un descenso significativo de la presión arterial sistémica, pulmonar, venosa central y capilar pulmonar, concluyendo que el Levosimendán y la dobutamina son eficaces en el tratamiento del bajo gasto después de la cirugía cardiaca. Sin embargo, el Levosimendán ejerce un efecto vasodilatador inespecífico capaz de provocar hipotensión arterial. En estos pacientes es recomendable reducir o suprimir la dosis de carga.³²

Levín y cols. 2008. Este estudio realizó una evaluación comparando la dobutamina y el Levosimendán como tratamiento en el síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio. Métodos: Se aleatorizó a los pacientes con SBGC a Levosimendán (10 µg/kg en 1 h, seguido de 0,1 µg/kg/min por 24 h) o dobutamina (dosis inicial, 5 µg/kg/min). Se consideraron variables hemodinámicas y clínicas (mortalidad y complicaciones postoperatorias), necesidad de agregar otros fármacos (inotrópicos o vasopresores) o balón de contrapulsación, y tiempos de estancia en área intensiva. Resultados. De los 137 pacientes incluidos, 69 recibieron Levosimendán y 68, dobutamina. Ambos fármacos optimizaron variables hemodinámicas, si bien el efecto del Levosimendán resultó superior y más precoz que dobutamina, además de reducir la mortalidad (el 8,7 frente al 25%; $p < 0,05$), las principales complicaciones postoperatorias y los requerimientos de un segundo inotrópico (el 8,7 frente al 36,8%; $p < 0,05$), vasopresor (el 11,6 frente al 30,9%; $p < 0,05$) y balón de contrapulsación (el 2,9 frente al 14,7%; $p < 0,05$). Asimismo, el

tiempo de estancia en área de críticos resultó menor (66 frente a 158 h; $p < 0,05$); concluyendo que el Levosimendán resultó superior, con reducción de la morbimortalidad postoperatoria, menor necesidad de agregar inotrópicos, vasopresores o balón y menos tiempo de estancia en área de cuidados intensivos.³⁷

Magliola y cols. 2009. En este estudio evaluó la seguridad y eficacia del Levosimendán en niños con bajo gasto postoperatorio. Población, material y métodos. Fue un estudio prospectivo, abierto, no controlado, realizado en la Unidad de Recuperación Cardiovascular de un Hospital Pediátrico de alta complejidad. Se administró Levosimendán, como uso compasivo, a todos los pacientes con bajo gasto posoperatorio refractario al tratamiento convencional. Se administró una dosis de carga de 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ EV, seguido de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 24h. La variable primaria predeterminada fue el impacto clínico del Levosimendán sobre el gasto cardíaco. Dos observadores independientes realizaron la evaluación clínica del gasto cardíaco. Se analizó la función cardíaca por ecocardiografía y variables clínicas, bioquímicas y hemodinámicas antes de la infusión y después de ella. *Resultados.* Se administró Levosimendán a 14 pacientes en 18 oportunidades La mediana de edad fue de 27,5 meses (r: 0,16-197) y el peso de 11,1 kg (r: 2,98-48). En 9/18 intervenciones (50%; $p= 0,004$) se observó una mejoría en el gasto cardíaco. El puntaje de inotrópicos disminuyó (12,1 contra 6,1; $p= 0,01$), la SvO₂ mejoró (69,5 \pm 11,4% contra 76 \pm 9,29%, $p= 0,03$) y la A-VDO₂ disminuyó (26,78 \pm 11,5% contra 20,81 \pm 7,72%, $p= 0,029$). No se identificaron efectos adversos. Cuatro pacientes fallecieron, ninguno en relación con la administración del fármaco; concluyendo que en el 50% de las intervenciones administrando

Levosimendán se observó mejoría en el gasto cardíaco. No se detectaron efectos adversos atribuibles al fármaco.¹²

Hernández. y cols. 2010. En este estudio evaluó el impacto hemodinámico y en la perfusión tisular de pacientes que cursan con disfunción ventricular, usando Levosimendán. Metodología. Serie de casos de pacientes con disfunción ventricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo de la Fundación Clínica Abood Shaio entre Junio 2006 y Junio 2009, que recibieron Levosimendán en infusión de 0.1 mcg/kg/min.

Desenlace primario: Describir el comportamiento hemodinámico y en la perfusión tisular con el uso de Levosimendán en los pacientes que cursaron con bajo gasto postoperatorio. Desenlaces secundarios: Determinar los días de estancia en unidad de cuidado intensivo, días de ventilación mecánica, días de estancia hospitalaria; determinar la mortalidad de los pacientes que recibieron Levosimendán en el POP de cirugía cardíaca. Resultados: Se observó mejoría en parámetros hemodinámicos con aumento en los valores de índice cardíaco, con leve disminución en la presión venosa central y presión capilar pulmonar; igualmente se observó mejoría en los índices de perfusión, con aumento en la saturación venosa de oxígeno, disminución en la diferencia arterio-venosa de oxígeno, diferencia veno-arterial de CO₂, tasa de extracción y base exceso. concluyendo que en este grupo de 78 pacientes con disfunción ventricular en postoperatorio de cirugía cardíaca, que recibieron Levosimendán, se observó mejoría en el perfil hemodinámico y de perfusión tisular, con mejoría de bajo gasto postoperatorio.¹³

Maharaj Metaxa y cols. 2011. En este metaanálisis evaluó el efecto de Levosimendán versus control sobre la supervivencia después de las cirugías coronaria. Métodos: se llevó a cabo una revisión sistémica y un metanálisis de la literatura sobre aleatorización publicada ensayos clínicos controlados que investigaron la eficacia de Levosimendán en comparación con otra terapia en pacientes tener revascularización coronaria. Estudios que compararon Levosimendán con cualquier otra terapia para revascularización coronaria en humanos adultos e informado de al menos un resultado de interés fueron considerados para inclusión. Los resultados relevantes incluyeron mortalidad, índice cardíaco enzimas cardíacas, duración de la estancia y fibrilación auricular postoperatoria. Resultados: El metanálisis incluyó 729 pacientes de 17 estudios. Levosimendán se asoció con una reducción de la mortalidad después de la revascularización coronaria, (19/386 en el grupo Levosimendán versus 39/343 en el grupo control (placebo, dobutamina, milrinona, enoximone) relación (OR) 0,40 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,21 a 0,76, P para el efecto global 0,005, P para la heterogeneidad = 0,33, I = 12% con un total de 729 pacientes. Tuvo un efecto favorable sobre el índice cardíaco (media estandarizada diferencia 1.63, IC del 95% 1.43 a 1.83, P para el efecto general <0.00001), duración menor en la estancia en cuidados intensivos (efectos aleatorios) modelo, diferencia de medias: 26,18 horas, IC del 95%, 46,20 a 6,16, P para la heterogeneidad <0,00001, I = 95%, P para general efecto P = 0.01), reducciones en la tasa de fibrilación auricular (OR 0.54, IC 95% 0.36 a 0.82, P para el efecto = 0.004, P para heterogeneidad 0,84, I 2 = 0% para 465 pacientes) y reducción niveles de troponina I (diferencia de medias -1,59, IC del 95%: 1,78 a 1.40, P para el efecto general <0.00001, P para la

heterogeneidad <0.00001 , $I^2 = 95\%$), y además sugiere una mejoría en la supervivencia (4.7% versus 12.7% control; $p = 0.003$); concluyendo que el Levosimendán se asocia con una mejoría significativa en la mortalidad después de la cirugía coronaria revascularización.⁵¹

Hernández y cols. 2012. La presente investigación tuvo como objetivo evaluar si Levosimendán tiene algún impacto en la mortalidad operatoria en cirugía cardíaca. **Material y métodos.** Se realizó una búsqueda bibliográfica cuyo objetivo primario es la mortalidad en cirugía cardíaca. Se estimó y cuantificó la heterogeneidad estadística y la inconsistencia, y se realizó además un análisis de sensibilidad, para comprobar la influencia de los estudios individuales en el resultado general. **Resultados.** Se encontraron 169 artículos, de los que finalmente se incluyeron 13 en el metaanálisis, 12 aleatorizados y 1 retrospectivo de datos apareados. El análisis general muestra que el uso de Levosimendán está asociado con una reducción significativa en la mortalidad postoperatoria; concluyendo que el uso de Levosimendán está asociado con una reducción en la mortalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.⁵²

Badillo y cols. 2012. En este estudio describió la evolución de la función ventricular en adultos después de cirugía cardíaca manejados con Levosimendán por disfunción ventricular refractaria en el Hospital de Santa Clara de Bogotá DC, entre octubre 2011 y septiembre de 2012. *Métodos:* se reportaron las características clínicas y la evolución ecocardiográfica de la fracción de eyección (FEVI) con control a las 24 horas y a la semana del posoperatorio. *Resultados:* se evaluaron 13 pacientes con edad media de 59 años, rango de 39 a 78 años, nueve fueron hombres, dos presentaban diabetes mellitus. La fracción mediana de eyección ventricular izquierda prequirúrgica

fue de 50% (RIQ 30%-60%). Como respuesta a la administración de Levosimendán a las 24 horas fue 20% la mediana de la FEVI (RIQ 20% - 25%) y 35% a la semana (RIQ 35% - 40%). Dos pacientes fallecieron; concluyendo que la utilización del Levosimendán en pacientes con disfunción ventricular izquierda refractaria contribuye a la mejoría de la fracción de eyección.⁵³

Landoni et al y cols. 2017. En este estudio evaluó la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda aguda después de la cirugía cardíaca que requirieron apoyo hemodinámico perioperatorio administrándoles Levosimendán en dosis bajas además de la atención estándar Métodos : Se realizó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se indicaron pacientes con apoyo hemodinámico perioperatorio después de una cirugía cardíaca, de acuerdo con los criterios preestablecidos. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir Levosimendán (en una infusión continua a una dosis de 0.025 a 0.2 µg por kilogramo de peso corporal por minuto) o placebo, hasta 48 horas o hasta el alta de la unidad de cuidados intensivos (UCI), además a la atención estándar. El resultado primario fue la mortalidad a los 30 días. Resultados: El ensayo se detuvo por inutilidad después de que se inscribieron 506 pacientes. Un total de 248 pacientes fueron asignados para recibir Levosimendán y 258 para recibir placebo. No hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 30 días entre el grupo de Levosimendán y el grupo placebo (32 pacientes [12,9%] y 33 pacientes [12,8%], respectivamente; diferencia de riesgo absoluto, 0,1 puntos porcentuales; intervalo de confianza del 95% [IC] , -5,7 a 5,9; P = 0,97). No hubo diferencias significativas entre el grupo de Levosimendán y el grupo placebo en las duraciones de la ventilación mecánica (mediana, 19 horas y 21

horas, respectivamente, diferencia mediana, -2 horas, IC del 95%, -5 a 1, P = 0.48) , Estadía en la UCI (mediana, 72 horas y 84 horas, respectivamente, diferencia mediana, -12 horas, IC del 95%, -21 a 2, P = 0.09) y estancia hospitalaria (mediana, 14 días y 14 días, respectivamente; diferencia, 0 días; IC del 95%, -1 a 2; P = 0,39). No hubo diferencias significativas entre el grupo de Levosimendán y el grupo placebo en las tasas de hipotensión o arritmias cardíacas; concluyendo que__en los pacientes que requirieron apoyo hemodinámico perioperatorio después de la cirugía cardíaca, el Levosimendán en dosis bajas, además de la atención estándar, no produjo una mortalidad menor a 30 días que el placebo.²⁴

CAPITULO III

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente (K.J) de sexo masculino de 71 años de edad; con factores de riesgo cardiovasculares de hipertensión arterial, dislipidemia, diabético tipo II no insulinorequiriente y tabaquismo activo 40 pack por año; sin antecedentes de internaciones previas.

Peso: 110kg Talla: 1.76 IMC 35,51 Obeso Tipo II

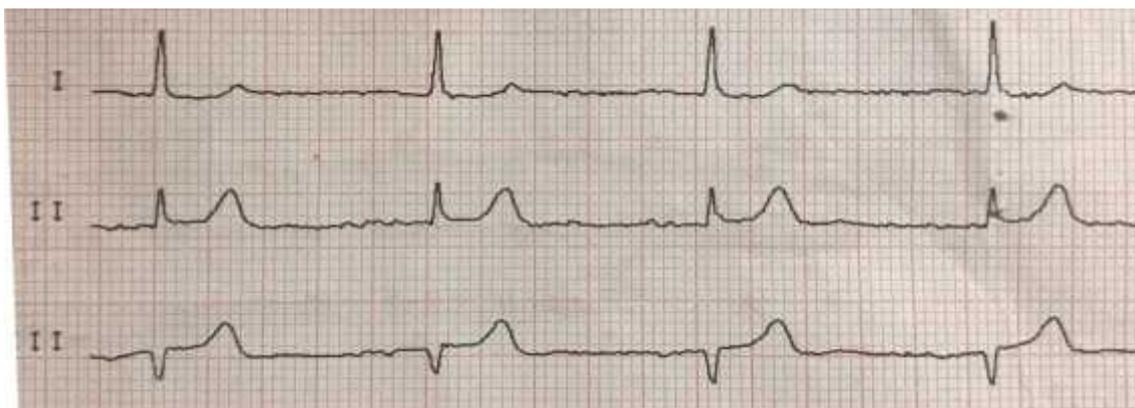
Medicado con Vildagliptina (Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4) 50mg/día , iversartán 300mg/día y carvedilol 25mg por la mañana y 12.5mg por la noche.

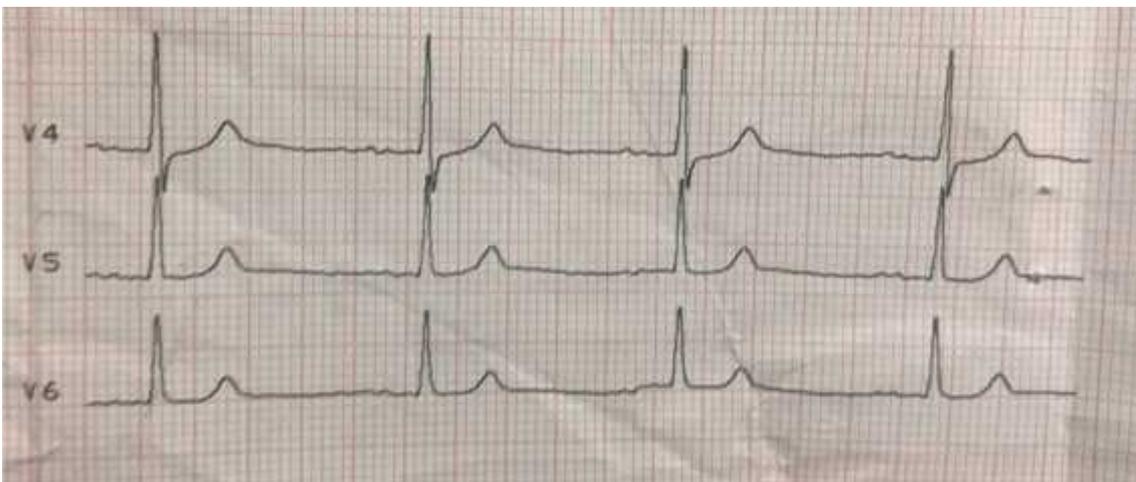
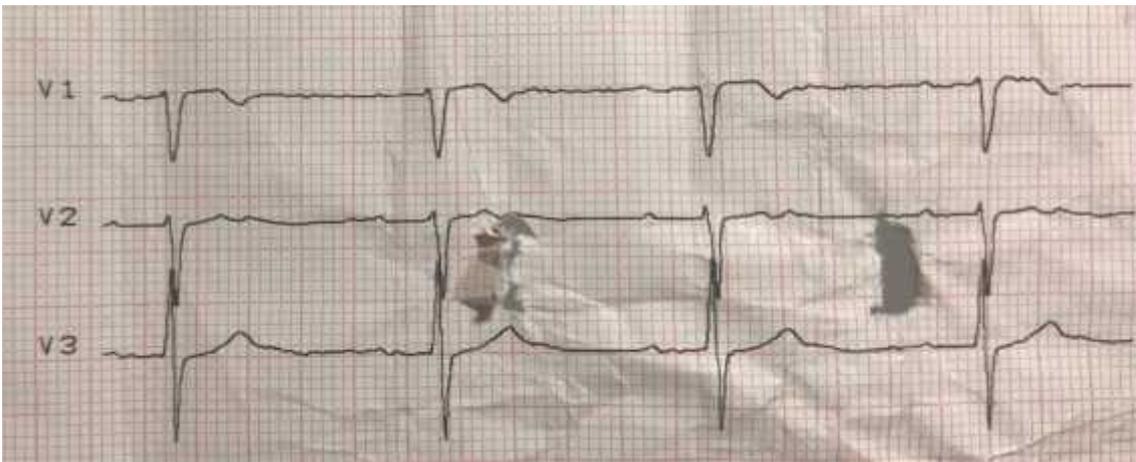
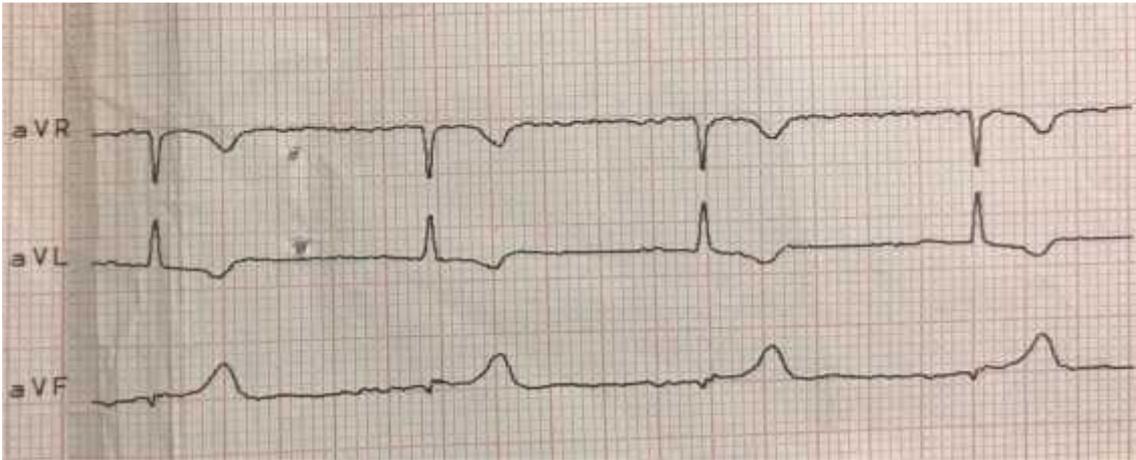
El paciente ingresa al Hospital UAI (29/03/2016) para la realización de una cirugía de revascularización miocárdica programada por presentar enfermedad coronaria severa, sintomática por angina crónica estable (6 meses de evolución), y disnea clase funcional II.

Examen Físico de ingreso sin particularidades.

ECG de ingreso:

Ritmo Sinusal, Frecuencia Cardíaca 60 por minuto, Eje QRS: -10° , PR 0,20 segundos, QRS 0,08 segundos, QT 0,36 segundos, QS en DIII y AVF.





➤ **Cinecoronariografía 09/11/2015:**

Arteria Coronaria Izquierda:

- **Ostium y tronco:** Obstrucción moderada del 40% que compromete el origen de la arteria Circunfleja.

- **Arteria descendente Anterior:** Con enfermedad severa difusa en todo su trayecto. Múltiples oclusiones a nivel de los segmentos medio y distal. Lecho distal de mala calidad.
- **Arteria Circunfleja:** No dominante, de buen calibre. Obstrucción severa del 80% a nivel ostial. Obstrucción severa del 80% a nivel del segmento distal.

Arteria Coronaria Derecha: Dominante de buen calibre, obstrucción severa del 70% a nivel de los segmentos proximal , medio y distal . Enfermedad severa difusa de ramas Descendente Posterior y posteroventricular.

Conclusiones: Aterosclerosis coronaria . Obstrucción moderada de tronco de Coronaria Izquierda . Enfermedad severa de 3 vasos.

Procedimiento : El dia 30/06/2016 se realiza Cirugía de Revascularización Miocárdica By-Pass, Mamario Coronario + Radial Coronario (MAI-DA ; RSD-CX).

Tiempo Bomba : 61minTiempo Clampeo : 45min

Monitoreo hemodinámico intraquirúrgico:

Fecha	30/03	30/03	30/03	30/03	30/03	30/03	30/03
Hora	13:20	15:20	16:30	16:50	17:35	17:45	18:00
FC		62	95	82 MCP			100
TAM		93	100	85			103
PAP		25/10		33/17			
PW		10		17			
PAD		11	14	14		14	14
VM	3.6	2.8	3.7	3.7	5.3	4.6	5
IC		1.3	1.7	1.7	2.5	2.1	2.3
RVS		2342					
RVP							
Dobutamina		5ugr/kg/min	5ugr/kg/min	5ugr/kg/min			5ugr/kg/min

18:30hrs ingreso a UCO A

Paciente ingresa en **ARM**

SatO2:100% PVC : 16 NTG : 2ml/hora –18 –21-3 DBT: 5ugr/kg/min7-9-10

PA : 160/90 FC 100 T°36 °C

Se transfundió 3 Unidades de plasma y 2 Unidades de Globulos Rojos

Exámen físico: Frialdad en extremidades superiores e inferiores, y signos de hipoperfusión periférica. Por medición de catéter Swan Ganz se objetivan índices Cardiacos bajos.

21:30hrs Presenta hipotensión arterial PA :90/60, se le realiza expansión 1000ml SF, se suspende NTG y se administra noardrenalina por 3 horas y luego se suspende (paciente normotenso) , se reanudo NTG 3ml/hora, se aumentó dobutamina.

Monitoreo Hemodinámico:

Fecha	30/03	30/03	30/03	30/03	31/03	31/03	31/03	31/03
Hora	18:40	20:10	21:30	23:00	00:00	01:30	03:00	05:00
FC	100	96	106	100	108	100	104	100
TAM	160/90	160/100	100/60	105/70	125/80	135/85	145/90	150/80
PAP	35/19	35/18	40/25	42/21	36/21	40/19	36/18	36/21
PW	14	16	15	15	16	17	15	16
PAD	16	15	14	16	14	13	14	15
VM	3.37	3.87	4.8	4.11	4.99	4.27	4.5	5.45
IC	1.46	1.68	2.08	1.78	2.16	1.85	1.95	2.36
RVS	1566	1236	1095	849	900	1247	1191	1194
RVP	214	169	184	186	180	178	184	195
Dobutamina	5 ugr/kg/ min	7 ugr/kg/ min	7 ugr/kg/ min	9 ugr/kg/ min	10 ugr/kg/ min	10 ugr/kg/ min	10 ugr/kg/ min	10 ugr/kg/ min
Nitroglicerina	25 ml/hora	16 ml/hora				3 ml/hora	3 ml/hora	3 ml/hora
Noradrenalina			2ml/h	2ml/h		4ml/h	4ml/h	4ml/h

7:00hrs 31/03/2017

ARM (sedoanalgesia con midazolam y fentanilo)

VCV Fio2: 40% Peep: 5 Vt: 500 FR:16

PA : 150/80 FC 100 T°36 °C Marcapaso Transitorio apagado

SatO2:100% PVC : 11 NTG : 2ml/hora DBT: 10ugr/kg/min NA: 0.4ml/hora-11

Drenaje : 300ml Ingresos :2808 Egresos :2310 BT: +498

Paciente continúa con signos clínicos de bajo gasto cardíaco, oliguanúrico.

Fecha	31/03	31/03	31/03	31/03
Hora	7:00	9:00	10:30	13:00
FC	105	108	100	102
TAM	107/60	120/85	100/60	105/70
PAP	36/18	35/18	40/25	42/21
PW	18	16	15	15
PAD	11	10	12	10
VM	3.7	3.85	4.21	4.11
IC	1.60	1.67	1.83	1.78
RVS	1866	1356	1195	1480
RVP	204	179	184	199
Dobutamina	10 ugr/kg/ min	10 ugr/kg/ min	10 ugr/kg/ min	10 ugr/kg/ min
Nitroglicerina				
Noradrenalina	9 ml/hora	10 ml/hora	11 ml/hora	11 ml/hora
Diuresis	0 cc/h	0 cc/h	0 cc/h	0 cc/h

Ecocardiograma Bidimensional Transtorácico (31/03/2016) 11:25hrs

Post CRM en AVM

Dimensión	Valor	Dimensión	valor
DDVI	---	AI	32mm - Área 21cm2
DSVI	---	Raíz aorta	38 mm
SIV	---	Fracción acortamiento	---
PP	---	FEY	40%
Fracción de acortamiento	---	VD	21mm
TAPSE	22mm	AD	21cm2

- Estudio realizado bajo infusión de dobutamina a 10 ugr / kg /min

Bidimensional y Modo M:

- Cavidades Cardiacas en límites máximos normales para la superficie corporal del paciente.
- Espesores parietales del VI levemente aumentados.
- Motilidad Parietal: aquinesia anteroapical con hipoquinesia severa inferior y del SIV inferior.
- FSVI con deterioro moderado (Fey 40%)
- No se observa por este método masas intracavitarias , salvo el catéter central en cavidades derechas .

Válvulas :

- Morfología y estructura conservada

Pericardio :

- Libre

Doppler :

- Llenado VI con relajación prolongada .
- Insuficiencia mitral y tricuspídea leve .

14:00hrs 31/03/2017 Se Administra Levosimendán EV (carga 24ugr/kg/min en 1 hora y mantenimiento 0.2 ugr/kg/min en 23 horas)

Fecha	31/03	31/03	31/03	31/03	31/03	31/03	31/03	31/03
Hora	7:00	9:00	10:30	13:00	14:00	17:00	21:40	23:00
FC	105	108	100	102	L E V O S I M E N D Á N	107	111	108
TAM	107/60	120/85	100/60	105/70		125/70	120/62	127/66
PAP	36/18	35/18	40/25	42/21		27/17	26/18	25/14
PW	18	16	15	15		11	11	10
PAD	11	10	12	10		10	9	8
VM	3.7	3.85	4.21	4.11		5.33	6.11	5.35
IC	1.60	1.67	1.83	1.78		2.32	2.70	2.37
RVS	1866	1356	1195	1480		899	995	1166
RVP	204	179	184	199		140	131	135
Dobutamina	10 ugr/kg/ min	10 ugr/kg/ min	10 ugr/kg/ min	10 ugr/kg/ min			10 ugr/kg/ min	10 ugr/kg/ min
Nitroglicerina								
Noradrenalina	9 ml/hora	10 ml/hora	11 ml/hora	11 ml/hora	Carga	12 ml/h	12 ml/h	12 ml/h
						MANTENIMIENTO		
Diuresis	0 cc/h	0 cc/h	0 cc/h	0 cc/h		50cc/h	220cc/h	70 cc/h

Eab: Ph : 7.35 Co2 :38 O2:135 HCO3:21 BE:2.2
SatO2:98.4

23:00hrs 31/03/2016 : Se evidencia mejoría de la perfusión periférica, con extremidades superiores e inferiores calientes. Por medición de catéter Swan Ganz se muestra índices Cardiacos mayores a 2.2 l/min/m2 luego de la administración de Levosimendán.

01/04/2016

ARM (sedoanalgesia con midazolam y fentanilo)
VCV Fio2: 35% Peep: 5 Vt: 500 FR:16

PA : 140/70 FC 108 T°36 °C

SatO2:100% PVC : 9 NTG : 2ml/hora DBT: 8ugr/kg/min NA: 10ml/hora
 Levosimendán : 0.2 ugr/kg/min (2ml/hora)

Drenajes: 150 Ingresos : 5884 Egresos :1475 BT: +4409

Fecha	1/04	1/04	1/04	1/04	1/04	1/04	1/04	1/04
Hora	00:00	02:00	04:00	06:00	07:40	10:00	13:30	15:00
FC	115	110	111	106	106	117	110	107
TAM	115/61	134/69	124/63	121/59	105/54	112/57	120/60	124/57
PAP	25/16	25/14	26/14	29/12	23/10	29/12	26/12	26/11
PW	9	11	9	6	6	7	6	6
PAD	7	8	8	2	6	8	6	7
VM	5.9	5.75	5.58	6.16	6.37	5.87	5.68	6.49
IC	2.6	2.54	2.47	2.73	2.26	2.60	2.51	2.87
RVS	998	1043	1103	1075	1004	967	1042	899
RVP	148	139	172	156	200	191	181	148
Dobutam ina	8ugr/kg /min	8ugr/kg /min	9ugr/kg /min	8ugr/kg /min	7ugr/kg /min	7ugr/kg/ min	6ugr/kg/ min	6ugr/kg/ min
Nitroglic erina								
Noradre nalina	10ml/h	9ml/h	8ml/h	8ml/h	8ml/h	0.06ugr/k g/min	0.06ugr/k g/min	0.01ugr/k g/min
MANTENIMIENTO LEVOSIMENDÁN 0.2 ugr/kg/min								
Diuresis	90cc/h	70cc/h	135/2h	200/2h	60cc/h	70 cc/h	50 cc/h	150 cc/h

Fecha	1/04	1/04	1/04	1/04
Hora	16:00	18:00	22:00	23:00
FC	105	118	103	99
TAM	130/89	103/58	116/59	94/51
PAP	30/14	25/13	22/11	24/14
PW	10	8	8	8
PAD	11	9	14	7
VM	7.49	6.92	6.5	5.5
IC	3.31	3.06	2.83	2.4
RVS	811	1017	1037	929
RVP	139	162	137	160
Dobutamina	6ugr/kg/min	6ugr/kg/min	6ugr/kg/min	5ugr/kg/min
Nitroglicerina		3ml/h	3ml/h	
Noradrenalina				

Evolución de la mañana, tarde y noche 1/03/2016 : Buena perfusión periférica. Por medición de catéter Swan Ganz se muestra índices Cardiacos mayores a 2.2 l/min/m2. Se desteta noradrenalina.

02/04/2016

ARM (sedoanalgesia con midazolam y fentanilo)

VCV Fio2: 35% Peep: 5 Vt: 500 FR:16

PA : 125/70 FC 100 T°36 °C

SatO2:100% PVC : 8 NTG : 0.5ml/hora DBT: 8ugr/kg/min

Se saca drenajes Ingresos :7036 Egresos :1700 BT: +5356

Fecha	2/04	2/04	2/04	2/04	2/04	2/04
Hora	00:00	03:00	04:00	05:00	7:30	10:00
FC	98	100	80	87	114	121
TAM	140/53	125/57	130/50	130/53	148/68	146/65
PAP	42/17	27/12	22/11	26/12	31/18	24/14
PW	10	8	8	10	13	12
PAD	10	10	12	10	10	9
VM	6.46	4.99	6.39	5.43	7.27	6.26
IC	2.86	2.21	2.89	2.4	3.22	2.77
RVS	792	1106	938	942	847	741
RVP	186	106	150	133	132	77
Dobutamina	7ugr/kg/min	7ugr/kg/min	7ugr/kg/min	7ugr/kg/min	8ugr/kg/min	7ugr/kg/min
Nitroglicerina				0.5ml/h	6ml/h	4ml/h
Noradrenalina						

Fecha	2/04	2/04	2/04	2/04	3/04	3/04
Hora	14:00	19:00	21:00	22:00	00:30	01:30
FC	91	92	110	150	130	92
TAM	170/90	160/68	166/70	151/71	120/60	160/70
PAP	49/26	34/17	38/20	33/16	34/19	44/22
PW	23	13	15	14	16	17
PAD	13	8	14	6	12	11
VM	6.52	7.83	6.9	5.52	6.16	4.85
IC	2.88	3.43	3.0	2.74	3.11	2.45
RVS	1091	844	962	1289	961	1484
RVP	184	133	81	145	169	214
Dobutamina	9ugr/kg/min	7ugr/kg/min	7ugr/kg/min	7ugr/kg/min	9ugr/kg/min	11ugr/kg/min
Nitroglicerina	13 ml/h	15 ml/h	21 ml/h	20ml/h		
Noradrenalina						

Evolución de la mañana y tarde 2/03/2016 : Por medición de catéter Swan Ganz se muestra índices Cardiacos mayores a 2.2 l/min/m2. Se decide iniciar destete .

22:30hrs 2/03/2016: Se realiza extubación del paciente sin complicaciones.

CAPITULO IV

CONCLUSIONES

Los estudios clínicos actuales han planteado controversias e inconsistencias respecto al uso de Levosimendán; por esta razón no está aprobado en los Estados Unidos ; pero su uso está aprobado en países de Europa, Asia, América del Sur, Australia y México.

Está indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca con un gasto cardíaco reducido sintomático secundario a una disfunción sistólica sin hipotensión grave. Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B.

La Sociedad Europea de Cardiología lo recomienda como clase I para el choque cardiogénico y clase IIa nivel de evidencia C en pacientes con hipotensión, hipoperfusión o choque para revertir la hipoperfusión por eta-bloqueadores, recomendando vigilar un electrocardiograma por la posibilidad de isquemia o arritmias.

La dosis para obtener efecto hemodinámico satisfactorio es una dosis en bolo de 3-12 $\mu\text{g}/\text{kg}/10$ minutos seguido de infusión continua de 0.1-0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 24 h. Si la presión sistólica es menor de 100 mmHg y la precarga es adecuada (o se ha demostrado mediante un perfil hemodinámico que la hipotensión se debe a vasodilatación y no por volumen sistólico disminuido) se debe obviar la dosis de carga.

Su uso es costo-efectivo y su uso asociado a dobutamina es seguro.

Los resultados contradictorios respecto al impacto en la mortalidad podrían ser aclarados en estudios prospectivos en un futuro, siempre y cuando exista un análisis de los subgrupos de los pacientes, esto con la finalidad de establecer el grupo que tiene mayor beneficio en los puntos finales primarios y secundario analizados.

Estos estudios deberían incluir el papel del ecocardiograma .

Resultados de los estudios actualmente disponibles plantean la posibilidad del efecto benéfico de Levosimendán en pacientes con integridad celular

(disfunción ventricular en sepsis, insuficiencia cardiaca por cardiopatía isquémica en pacientes con revascularización) y su poco o nulo efecto en pacientes con daño celular (necrosis o fibrosis establecida).

CAPITULO V

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Higgins TL, Estefanouse F, Loop FD: *Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity store.* JAMA 2010; 267(17): 2344-2348.
2. Follath F, Cleland G, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, et al: *Efficacy and tolerance of iv Levosimendan compared with dobutamina in patient with severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial.* JAMA 2002; 360: 196-202.
3. Moiseyer VS, Poder P, Andrejers N, Ruda MY, Golikor AP, Lazebnik LB, et al : *Safety and efficacy of novel calcium sensitizer, Levosimendan, in patients with left ventricular failure due ana cute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study.* Eur Heart J 2002; 23(18): 1422-32.
4. Holubarsch C: *New inotropic concepts: rationale for and differences between calcium sensibilizers and phosphodiesterase inhibitors.* Cardiology 1997; 88(Suppl 2): 12-20.
5. Sorsa T, Hekkinen S, Abbot MB, Abusamhadneh E, Laakso T, Tilgmann C, et al: *Binding of Levosimendan, a calcium sensitizer, to cardiac troponin C.* J Biol Chem Commun 2001; 276(12): 9337-43.
6. Jaquet K, Heilmeyer LMG jr: *Influence of association of positive inotropic drugs on calcium binding to cardiac troponin C.* Biochem Biophy Res 1987;145: 1390-6.

7. Lilleberg J, Sundberg S, Nieminen MS: *Doserange study of a new calcium sensitizer, Levosimendan, in patients with left ventricular dysfunction*. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26(suppl 1): 63-9.
8. Lehtonen L: *Levosimendan: a promising agent for the treatment of hospitalized patients with decompensated heart failure*. Curr Cardiol Rep 2000; 2: 233-43.
9. Leather HA, Ver Eycken K, Segers P, Heirjgers P, Vandermeersh E, Wouters PF: *Effects of Levosimendan on right ventricular function and ventriculovascular coupling in open chest pigs*. Crit Care Med 2003; 31: 2339-43.
10. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkilä L, Kuitunen A, Lehtonen L, et al: *Effects of new calcium sensitizer, Levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting*. Eur Heart J 1998; 19: 660-8.
11. Figgitt DP, Gillies PS, GoA KL: *Levosimendan*. Drugs 2001; 61(5): 613-628.
12. Magliola, Ricardo et al. *Levosimendán, un nuevo agente inotrópico: experiencia en niños con fallo cardíaco agudo*. Arch. argent. pediatr. . 2009, vol.107, n.2 [citado 201311-21].
13. Hernández Parra Angela *Uso de levosimendán en el Postoperatorio de cirugía cardíaca*. 2010. Universidad de La Sabana Facultad de Medicina – Postgrados . Medicina Crítica y Cuidado Intensivo.
14. Singh BN, Lilleberg J, Sandell EP, Ylönen V, Lehtonen L, Toivonen L: *Effects of Levosimendan on cardiac arrhythmia: electrophysiologic and*

- ambulatory electrocardiographic findings in phase II and phase III clinical studies in cardiac failure. Am J Cardiol 1999; 83(12B): 16(I)-20(I).*
15. Toivonen L, Viitasalo M, Sundberg S, Akkila J, Lehtonen L: *Electrophysiologic effects of a calcium sensitizer inotrope Levosimendan administered intravenously in patients with normal cardiac function. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35(4): 664-9.*
 16. Bristow MR: *Beta adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation 2002; 101: 558-69.*
 17. Antila S, Huuskonen H, Nevalainen T, Kanerva H, Vannien P, Lehtonen L: *Site dependent bioavailability and metabolism of Levosimendan in dogs. Eur J Pharm Sci 1999; 9(1): 85-91.*
 18. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS: *Sustained hemodynamic effects of intravenous Levosimendan. Circulation 2003; 107: 81-6.*
 19. Foody JM, Farrel MH, Krumholz HM: *Beta Blocker therapy in heart failure: scientific review. JAMA 2002; 287: 883–889.*
 20. Oren RM, Pies CJ, Panther LM: *Therapeutics strategies for advanced heart failure. Cardiovasc Rev Rep 1977; 18:21–27.*
 21. Mc Alister FA, Teo KK: *The management of congestive Heart failure. Postgrad Med J 1977; 73: 194–200.*
 22. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ: *Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 1468–1475.*
 23. Haikala H, Nissinen E, Etemadzadeh E: *Troponin C–mediated calcium sensitization induced by levosimendan does not impair relaxation. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25: 794–801.*

24. Landoni Giovanni, et al . Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery . N Engl J Med 2017; 376:2021-2031
25. Vicent Lourdes Alaminos . Levosimendán y shock cardiogénico postcirugía cardíaca: expectativas fallidas. Sociedad Blog. Española de cardiología. 2017 .
26. Salgado-Pastor Selene Janette, Martínez-Ramírez Leonel, Arce-Salinas César Alejandro. Levosimendán: farmacología, mecanismos de acción y usos actuales. Rev. de Cardiología. 2015; 26(3):141-151
27. Martínez P, Castedo J. A. Ugarte, González M, Vidal S. Mingo J. Díaz S. Serrano-Fiz C.G. Montero, . Burgos R. Precondicionamiento con levosimendán en pacientes con disfunción ventricular sometidos a cirugía cardíaca: Estrategia y resultados. Revista electrónica Cirugía cardiovascular. 2012; 19(2):18
28. Hernández A, Miranda A, Parada A Levosimendán disminuye la mortalidad en cirugía cardíaca: revisión sistemática y metaanálisis Levosimendan reduces mortality in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 2012; 59(1):6-11
29. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996;112: 38-51.
30. Álvarez Escudero J, Taboada Muniz ~ M, Rodríguez Forja MJ, Rey Jorge M, Ulloa Iglesias B, Ginesta Galán V. Complicaciones hemodinámicas de la cirugía cardíaca. En: Otero, Ruffilanchas, Belda,

- editores. En: Riesgo y complicaciones en Cirugía Cardíaca. Ed Médica Panamericana SA; 2004. p. 205-19.
31. Rudiger A, Businger F, Streit M, Schmid ER, Maggiorini M, Follath F. Presentation and outcome of critically ill medical and cardiac surgery patients with acute heart failure. *Swiss Med Wkly.* 2009;139:110-6.
 32. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, Toller W, Longrois D, Ricksten SE, et al. Practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Critical Care.* 2010;14:201-14
 33. Delgado JF. Levosimendán en la insuficiencia cardíaca aguda: pasado presente y futuro [editorial]. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:309-12.
 34. Álvarez J, Bouzada M, Fernández AL, Cauezo V, Taboada M, Rodríguez J, et al. Comparación de los efectos hemodinámicos del levosimendán con la dobutamina en pacientes con bajo gasto después de cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:338-45
 35. Raja SG, Rayen B. Levosimendan in cardiac surgery: Current best available evidence. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1536-46.
 36. Nieminen MS; Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:384-416.
 37. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, Heikkilae 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;19:660-8.

38. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Santulli M, Morelli A, Nofroni I, et al. Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting, a pilot study. *Br J Anaesth.* 2006;96:694-700.
39. Levin RL, Degrange MA, Porcile R, Salvagio F, Blanco N, Botbol AL, et al. Superioridad del sensibilizante al calcio levosimendán comparado con dobutamina en el síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:471-9
40. García González JM, Domínguez Rodríguez A. Efectos del levosimendán en el tratamiento del aturdimiento miocárdico y del síndrome de bajo gasto después de cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:851-2.
41. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002;360:196-202.
42. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 2002;23:1422-32.
43. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007;97:1883-91.

44. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, Kostakis G, Rigas A, Kyrzopoulos S, et al. Effects of levosimendan on circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93:1309-12.
45. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med.* 1977;297:845-50.
46. Howell S. Epidemiology of perioperative cardiac complications. En: Howell S, Pepper C, Spahn DR, editores. Heart disease and the surgical patient. New York: Informa Healthcare;2007. p. 1-14.
47. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002; 40: 465-471.
48. Puttonen J, Kantele S, Ruck A et al. Pharmacokinetics of intravenous levosimendan and its metabolites in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2008; 48: 445-454.
49. Kass DA, Solaro RJ. Mechanisms and use of calcium sensitizing agents in the failing heart. *Circulation.* 2006;113: 305-315
50. Despas F, Trouillet C, Franchitto N, Labrunee M, Galinier M, Senard JM et al. Levosimendan improves hemodynamics functions without sympathetic activation in severe heart failure patients: Direct evidence from sympathetic neural recording. *Acute Cardiac Care.* 2010; 12: 25-30.

51. Maharaj R, Metaxa V. Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Critical Care* 2011; 15(3):R140.
52. Hernández A¹, Miranda A, Parada A. [Levosimendan reduces mortality in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis]; *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2012 Jan; 59(1):611. doi:10.1016/j.redar.2012.02.001. Epub 2012 Mar 14
53. Expedito Badillo MD*, José María Hennessey MD**, Edward Alonso Santis MD** Artículo de Investigación científica y tecnológica Levosimendán en disfunción ventricular en el posoperatorio de cirugía cardiaca Hospital Santa Clara de Bogotá dc. Octubre 2011 a Septiembre 2012.