

Levosimendán, un nuevo agente inotrópico: experiencia en niños con fallo cardíaco agudo

Levosimendan, a new inotropic drug: experience in children with acute heart failure

Dr. Ricardo Magliola^a, Dr. Guillermo Moreno^a, Dr. Juan C. Vassallo^a, Dr. Luis M. Landry^a, Dra. María Althabe^a, Dra. María Balestrini^a, Dr. Alberto Charroqui^a, Dra. Gladys Salgado^b, Dra. Evangelina Lataza^b, y Dr. Anthony C. Chang^c

RESUMEN

Introducción. El síndrome de bajo gasto cardíaco ocurre frecuentemente en el posoperatorio de pacientes con cirugía cardíaca. Las catecolaminas, utilizadas como inotrópicos, pueden provocar efectos adversos potencialmente deletéreos. El levosimendán es un nuevo fármaco inotrópico no adrenérgico con posibles beneficios en esta población de pacientes. Este estudio evaluó la seguridad y eficacia del levosimendán en niños con bajo gasto posoperatorio.

Población, material y métodos. 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 µg/kg EV, seguido de 0,1 µg/kg/min por 24 h. 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 ± 11,4% contra 76 ± 9,29%, p=0,03) y la A-VDO₂ disminuyó (26,78 ± 11,5% contra 20,81 ± 7,72%, p=0,029). No se identificaron efectos adversos. Cuatro pacientes fallecieron, ninguno en relación con la administración del fármaco.

Conclusiones. En el 50% de las intervenciones se observó mejoría en el gasto cardíaco. No se detectaron efectos adversos atribuibles al fármaco.

Palabras clave: bajo gasto cardíaco posoperatorio, levosimendán, cardiopatía congénita, terapia intensiva pediátrica.

SUMMARY

Introduction. Low cardiac output syndrome occurs frequently in pediatric patients after cardiac surgery. Catecholamines are used as inotropic drugs to treat this threatening condition, but may cause undesirable and potentially harmful side effects. This study was performed to evaluate the efficacy and

safety of levosimendan (LEVO) in pediatric patients with low cardiac output syndrome.

Patients and methods. Open prospective, quasi-experimental, cohort. LEVO was given as compassionate treatment in patients with refractory post-surgical low cardiac output syndrome. Every patient received an IV infusion of LEVO at 6 µg/kg during a fifteen minutes period, followed by a 24 h IV infusion at 0.1 µg/kg/min. Clinical improvement of cardiac output was the primary end point of the study. Two independent observers performed clinical evaluation, bidimensional echocardiogram, hemodynamic and laboratory tests were performed pre and after LEVO infusion.

Results. LEVO was infused in 18 opportunities (fourteen children). The response was considered successful in 9/18 interventions (50%; p=0.004). Both inotropic score (12.1 vs. 6.1, p=0.01) and A-VDO₂ (26.78 ± 11.5% vs. 20.81 ± 7.72%, p=0.029) showed reduction, while SvO₂ improved (69.5 ± 11.4% vs. 76 ± 9.29%, p=0.03). No adverse effects were noticed. Four patients died, none of them related to LEVO administration.

Conclusions. LEVO improved cardiac output in 50% of the interventions with post-surgical LCOS and no adverse effect was observed.

Key words: low cardiac output, levosimendan, congenital heart disease, pediatrics, intensive care.

- a. Unidad de Cuidados Intensivos UCI 35. Recuperación Cardiovascular. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires. Argentina.
- b. Servicio de Cardiología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires. Argentina.
- c. Children's Hospital of Orange County. Heart Institute, California. EE.UU.

Conflicto de intereses:
Nada que declarar

Correspondencia:
Dr. Luis M. Landry.
lmlandry@intramed.net

Recibido: 5-9-08
Aceptado: 9-12-08

INTRODUCCIÓN

El síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC) ocurre con frecuencia en los pacientes pediátricos, luego de cirugías cardíacas reparadoras o paliativas con circulación extracorpórea (CEC). Las causas de este síndrome son múltiples e incluyen la condición preoperatoria, la isquemia miocárdica secundaria al clampeo aórtico, el tipo de reparación, la activación del síndrome de respuesta inflamatoria y los cambios en las resistencias pulmonares y sistémicas.¹

El objetivo principal del tratamiento del niño con enfermedad cardíaca es mantener un gasto cardíaco (GC) suficiente para satisfacer la demanda metabólica de

órganos y sistemas. La optimización de la precarga, junto con la terapia vasodilatadora y un uso juicioso de fármacos inotrópicos constituyen los pilares del tratamiento del SBGC posoperatorio (PO). Las catecolaminas—dopamina, dobutamina, adrenalina e isoproterenol— son los fármacos inotrópicos más utilizados y actúan estimulando los receptores alfa y beta adrenérgicos. Desafortunadamente, pueden causar efectos indeseables, como el aumento en el consumo de oxígeno, arritmias, disfunción diastólica y vasoconstricción pulmonar y sistémica. Está demostrado que la adrenalina en dosis altas puede causar daño irreversible en el miocardio del recién nacido.^{2,3} Debido a estas limitaciones el uso de los inhibidores de la fosfodiesterasa (IF) ha aumentado en el posoperatorio cardiovascular. Algunos estudios han demostrado que la milrinona, en pacientes con SBGC-PO, aumenta el GC al tiempo que reduce la resistencia vascular pulmonar y sistémica.^{4,5} Un ensayo clínico aleatorizado reciente mostró que altas dosis de milrinona redujeron el riesgo de SBGC luego de la cirugía cardíaca.⁶ Este grupo de agentes de uso intravenoso mejora la contractilidad al incrementar la concentración de calcio intracelular, lo cual aumenta el consumo de oxígeno miocárdico y puede tener efectos cardiotóxicos, como arritmias, apoptosis o necrosis cardíaca.^{2,3,7,8}

En este escenario, un fármaco que aumenta la contractilidad sin elevar el calcio intracelular constituye una alternativa muy atractiva. El levosimendán (LEVO) pertenece a un nuevo grupo de agentes desarrollados para el tratamiento de las enfermedades cardíacas. Su efecto inotrópico positivo se basa en la unión —dependiente del calcio— del fármaco a la troponina C, que sensibiliza su unión con las proteínas, sin aumentar la concentración de calcio intracelular, ni el consumo de oxígeno. Además, abre los canales ATP-dependientes de potasio, produciendo vasodilatación. Teóricamente, estos agentes superan algunas de las limitaciones de los fármacos AMPc-dependientes.⁹ El LEVO puede además contribuir a la reducción de los mediadores de respuesta inflamatoria y apoptosis, presentes en la insuficiencia cardíaca descompensada.^{10,11}

El LEVO es una alternativa efectiva para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda en adultos.¹²⁻¹⁶ Sin embargo, los estudios en pacientes con SBGC-PO son escasos.¹⁷⁻¹⁹ El compromiso en la función sistólica y diastólica, y la presencia de hipertensión pulmonar son elementos frecuentes en el posoperatorio de los recién nacidos y niños sometidos a cirugía cardíaca. En este escenario, el LEVO puede ser particularmente útil. Hasta el

momento, la experiencia publicada sobre el tratamiento del SBGC-PO en pacientes pediátricos se reduce a algunos informes de casos.^{20,21} El objetivo del presente estudio es evaluar los efectos del LEVO en pacientes que desarrollan SBGC-PO de cirugía cardiovascular.

PACIENTES Y MÉTODOS

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del "Hospital Prof. Dr. Juan P. Garrahan" (número de protocolo 315) y se obtuvo el consentimiento informado en todos los pacientes que participaron en el estudio. El diseño del estudio fue abierto, de cohorte prospectiva, no controlado, donde cada paciente fue su propio control, y se realizó en la unidad de recuperación cardiovascular (15 camas) de un hospital pediátrico de alta complejidad, que realiza aproximadamente 600 cirugías cardíacas al año.

Se incluyeron todos los niños, de 1 día a 18 años de edad, internados en la UCI entre enero y octubre de 2005, con SBGC refractario en el posoperatorio de una cirugía de cardiopatía congénita. El SBGC se definió como la presencia de signos y síntomas clínicos —taquicardia, oliguria y mala perfusión periférica, o paro cardiorrespiratorio, con aumento de la diferencia arterio-venosa de oxígeno (A-VDO₂) o acidosis metabólica o sin ellos.⁶ Definimos como patológica una A-VDO₂ > 30%, acidosis láctica a un pH arterial < 7,30 con bicarbonato < 20 mEq/l y lactato > 2 mmol/l. Una SvO₂ < 50% se consideró anormal en pacientes acianóticos y < 40% en pacientes portadores de una cardiopatía cianótica. Todos los pacientes recibían tratamiento convencional, sin respuesta al momento de la infusión de LEVO. Esto incluye optimización de la precarga, medio interno y hemoglobina normal, ventilación mecánica, optimización del ritmo cardíaco y apoyo inotrópico (adrenalina hasta 0,2 µg/kg/min y milrinona hasta 0,75 µg/kg/min). El SBGC se consideró *grave* ante la presencia de hipotensión (TAM < 35 mmHg en neonatos, < 45 mmHg en lactantes y < 55 mmHg en niños), y *persistente* cuando su duración fue > de 24 h.

A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma bidimensional, calculándose el índice de desempeño miocárdico (MPI, por su sigla en inglés) antes de la infusión de LEVO y después de ella.^{22,23} Se consideró patológico un MPI > 0,40 para el ventrículo izquierdo y > 0,35 para el derecho. Todas las observaciones clínicas fueron realizadas de manera independiente por dos médicos entrenados. Se descartaron defectos residuales por eco-

cardiografía o por cateterismo cardíaco, según fuera necesario.

Se administró LEVO como tratamiento compasivo a dos grupos de pacientes. El Grupo I: pacientes con SBGC grave en cualquier momento del PO y el Grupo II con SBG persistente. Se excluyeron pacientes con defectos residuales significativos, hipotensión grave (< 40% de los valores definidos para SBGC) o falta de consentimiento informado.

La milrinona fue suspendida al menos 3 h antes de la carga de LEVO, que en todos los pacientes fue administrado en una dosis EV de carga de 6 µg/kg en quince minutos, seguido de una infusión continua de 0,1 µg/kg/min por 24 h.

El impacto del LEVO sobre el GC se consideró la variable predeterminada primaria del estudio. Los efectos del LEVO sobre la frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica y diastólica (TAS, TAD), presión venosa central (PVC), presión de aurícula izq (PAI), niveles de ácido láctico, SvO₂, A-V DO₂ y el MPI fueron las variables predeterminadas secundarias.

Los parámetros clínicos, bioquímicos y hemodinámicos se registraron en todos los pacientes antes de comenzar la infusión y cada 4 h durante

ella. En relación al requerimiento de inotrópicos, se utilizó el puntaje descrito por Wernosvsky²⁴ (dosis de dopamina o dobutamina + adrenalina X 100 + milrinona X 10 µg/kg/min). Dado que el retiro de la milrinona, por protocolo, podría alterar los resultados, para el cálculo del puntaje se mantuvo la misma dosis de milrinona antes del LEVO y después de él.

Se consideró una respuesta favorable a la mejoría de la perfusión periférica y la diuresis, y al menos dos de los siguientes parámetros: SvO₂, A-V DO₂, ácido láctico o MPI; en ausencia de efectos adversos. Se registraron además posibles efectos adversos, como arritmias, hipotensión u óbito, en todos los pacientes

Análisis estadístico: las variables categóricas se expresan como valores absolutos y porcentajes, las continuas como media y DE o mediana e intervalo, según su distribución. Las variables hemodinámicas, bioquímicas y respiratorias antes del LEVO y después de él fueron analizadas mediante una prueba no paramétrica (Wilcoxon) para variables apareadas continuas y ji cuadrado o la prueba de Fisher para las categóricas (Stata 8.0). Se consideró significativa una p < 0,05.

TABLA 1. Datos demográficos

N	Edad (meses)	Sexo	Peso (kg)	Diagnóstico	Procedimiento	Tiempo CEC	Tiempo clampeo
1	0,16	M	3,7	D-TGA (RF)	Switch arterial	160	90
2	23 *	F	9,2	DSVD + EP (RF)	Correctora	207	142
3	0,26	F	2,9	ATRVP + CIV	Correctora	s/d	s/d
4	5,83	M	6,4	AP + CIV	Homoinjerto + CIV fenestrada	297	183
5	46	M	17	L-TGA + AP	Senning + Rastelli	250	151
6*	48,4	M	14,5	VU + estenosis subaórtica	Conducto extracardíaco	90	0
7	33	M	13	ATRVP (RF)	Correctora	107	62
8	4	M	9	Fallot (RF)	Correctora	116	57
9	32	F	19	Fallot + CAVC (RF)	Correctora	360	118
10 **	133 **	M	28,8	Tronco arterioso (RF)	1- Recambio homoinjerto + aortoplastia/reemplazo aórtico	282	160
11	197	M	48	L-TGA + AP	Reemplazo homoinjerto	369	
12	3	F	3,5	CAVC (RF)	Correctora	119	88
13 *	9 *	F	5,7	CIV + APRV + anomalía coronaria + CoAo (RF)	Correctora	367	225
14	14	M	7,5	L-TGA + CIV + I. valvular sistémica	Reemplazo valvular + cierre CIV	298	275

(*): Dos intervenciones. (**): Tres intervenciones. (RF): Respuesta favorable; CEC: circulación extracorpórea; TGA: transposición de grandes arterias; DSVD: doble salida de ventrículo derecho; EP: estenosis pulmonar; ATRVP: anomalía total del retorno venoso pulmonar; CIV: comunicación interventricular; AP: atresia pulmonar; VU: ventrículo único; CAVC: canal aurículo-ventricular completo; APRVP: anomalía parcial del retorno venoso; CoAo: coartación de aorta.

RESULTADOS

Catorce pacientes –18 intervenciones– con SBGC refractario recibieron LEVO durante el período del estudio. Los datos demográficos, diagnósticos y procedimientos quirúrgicos se observan en la *Tabla 1*. La mediana de edad fue de 27,5 meses (r: 0,16-197), la de peso 11,1 kg (r: 2,98-48). Doce pacientes fueron de sexo masculino (66,66%).

Variable predeterminada primaria

La respuesta al LEVO se consideró favorable en 9/18 intervenciones (50%, $p=0,004$; prueba de Mac Nemar). Encontramos diferencias en el grado de respuesta cuando se analizaron por grupos. Sólo 2/7 (37%) en el grupo I (SBGC grave) tuvieron una respuesta favorable, mientras que en el grupo II (SBGC persistente) 7/11 (63%) intervenciones fueron consideradas exitosas, *Figura 1* ($p=0,34$).

Variables predeterminadas secundarias

La *Tabla 2* muestra el comportamiento pre y post LEVO de las variables utilizadas para definir la respuesta, mientras que la *Tabla 3* muestra el

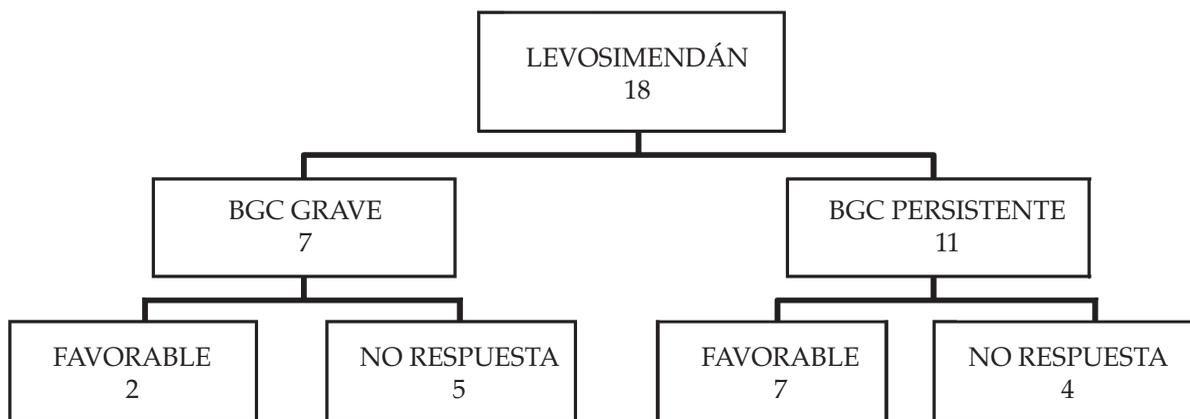
comportamiento de todas las variables analizadas. Si bien todas mostraron mejoría en el grupo de respondedores, sólo alcanzaron significación estadística la SvO_2 , A-V DO_2 y el puntaje de inotrópicos, *Figuras 2, 3 y 4*.

En todos los pacientes la infusión de LEVO fue bien tolerada. No se identificaron efectos adversos durante la infusión, a excepción de un paciente con hipotensión transitoria, que respondió rápidamente a un descenso del ritmo de infusión a la mitad, por 20 minutos. Cuatro pacientes fallecieron, ninguna de estas muertes pudo relacionarse con la administración de LEVO. El paciente 4 falleció 30 días después por falla cardíaca refractaria, el 9 por insuficiencia respiratoria hipoxémica y el paciente 11 por shock séptico, todos ellos del grupo de no respondedores. Sólo uno del grupo de respondedores falleció, el paciente 13, por falla multiorgánica crónica.

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, este es el mayor estudio prospectivo comunicado sobre el uso de LEVO en

FIGURA 1. Respuesta según indicación



BGC: Bajo gasto cardíaco.

Tabla 2. Variables en respondedores y no respondedores

	Respondedores			No respondedores		
	Pre-LEVO	Post-LEVO	P	Pre-LEVO	Post-LEVO	P
Láctico (Mmol/L)	2,75 ± 2,14	1,36 ± 0,70	0,12	4,12 ± 6,8	1,71 ± 1,2	0,4
SvO_2 (%)	68,1 ± 13,1	80,24 ± 9,5	0,007	71,12 ± 9,9	71,25 ± 6,58	1,06
AVDO ₂ (%)	28,5 ± 12,0	18,2 ± 7,7	0,007	24,5 ± 11,3	24,1 ± 6,8	0,84
Diuresis (ml/k/h)	1,39 ± 2,0	2,39 ± 1,18	0,07	2,1 ± 1,92	1,63 ± 1,67	0,16
IPM	0,54 ± 0,31	0,38 ± 0,26	0,18	0,53 ± 0,32	0,44 ± 0,13	0,75

SvO_2 saturación venosa de oxígeno. AVDO₂: diferencia arterio-venosa de oxígeno. IPM: índice de desempeño miocárdico.

pacientes pediátricos con cirugía cardíaca con SBGC-PO. Nuestros resultados mostraron una respuesta satisfactoria en el 50% de las intervenciones. Estos datos revisten una gran importancia, ya que este grupo de pacientes constituye una población de niños gravemente enfermos, pero con grandes posibilidades de una buena sobrevida si superan este período crítico, y a la fecha del estudio no disponíamos de ECMO como una alternativa ante el fracaso del tratamiento convencional.

La mejoría fue más evidente en el grupo II y podemos especular que el uso más temprano del LEVO podría haber atenuado el SBGC, pero este no fue el objetivo del estudio. Si bien la SvO₂ y la A-V DO₂ son variables que van en la misma dirección, brindan elementos objetivos de la mejoría del GC. Esta mejoría permitió el descenso del apoyo inotrópico en la mayoría de nuestros pacientes, lo que se observa reflejado en la reducción del *puntaje*. Sobre los hallazgos ecocardiográficos cabe mencionar que los valores de MPI mostraron mejoría, aunque sin alcanzar significación estadística.

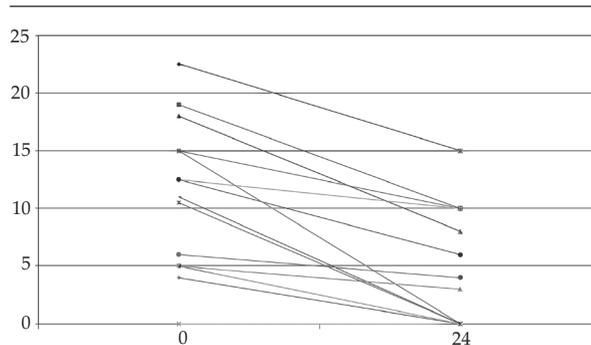
En el protocolo, la milrinona fue suspendida antes de iniciar el LEVO en todos los casos. Pensamos que la asociación de dos compuestos con efecto vasodilatador podría predisponer a la hipotensión, por lo que no podemos descartar que esta asociación pudiera ser beneficiosa, especial-

TABLA 3. Variables pre-LEVO y post-LEVO

Variable	Pre- LEVO	Post- LEVO	p
FC (latidos por minuto)	138,8 ± 27,2	132,3 ± 25,7	0,04
TAM (mm Hg)	64 ± 13,7	64,2 ± 11,6	0,84
PAI (con H ₂ O)	9,55 ± 3,2	9,2 ± 4,8	0,65
PVC(con H ₂ O)	11,4 ± 3,9	10,5 ± 4,7	0,58
Temperatura central (°C)	37,1 ± 0,68	37,0 ± 0,63	0,72
Temperatura del pie (°C)	19,2 ± 5,9	25,5 ± 9,5	0,65
Relleno capilar > 3 s	94%	44%	0,35
Diuresis (ml/kg/h)	1,77 ± 1,97	2,01 ± 1,4	0,90
Ácido láctico (mmol/l)	3,47 ± 4,9	1,53 ± 0,97	0,11
SvO ₂ (%)	69,5 ± 11,4	76 ± 9,29	0,03
A-VDO ₂ (%)	26,78 ± 11,5	20,81 ± 7,72	0,029
Saturación O ₂ (%)	95,4 ± 5,0	96,16 ± 5,8	0,64
IPM izquierdo	0,54 ± 0,29	0,40 ± 0,21	0,14
FAVI (%)	38 ± 3,0	33 ± 5,7	0,78
Puntaje de inotrópicos	12,1 ± 5,	6,1 ± 5,	0,01

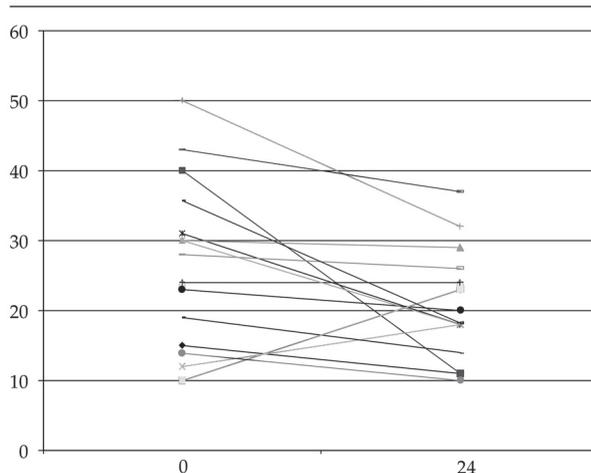
FC: frecuencia cardíaca. TAM: tensión arterial media.
 PAI: presión de auricular izquierda.
 PVC: presión venosa central.
 SvO₂: saturación venosa de oxígeno.
 A-VDO₂: diferencia arteriovenosa de oxígeno.
 IPM: índice de desempeño miocárdico.
 FAVI: fracción de acortamiento de ventrículo izquierdo.

FIGURA 2. Puntaje de inotrópicos



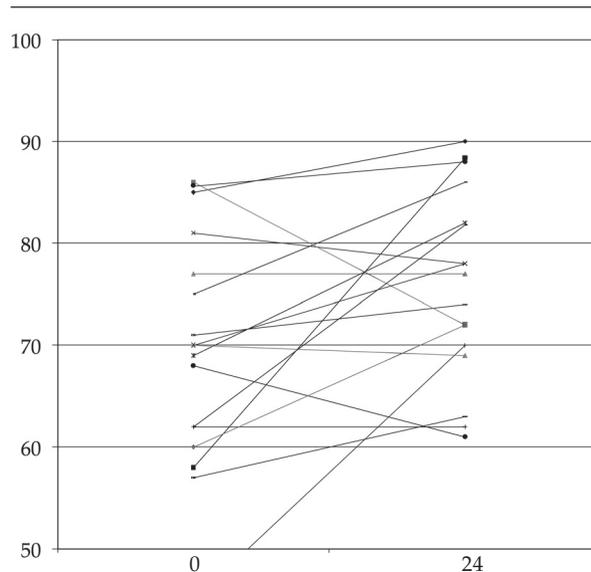
0: pre-LEVO; 24: post-LEVO

FIGURA 3. Diferencia arterio-venosa de oxígeno (%)



0: pre-LEVO; 24: post-LEVO

FIGURA 4. Saturación venosa mixta (%)



0: pre-LEVO; 24: post-LEVO

mente porque ambos fármacos actúan a través de mecanismos diferentes, y probablemente sinérgicos. Se necesitan más estudios para evaluar estas asociaciones.

Hemos utilizado la menor dosis recomendada en pacientes adultos con falla cardíaca inestable.¹⁶ Dado que nuestros pacientes poseían algún grado de fallo hepático y renal (5 con diálisis peritoneal) temíamos que una dosis superior pudiera elevar los niveles de LEVO a concentraciones tóxicas. Si bien se realizó un estudio sobre farmacocinética en niños preoperatorios de cirugía cardíaca,²⁵ hacen falta nuevos estudios que permitan establecer las dosis óptimas de LEVO.

A pesar de estas limitaciones el LEVO posee muchas propiedades teóricamente beneficiosas, como un mecanismo de acción prolongada por la presencia de metabolitos activos de larga semivida,²⁵ que le permite lograr un incremento en la contractilidad sin efectos adversos sobre la función diastólica, mejorar la perfusión coronaria sin aumentar el consumo de oxígeno y producir vasodilatación pulmonar y sistémica. Estos efectos hacen del LEVO una alternativa atractiva en pacientes posoperatorios de cirugía cardíaca.

Namachivayam y col. publicaron una serie retrospectiva de niños con disfunción ventricular dependiente de catecolaminas en quienes se utilizó LEVO.²⁶ En esta serie los pacientes que más se beneficiaron con el uso del fármaco fueron aquellos con fallo cardíaco agudo. En nuestra serie, igualmente pequeña, pudimos ver que aquellos pacientes con SBGC grave (con hipotensión), no fueron muy beneficiados, mientras que aquellos con SBGC persistente, e imposibilidad de ser extubados, tuvieron una mejor evolución con LEVO. Coincidimos con el mencionado autor²⁶ en el menor requerimiento de agentes catecolaminérgicos luego de la infusión de LEVO. Resultados hemodinámicos similares, con un menor requerimiento de compuestos inotrópicos, fue comunicado por Egan y col. en otra pequeña serie de pacientes pediátricos, donde el LEVO se administró luego de la circulación extracorpórea en quienes presentaban riesgo de desarrollar SBGC-PO.²⁷ En ambos estudios^{26,27} y en nuestra serie, no se observaron efectos adversos atribuibles al fármaco.

Este estudio posee limitaciones. El diseño (*antes-después*) no evita el sesgo temporal, pero se debe recordar que estos eran pacientes con mala evolución, con alto riesgo de muerte y sin otras alternativas terapéuticas disponibles. Se trata, además, de una pequeña serie de pacientes y no de un estudio aleatorizado y controlado. No se realizó medición

directa del volumen minuto cardíaco, si bien el diagnóstico de SBGC estuvo basado en el criterio clínico de profesionales con alto grado de entrenamiento, junto con datos hemodinámicos y de laboratorio. Por último, si bien los observadores eran independientes, no desconocían la administración de LEVO.

CONCLUSIONES

El levosimendán mejoró el SBGC-PO en el 50% de las intervenciones, sin producir efectos adversos durante su infusión. Se necesitan estudios controlados y aleatorizados que permitan confirmar estos hallazgos.

Agradecimientos

Al Farmacéutico Paulo Cáceres Guido, por su invaluable colaboración; a la Dra. Carolina Cernadas, por la revisión estadística de los resultados y a todo el personal de UCI 35 que colaboró con su habitual dedicación en la atención de nuestros pacientes, y además, en la realización de este trabajo. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Wernovsky G, Wypij D, Jonas R, et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants: a comparison of low flow cardiopulmonary by-pass and circulatory arrest. *Circulation* 1995; 92:2226-2235.
2. Caspi J, Coles J, Benson L, et al. Heart rate independence of catecholamine induced myocardial damage in the newborn pig. *Pediatr Res* 1994; 36:49-54.
3. Caspi J, Coles J, Benson L, et al. Age-related response to epinephrine-induced myocardial stress: a functional and ultrastructural study. *Circulation* 1991; 84(Suppl. III):394-399.
4. Lang P, Wessel D, Wernovsky G, et al. Hemodynamic effects of amrinone in infants after cardiac surgery. En: Crupi G, Parenzan L, Anderson RH (Eds). *Perspectives in Pediatric Cardiology*. Vol. 2. Pediatric Cardiology, part II. Mount Kisco, New York: Futura publishing Company, 1989; Págs. 292-295.
5. Chang A, Atz A, Wernovsky G, et al. Milrinone systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1995; 23:1907-1914.
6. Hoffman T, Wernovsky G, Atz A, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 2003; 107: 996-1002.
7. Caspi J, Coles J, Benson L et al. Effects of high plasma epinephrine and Ca concentrations on neonatal myocardial function after ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:59-67.
8. Ferrans B, Hibbs R, Black W, et al. A histochemical and microscopic study of epinephrine-induced myocardial necrosis. *L Mol Cell Cardiol* 1970; 1:11-22.
9. Macbride B and White M. Levosimendan: implication for clinicians. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1071-1081.
10. Paraskevaidis IA, Partissis JT, Th Kremestinos D. Anti-inflammatory and anti apoptotic effects of levosimendan in

- descompensated heart failure: a novel mechanism of drug-induced improvement in contractile performance on the failing heart. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3(3):243-247.
11. Avgeropoulou C, Andreadou I, Markantosis-Kyroudis S. The Ca sensitizer levosimendan improves oxidative damage, BNP and pre-inflammatory cytokine levels in patients with advanced descompensated heart failure in comparison to dobutamine. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(5):882-887.
 12. Lilleberg J, Nieminen M, Akkila J, et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on hemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery by-pass grafting. *Eur Heart J* 1998; 19(4): 660-668.
 13. Ukkonen H, Sarasste M, Akkila J, et al. Myocardial efficiency during levosimendan infusion in congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(5):522-531.
 14. Nieminen M, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1903-1912.
 15. Slawsky M, Colucci W, Gottlieb S, et al. Acute hemodynamic and clinical effects in patients with severe heart failure. *Circulation* 2000; 102:2222-2227.
 16. Follath F, Cleland J, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (The LIDO Study): A randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360:196-202.
 17. Nijhawan N, Nicolosi A, Montgomery M, et al. Levosimendan enhances cardiac performance after cardiopulmonary by-pass: A prospective randomized placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34(2):219-228.
 18. Labriola C, Siro-Brigiani M, Carrata F, et al. Hemodynamic effects on levosimendan in patients with low-output heart failure after cardiac failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42(4):204-211.
 19. Siirila-Waris K, Suojäranta-Ylinen R, Harjola V. Levosimendan in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19(3):345-349.
 20. Braun J, Schneider M, Kastrup M, et al. Treatment of acute heart failure in an infant after cardiac surgery using levosimendan. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26(1):228-230.
 21. Braun J, Schneider M. Successful treatment of dilated cardiomyopathy in a 12-year-old girl using the calcium sensitizer levosimendan after weaning from mechanical ventricular assist support. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18:772-774.
 22. Broberg CS, Pantely GA, Barber BJ, et al. Validation of the myocardial performance index by echocardiography in mice: a noninvasive measure of left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:841-823.
 23. Tei C, Dujardian KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9:838-847.
 24. Wernovsky G, Wypij D, Jonas R, et al. Postoperative course and thermodynamics profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary by-pass and circulatory arrest. *Circulation* 1995; 92:2226-2235.
 25. Turanlahti M, Boldt T, Palkama T, et al. Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:457-462.
 26. Namachivayam P, Crossland D, Butt W, Shekerdemian L. Early experience with levosimendan in children with ventricular dysfunction. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:445-448.
 27. Egan J, Clarke A, Williams S, et al. Levosimendan for low cardiac output: a pediatric experience. *J Intensive Care Med* 2006; 21(3):183-187.