



UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

**EFFECTO DE LA INFUSIÓN PREOPERATORIA DE LEVOSIMENDAN
SOBRE BIOMARCADORES DE LESIÓN MIOCÁRDICA Y
HEMODINÁMICA EN CIRUGÍA CARDIACA PEDIÁTRICA: ENSAYO
CLINICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO**

Tesis doctoral presentada por Jose María Gómez Luque para optar al
Grado de Doctor en Medicina.

Dirigida por la Doctora Esther Ocete Hita
Granada 2022

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: José María Gómez Luque
ISBN: 978-84-1117-359-9
URI: <http://hdl.handle.net/10481/75445>

A mis padres, gracias por tanto.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a la doctora Esther Ocete, su dedicación y apadrinamiento desde el primer momento. Además de mi directora de tesis es mi maestra en este trabajo tan delicado e inabarcable en el que es tan necesaria la luz de la experiencia.

A la doctora Ana Abril Molina, mi compañera y hermana mayor en lo que a Cuidados Intensivos Pediátricos se refiere, gracias por proponerme para tu trabajo hace 5 años. Sin tu idea brillante, diseño y dedicación no habría podido redactar la tesis.

A Belén, Pepe e Inés. Me gustaría que alguna vez leyeran esto y pensarán que ha merecido la pena el tiempo que he dejado de dedicarles. Pero sobretodo gracias a Belén; gracias a tu apoyo constante, hoy entrego este duro trabajo.

A Javier y Carmen, espero que estén orgullosos de su hermano mayor.

Y por último a mis padres. Gracias a su cariño, apoyo incondicional y su tiempo, hoy soy lo que soy. Son los mejores padres, y los mejores abuelos que se pueden tener. Gracias por estar siempre, Mamá.

Abreviaturas

ACT: Tiempo de coagulación activado

AD: Aurícula derecha

AI: Aurícula izquierda

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

ANP: Peptide natriurético atrial

ATIII: Antitrombina III

ATP: Adenosín trifosfato

AR: Receptores adrenérgicos

B: Beta

BCIAo: Balón de contrapulsación intraaórtico

BIS: Índice biespectral

BNP: Péptido natriurético cerebral B

Ca²⁺: Calcio iónico

CC: Cardiopatía congénita

CEC: Circulación extracorpórea

CIV: Comunicación interventricular

CNP: Peptide natriurético C

cTnl: Troponina I ultrasensible

DA: Dopaminérgicos

DC: Tiempo de desaceleración de la onda E

DO₂: Aporte de oxígeno

DPG: Difosfoglicerato

DT: Tiempo de desaceleración de la onda E

EAO: Estenosis aórtica

ECG: Electrocardiograma

ECMO: Membrana de oxigenación extracopórea

ETE: Ecografía transesofágica

FE: Fracción de eyección

GC: Gasto cardiaco

Gc: Guanilato ciclasa

GMPc: Guanosinmonofosfato cíclico

Hb: Hemoglobina

HNF: Heparina no fraccionada

HTP: Hipertensión pulmonar

IDC: Índice cardiaco

IC: Intervalo de confianza

ICC: Insuficiencia cardiaca

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IL-6: Interleucina 6

IP3: Inositol-trifosfato

JET: Taquicardia ectópica de la unión

K_{ATP} channels: Canales de potasio dependientes de ATP

L: Litro

LTCC: Canales L-type Ca²⁺

LRA: Lesión renal aguda

min: Minutos

mL: Mililitro

MUF: Ultrafiltración modificada

NCX: Intercambiador de membrana de Ca²⁺

NIRS: Espectrometría del infrarrojo cercano

NO: Oxido nítrico

O₂: Oxígeno

PAD: Presión en aurícula derecha

PAM: Presión arterial media

PCWP: Presión de enclavamiento capilar pulmonar elevada

PDE: Fosfodiesterasa

PKA: Proteína quinasa A

POCUS: Ecografía en el punto de atención

PTD: Presión telediastólica

RyR2: Receptor de rianodina

RS: Retículo sarcoplásmico

RVP: Resistencias vasculares periféricas

Sat a-v: Diferencia arterio-venosa de oxígeno

SBGC: Síndrome de bajo gasto cardiaco

SNC: Sistema nervioso central

SvcO2: Saturación venosa central de oxígeno

T3: Triyodotironina

TOF: Tetralogía de Fallot

TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo

TSH: Tirotropina

UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátrica

VCI: Vena cava inferior

VI: Ventrículo izquierdo

VM: Volumen minuto

VO₂: Captación de oxígeno a los tejidos

VS: Volumen sistólico

VTD: Volumen telediastólico

RESUMEN

Hipótesis: La infusión preoperatoria de levosimendan disminuye los niveles de marcadores de daño miocárdico (troponina I y péptido natriurético tipo B) de los pacientes pediátricos afectados de cardiopatías congénitas sometidos a cirugía cardíaca mediante circulación extracorpórea de manera más eficiente que el placebo.

Métodos: En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego. Treinta pacientes pediátricos afectados de cardiopatías congénitas fueron programados para cirugía. Quince pacientes (50%) recibieron levosimendán profiláctico, el resto (50%) placebo desde 12 h antes hasta 24 h después de la cirugía.

Resultados: La diferencia de las medias de los niveles de troponina I y BNP entre los grupos de estudio con un intervalo de confianza (IC) al 95% no son estadísticamente significativas en cualquiera de los tres puntos de tiempo considerados. Los niveles de ácido láctico fueron significativamente más bajos en los pacientes que recibieron levosimendán. El aporte de oxígeno (DO₂) fue significativamente mayor a las 12 h y 24 h después de la cirugía en los pacientes que recibieron levosimendán.

Conclusiones: Levosimendán no mejora de forma significativa los marcadores de daño miocárdico (troponina I y péptido natriurético tipo B) de los pacientes pediátricos afectados de cardiopatías congénitas y sometidos a cirugía cardíaca durante el postoperatorio inmediato en comparación con placebo. Sin embargo, se observa una reducción significativa de los niveles de ácido láctico y una mejoría en el DO₂ en los pacientes que recibieron levosimendan. Estos resultados muestran el posible efecto beneficioso de este nuevo fármaco; sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos multicéntricos para determinar la eficacia de levosimendán en este grupo de pacientes.

Número de registro del ensayo: EudraCT 2012-005310-19.

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	23
1.1 Cardiopatías congénitas en Pediatría	25
1.2 Insuficiencia cardiaca aguda en Pediatría.....	28
1.2.1 Etiología de la insuficiencia cardiaca aguda en pediatría	29
1.2.2 Fundamentos fisiopatológicos de la Insuficiencia cardiaca aguda en Pediatría ...	30
1.2.3 Clasificación de insuficiencia cardiaca aguda en pediatría.....	32
1.2.4 Diagnóstico clínico, bioquímico y ecográfico de la Insuficiencia cardiaca aguda en Pediatría.....	33
1.3 Tratamiento quirúrgico de las cardiopatías congénitas en la infancia.....	38
1.3.1 Circulación extracorpórea	38
1.3.2 Inducción anestésica y monitorización	39
1.3.3 Anticoagulación.....	40
1.3.4 Técnica quirúrgica de entrada en circulación extracorpórea.....	41
1.3.5 Procedimiento para concluir la cirugía extracorpórea.....	44
1.3.6 Respuestas fisiopatológicas en el paciente pediátrico a la CEC.....	46
1.3.7 Efectos a nivel miocárdico: Síndrome de isquemia reperfusión miocárdica	48
1.3.8 Lesión pulmonar asociada a CEC.....	48
1.3.9 Lesión renal.....	49
1.3.10 Lesión neurológica.....	50
1.3.11 Afectación endocrinológica.....	50
1.3.12 Efectos a nivel digestivo	51
1.4 Manejo postoperatorio del síndrome isquemia-reperfusión	52
1.4.1 Definición de Síndrome de bajo gasto cardiaco	52
1.4.2 Fisiología del Síndrome de bajo gasto cardiaco postquirúrgico	53
1.4.3 Monitorización hemodinámica y biomarcadores del Síndrome de bajo gasto cardiaco.....	56
1.4.4 Tratamiento del Síndrome de bajo gasto cardiaco	58
1.5 Levosimendan	62
1.5.1 Introducción.....	62
1.5.2 Levosimendan como agente inotrópico.....	63

1.5.3 <i>Levosimendan como agente vasodilatador periférico</i>	66
1.5.4 <i>Levosimendan y su efecto antiapoptótico y antiinflamatorio</i>	68
1.5.5 <i>Levosimendan e isquemia miocárdica: Efecto cardioprotector</i>	68
1.5.6 <i>Levosimendan y su efecto en la disfunción ventricular postisquémica aguda</i>	69
1.5.7 <i>Farmacocinética del levosimendán</i>	69
1.5.8 <i>Uso de levosimendán como acondicionar miocárdico previo a cirugía cardíaca</i>	70
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	73
2.1 Hipótesis	75
2.2 Objetivos	76
2.2.1 <i>Objetivo principal:</i>	76
2.2.2 <i>Objetivos secundarios:</i>	76
3. PACIENTES Y MÉTODOS	79
3.1 Enfermos	81
3.1.1 <i>Criterios de inclusión</i>	81
3.1.2 <i>Criterios de exclusión:</i>	81
3.2 Diseño del estudio	82
3.3 Ámbito de estudio	82
3.4 Intervención	82
3.5 Variables del estudio	84
3.5.1 <i>Variables principales</i>	84
3.5.2 <i>Variables secundarias</i>	84
3.6 Recogida de los datos	85
3.7 Análisis estadísticos de los resultados	86
3.8 Consideraciones éticas	86
5. DISCUSIÓN	107
6. CONCLUSIONES	113
7. BIBLIOGRAFÍA	118

Índice de figuras

Figura 1. Proteínas del RS involucradas en la captación y liberación de Ca^{2+}	32
Figura 2. Factores implicados en la génesis del SBGC secundario a CEC.....	54
Figura 3. Unidad motora y ciclo de la contracción muscular.....	65
Figura 4. Mecanismo de hiperpolarización de las células del músculo liso vascular inducido por levosimendán: Inhibición de los canales Ca^{2+} tipo L ($\text{I}_{\text{Ca-L}}$) y potenciación del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$	67
Figura 5. Evolución de niveles de BNP obtenidos en cada grupo de estudio al ingreso en UCIP, a las 12 h y 24 h después de la salida de CEC.....	99
Figura 6. Evolución de niveles de cTnI obtenidos en cada grupo de estudio al ingreso en UCIP, a las 12 h y 24 h después de la salida de CEC.....	100
Figura 7. Evolución de DO_2 obtenidos en cada grupo de estudio al ingreso en UCIP, a las 12 h y 24 h después de la salida de CEC.....	101
Figura 8. Evolución de los niveles de ácido láctico obtenidos en cada grupo de estudio al ingreso en UCIP, a las 12 h y 24 h después de la salida de CEC.....	102

Índice de tablas

Tabla 1. Tipos de CC más frecuentes.....	25
Tabla 2. Periodo de presentación clínica de los diferentes tipos de CC.....	30
Tabla 3. Principales causas de IC en recién nacidos, lactantes y niños.....	65
Tabla 4. Características demográficas de los pacientes incluidos en ambos grupos a estudio.....	91
Tabla 5. Características clínicas de los pacientes incluidos en ambos grupos de estudio.....	92
Tabla 6 Características quirúrgicas de los pacientes incluidos en ambos grupos de estudio.....	92
Tabla 7. Tipos de cardiopatías intervenidas.....	93
Tabla 8. Variables registradas al momento de ingreso en UCIP en ambos grupos.....	94
Tabla 9. Variables registradas a las 12 horas después de la cirugía en ambos grupos.....	96
Tabla 10. Variables registradas a las 24 horas después de la cirugía en ambos grupos.....	98
Tabla11. Duración de ventilación mecánica, días de estancia en UCIP, presencia de arritmias y exitus en cada uno de los grupos.....	103

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Cardiopatías congénitas en Pediatría

La incidencia de cardiopatías congénitas (CC) en la edad pediátrica se estima en 8 de cada 1.000 nacidos vivos. Las CC suponen las malformaciones congénitas más frecuentes en los recién nacidos (1). La incidencia de los diferentes tipos de CC se muestra en la tabla 1.

Las anomalías cardíacas estructurales pueden variar desde la presencia de pequeños defectos en la estructura de los tabiques que separan cada una de las cámaras cardíacas hasta grandes defectos de grandes vasos o ventrículos. Por ejemplo, el Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico es una de las CC más graves y con mayor complejidad quirúrgica, sin tratamiento es letal. Después de 30 años desde su primera descripción, hoy podemos decir, que tras una serie de cirugías complejas la mayoría de los pacientes sobreviven con aceptable calidad de vida (2).

Lesión estructural subyacente	% CC
Defectos pared ventricular	20%
Tetralogía de Fallot	10%
Defectos pared auricular	5%
Atresia tricuspídea	1%
Estenosis pulmonar	1%
Trasposición de grandes vasos	5%
Anomalía de Ebstein	1%
Coartación de aorta	10%
Estenosis aórtica crítica	5%
Interrupción del arco aórtico	1%
Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico	1%
Persistencia ductus arterioso	10%

Tabla 1 Tipos de CC más frecuentes.

En la inmensa mayoría de las cardiopatías congénitas existe una etiología multifactorial y por el momento no conocida, siendo raros los casos ligados a una única mutación genética.

El riesgo de recurrencia en los hermanos de un niño afectado es cercano al 3%. Sin embargo, tener un niño con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico aumenta el riesgo de CC en un hijo posterior hasta cerca del 10%.

Las CC se clasifican (3) en función de:

- **Cortocircuitos izquierda-derecha.** Son aquellas en las que se produce un defecto en las estructuras cardíacas que separan la circulación sistémica de la pulmonar, produciéndose el paso de sangre de la primera a la segunda. En este grupo encontramos la comunicación interauricular e interventricular, ductus arterioso persistente y defectos de los cojinetes endocárdicos entre otras.
- **Lesiones obstructivas.** Dificultan la salida de la sangre de las cavidades cardíacas. Entre ellas destacamos: La estenosis aórtica, pulmonar y la coartación de aorta.
- **Cardiopatías congénitas cianóticas.** Mezcla de sangre de circulación sistémica y pulmonar, produciendo cianosis. Las más frecuentes son: La transposición de grandes vasos, la tetralogía de Fallot y la anomalía de Ebstein.

Actualmente el screening prenatal permite que la mayoría de las CC sean diagnosticadas intraútero mediante ecografía, sin embargo, algunas escapan a la detección durante el embarazo y no se diagnostican hasta que producen los primeros síntomas.

En la tabla 2 se recoge el periodo más probable de presentación dependiendo de la lesión cardíaca.

Lesión estructural subyacente	Tiempo de presentación
Defectos pared ventricular	> 4 semanas
Tetralogía de Fallot	Nacimiento – 12 semanas
Atresia tricuspídea	Nacimiento – 2 semanas
Estenosis pulmonar	Nacimiento – 2 semanas
Trasposición de grandes vasos	Nacimiento – 2 semanas
Anomalía de Ebstein	Nacimiento – 2 semanas
Coartación de aorta	1-2 semanas si crítica
Estenosis aórtica crítica	1-2 semanas si crítica
Interrupción del arco aórtico	Nacimiento – 2 semanas
Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico	Nacimiento – 2 semanas
Persistencia ductus arterioso	>4 semanas

Tabla 2: Edad de presentación clínica de los diferentes tipos de CC.

El debut de algunas CC tiene lugar con el cierre del ductus arterioso; a través del cual se asegura la oxigenación gracias a la mezcla de sangre procedente de la circulación sistémica y pulmonar. De ahí que un niño con una CC puede comenzar a presentar signos de insuficiencia cardiaca cuando se produce el cierre del ductus arterioso durante la primera o segunda semana de vida. Otras lesiones no obstructivas se ponen de manifiesto en periodos más tardíos de la vida y debutan con clínica de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)(3).

Respecto a las pruebas diagnósticas, las CC suelen producir alteraciones en el electrocardiograma y la radiografía de tórax, pero la prueba diagnóstica Gold estándar es la ecocardiografía; que permite diagnosticar y evaluar la gravedad de la mayoría de

ellas. No obstante, en caso de duda, puede ser necesario realizar un cateterismo cardiaco para estudiar las presiones intracavitarias.

El tratamiento definitivo será quirúrgico, aunque no siempre con el objetivo de conseguir una corrección completa del defecto, siendo a veces la única opción terapéutica la realización de cirugía paliativa. En ocasiones, la malformación puede tratarse con un único procedimiento quirúrgico, pero en las cardiopatías congénitas más complejas puede ser necesaria la realización de varias intervenciones sucesivas.

Afortunadamente en la actualidad y gracias al desarrollo de nuevas tecnologías y dispositivos, muchos procedimientos se pueden realizar por vía percutánea, sin necesidad de cirugía abierta.

Una vez intervenidos, un gran número de pacientes con cardiopatías congénitas permanecerán completamente asintomáticos. Sin embargo, es fundamental realizar seguimiento con el fin de prevenir y detectar la posible aparición de complicaciones evolutivas.

Los avances diagnósticos y terapéuticos han mejorado mucho el pronóstico, de forma que actualmente más del 90% de niños afectados sobreviven hasta la edad adulta y para la mayoría de los pacientes afectados de una CC, la esperanza media de vida es prácticamente comparable a la de la población general.

1.2 Insuficiencia cardiaca aguda en Pediatría

Se calcula que el organismo humano tiene 10^{14} células que deben intercambiar material con el medio externo para mantenerse vivas, es decir para cubrir sus necesidades metabólicas. Este intercambio es posible gracias al sistema circulatorio: Un circuito hidráulico cerrado con una bomba de eyección automática que promedia 100 000 eyecciones al día, un flujo volumétrico que promedia 8000 litros/día y un entramado de vasos conductores. Se define IC aguda como el síndrome fisiopatológico y clínico derivado de la incapacidad del corazón para mantener una función de eyección adecuada para mantener una adecuada oxigenación tisular.

1.2.1 Etiología de la insuficiencia cardiaca aguda en pediatría

Las causas de IC aguda en la edad pediátrica difieren respecto a la población adulta. Las causas más frecuentes en los países desarrollados tras la desaparición de la fiebre reumática, son las CC, cardiomiopatías y la toxicidad por antraciclinas. En cambio, en países en vías de desarrollo las infecciones respiratorias de vías bajas y la anemia secundaria a enfermedades endémicas como la malaria o malnutrición crónica suponen la mayoría de los casos de IC aguda.

La edad es un factor determinante en la etiología de la IC: Durante la etapa neonatal y lactante, la principal causa de IC son las cardiopatías congénitas, especialmente los cortocircuitos de gran tamaño y las lesiones obstructivas; en la edad escolar predominan las miocardiopatías, mientras que en adolescentes las miocardiopatías secundarias o arritmogénicas son las causas principales. (4)

La prevalencia actual en España de IC en la edad pediátrica es de 83,3 casos por cada 100.000 niños. No obstante determinar la verdadera incidencia y prevalencia en pediatría es todo un reto debido a la falta de una definición estandarizada de IC aguda en pediatría. (5).

En la tabla 3 se muestran las principales causas de IC en la población pediátrica:

Cardiopatías congénitas	Corazón estructuralmente normal
<p>1.Sobrecarga de volumen</p> <p>1.a Cortocircuitos I-D</p> <p style="padding-left: 40px;">Cianógenas (D-TGA, truncus ...)</p> <p style="padding-left: 40px;">No cianógenas (CIV, canal AV, DAP...)</p> <p>1.b Insuficiencia valvular AV o semilunar</p> <p>2.Sobrecarga de presión</p> <p>2.a Obstrucción al tracto de salida VI (CoAo, EAo)</p> <p>2.b Obstrucción al tracto de salida del VD (EP)</p> <p>3.Cardiopatías complejas</p> <p>3.a Ventrículo único (SCIH, canal AV disbalanceado)</p> <p>3.b VD sistémico (L-TGA)</p> <p>3.c Otros: rechazo trasplante cardiaco</p>	<p>1.Miocardopatía primaria: Dilatada, hipertrófica, restrictiva.</p> <p>2.Miocardopatía secundaria:</p> <p>2.a Arritmogénica: TSV, BAV completo</p> <p>2.b Isquémica: Anomalias coronarias, lesiones obstructivas...)</p> <p>2.c Tóxicos</p> <p>2.d Infiltrativa: Enfermedades por depósito</p> <p>2.e Infecciosa: Endocarditis, miocarditis, pericarditis, FR</p> <p>2.f Enfermedades metabólicas/neuromusculares</p> <p>2.g Enfermedades del tejido conectivo</p> <p>2.h Otras: Enfermedad de Kawasaki</p> <p>2.i Causas no cardíacas: Anemia, sepsis, HTA, déficit de vitamina D, insuficiencia renal...</p>

Tabla 3. Principales causas de IC en la edad pediátrica.

1.2.2 Fundamentos fisiopatológicos de la Insuficiencia cardíaca aguda en Pediatría

La IC aguda puede originarse a partir de trastornos anatomopatológicos del pericardio, el miocardio, el endocardio o los grandes vasos.

En respuesta al descenso del gasto cardíaco detectado por los barorreceptores del sistema cardiovascular, se activan distintos mecanismos de autorregulación a través del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona en un intento de garantizar una presión de perfusión adecuada para las atender las demandas metabólicas de los tejidos. La activación de estos mecanismos conduce a la retención hidrosalina, vasoconstricción sistémica, renal y cardíaca.

En el caso de que la IC se cronifique, estos mecanismos producen aumento en el consumo de oxígeno a nivel miocárdico, alteraciones en el metabolismo del calcio (Ca^{2+}) a nivel del miocito conduciendo a un remodelado ventricular, pérdida de miocitos (apoptosis) y disminución de sensibilidad del estímulo de los receptores cardiacos adrenérgicos (6). De hecho, recientemente varios estudios han demostrado que el movimiento intracelular anómalo de Ca^{2+} dentro de los miocitos, juega un papel fundamental en el desarrollo de la IC (7, 8). En estos estudios se demuestra una relación estrecha entre alteraciones del manejo del Ca^{2+} y la progresión de la IC que preceden a la depresión mecánica.

En la figura 1 se muestran las proteínas involucradas en la captación y liberación de Ca^{2+} por parte del retículo sarcoplásmico (RS) del miocito. La despolarización de la membrana celular genera a través de los canales L-type Ca^{2+} (LTCC) una pequeña corriente de Ca^{2+} desde el espacio extracelular hacia el interior del citoplasma del miocito generando una corriente de Ca^{2+} en sentido opuesto que se dirige desde el RS hacia el citoplasma a través de los canales de rianodina (RyR2), aumentando la concentración de Ca^{2+} e iniciando de esta manera la sístole.

Durante la diástole, los LTCC se inactivan y los canales RyR2 se cierran, por lo que el Ca^{2+} es secuestrado hacia el interior del RS gracias a la proteína SERCA, esto hace que disminuya la concentración de Ca^{2+} intracitoplasmático. En este momento el intercambiador de membrana de Ca^{2+} (NCX) devuelve el Ca^{2+} que entró con la despolarización de la membrana fuera del miocito, reiniciando el ciclo.

Se sabe que en la génesis de la IC se producen alteraciones en el funcionamiento de las proteínas SERCA y RyR2 alterando el flujo normal cíclico de Ca^{2+} dentro del miocito. En el caso de la disfunción sistólica la proteína RyR2 es incapaz de generar la corriente de Ca^{2+} hacia el citoplasma del miocito necesaria para que se produzca una contracción efectiva; en el caso de la disfunción sistólica es la proteína SERCA la que no es capaz de reintroducir el Ca^{2+} desde el citoplasma hacia el RS de manera que no se produce una relajación efectiva.

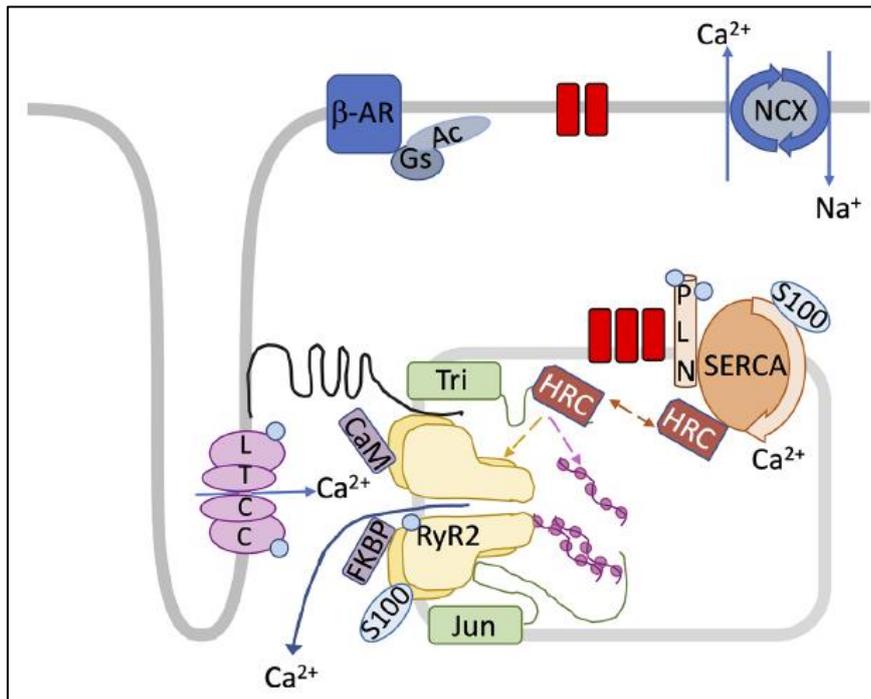


Figura1. Proteínas del RS involucradas en la captación y liberación de Ca^{2+} . Tomado de Amanda L. Denniss et al. *Biophys Rev.* 2020.

1.2.3 Clasificación de insuficiencia cardiaca aguda en pediatría

La IC aguda no es una entidad aislada, sino que se clasifica en función de la parte del ciclo cardiaco afectada (disfunción sistólica o diastólica) y el lado del corazón implicado (insuficiencia cardiaca derecha o izquierda).

Las primeras descripciones de la IC atribuían la mayoría de los casos a fallos contráctiles durante la sístole. Sin embargo, las observaciones durante los últimos 30 años señalan que la disfunción diastólica es responsable de un porcentaje no despreciable de casos de IC (9)

La IC diastólica puede ser difícil de diferenciar de la sistólica puesto que ambas se asocian a un aumento de la presión telediastólica (PTD). Se caracteriza por una disminución de la distensibilidad ventricular con alteración del llenado ventricular durante la diástole.

Para diferenciarlas es fundamental el papel de la ecografía y la valoración del volumen telediastólico (VTD) y la fracción de eyección (FE):

Insuficiencia sistólica: PTD alta / VTD alto / FE baja

Insuficiencia diastólica: PTD alta / VTD bajo / FE normal

El VTD y la FE pueden distinguir la insuficiencia cardiaca diastólica de la sistólica. De hecho, actualmente se han abandonado los términos insuficiencia cardiaca sistólica y diastólica denominándose ahora insuficiencia cardiaca con FE baja ó normal respectivamente.

La identificación del tipo de IC aguda va a ser muy útil para guiar el tratamiento durante el postoperatorio de cirugía correctora de CC, tal y como veremos en el apartado siguiente.

1.2.4 Diagnóstico clínico, bioquímico y ecográfico de la Insuficiencia cardiaca aguda en Pediatría

El diagnóstico de IC en la edad pediátrica es fundamentalmente clínico. Una historia clínica detallada junto con una exploración física minuciosa nos ayudará a detectar los signos y síntomas clínicos y a enfocar el diagnóstico.

Podemos encontrar signos por afectación miocárdica (mala perfusión periférica, taquicardia, ritmo de galope, gradiente térmico aumentado, oligoanuria), signos de congestión sistémica (en caso de fallo cardiaco derecho: ingurgitación yugular, hepatomegalia, edemas) y/o signos de congestión pulmonar (taquipnea, ortopnea y cianosis).

Los síntomas de presentación más frecuentes varían en función de la edad (10):

- Recién nacidos: Cianosis, cutis marmorata, rechazo de la alimentación, taquipnea, dificultad respiratoria y taquicardia.
- Lactantes: Fallo de crecimiento, dificultad con las tomas, sudoración excesiva, taquipnea o infecciones respiratorias de repetición entre otras.

-Niños y adolescentes: Clínica similar al adulto con IC, la mayor parte de las veces, disnea de esfuerzo e intolerancia al ejercicio.

Respecto a las variables bioquímicas propuestas para la monitorización del paciente pediátrico con IC aguda se dispone de distintas opciones:

Se han descrito dos biomarcadores fundamentales para el diagnóstico y seguimiento de la IC aguda: El *péptido natriurético cerebral* (BNP) y la *troponina I ultrasensible* (cTnI).

Tanto BNP como cTnI se han propuesto como clínicamente útiles en la evaluación y seguimiento de la IC. BNP refleja el estrés hemodinámico o carga, mientras que la cTnI es un marcador de lesión miocárdica (11).

Los péptidos natriuréticos son hormonas que se encuentran en distintos tejidos, pero principalmente son sintetizadas y almacenadas en los miocitos auriculares y ventriculares. Estas moléculas se unen a receptores específicos localizados en las células endoteliales y fibras musculares lisas activando la guanilato ciclasa (Gc). La producción del guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) intracelular media sus efectos fisiológicos, como el incremento del filtrado glomerular, la excreción de sodio, de la vasodilatación periférica y la atenuación de los sistemas renina-angiotensina aldosterona y adrenérgico.

De las tres formas conocidas de péptidos natriuréticos: ANP (*atrial natriuretic peptide*); BNP y CNP (*natriuretic peptide type-C*), el BNP es el de mayor relevancia clínica (12).

La valoración del transporte de oxígeno a los tejidos se realiza mediante una ecuación matemática que permite valorar el equilibrio entre el transporte y el consumo de oxígeno. Tiene dos componentes: La tasa de aporte de oxígeno a la microcirculación (DO_2) y la tasa de captación de oxígeno hacia los tejidos (VO_2). Cuando el VO_2 es menor que el índice metabólico parte de la glucosa es metabolizada de forma anaerobia generando acidosis metabólica. A medida que el gasto cardiaco disminuye, se alcanza un límite crítico en el cual el VO_2 sobrepasa al DO_2 .

El sistema de transporte de oxígeno actúa para mantener un $\dot{V}O_2$ constante a pesar de posibles variaciones del $\dot{D}O_2$, lo que se consigue mediante cambios compensadores en la extracción de oxígeno (13).

$$\dot{V}O_2 = \dot{D}O_2 \times CEO$$

Esta ecuación predice que el $\dot{V}O_2$ permanecerá constante cuando el $\dot{D}O_2$ disminuya si hay un aumento en el cociente de extracción de oxígeno (CEO). La extracción de oxígeno está presentada por la diferencia ($SaO_2 - SvO_2$). En un individuo sano, la diferencia ($SaO_2 - SvO_2$) es del 25%. A medida que disminuye el $\dot{D}O_2$ por debajo de lo normal el $\dot{V}O_2$ se mantiene inicialmente invariable, gracias al aumento del CEO. Sin embargo, el mecanismo de compensación puede acabar agotándose y entonces ya el $\dot{V}O_2$ comenzará también a descender. Esto ocurrirá cuando el cociente de extracción de oxígeno supere el 50%.

El punto en el que el $\dot{V}O_2$ empieza a disminuir es el punto en el que la extracción de oxígeno es máxima (aproximadamente el 50%) y ya no puede aumentar más. Más allá de este punto los descensos de $\dot{D}O_2$ se acompañan de descensos similares de $\dot{V}O_2$, lo que señala el inicio de la hipoxia tisular. Así pues, el punto en el que la extracción de oxígeno es máxima es el umbral anaeróbico.

Por tanto, un $\dot{V}O_2$ anormalmente bajo ($<110 \text{ ml/min/m}^2$) sería el resultado de un estado de oxigenación tisular inadecuada. De hecho, el $\dot{V}O_2$ puede ser un marcador más sensible de oxigenación tisular inadecuada que la concentración de lactato sérico, pudiendo existir un periodo de tiempo de decalaje de hasta 6 horas entre el descenso de $\dot{V}O_2$ hasta la elevación de lactato (14).

Finalmente, respecto al papel de la ecografía en el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia cardíaca, es el pilar fundamental, que permitiera de una manera no invasiva además de diagnosticar a estos pacientes, valorar el efecto del tratamiento farmacológico utilizado (15).

La ecocardiografía nos ayuda en la evaluación del estado del líquido del paciente al proporcionar rápidamente las respuestas a las llamadas "5 S":

1. Estimación cualitativa de eyección del ventrículo izquierdo

2. Presencia o ausencia de derrame pericárdico
3. Igualdad (tamaño relativo del ventrículo derecho)
4. Entrada (tamaño y colapsabilidad de la VCI)
5. Salida (medición del volumen sistólico en el tracto de salida del ventrículo izquierdo [TSVI])

La evaluación de las **presiones de llenado del ventrículo izquierdo** para detectar la congestión hemodinámica puede ayudar a valorar el tratamiento con diuréticos antes de la aparición de los síntomas de IC. Se han utilizado diversos parámetros ecocardiográficos para evaluar las presiones de llenado del ventrículo izquierdo:

1. Las velocidades de flujo de entrada mitral
2. El flujo venoso pulmonar
3. Doppler tisular
4. Índice de volumen de la aurícula izquierda.

De estos, el Doppler de flujo transmitral es el que se usa más frecuentemente. Para obtener el trazado del flujo, el volumen de la muestra Doppler se coloca entre las puntas de las valvas de la válvula mitral abiertas en la vista apical de 4 cámaras. El trazado normal consta de ondas E y A correspondientes al flujo durante el período de llenado rápido y la sístole auricular, respectivamente. En individuos jóvenes y sanos, la mayor parte del llenado del ventrículo izquierdo ocurre durante el período de llenado rápido y, por lo tanto, la velocidad máxima de la onda E excede la de la onda A (relación E / A > 1).

El tiempo de desaceleración de la onda E (DT) es el tiempo necesario para que la velocidad máxima de la onda E cruce la línea de base. Representa el tiempo de disipación del gradiente de presión máximo entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo (16). La DT normal es de 160-200 ms; valores <150 ms predice una PCWP > 15 mm Hg (17).

Sin embargo, existen ciertas limitaciones de usar E-wave DT en este contexto. Por ejemplo, DT no siempre se correlaciona con la PTD del ventrículo izquierdo

en pacientes con fracción de eyección conservada. Tampoco se puede utilizar en los casos en los que las ondas E y A están fusionadas y en aquellos con aleteo auricular (18).

Las imágenes con Doppler tisular, cuando estén disponibles, se pueden utilizar para complementar los hallazgos del flujo transmitral. Esto implica medir el movimiento longitudinal del anillo de la válvula mitral (septal o lateral) durante la diástole. Normalmente, este trazado consiste en una onda e' por debajo de la línea de base, lo que refleja la relajación temprana; y una onda a', que refleja la contracción auricular en la diástole tardía.

La relación de E y e' predice presiones de llenado PTD elevadas, y una relación E / e' lateral > 13 o una E / e' septal > 15 se considera indicativa de presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP) elevada.

Actualmente, existen parámetros ecográficos que nos permiten valorar el estado de la precarga con mucha mayor fiabilidad que cuando se utilizaba la PVC como son la valoración de la colapsabilidad de la VCI u el índice de distensibilidad.

Como la magnitud del esfuerzo inspiratorio puede influir en el grado de colapso, se suele pedir a los pacientes que realicen una respiración normal mientras observamos con ecografía el diámetro de la VCI para estandarizar el esfuerzo. Un diámetro de la VCI $\leq 2,1$ cm y una colapsabilidad ($\text{max-min}/\text{máx}$) > 50% en adultos es indicativo de una PAD normal (0–5 mm Hg); el diámetro de la VCI > 2,1 cm con colapso inspiratorio < 50% indica una PAD elevada (10–20 mm Hg). En pacientes conectados a ventilación mecánica mediremos el índice de distensibilidad ($\text{máx-mín}/\text{mín}$) > 12% será indicativo de una PAD normal y por tanto precarga dependiente. Estos parámetros se han validado en pacientes adultos, en pacientes pediátricos no, hasta el momento (19), (20).

La valoración ecográfica de los pacientes en insuficiencia cardíaca, debe incluir además una valoración ecográfica pulmonar que puede detectar agua pulmonar extravascular antes de que la congestión sea clínicamente evidente, supera a la radiografía de tórax para descartar edema intersticial y derrame pleural (21).

En un pulmón normal bien aireado, la única estructura detectable es la pleura, que aparece como una línea hiperecogénica brillante entre las costillas. Le siguen artefactos horizontales hiperecogénicos equidistantes llamados líneas A, que son reflejos de la línea

pleural debido al pulmón subyacente lleno de aire. Las líneas B, son artefactos hiperecoicos verticales que se objetivan cuando el contenido de aire en el pulmón disminuye debido al trasudado o exudado en el intersticio. Una “región de línea B positiva” se define como la presencia de ≥ 3 líneas B en un plano longitudinal entre 2 costillas y ≥ 2 regiones positivas de forma bilateral constituyen un síndrome intersticial indicativo de edema pulmonar difuso.

El recuento de líneas B mediante ecografía pulmonar disminuye con la terapia descongestiva en tiempo real y podría ser de utilidad para guiar el manejo (22).

La evaluación ecográfica añade una dimensión completamente nueva al examen clínico de cabecera. Dicho esto, POCUS supone una pieza del rompecabezas hemodinámico y debe usarse junto con, pero no en lugar de, la evaluación clínica general.

Además, se debe realizar una evaluación exhaustiva de múltiples parámetros para compensar las limitaciones de las aplicaciones POCUS en pacientes pediátricos y la necesidad de su validación en esta población.

1.3 Tratamiento quirúrgico de las cardiopatías congénitas en la infancia

1.3.1 Circulación extracorpórea

Para poder reparar de forma segura defectos localizados dentro de la cavidad cardiaca es necesario someter al paciente a una circulación extracorpórea (CEC). Este procedimiento, respondió a una de las preguntas más difíciles planteadas en la historia de la medicina: *¿Se puede intervenir un corazón humano sin que fallezca el paciente?*

La CEC es conjunto de técnicas cuya finalidad es mantener la perfusión tisular y el intercambio gaseoso de manera artificial excluyendo al corazón, que queda aislado de la circulación del paciente para que pueda ser intervenido. Mediante la canulación de los grandes vasos se consigue derivar la sangre a un circuito extracorpóreo, que dirige la sangre hacia un oxigenador mediante una bomba con la que se consigue propulsar la sangre (23).

Antes de la aparición de la CEC, tan sólo algunas entidades clínicas que incluían traumas del pericardio y alteraciones congénitas extra cardíacas como la coartación de aorta o el ductus arterioso persistente eran subsidiarias de una reparación quirúrgica. En un inicio, el circuito consistía en otra persona sana compatible conectada a la circulación del paciente de manera que su corazón y su pulmón sustituían los del paciente intervenido. Afortunadamente, desde sus comienzos la CEC ha evolucionado significativamente y actualmente disponemos de modernos oxigenadores de membrana, bombas de propulsión y circuitos compuestos de materiales que minimizan la respuesta inflamatoria que se produce cuando la sangre del paciente entra en contacto con una superficie no endotelial.

1.3.2 Inducción anestésica y monitorización

Los dos componentes más importantes durante esta fase son la monitorización del paciente (canalización de accesos vasculares venosos centrales y líneas arteriales para monitorización hemodinámica continua) y la inducción anestésica.

Este proceso puede ser laborioso sobre todo en los neonatos por su menor tamaño y mayor complejidad a la hora de canalizar acceso venoso central y arterial. Se deberá conocer y tener en cuenta la fisiología de la circulación del paciente con CC no corregida (presencia de shunts, ventrículo único, cardiopatías cianógenas, disfunción ventricular preoperatoria...) y se elegirán los fármacos anestésicos teniendo en cuenta sus posibles efectos adversos sobre la hemodinámica específica de cada paciente.

Es importante anticipar los posibles problemas que puedan surgir al interaccionar dichos fármacos anestésicos con la fisiología cardiocirculatoria del paciente. Una vez anestesiado, se asegurará la optimización de su situación hemodinámica y se administrará la profilaxis antibiótica antes de la incisión quirúrgica ya sea por esternotomía o toracotomía.

En nuestro estudio no se realizó monitorización invasiva del gasto cardíaco en los pacientes pediátricos incluidos en el estudio debido a que muchos de sus parámetros no estaban en el momento del inicio del estudio validados para la población pediátrica.

1.3.3 Anticoagulación

En condiciones fisiológicas las membranas del endotelio vascular están cargadas negativamente, contribuyendo así a la compleja interacción entre las proteínas plasmáticas y las plaquetas. Al exponer la sangre del paciente a una superficie no endotelial (circuito de CEC) se genera una situación de hipercoagulabilidad y/o protrombótica.

La heparina no fraccionada (HNF) continúa siendo el fármaco de elección en el tratamiento de este estado de hipercoagulabilidad y su administración permite la realización del procedimiento, asumiendo el riesgo de sangrado que conlleva.

La heparina no fraccionada actúa uniéndose a la antitrombina III (ATIII), produciendo un cambio conformacional que aumenta la capacidad inhibitoria de esta enzima sobre los factores de coagulación: Trombina, Xa y IXa.

Los efectos de la HNF son difíciles de predecir y monitorizar (más en la población pediátrica) debido a las variaciones en la sensibilidad de la HNF relacionada con los niveles individuales de AT-III y factor X (24) y a la disminución de los niveles de precalicreína y factores de coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X) pero hasta el momento sigue siendo considerada la opción más segura.

Hasta la fecha no existe un test ideal que proporcione información fiable para guiar la terapia con HNF. Los más utilizados son el tiempo de coagulación activado (ACT), la tromboelastografía y los test plasmáticos (tiempo de tromboplastina parcial activado y el factor anti-Xa), estos últimos precisan de centrifugación del plasma y por tanto el procesamiento por laboratorio por lo que el resultado tarda un tiempo variable sin permitir una actuación inmediata por lo que en quirófano la monitorización se realiza fundamentalmente a través de los dos primeros realizándose in situ y de manera seriada.

Una vez finalizado el procedimiento se revierte el efecto de la HNF con protamina. La dosis es proporcional a la heparina administrada y al tiempo transcurrido desde su administración con una relación 1-1,5 mg de protamina por cada 1mg de

heparina. La protamina en sí misma, sin la presencia de heparina, es un fármaco anticoagulante que inactiva el paso de AT-III activada a su forma inactiva e inhibe la agregación plaquetaria, se debe utilizar con precaución en los pacientes pediátricos ya que la respuesta a la infusión de protamina es menos predecible que en el adulto por lo que un exceso puede contribuir a la aparición de hemorragia y coagulopatía en el postoperatorio (25).

1.3.4 Técnica quirúrgica de entrada en circulación extracorpórea

Se realiza el cebado del circuito y se hepariniza. Las soluciones de cebado varían dependiendo del centro. Un protocolo estándar incluye 1 litro (L) de cristalóide con 500 mililitros (mL) de coloide y 250 mL de manitol (estudios en población pediátrica han demostrado que reduce la incidencia de disfunción renal postoperatoria (26))

Tras conseguir un cebado y heparinización adecuada, la bomba se pone en funcionamiento mientras el corazón y los pulmones del paciente aún funcionan.

El proceso de canulación quirúrgica consta de las siguientes fases: Inserción de cánula arterial, inserción de la cánula venosa, inserción de catéteres de aspiración, cierre de cualquier cortocircuito sistémico-pulmonar y clampaje o pinzamiento aórtico.

El cirujano realiza la canulación arterial, la canulación venosa y conecta las cánulas arteriales y venosas a la bomba. Como ambos lados del circuito de la bomba están en continuidad, el cirujano debe “dividir las líneas” para formar las cánulas arterial y venosa.

Primero se conecta la cánula arterial, esto permite administrar volumen a la circulación del paciente si el paciente se ve comprometido desde el punto de vista hemodinámico en algún punto del procedimiento. Esta línea, devuelve la sangre oxigenada a la temperatura fijada desde el circuito a la circulación sistémica. Se puede insertar en diferentes puntos en función de las necesidades quirúrgicas, lo más frecuente en aorta ascendente. En los pacientes más pequeños esta cánula puede producir una obstrucción al flujo arterial cerebral o sistémico por lo que se debe de tener especial cuidado durante la cirugía.

Posteriormente se realiza la inserción de la cánula venosa que recoge la sangre del paciente para llevarla al circuito de CEC. Se puede canular directamente la aurícula derecha (AD), ambas cavas o desde la yugular derecha llegando a la AD.

Una vez insertadas las cánulas arterial y venosa al circuito se insertan los catéteres de aspiración para vaciar las cavidades cardiacas en las que el cirujano se dispone a trabajar y de esa manera exponer el campo quirúrgico.

Es necesario cerrar cualquier cortocircuito sistémico- pulmonar (ductus arterioso persistente o fístula de Blalock-Taussig) para evitar robo de flujo sanguíneo sistémico, edema hemorrágico pulmonar y retorno de sangre con distensión de cavidades izquierdas.

Para la reparación intracardiaca es fundamental realizar un clampaje o pinzamiento aórtico. Una vez colocado el circuito, se inicia progresivamente la bomba de CEC (esto determina el inicio del tiempo de CEC) con drenaje venoso pasivo que se diluye con el fluido de cebado, se oxigena y se impulsa al sistema arterial a través de la cánula arterial. Cuando el flujo que pasa por el circuito extracorpóreo es total se detiene la ventilación de los pulmones y se procede al pinzamiento aórtico (a partir de aquí se inicia el tiempo de clampaje aórtico).

Para que el cirujano pueda intervenir de forma cómoda y eficaz, el corazón tiene que estar parado, además de vacío. Para lograr una parada del metabolismo celular se utiliza una combinación de hipotermia y la administración de solución cardiopléjica que se administra en la raíz aórtica en dirección a las arterias coronarias, proximal al clampaje aórtico.

Estas soluciones, basan su capacidad de detener la contractilidad cardiaca en su alto contenido en potasio que causando la despolarización mantenida de la célula miocárdica. Esto detiene la contractilidad muscular disminuyendo el consumo de energía. Sin embargo, este hecho también aumenta el calcio intracelular con el consecuente daño celular, sobre todo tras la reperfusión. Para evitar este daño, se añaden sustancias polarizantes como la lidocaína o la procaína, iones que compiten con el calcio como el magnesio y soluciones tampón para evitar la acidosis intracelular. Además, se añaden también hematíes en diferentes proporciones con el objetivo de

mejorar el transporte de oxígeno, aunque el mecanismo exacto en el que los hematíes contribuyen a la protección miocárdica sigue siendo controvertido.

Existen numerosas fórmulas cardiopléjicas y estrategias cardioprotectoras cuya elección está sujeta a criterio del equipo quirúrgico en cada institución.

Existen los siguientes tipos de soluciones:

a) Cardioplejía cristaloides utiliza soluciones cristaloides ricas en potasio, generalmente se infunden frías y paralizan la actividad contráctil del miocardio. Contiene también otros aditivos mencionados para favorecer la protección miocárdica.

b) Cardioplejía hemática. Tradicionalmente se ha supuesto más fisiológica para la protección miocárdica con menos incidencia de bajo gasto postoperatorio, aunque sin diferencia en cuanto a mortalidad. Se compone de cuatro partes de sangre y una de solución cristaloides. Se ha postulado que los mecanismos principales por los que los hematíes contribuirían a la protección miocárdica sería un mejor transporte de oxígeno, una mejora perfusión miocárdica y un efecto antioxidante (su alta concentración de anhidrasa carbónica que convierte hidrogeniones y bicarbonato en CO_2 y agua contribuyendo al mantenimiento de pH intracelular).

c) Cardioplejía de del Nido utilizada en pediatría desde hace 20 años. Fue desarrollada con el objetivo de adaptarse a las necesidades del corazón inmaduro tras múltiples estudios en animales que valoraban la eficacia de la protección intracelular. Es una solución en la que se mezclan cuatro partes de cristaloides y una parte de sangre oxigenada. Esta solución:

- Contiene una concentración de potasio mucho mayor que la sanguínea (24 mEq/L) que provoca periodos largos de despolarización miocárdica permitiendo ser administrada cada más tiempo. Para contrarrestar los inconvenientes de la despolarización (exceso de acumulación de calcio intracelular durante el periodo de parada) se añade lidocaína, un bloqueante de los canales de sodio que aumenta el periodo refractario del miocito y que polariza su membrana.

- No contiene calcio añadido aparte del contenido en la parte sanguínea. Esto supone una concentración mínima de calcio para evitar el acúmulo de calcio intracelular durante la parada con la consecuente mayor toxicidad durante el proceso de reperfusión.
- Tiene menor hematocrito que el resto (6%) y por tanto menor viscosidad.
- Otros añadidos a la composición son: Manitol por su capacidad protectora frente a radicales libres de oxígeno, magnesio que es un bloqueante natural de los canales de calcio y bicarbonato sódico como solución tampón para mantener el pH intracelular.

Esta solución se administra a 8-12°C en dosis única a 10-20mL/Kg (máximo 1 L) y dura hasta 90 minutos, en el resto de soluciones generalmente se repite dosis cada 30 minutos.

Actualmente existe controversia sobre la temperatura en el proceso de realización de la cardioplejía. En general, se utiliza cardioplejía a 4°C al inicio, entre 29-32°C durante y posteriormente a 37°C previo al desclampaje (27).

1.3.5 Procedimiento para concluir la cirugía extracorpórea

Es el momento más crítico ya que el organismo tiene que responder a los cambios que ha sufrido durante la cirugía correctora.

Durante este proceso es necesario asegurar un nivel óptimo de anestesia para evitar una respuesta negativa al estrés y se preparará al paciente:

1. Adecuada monitorización con pulsioximetría, tensión arterial, frecuencia cardíaca y diuresis
2. Electrocardiograma (ECG)
3. Capnografía
4. Saturación cerebral de oxígeno con espectrometría del infrarrojo cercano cerebral (NIRS)

5. Colocación y funcionamiento de cables de marcapasos epicárdico y drenajes pleuromediastínicos
6. Monitorización hidroelectrolítica y del sangrado.

Tras reiniciar la ventilación mecánica completa y antes de retirar el clampaje aórtico, se debe extraer bien todo el aire de las cavidades cardíacas. Se puede utilizar la ecografía transesofágica (ETE) para guiar la adecuada desaireación.

Una vez realizada la desaireación completa se procede al desclampaje aórtico y se espera al retorno del ritmo adecuado del corazón, si no es así se utilizará el marcapasos buscando sincronía auriculo-ventricular.

Progresivamente se va disminuyendo el flujo de la cánula venosa aumentando el retorno venoso hacia la AD que pasa a través de la circulación pulmonar hasta la aurícula izquierda (AI) y se eyecta por la aorta ya desclampada. Cuando el ventrículo izquierdo (VI) está lleno se disminuye el flujo de la CEC y una vez que existe pulsatilidad adecuada en la onda de presión arterial, se procede al clampaje de la cánula venosa terminando en ese momento el tiempo de CEC. Este es un momento crítico en el que debemos de observar durante un tiempo los parámetros hemodinámicos, aspecto del corazón (coloración, movilidad, dilatación) y su función mediante ETE.

Una vez asegurada una adecuada repuesta del paciente a los cambios sufridos durante la cirugía correctora, se procede a retirada de la cánula venosa, infusión de protamina para revertir el efecto de la heparina administrada y retirada de la cánula arterial.

Dentro de las causas que hay que tener en cuenta cuando no se consigue una salida de CEC adecuada son: La incorrecta reparación quirúrgica, la disfunción ventricular izquierda producida por una combinación entre la posible disfunción ya existente, el daño por la isquemia-reperfusión y otros posibles insultos consecuencia de la cirugía o la existencia de hipertensión pulmonar. Para el diagnóstico diferencial se utiliza la ETE que puede indicar si existe un defecto estructural que obligará a entrar de nuevo en CEC para su reparación.

Otro componente importante del proceso es el recalentamiento del paciente, que será más lento cuanto menor sea la temperatura de la que se parte, en un paciente pediátrico con hipotermia moderada puede llevar 60-90 minutos.

La ultrafiltración modificada (MUF) ha demostrado importantes beneficios en cirugía cardíaca pediátrica, con reducción del agua corporal total, disminución de la concentración sistémica de mediadores inflamatorios y mejora de los índices hemodinámicas. En nuestros pacientes se realizó a todos tras finalizar la CEC.

1.3.6 Respuestas fisiopatológicas en el paciente pediátrico a la CEC

La salida de la CEC es el momento crítico en el cual el organismo tiene que responder a los cambios que ha sufrido durante el tiempo de CEC.

Todo el proceso previamente descrito implica una alteración en la función de diferentes órganos que comienzan con la CEC y prevalece durante el postoperatorio. Dichas lesiones pueden ser subclínicas, manifestarse muy sutilmente o evolucionar a fallo y fracaso multiorgánico. Los mecanismos de lesión asociados a CEC son:

- a) Activación de la respuesta inflamatoria sistémica: Desde que se comenzaron a realizar las primeras intervenciones con CEC se observó que la técnica provocaba una respuesta pro-inflamatoria con la consecuente repercusión multiorgánica. La aparición de fiebre, respuesta neuro-endocrina al estrés con el consecuente aumento del consumo de oxígeno, coagulopatía, alteración en la microcirculación (formación de microagregados de leucocitos, plaquetas, eritrocitos y fibrina junto con alteración en la resistencia vascular), escape tisular y consecuente edema a nivel tisular no facilitan el proceso de recuperación postoperatorio.

Según los datos de un estudio reciente la incidencia acumulada tras la realización de cirugía cardíaca con CEC en pacientes pediátricos afectos de CC fue del 22,4% en las primeras 24 horas y del 34,5% a las 72 horas.

VARIABLES COMO LA EDAD, EL TIEMPO DE CLAMPAJE AÓRTICO, CANTIDAD DE SOLUCIÓN CARDIOPLÉJICA Y LA DURACIÓN DE LA INTERVENCIÓN MOSTRAN ASOCIACIÓN CON LA APARICIÓN DE SRIS (28).

LOS PRINCIPALES MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA QUE PUEDE GENERARSE SON (29):

- Activación plaquetaria y de la cascada de coagulación con la consecuente disminución progresiva de factores de coagulación.

- Activación de la fibrinólisis y de la cascada de la quinina-caliceína

- Activación de células endoteliales con liberación de mediadores proinflamatorios

- Activación de células inflamatorias con la consecuente desgranulación de neutrófilos, liberación de proteasas plasmáticas con activación del complemento.

- Producción de radicales de oxígeno

b) Hemólisis: Se debe a la deformación de los eritrocitos sometidos a diferentes fuerzas generadas por los rodillos y las cánulas de aspiración que succionan e infunden la sangre. Esto provoca ruptura de la membrana con liberación de hemoglobina libre que provoca daño tisular, fundamentalmente a nivel renal. Existe mayor grado de hemólisis en recién nacidos y en pacientes que reciben transfusiones (30)

c) Hemodilución: Supone cambios en la viscosidad sanguínea y en la distribución del flujo sistémico hasta el capilar alterando el transporte de oxígeno.

d) Daño por isquemia/reperfusión: Los órganos sometidos a un periodo de isquemia relativa o completa sufren alteraciones en el metabolismo celular y liberan radicales libres y citoquinas inflamatorias contribuyendo también al estado proinflamatorio. Dichas condiciones de hipotermia e hipoxia conllevan a un aumento del calcio y el sodio intracelular. Posteriormente, durante la

reperfusión, los cambios que se producen lesionarán las membranas celulares provocando disfunción celular orgánica.

e) La pérdida de flujo pulsátil genera un aumento en la hemólisis, inflamación sistémica y postcarga del VI (31)

Todos estos mecanismos fisiopatológicos, pueden desencadenarse en el paciente que somete a CEC produciendo efectos a nivel multisistémico:

1.3.7 Efectos a nivel miocárdico: Síndrome de isquemia reperfusión miocárdica

Es el factor más importante asociado a morbi-mortalidad postoperatoria. Existen numerosos factores que condicionan la disfunción miocárdica.

Por un lado, la existencia de disfunción perioperatoria producida por la propia CC. Por otro lado, es bien conocido que la CEC y la cirugía provocan el denominado síndrome de bajo gasto cardiaco (SBGC) en las primeras 24 horas tras la cirugía. En el siguiente apartado se profundizará más sobre el SBGC.

El SBGC se define como la incapacidad del corazón para mantener un volumen minuto (VM) suficiente para aportar oxígeno y nutrientes a los tejidos. Este concepto implica la influencia que el gasto cardiaco (GC) y la resistencia al flujo sanguíneo de los vasos periféricos tienen en la adecuada perfusión tisular.

1.3.8 Lesión pulmonar asociada a CEC

La aparición de lesión pulmonar asociada a la CEC está relacionada con la edad, la hipotermia, la duración de la CEC, el balance hídrico, la politransfusión y la existencia de alteración pulmonar previa.

Tras la CEC se producen:

1. Alteraciones parenquimatosas: Atelectasias por el colapso pulmonar y alteraciones en la producción del surfactante. Para el tratamiento de las atelectasias se utilizan las estrategias que disminuyen los mediadores de la inflamación, la aspiración cuidadosa a través del tubo endotraqueal por el riesgo de hemorragia, el reclutamiento pulmonar a la salida de la CEC y el uso de broncodilatadores.
2. Aumento del agua pulmonar: Se utiliza la ultrafiltración modificada (MUF) previo a la salida de bomba, así como el uso cuidadoso de expansores durante la cirugía y hemoderivados.
3. Alteraciones de las resistencias vasculares pulmonares. Tras la CEC se acentúa la respuesta vascular pulmonar a la hipercapnia. Para la prevención y tratamiento de la hipertensión pulmonar a la salida de CEC se mantendrá una anestesia profunda, normotermia, optimización de la ventilación, óxido nítrico (NO) inhalado, así como fármacos que optimicen la función sistólica y diastólica del ventrículo derecho (milrinona y/o levosimendán). Cuando todas estas medidas fallan, puede ser necesario el soporte con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO).

1.3.9 Lesión renal

El daño renal agudo (LRA) asociado al proceso de circulación extracorpórea está asociado a la suma de todos estos factores:

1. Lesión por isquemia-reperfusión.
2. SRIS, la interleucina 6 (IL-6) es una glicoproteína secretada por los linfocitos T y B, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, mesangiales y por las células del túbulo renal; aumenta rápidamente en el suero de pacientes con LRA. Liu et al. observaron que el nivel sérico de IL-6 aumenta a las 2 h después de la cirugía cardíaca, y su concentración a las 2 h y 12 h se correlacionó con la aparición de LRA en el postoperatorio (32).

3. Alteraciones hemodinámicas con periodos de hipotensión.
4. Hemólisis (con la toxicidad renal que provoca la hemoglobina libre plasmática).
5. Exposición a fármacos nefrotóxicos y tiempos de CEC >180minutos (33).

Con el objetivo de prevenir dicho daño, se intenta minimizar la hemólisis, monitorizar el NIRS renal como marcador indirecto de perfusión renal, asegurar una presión de perfusión adecuada tras la salida de bomba y evitar sobrecarga hídrica mediante MUF y estimulación de diuresis.

1.3.10 Lesión neurológica

Las lesiones que pueden producirse en el sistema nervioso central (SNC) durante la circulación extracorpórea son una de las mayores preocupaciones del clínico debido a su irreversibilidad.

Los pacientes con cardiopatía complejas y neonatos, tienen una mayor incidencia de complicaciones neurológicas. Los mecanismos de lesión neurológica son hipoperfusión, hipoxia, hemorragia, micro embolismo (aéreo o trombótico), edema cerebral e hipertensión intracraneal (34).

Normalmente la hipotermia disminuye el consumo metabólico cerebral de oxígeno, la depleción de fosfatos de alta energía, la acidosis intracelular y liberación de neurotransmisores excitatorios durante la isquemia/reperfusión cerebral. Además, se llevan a cabo otras estrategias con presunto efecto protector a nivel neurológico como el empleo de gas anestésico halogenado des fluorado, corticoides, alopurinol, barbitúricos, sangre des leucocitada y la monitorización mediante el índice biespectral (BIS).

1.3.11 Afectación endocrinológica

Es bien conocida la disminución de la hormona tiroidea circulante, fundamentalmente de triyodotironina (T3) durante la circulación extracorpórea hasta varios días después de la cirugía, esta disminución es más profunda en niños.

En pediatría la administración de terapia hormonal sustitutiva no está del todo clara. Hay varios ensayos clínicos realizados en estos pacientes en los que se administra T3 vs placebo a menores de 3 años sometidos a cirugía con circulación extracorpórea con la hipótesis de que dicho tratamiento era seguro y mejoría el pronóstico postoperatorio (tiempo desde el desclampaje aórtico y extubación).

En los resultados del estudio, no hubo efectos adversos significativos en el grupo de tratamiento, la incidencia de síndrome de bajo gasto cardiaco fue significativamente menor en el grupo de tratamiento con T3. Además, tuvieron un menor tiempo de ventilación mecánica y menor dosis de soporte inotrópico respecto al grupo que recibió placebo.

A la espera de más ensayos clínicos en este grupo de edad no existe por el momento evidencia suficiente para recomendar el uso generalizado de T3 durante y tras el CPB cardiopulmonar en niños (35).

1.3.12 Efectos a nivel digestivo

La hipoperfusión, con tiempos largos de CEC, generalmente por encima de 120 min en condiciones de hipotermia profunda se produce una redistribución del flujo sanguíneo con una disminución de la perfusión esplácnica con el consecuente daño a nivel gastrointestinal (36).

Las complicaciones gastrointestinales ocurren en un 2-4% de los pacientes. Como factores de riesgo predisponentes están el bajo peso, cardiopatías con bajo gasto o cianóticas, tratamiento con prostaglandinas y la presencia de shunts o colaterales que generen fenómeno de robo de la circulación sistémica. Esta hipoperfusión esplácnica produce una alteración de la mucosa gastrointestinal con sobrecrecimiento bacteriano y liberación de endotoxinas.

A nivel hepático, las lesiones severas son raras y suelen ser en el contexto de fallo multiorgánico. Como factores de riesgo se ha destacado la IC preoperatoria y la transfusión masiva.

1.4 Manejo postoperatorio del síndrome isquemia-reperfusión

1.4.1 Definición de Síndrome de bajo gasto cardiaco

La corrección quirúrgica de una CC supone una alteración de la hemodinámica previa de un paciente que se habrá de adaptar a una nueva situación fisiológica. La anestesia general combinada con la CEC sumará efectos sobre los determinantes de transporte de oxígeno, existiendo una situación de necesidad adaptativa continua en las primeras horas tras la cirugía. Durante este periodo existe riesgo de producirse un SBGC y por ello es esencial anticiparse a las posibles complicaciones con una adecuada monitorización del estado hemodinámico del paciente.

Tras la cirugía cardiaca con CEC, la disminución de la función ventricular alcanza un máximo entre las 8 h y las 12 h, luego se recupera gradualmente a las 24-48 h. Es, por tanto, una complicación relativamente frecuente tras la cirugía cardiaca que conlleva importantes alteraciones hemodinámicas y fisiológicas. Su incidencia en los pacientes pediátricos intervenidos de cirugía de CC es del 25% (37, 38) siendo la principal causa de muerte en estos pacientes.

La aparición de SBGC sigue un curso predecible en las horas posteriores a la salida de la CEC, con una disminución del rendimiento miocárdico frente a una elevación de la demanda del gasto cardiaco. Cuando la demanda supera al aporte, se produce una situación de shock por lo que la identificación e intervención temprana pueden reducir la morbilidad y mortalidad asociada a este evento(39).

En los últimos años su incidencia ha disminuido debido a las mejoras en todos los niveles asistenciales implicados: Cirugía (técnica quirúrgica, mejores sistemas de

circuito extracorpóreo) anestesia y cuidados postoperatorio en UCIP. Es importante mencionar que el SBGC tiene un origen y modo de presentación diferente al de la insuficiencia cardiaca IC. Su expresión clínica es variable y podemos encontrar desde situaciones leves hasta complicadas con shock cardiogénico.

En las guías de práctica clínica para el manejo de SBGC en el postoperatorio de cirugía cardiaca en adultos, encontramos las siguientes definiciones (40):

1. SBGC postcirugía: Índice cardiaco (IC) $< 2,2$ l/min/m², sin hipovolemia relativa asociada. Puede deberse a fracaso ventricular izquierdo y/o derecho y asociar o no congestión pulmonar.
2. Cuadro compatible con SBGC: Comprende los casos en los que no disponemos de un sistema de medición de GC, pero presentan un cuadro compatible con SBGC: Oliguria (diuresis $< 0,5$ ml/kg/h), saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂) $< 60\%$ (con saturación arterial normal) y/o lactato > 3 mmol/l, sin hipovolemia relativa. En este grupo se incluyen aquellos pacientes que vienen de quirófano con inotrópicos y/o balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo) y han de mantenerse para conseguir una situación hemodinámica adecuada.

En ausencia de unos criterios universalmente aceptados para definir el SBGC en pediatría y considerando que por su tamaño es más difícil de monitorizar el gasto cardiaco de forma invasiva, consideramos los más adecuados los considerados por *Hoffman et al.* Se define SBGC si demuestran signos y síntomas clínicos del síndrome, como taquicardia, oliguria, extremidades frías o paro cardíaco, con o sin una diferencia de $\geq 30\%$ en la saturación de oxígeno venoso-arterial mixto o acidosis metabólica (un aumento en el déficit de bases de > 4 o un aumento en el lactato de > 2 mg/dL) en dos mediciones sucesivas de gases en sangre (41).

1.4.2 Fisiología del Síndrome de bajo gasto cardiaco postquirúrgico

La anatomía y función cardiaca preoperatorias afectan la contractilidad cardiaca en el postoperatorio y contribuyen de alguna manera a la aparición de SBGC.

Los principales factores que condicionan el desarrollo de SBGC tras la CEC se resumen en la Figura 2 (42).

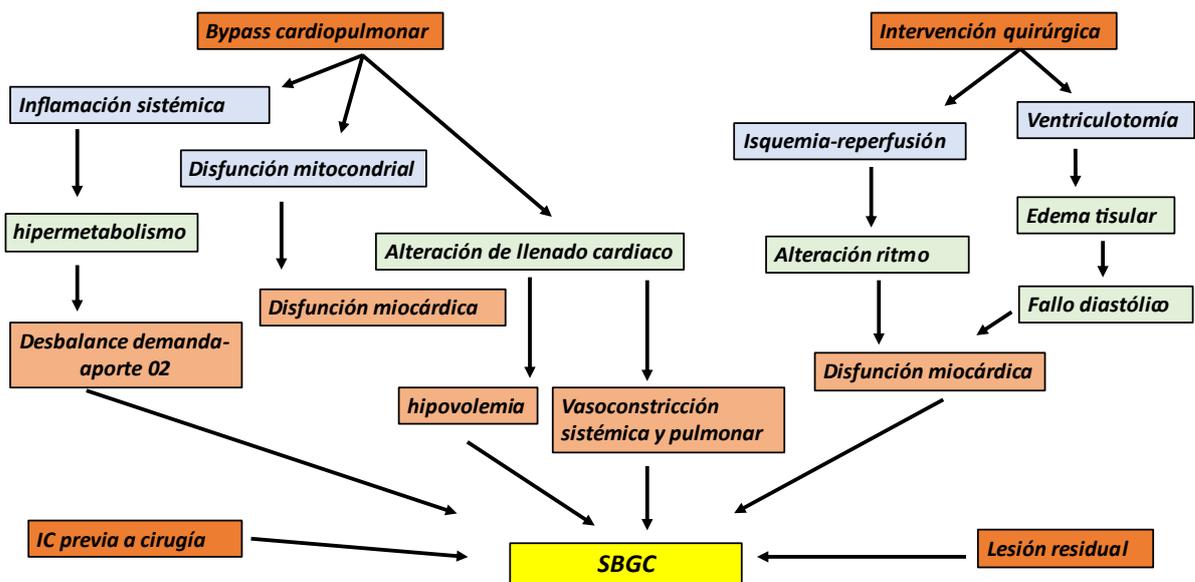


Figura 2: Factores implicados en la génesis del SBGC secundario a CEC. Epting CL, McBride ME, Wald EL, Costello JM. Pathophysiology of Post-Operative Low Cardiac Output Syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(1):14-23

Dentro de los factores postoperatorios, destacamos los que con más frecuencia se presentan como determinantes del SBGC en la UCIP tras el postoperatorio de cirugía de CC:

1. Disfunción diastólica: La disfunción diastólica postoperatoria contribuye a la aparición del SBGC. Su aparición se asocia al postoperatorio de lesiones que obstruyen el tracto de salida ventricular, como sucede en la tetralogía de Fallot

(TOF) o la estenosis aórtica (eAo). En el caso concreto de TOF la disfunción diastólica del ventrículo derecho asociada a la hipertrofia del mismo se exagera si se realiza ventriculotomía durante el proceso de reparación. Además, la aparición de una insuficiencia pulmonar residual a la colocación de parche trasanular de ser requerido, no contribuye a mejorar la función ventricular derecha.

2. Presencia de arritmias: La presencia de arritmias postoperatorias contribuye al desarrollo del SBGC. Su incidencia en niños intervenidos de cirugía correctora de CC es del 30%. Tiempos largos de CEC y clampaje aórtico así como cifras elevadas de troponina están asociadas con el desarrollo de arritmias en el postoperatorio. La pérdida de la sincronía auriculo-ventricular en el contexto de la temida taquicardia de la unión (JET) (43) u otras taquiarritmias pueden comprometer rápidamente el llenado ventricular incrementando el consumo de oxígeno a nivel miocárdico y disminuyendo el flujo coronario lo que conlleva a una disminución brusca del GC favoreciendo la aparición de SBGC. Por otra parte, las bradiarritmias disminuyen el número de contracciones ventriculares por minuto, lo cual es un problema importante en el paciente pediátrico ya que gran parte de su GC es mantenido por una FC elevada. Durante el postoperatorio será necesario evitar todos los factores que puedan favorecer la aparición de arritmias: Hipotermia, acidosis, hipoxemia, hipoglucemia y alteraciones hidroelectrolíticas.

3. Lesiones residuales: Deben de sospecharse cuando la evolución postoperatoria del paciente se desvía del curso postoperatorio normal, especialmente en aquellos pacientes que necesitan ECMO durante el postoperatorio. Es muy importante que se realice por parte del equipo una revisión tras la corrección mediante ETE comparando los datos preoperatorios con los obtenidos tras la corrección quirúrgica. La presencia de defectos residuales importantes tras la cirugía tiene un impacto profundo en la mortalidad de los pacientes, su reconocimiento y reintervención precoz mejoran el pronóstico.

4. Taponamiento cardiaco: La aparición de taponamiento cardiaco debe ser reconocida de forma precoz al ser considerada una de las etiologías que pueden poner de manifiesto el SBGC.
5. La presencia de derrame pleural, neumotórax o necesidad de ventilación con presión positiva con presiones medias elevadas pueden comprometer el retorno venoso y disminuir la precarga.
6. Hipertensión pulmonar (HTP): El estrés quirúrgico, la circulación no pulsátil durante la CEC y la reperfusión genera lesión endotelial a nivel sistémico y pulmonar disminuyendo la producción de NO endógeno, lo que genera aumento de las resistencias vasculares pulmonares. Todo esto puede generar una reducción en el GC ventricular derecho contribuyendo a la aparición de SBGC.

1.4.3 Monitorización hemodinámica y biomarcadores del Síndrome de bajo gasto cardiaco

Clínicamente el SBGC se manifiesta como una respuesta compensatoria del sistema vascular asociada al descenso de GC: Taquicardia y aumento en las resistencias vasculares periféricas (RVP), lo que condiciona la aparición de hallazgos clínicos y biomarcadores que reflejan una inadecuada perfusión tisular:

1. Oligoanuria
2. Aumento en la diferencia arterio-venosa de oxígeno (Sat a-v)
3. Aumento de ácido láctico
4. Acidosis metabólica

La ecocardiografía permite esclarecer la causa del SBGC y evaluar los volúmenes cardíacos, la función sistólica y diastólica, patología valvular, circulación pulmonar, las presiones de llenado ventricular, derrame pericárdico y capacidad de respuesta al volumen.

El manejo de los pacientes con disfunción ventricular perioperatoria requiere una confirmación rápida de las causas potencialmente reversibles, por lo que el uso

precoz de la ecocardiografía es útil para examinar la función de los ventrículos, optimizar la precarga y excluir las posibles causas mecánicas.

Si bien se han realizado grandes avances en las técnicas quirúrgicas y en el manejo médico tras la cirugía correctora de CC la morbi-mortalidad asociada a este tipo de cirugía sigue siendo significativa.

Numerosos estudios han demostrado que varios factores influyen en los resultados quirúrgicos entre ellos, los niveles perioperatorios de BNP y cTnI son indicadores pronósticos bien caracterizados de los eventos adversos cardíacos después de la cirugía cardíaca en adultos (44).

Recientes estudios han sugerido que las mediciones de BNP y cTnI dentro de las primeras 24 h tras la cirugía de CC tienen valor pronóstico en pediatría (45-48).

Sin embargo, estos estudios se centraron en eventos adversos cardíacos posoperatorios y no tuvieron en cuenta eventos preoperatorios. Además, no se sabe si los niveles preoperatorios de cTnI predicen eventos adversos cardíacos, mientras que varios informes han demostrado que los niveles de BNP preoperatorio pueden predecir eventos adversos tras la corrección quirúrgica de CC con circulación extracorpórea.

Algunos autores han descrito una correlación entre el SBGC y los valores de cTnI, que se pueden considerar predictores precoces de la evolución posoperatoria inicial y pueden ser útiles para identificar a los niños pequeños que tienen mayor riesgo de desarrollar SBGC tras la cirugía cardíaca con CEC.

En un estudio realizado por *Pérez-Navero et al.* en el postoperatorio de cirugía correctora de CC, la cTnI fue el biomarcador predictor de SBGC que mostró diferencias significativas de manera más precoz (a las 2 horas tras el CEC) entre los grupos a estudio. En este estudio se observa que la predicción del SBGC se refuerza al utilizar un valor de corte de cTnI > 14 ng/mL a las 2 horas tras la CEC, con independencia de la edad del paciente, el tipo de cardiopatía congénita y la duración del CEC.

1.4.4 Tratamiento del Síndrome de bajo gasto cardiaco

El objetivo del tratamiento del SBGC es optimizar el GC y el DO_2 . Para ello, utilizaremos fármacos inotrópicos, vasodilatadores y el empleo de dispositivos mecánicos y asistencia ventricular si fuera necesario.

Es importante, corregir todos los factores que pueden contribuir a la aparición del SBGC como son la presencia de: Anemia, hipovolemia, hipoxia, alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas o arritmias.

Fármacos vasoactivos utilizados en el SBGC:

1. Simpaticomiméticos:
 - a. Catecolaminas endógenas: Dopamina, adrenalina y noradrenalina
 - b. Catecolaminas sintéticas: Isoproterenol y dobutamina
2. Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE): Milrinona
3. Agonistas de la vasopresina: Vasopresina y terlipresina
4. Prostaglandinas: Prostaglandina E1 y epoprostenol
5. Sensibilizadores de los canales de calcio: Levosimendán

Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación de los agentes vasoactivos basado en su mecanismo de acción. Estos mecanismos incluyen tres procesos básicos a nivel del miocito (49):

1. Agentes que aumentan el contenido de Ca^{2+} intracelular, denominados "calcitropos" (aquí se incluyen las catecolaminas endógenas y sintéticas): Los agentes inotrópicos aumentan la fuerza de contracción incrementando el volumen sistólico (VS) para una determinada precarga y la FC. El efecto inotrópico de las catecolaminas endógenas y sintéticas está mediado por los receptores beta (β) adrenérgicos (AR) favoreciendo un aumento de AMP cíclico (AMPC) con el incremento intracitoplasmático de Ca^{2+} en el cardiomiocito, este aumento del calcio intracitoplasmático se ha relacionado con la toxicidad directa

que estos fármacos ejercen sobre estas células, se ha constatado que el aumento de calcio intracelular aumenta el consumo de oxígeno miocárdico, favorece la isquemia cardiaca, presencia de arritmias y aumento de la mortalidad (50).

2. Agentes que actúan de forma directa sobre la miosina u otros componentes del sarcómero, denominados “miotropos”.
3. Agentes que alteran la producción de energía al actuar sobre procesos los mitocondriales de las mitocondrias que se encuentran en el sarcómero, denominadas “mitotropas”.

Los receptores AR están involucrados en la regulación del tono del musculo liso en el sistema cardiovascular, bronquial y gastrointestinal. Hay tres tipos de receptores AR: α , β y Dopaminérgicos (DA).

Los receptores AR α_1 están acoplados a la proteína G de membrana celular y promueven la activación de la fosfolipasa C y la consecuente movilización de calcio intracelular mediada por el inositol-trifosfato (IP3).

Los receptores AR α_2 también acoplados a una proteína G, inhiben la actividad del enzima adenilato ciclasa disminuyendo las concentraciones de adenosín monofosfato cíclico (AMPc).

La adenilato ciclasa es una proteína que facilita el paso de adenosín trifosfato (ATP) \rightarrow AMPc que a su vez activa a la proteína quinasa A (PKA).

Por el contrario, los receptores AR β acoplados a proteína G, producen estimulación de la adenilato ciclasa y generan un aumento considerable en los niveles de AMPc intracitoplasmáticos.

La PKA activada por AMPc lleva a cabo numerosos procesos intracelulares que tienen como resultado el incremento de la contractilidad cardiaca:

1. Aumento de la reabsorción de Ca^{2+} por el RS fosforilando a las proteínas SERCA.
2. Fosforilación y activación de las proteínas RyR2 que luego liberarán más Ca^{2+} durante la despolarización.
3. Fosforilación de la troponina C que facilita la exposición de la actina a la miosina y por tanto mejora la contracción del miocito.

Las catecolaminas ejercen efectos diferentes en los receptores α y β dependiendo de la afinidad de la hormona por los receptores de un órgano efector determinado. Los receptores AR α_1 y α_2 tienen diferentes mecanismos de acción, mientras que los receptores β_1 y β_2 poseen el mismo, no obstante los efectos biológicos son diferentes dependiendo de si su estimulación es a nivel cardíaco o en el lecho vascular. A continuación, se describen las drogas vasoactivas más frecuentemente utilizadas en las UCIP (51):

La dopamina, un precursor de la noradrenalina, actúa a nivel central y periférico como neurotransmisor, estimula los receptores AR: β_1 , β_2 , α y DA y se utiliza en perfusión continua en pediatría; a dosis comprendidas entre 1-4 microgramos (μg)/Kg/min produce efecto vasodilatador en el territorio renal, mesentérico y cerebral estimulando de forma preferente los receptores DA, mejorando la perfusión renal. A dosis altas estimula los receptores β_1 y β_2 AR incrementando la contractilidad y la frecuencia cardíaca, así como los receptores AR α provocando vasoconstricción y aumento de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares.

Como efecto adverso aumenta el consumo miocárdico de oxígeno (O_2). A dosis alta produce taquicardia y disminución del flujo coronario en diástole así como arritmias, por esto, la tendencia es a utilizar dosis bajas, entre 3 y 5 μg /Kg/min, intentando no superar los 8-10 μg /Kg/min. Otro de sus efectos adversos es la inhibición de la secreción de tirotrópina (TSH) y prolactina a nivel del SNC.

La adrenalina es una catecolamina endógena. Estimula receptores β_1 , β_2 y α AR. Su principal aplicación es en la reanimación cardiopulmonar avanzada empleándose con frecuencia en pediatría en perfusión continua.

A diferencia de la dopamina y dobutamina es más efectiva durante la acidosis metabólica. Los efectos cardiovasculares de la adrenalina dependen de sus niveles plasmáticos; a dosis bajas 0.01-0.1 μg /Kg/min disminuye las RVP aumentando el GC, con efecto predominante en los receptores β_1 y β_2 ; a dosis comprendidas entre 0.1-2 μg /Kg/min aumenta el GC y las RVP estimulando de manera predominante los receptores β_1 y α_1 y por encima de 2 μg /Kg/min el aumento RVP de forma casi selectiva por efecto α_1 por lo que puede llegar a disminuir el GC por aumento de la postcarga.

La noradrenalina es un potente vasoconstrictor a dosis más bajas que la adrenalina, mantiene o disminuye ligeramente el GC. En situaciones de bajo gasto cardiaco, aumenta el flujo coronario por incrementar la presión de perfusión miocárdica. Dosis habitualmente empleadas en pediatría: 0.05-1 µg/Kg/min.

El empleo de noradrenalina puede enmascarar la presencia de hipovolemia por lo que es necesario reevaluar el estado de volemia del paciente si se requieren dosis altas de noradrenalina ya que, puede generar apoptosis y necrosis en los miocitos.

Excluido el estado de hipovolemia del paciente, la infusión continua de noradrenalina a dosis relativamente bajas (0.05-0.1 µg/Kg/min) es altamente efectiva con menos efectos secundarios a nivel renal, pulmonar y vascular, por tanto, se prefiere su uso al de dopamina a dosis altas si queremos aumentar las RVP en los pacientes que predomine el estado de vasodilatación ya que estudios en animales han demostrado que tiene 20 veces más efecto vasoconstrictor a nivel sistémico que pulmonar (52) .

En el caso del fallo cardiaco derecho asociado a presiones ventriculares telediastólicas elevadas, la infusión de noradrenalina tiene una indicación importante independientemente de que la causa que la produzca sea de origen cardiaco o pulmonar.

Dobutamina es una catecolamina sintetizada con actividad preferencial sobre los receptores β_1 , β_2 AR. Su efecto inotrópico puede ser monitorizado de forma clínica con la FC del paciente. Se conoce que el aumento del GC producido por la Dobutamina es a expensas de un aumento en el VS y/o aumento de la FC. En el caso de que el aumento del GC en un paciente sea debido a un aumento en el VS la frecuencia cardiaca se mantendrá estable, de manera que el uso inadecuado de la Dobutamina en pacientes inestables generará aumento inadecuado de la FC. Además, disminuye las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares y posee cierto efecto lusitrópico. Los inhibidores de la PDE III han desplazado a la Dobutamina a un segundo lugar en el tratamiento del fallo cardiaco agudo.

La Milrinona, es el inhibidor de la PDE III más utilizado para tratar a pacientes pediátricos con fallo cardiaco agudo(53). Los inhibidores de la PDE III se han relacionado en adultos con la aparición de arritmias durante su infusión, pero es menos frecuente

su aparición en pacientes pediátricos. Es muy útil en el tratamiento de la disfunción ventricular derecha con hipertensión pulmonar y en el tratamiento de la disfunción ventricular después de cirugía de CC con CEC.

Se ha demostrado que disminuye la incidencia de SBGC tras cirugía cardiovascular en pediatría (54), no obstante, su uso en el shock cardiogénico es limitado debido a su vida media prolongada y la hipotensión arterial generada durante su infusión.

A nivel hemodinámico aumenta el GC al aumentar la contractilidad y disminuir las RVP y pulmonares, optimiza el llenado ventricular por su efecto lusitrópico y mejora la función del ventrículo derecho. Posee un efecto vasodilatador sistémico y pulmonar más potente que la dobutamina por lo que puede ser más eficaz en el fallo cardiaco derecho.

Recientemente se están utilizando un nuevo grupo de fármacos inotrópicos que incrementan la sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio (troponina C) aumentando la contractilidad miocárdica sin incrementar los niveles de calcio intracelular y, por tanto, sin incrementar las cifras de calcio intracitoplasmáticas en los cardiomiocitos con el consiguiente incremento en el consumo de oxígeno miocárdico. Su principal representante es levosimendán (55).

1.5 Levosimendan

1.5.1 Introducción

Antes de la década de los ochenta la terapia médica utilizada para aumentar la contractilidad cardiaca en el fallo cardiaco dependía de la administración oral de digitálicos y la asociación de beta adrenérgicos intravenosos como la dopamina y dobutamina en situaciones agudas.

La aparición de la amrinona fue producto de una iniciativa de investigación que reconoció las limitaciones de la terapia inotrópica existente hasta la fecha y se convirtió

en el primer fármaco de uso clínico de la importante familia de los inhibidores de la PDE, más tarde, apareció la actualmente conocida milrinona. Sin embargo, a pesar de ser agentes inotrópicos no simpaticomiméticos todos los inhibidores de la PDE, aumentan la concentración de calcio en el citoplasma del cardiomiocito compartiendo algunos de los efectos no deseados de cualquier fármaco que incrementa el calcio intracelular.

De hecho, todos los movilizadores de calcio, por definición, ejercen su efecto inotrópico al proporcionar niveles elevados de calcio iónico para la maquinaria de la proteína contráctil, un proceso que en última instancia resulta perjudicial para los cardiomiocitos y por lo tanto también para los pacientes.

1.5.2 Levosimendan como agente inotrópico

Fue en 1995 cuando se publicaron los hallazgos de una investigación minuciosa sobre el mecanismo de acción de una nueva molécula que potenciaba la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles mediante la unión a la troponina C del cardiomiocito.

Esta molécula, Levosimendan, genera aumento de la contractilidad cardiaca a través de la sensibilización al calcio de la maquinaria contráctil del cardiomiocito, sin incrementar la concentración de calcio intracitoplasmática.

Para comprender bien el mecanismo de acción de Levosimendan como agente inotrópico vamos a repasar el mecanismo molecular mediante el cual se produce la contracción en el músculo esquelético miocárdico.

Cada fibra muscular está formada por haces filamentosos que la recorren en toda su longitud, denominados miofibrillas. Las miofibrillas están compuestas por unidades contráctiles repetidas (sarcómeros) y contienen los elementos esenciales para la actividad contráctil del músculo, los filamentos contráctiles formados por: Actina (filamentos delgados) y miosina (filamentos gruesos) (56)

Un filamento delgado típico está compuesto por tres proteínas: Actina, tropomiosina y troponina.

La tropomiosina es una proteína alargada que cubre los sitios activos de la actina y evita la interacción actina-miosina. En su región media está unida a una molécula de troponina.

En condiciones de reposo, el complejo troponina-tropomiosina evita la unión de la miosina a las moléculas de actina, lo que generaría la contracción muscular.

La molécula de troponina consta de tres subunidades globulares:

Una subunidad se une a la tropomiosina, manteniéndola junta como complejo troponina-tropomiosina, mientras una segunda subunidad se une a la actina, manteniendo en posición el complejo troponina-tropomiosina. La tercera subunidad, conocida como Troponina C, tiene alta afinidad al Ca^{2+} , pero en el miocito en reposo las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} son muy bajas, por lo que se encuentra vacío. Para que la contracción ocurra, la posición del complejo troponina-tropomiosina debe cambiar, exponiendo los sitios activos de la actina, un cambio en posición que ocurre cuando los iones Ca^{2+} se unen a receptores de la Troponina C.

Es en esta subunidad dónde ejerce su efecto Levosimendán, sensibiliza la troponina C al calcio intracitoplasmático, de manera que potencia su unión sin incrementar los niveles de calcio intracitoplasmáticos. Esta unión cambia de forma y provoca el desplazamiento de la tropomiosina unida a la Troponina C, este desplazamiento de la tropomiosina libera el punto activo de unión de la actina con la miosina, de manera que la miosina puede unirse a la actina y así se produce la contracción miocárdica de forma más eficiente. Este es el motivo por el que Levosimendán mejora la contractilidad miocárdica y la función diastólica del VI sin aumentar las demandas de oxígeno y generando menos cantidad de arritmias que las catecolaminas endógenas (57).

En la figura 3 se muestra el ciclo que inicia la contracción muscular, a la izquierda, la terminal nerviosa libera acetilcolina que induce un potencial de acción que viaja por la membrana superficial e ingresa en los túbulos transversos, de ahí se estimula la liberación de calcio por parte del RS que difunde a los miofilamentos en concreto se une a subunidad C de la troponina lo que permite que se una la actina a la miosina generando la contracción muscular.

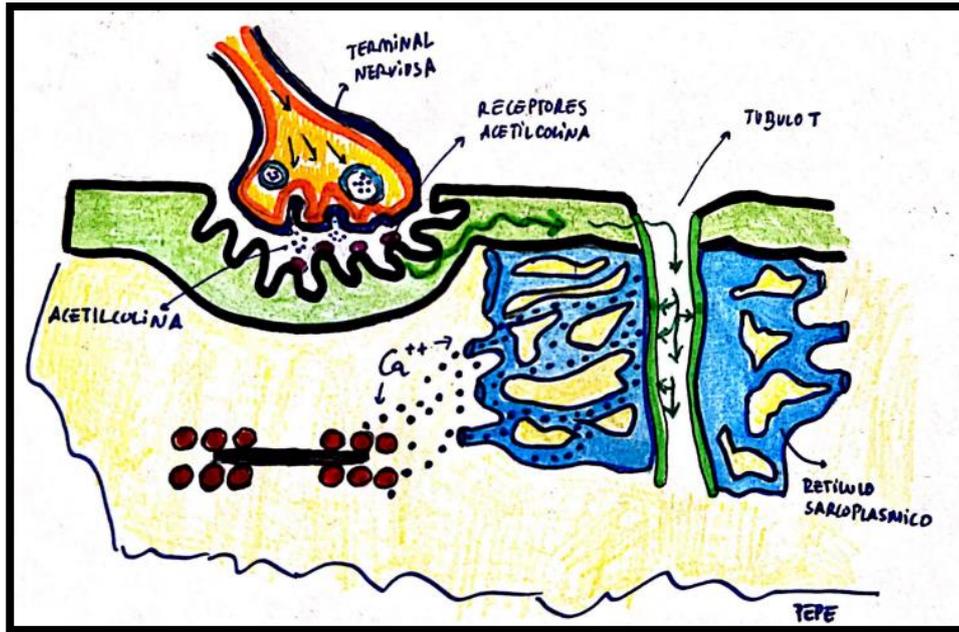


Figura 3. Unidad motora y ciclo de la contracción muscular.

Otro mecanismo mediante el cual el Levosimendan mejora la contracción cardiaca es mediante la inhibición de una de las isoformas de las PDE intracelulares, en concreto es selectivo de la PDE-III. La selectividad de Levosimendan por inhibir a la isoforma PDE-III es 10.000 veces superior que la comparada con la milrinona que inhibe de manera no selectiva otras PDE: Tanto a la PDE- III como a la PDE-IV.

Se conoce que la selectividad que presenta Levosimendan para inhibir de forma tan selectiva a la isoforma III de la PDE puede ser insuficiente para aumentar los niveles de AMPc intracelulares y por tanto explica las diferencias con respecto al mecanismo de acción de la milrinona y su menor consumo de oxígeno.

1.5.3 Levosimendan como agente vasodilatador periférico

Levosimendan ha demostrado producir vasodilatación debido a su capacidad para abrir los canales de potasio dependiente de ATP en las células del musculo liso en las arteriolas (K_{ATP} channels) y la estimulación de los canales de potasio (Ca^{2+} / voltaje) dependientes (K_{Ca} y K_v) localizados en las células del musculo liso vascular de grandes vasos (58).

Esto genera una hiperpolarización de las membranas de las células del musculo liso vascular que inhibe la entrada de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} tipo L (I_{Ca-L}) y potencian la salida de Ca^{2+} a través del intercambiador Na^+/Ca^{2+} . (59). Todos estos mecanismos promueven la disminución de Ca^{2+} intracelular e inducen vasodilatación. Figura 4.

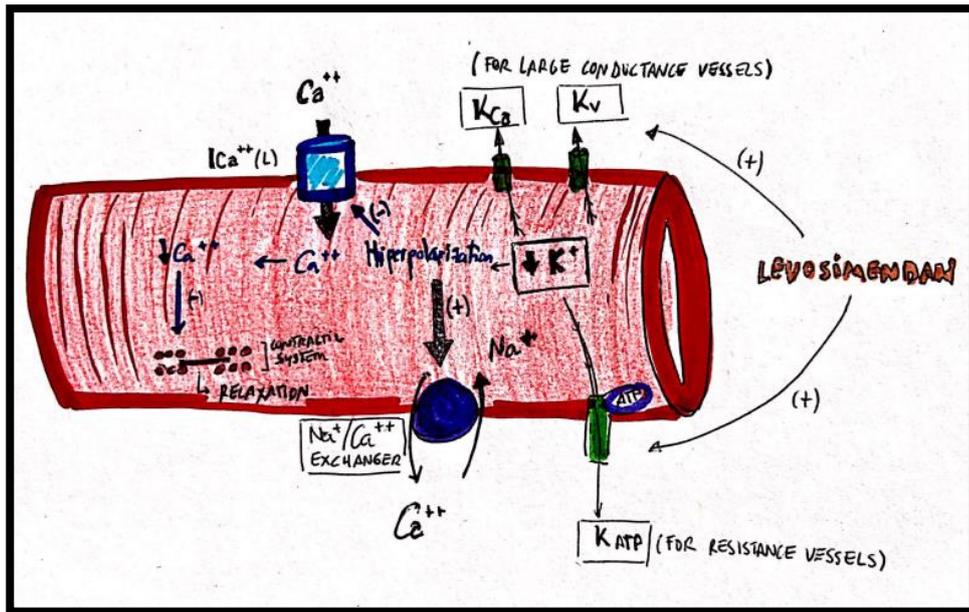


Figura 4. Mecanismo de hiperpolarización de las células del músculo liso vascular inducido por levosimendán: Inhibición de los canales Ca^{2+} tipo L ($I_{\text{Ca-L}}$) y potenciación del intercambiador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$.

Un aspecto fundamental de levosimendán que lo diferencia del resto de fármacos vasoactivos es que el efecto vasodilatador sistémico se produce por un mecanismo diferente de su efecto inodilatador mediante la activación de los K_{ATP} channels. Esto, lo diferencia de los inhibidores de la PDE. La vasodilatación que ejerce sobre el lecho vascular pulmonar disminuye la postcarga del ventrículo derecho e incrementa el flujo coronario al mejorar la función endotelial mediante el aumento de la producción de NO asociado a la apertura de los K_{ATP} channels.

1.5.4 Levosimendan y su efecto antiapoptótico y antiinflamatorio

Se ha demostrado recientemente que la administración de levosimendán causa reducción significativa de los niveles de IL-6 y mediadores solubles de apoptosis celular incluso un mes después de su infusión intravenosa en pacientes con fallo cardiaco (60). Al mejorar la función ventricular e inducir vasodilatación periférica disminuye la hipoperfusión tisular disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias de los tejidos periféricos.

1.5.5 Levosimendan e isquemia miocárdica: Efecto cardioprotector

Levosimendán es capaz de abrir los K_{ATP} channels localizados en la membrana mitocondrial del miocardiocito (61). Estos canales fueron descubiertos por primera vez por Noma A. (62) en los miocardiocitos de los cerdos, posteriormente se descubrió que estos canales se encontraban en el ser humano en numerosos tejidos: Musculo cardiaco, células de la musculatura lisa y estriada, páncreas y cerebro.

La apertura de estos canales aumenta el contenido de potasio en el interior de la mitocondria, esto genera: Despolarización de la membrana mitocondrial, disminuye la sobrecarga de Ca^{2+} intramitocondrial y mejora el proceso de respiración aerobia.

Todo esto se asocia a cardio protección, reducción del tamaño de zonas infartadas en el miocardio y la reducción de las lesiones producidas por isquemia/reperfusión.

El efecto cardioprotector también ha sido justificado por el efecto que tiene levosimendán sobre los K_{ATP} channels localizados en el sarcolema (63). La activación de estos canales genera acortamiento de la repolarización del cardiomiocito, hiperpolarización de la membrana, disminución en la entrada de Ca^{2+} intracitoplasmático y preservación del ATP intracelular.

1.5.6 Levosimendan y su efecto en la disfunción ventricular postisquémica aguda

La disfunción ventricular postisquemia aguda (también conocida con el nombre de miocardio aturdido) es una alteración transitoria de la contracción miocárdica que se produce cuando el miocardio sufre una isquemia severa y aguda en ausencia de necrosis.

Es posiblemente el resultado de una disminución de la sensibilidad al Ca^{2+} de las miofibrillas del miocardio secundaria a la producción de radicales libres derivados del oxígeno y a la sobrecarga de Ca^{2+} secundaria a la reperfusión del miocardio isquémico.

En la disfunción ventricular post-isquémica aguda se combina una disfunción sistólica y diastólica por lo que la infusión de levosimendán en estos pacientes cobra especial relevancia.

1.5.7 Farmacocinética del levosimendán

Su vida media es de 1-1.5 h, tras una dosis de carga y tras la infusión continua se alcanza una concentración media constante a las cuatro horas.

Un 5% del fármaco se convierte en el metabolito OR-1855 en el intestino delgado, y después de acetilarse en el hígado se forma el metabolito activo OR-1896. Este

metabolito activo conocido como OR-1896, tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 80 h.

Levosimendán se une en un 98% a las proteínas plasmáticas y el metabolito activo lo hace en un 40% lo cual explica por qué tiene, con baja concentración, efecto tan prolongado, manteniendo sus efectos hasta 7 días después de la interrupción de su administración.

En insuficiencia renal y hepática la farmacocinética no sufre cambios, sólo se prolonga su eliminación, por lo que no existe contraindicación para su uso en estas condiciones clínicas ni se requiere del ajuste de la dosis.

Además de los efectos cardiovasculares, se han descrito efecto antiinflamatorio, antioxidante y anti apoptótico en órganos diferentes al musculo cardiaco incluidos riñones, hígado, vasculatura mesentérica, pulmones y músculos respiratorios (64).

1.5.8 Uso de levosimendán como acondicionar miocárdico previo a cirugía cardiaca

Como se ha mencionado anteriormente la aparición de SBGC tras la realización de cirugía cardiaca en pacientes con CC aumenta un 17% la tasa de mortalidad durante el postoperatorio.

La función ventricular izquierda preoperatoria ha sido reconocida como el factor de riesgo más importante para el desarrollo posterior de SBGC. Numerosos ensayos clínicos y metaanálisis han comparado la administración preoperatoria de levosimendán con otros agentes inotrópicos o con placebo en pacientes sobre los que se va a realizar una cirugía cardiaca programada.

Tritapepe et al. realizaron un estudio aleatorizado doble ciego en el que se incluyó a 106 pacientes subsidiarios de cirugía cardiaca programada, sobre los que se realizó cirugía de revascularización coronaria. En el grupo de tratamiento se administró una infusión de levosimendán diez minutos antes de la cirugía, en el grupo control se administró placebo. Se encontró una reducción significativa en el tiempo de intubación orotraqueal, estancia en UCI y necesidad de fármacos inotrópicos durante más de 12

horas en pacientes en los que se administró levosimendán previo a la cirugía de revascularización coronaria (65).

Un reciente metaanálisis recoge los resultados obtenidos hasta el año 2020 sobre los efectos beneficiosos sobre el uso profiláctico de levosimendán en pacientes con disfunción ventricular izquierda que se someten a cirugía cardíaca. En este metaanálisis la administración de levosimendán se asoció a una reducción de la mortalidad, disminución de la aparición de SBGC y menor tasa de lesión renal aguda en adultos (66).

Es conocido que los pacientes en edad pediátrica tienen una reserva contráctil limitada lo que aumenta la probabilidad de que aparezca el SBGC postcirugía como consecuencia de numerosos factores como son la hipoxia, acidosis, hipotermia e isquemia-reperusión secundaria a la CEC.

La administración de determinados agentes farmacológicos se hace esencial para intentar de alguna manera evitar la aparición del SBGC o su tratamiento. Sin embargo, a día de hoy no existen pautas específicas sobre la seguridad y uso eficaz de medicamentos específicos para la prevención y el tratamiento del SBGC en lactantes y niños intervenidos de cirugía cardíaca correctora de CC.

La milrinona se ha utilizado tradicionalmente de forma profiláctica en pacientes pediátricos de las características descritas ayudando a prevenir el SBGC postoperatorio. No obstante, este fármaco posee potencialmente efectos adversos graves debido al aumento de AMPc y Ca^{2+} intracelular a nivel de los cardiomiocitos que, aumentando el consumo de oxígeno a nivel miocárdico, aparición de isquemia y necrosis miocárdica así como taquiarritmias.

Los efectos inotrópicos y lusitropos del levosimendán atribuidos a la sensibilización de los receptores de Ca^{2+} de la troponina C y la inhibición selectiva de la PDE-III han hecho de este fármaco el idóneo para realizar un adecuado acondicionamiento miocárdico sin aumentar la sobrecarga de calcio intracitoplasmática, mejorando las tasas de supervivencia en los paciente adultos con insuficiencia cardíaca intervenidos de cirugía cardíaca (67).

Además, la administración de levosimendán se ha relacionado con menores tasas de isquemia miocárdica peri procedimiento y disminución de los niveles de ácido láctico comparado con placebo, dobutamina o milrinona (68).

Aunque muchos ensayos clínicos de pequeño tamaño han sugerido que levosimendán puede proporcionar beneficios sustanciales para los pacientes, los ensayos clínicos a gran escala no han podido reproducir dicho efecto (69).

En el caso concreto de la población pediátrica y dada la baja prevalencia de la enfermedad a estudiar, supone un desafío particular. Sin embargo, dado que la contractilidad del cardiomiocito pediátrico depende más del calcio iónico intracitoplasmático que en el adulto y que los ensayos clínicos de pequeño tamaño realizados hasta el momento muestran resultados prometedores e importante que se siga investigando para evaluar si este medicamento puede tratar o prevenir la aparición de SBGC en pacientes pediátricos intervenidos de cirugía correctora de CC (70) lo que nos ha animado a realizar este trabajo.

2.HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

La infusión preoperatoria de levosimendán previa a la realización de cirugía cardíaca de cardiopatías congénitas bajo circulación extracorpórea previene la disfunción miocárdica en pacientes pediátricos en el postoperatorio inmediato.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo principal:

1. Analizar el efecto de la infusión preoperatoria de levosimendán sobre los biomarcadores de lesión miocárdica (troponina I y péptido natriurético B) en el postoperatorio inmediato de pacientes pediátricos sometidos a cirugía de cardiopatías congénitas con circulación extracorpórea y compararlos con los obtenidos en el grupo control.

2.2.2 Objetivos secundarios:

1. Evaluar la seguridad de la administración preoperatoria de levosimendán en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de cardiopatías congénitas con circulación extracorpórea.
2. Analizar el efecto de la infusión preoperatoria de levosimendán sobre la duración de la ventilación mecánica, los días de estancia en UCIP y la mortalidad a los 30 días tras intervención de pacientes pediátricos sometidos a cirugía de cardiopatías congénitas con circulación extracorpórea y compararlos con los obtenidos en el grupo control.
3. Analizar el efecto de la infusión preoperatoria de levosimendán sobre la FC, temperatura diferencial, PAM, equilibrio ácido-base, niveles de ácido láctico, relleno capilar (segundos), diuresis (ml/Kg/h), creatinina (mg/dl), aclaramiento de creatinina (ml/min/1.73 m²), escala inotrópica de vasoactivos (VIS), saturación venosa central (%) y aporte de oxígeno a los tejidos (ml/min/m²) a las 0, 12 y 24 horas tras la intervención y compararlos con los obtenidos en el grupo control.

3.PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 Enfermos

3.1.1 Criterios de inclusión

Pacientes con edades comprendidas entre los 28 días de vida y los 13 años atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, que van a ser sometidos mediante cirugía cardiaca extracorpórea a la corrección de una cardiopatía estructural y que presentan al menos dos de los siguientes factores de riesgo:

- Edad menor de 6 meses o peso inferior a 7kg en el momento de la cirugía.
- Situación de insuficiencia cardiaca previa a la intervención.
- Tiempo de bypass estimado por la complejidad de la cirugía superior a 100 minutos.
- Hipertensión pulmonar preoperatoria o con riesgo elevado de hipertensión pulmonar posquirúrgica (cardiopatías con hiperaflujo pulmonar).

3.1.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes de menos de 28 días de vida o mayores de 13 años.
- Pacientes que no reúnan al menos 2 de los criterios anteriormente descritos.
- Negativa manifiesta de los padres o tutores de participar en el estudio o negativa a firmar el consentimiento informado por parte del padre/madre/tutor.
- Alergia o hipersensibilidad a Levosimendan u otros componentes de Simdax®.
- Pacientes a los que no se pueda prescribir la medicación del estudio por estar contraindicada según ficha técnica: obstrucciones mecánicas que

afecten al llenado o vaciado ventricular o a ambos, insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min), insuficiencia hepática grave, hipotensión arterial refractaria, arritmias malignas (Torsades de Pointes).

-Historia de enfermedad autoinmune.

3.2 Diseño del estudio

Ensayo clínico aleatorizado en Fase III doble ciego, con intervención enmascarada al investigador, personal de enfermería (observador) y al paciente, con dos ramas de intervención: levosimendán y placebo.

Duración de la fase de tratamiento: 36 horas.

3.3 Ámbito de estudio

Ensayo clínico aleatorizado en Fase III doble ciego, llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. En esta Unidad se reciben habitualmente a los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca infantil para el seguimiento del postoperatorio inmediato de estos pacientes.

3.4 Intervención

El proceso de selección de los pacientes se realizó de manera consecutiva, de todos aquellos pacientes que cumplieran los criterios de inclusión.

Una vez seleccionados y tras la firma del consentimiento informado, se realizó la asignación aleatoria a un determinado grupo de tratamiento con levosimendán o

placebo, mediante la generación de una sucesión de números aleatorios generados con un software especializado (M.A.S. 2.1® GlaxoSmithKline).

Una vez aleatorizados los pacientes recibieron desde 12h antes de la cirugía hasta pasadas las primeras 24h de ingreso (36h de tratamiento) una infusión continua con levosimendan o placebo tal y como se describe a continuación:

-Grupo experimental: Recibió levosimendán intravenoso vía periférica con una dosis de 0,2mcg/kg/min diluido en suero glucosado al 5% desde 12 horas antes de la intervención hasta 24 horas después de la cirugía (sin administrarse dosis previa de carga) (LEVO, Grupo terapéutico: C01CX: otros estimulantes cardíacos. Nombre comercial: Simdax ®. Presentación 2,5 mg/ml. Concentrado para solución de perfusión. Envase con un vial de 5 ml. Vía de administración: intravenosa).

-Grupo placebo: Recibió una infusión continua intravenosa vía periférica de suero glucosado al 5%. (SG5% preparado en jeringas opacas idénticas y con el mismo volumen con las que se administrará levosimendán. Vía de Administración intravenosa)

Técnicas de enmascaramiento utilizada:

Se realizó enmascaramiento de la intervención al investigador que asigna la intervención, a los padres/tutores y a la enfermera que administra la intervención (observador). El Servicio de Farmacia Hospitalaria, a través de Unidosis, fue el encargado de suministrar las intervenciones y el placebo mediante las dosis individualizadas diariamente.

Se utilizaron idénticas jeringas y sistemas de infusión opacos que impiden la visualización de la coloración del medicamento (Levosimendan es un fármaco coloreado +) y los sistemas para su administración se recibieron purgados con 1,5ml de SG5% para su administración directa.

El etiquetado de las intervenciones se realizó conforme a las normas contenidas en el Anexo 13 sobre etiquetado de los medicamentos en investigación de la Agencia Española del Medicamento.

Además del fármaco en estudio tanto durante el procedimiento quirúrgico, como durante el postoperatorio, los pacientes de ambos grupos recibieron el tratamiento inotrópico adicional en función de la situación hemodinámica individual de cada paciente.

Respecto a los potenciales efectos adversos de levosimendán, se consideró que cualquier paciente podría ser excluido del estudio por cualquiera de las siguientes razones:

1. Cualquier acontecimiento adverso grave
2. Enfermedad intercurrente grave
3. Retirada del consentimiento de los tutores legales

3.5 Variables del estudio

3.5.1 Variables principales

Niveles de Troponina I y péptido natriurético B a su llegada de quirófano y posteriormente a las 12 y 24 horas de su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

3.5.2 Variables secundarias

Una vez incluidos los pacientes en el grupo correspondiente de estudio se recogieron las siguientes variables demográficas: sexo, edad, peso, superficie corporal, cardiopatía congénita subsidiaria de corrección, y score RACHS-1 (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery), tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), digoxina ó betabloqueantes y niveles de péptido natriurético tipo B preoperatorio.

3.6 Recogida de los datos

Tras la intervención se recogieron tiempo de clampaje aórtico, tiempo total de cirugía extracorpórea y volumen de ultrafiltración realizado (MUF).

A su llegada de quirófano en todos los pacientes fueron monitorizados de manera continua frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura central (rectal) y periférica (en un pie), presión arterial y pulsioximetría.

Los controles seriados gasométricos, del estado ácido base, lactato, concentración de hemoglobina y perfil neurohormonal se realizó a la llegada de quirófano de cada paciente y posteriormente a las 12 y 24 horas de la intervención.

Respecto a las variables clínicas analizadas fueron: FC, PAM (mmHg), presión venosa central (PVC, mmHg), gradiente térmico ($^{\circ}\text{C}$), tiempo de relleno capilar (segundos), diuresis (mililitros/kg/hora), creatinina (mg/dl), filtrado glomerular (FG) ($\text{ml}/\text{min. } 1.73 \text{ m}^2$), arritmias, índice inotrópico (VIS score), BNP (pg/dl), troponina-I (pg/ml), lactacidemia (mmol/l), saturación venosa central de oxígeno (SavO_2 %) y transporte de oxígeno (DO^2) ($\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$). Al igual que los controles analíticos se realizaron las determinaciones de todas estas variables al ingreso, y posteriormente a las 12 y 24h de la intervención quirúrgica.

Previo al alta de cada paciente en UCIP se recogieron los días de estancia en la unidad, días de ventilación mecánica invasiva, aparición de complicaciones y/o efectos adversos y supervivencia a los 30 días.

3.7 Análisis estadísticos de los resultados

Las variables continuas se expresan como medias y 95% de intervalo de confianza (IC). Las variables no paramétricas como mediana [P25-P75]. Las variables cualitativas se expresan mediante frecuencias absolutas y relativas. La normalidad de los datos se contrastó con el test de Shapiro Wilks.

Para comparar las posibles diferencias entre los grupos experimental y placebo, se llevó a cabo un análisis bivalente, aplicando el test t de Student para muestras independientes o método Bootstrap para el cálculo de 95% IC y las diferencias entre sus medias en caso de no cumplirse la hipótesis de normalidad.

Para las variables cualitativas se empleó el test chi-cuadrado de Pearson o Fisher cuando no se cumplan las condiciones de aplicabilidad. Para las variables continuas se analizaron las diferencias entre las medias de los dos grupos (95% IC). Para las variables cualitativas se calculó la odds ratio para el 95% CI.

El análisis se hizo por intención de tratar. El nivel de significación para todos los test será 0.05. Los datos se analizarán con el software IBM SPSS 19.0.

El tamaño de muestra requerido para detectar diferencias en la prueba de la hipótesis nula (H_0) de que $p_1 = p_2$ mediante una prueba χ^2 bilateral para dos muestras independientes, con una potencia de 0,8 y un error $\alpha = 0,05$, se calculó que debían incluirse 15 pacientes en cada grupo.

3.8 Consideraciones éticas

El ensayo se ha realizado de acuerdo con el protocolo aprobado por el Comité de Ética Regional Andaluz, la Buena Práctica Clínica (BPC) y los requisitos legales pertinentes.

El estudio ha sido autorizado por la Agencia Española de Medicamento del Ministerio Nacional de Sanidad (EudraCT 2012-005310-19.). La valoración de los candidatos se realizó por el equipo médico responsable y se solicitó el consentimiento informado a los padres de todos los pacientes enrolados en el ensayo, así como el consentimiento de los pacientes a partir de los 12 años de edad. (todo esto debe ir en un apartado al final que se denomine consideraciones éticas).

4.RESULTADOS

Se reclutaron 31 pacientes en edad pediátrica candidatos a cirugía correctora de cardiopatías congénitas durante el periodo de estudio comprendido entre el año 2013 y 2016. 15 enfermos (50%) recibieron tratamiento profiláctico con levosimendán y 15 (50%) recibieron placebo. Uno de los pacientes rechazó participar en el estudio.

Las características epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio se recogen en la tabla 4. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a características epidemiológicas (sexo, edad, peso y talla).

Las características clínicas de los pacientes incluidos en ambos grupos de estudio antes de la cirugía se describen en la tabla 5 sin encontrarse diferencias significativas entre grupos de tratamiento.

	Levosimendan n=15	Placebo n=15	p
Masculino/Femenino n (%)	9 (60%) / 6(40%)	10 (66.7%) / 5 (33.3%)	0.705
Peso (kg)	6 [5.1-13.5]	7 [5.2-13]	0.678
Talla (cm)	66 [63-100]	65 [61-92]	0.835
Edad	0.6 [0.5-4]	0.9 [0.6-8]	0.517
Superficie corporal (m ²)	0.3 [0.3-0.6]	0.3 [0.3-0.5]	0.824

Tabla 4. Características demográficas de los pacientes incluidos en ambos grupos a estudio

	Levosimendan n=15	Placebo n=15	p
Tratamiento farmacológico preoperatorio			
ACE inhibidores	7 (46.7%)	3 (20%)	0.121
Beta bloqueantes	0 (0%)	2 (13.3%)	0.483
Digoxina	0 (0%)	1 (6.7%)	1
Hipertensión pulmonar preoperatoria	9 (60%)	5 (33.3%)	0.143
BNP preoperatorio (pg/dL)	104.5 [42.85-155.5]	32.5 [22.6-81]	0.063

Tabla 5. Características clínicas de los pacientes incluidos en ambos grupos de estudio

En la tabla 6 se recogen los datos de la cirugía realizada en cada uno de los grupos, tiempos de bypass y clampaje, así como el riesgo quirúrgico evaluado mediante la escala de estratificación de riesgo quirúrgico en cirugía de cardiopatías congénitas (RACHS-1).

	Levosimendan n=15	Placebo n=15	p
Cirugía correctora	15 (100%)	14 (93.3%)	1
Bypass (min)	113 [95-130]	113 [106-154]	0.519
Clampaje (min)	77 [55-91]	85 [72-120]	0.329
MUF^a (ml)	416.67+/-186.76	325.00+/-224.07	0.248
RACHS-1	2 [2-3]	2 [2-2]	0.671

^aMUF: Ultrafiltración modificada

Tabla 6 Características quirúrgicas de los pacientes incluidos en ambos grupos de estudio

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre grupos con respecto al tratamiento farmacológico recibido, niveles de BNP preoperatorios y existencia de hipertensión pulmonar. En la tabla 7 se resumen las cardiopatías congénitas intervenidas.

	SMI ^a	CIV ^b	AV canal ^c	AV canal + T.Fallot ^d	CIA ^e	T.Fallot	CIV+DO-RV ^f	SPI ^g	AoS ^h	PVR ⁱ
Levo (n=15)	1	5	4	0	0	2	0	1	1	1
Placebo (n=15)	3	2	2	1	2	3	2	0	0	0

^aSMI: Corrección quirúrgica de insuficiencia mitral; ^bCIV: Comunicación interventricular; ^cAV canal: Canal aurículo ventricular; ^dT. Fallot: Tetralogía de Fallot; ^eCIA: Comunicación interauricular; ^fDO-RV: Ventrículo derecho de doble salida; ^gSPI: Insuficiencia pulmonar; ^hAoS: Estenosis subaórtica; ⁱPVR: Drenaje venoso pulmonar anómalo parcial.

Tabla 7. Tipos de cardiopatías intervenidas

Las variables hemodinámicas, analíticas y clínicas en el momento de la llegada de los pacientes a UCIP tras la intervención quirúrgica se recoge en la tabla 8.

	Levosimendan n=15	Placebo n=15	Dif. medias (95% CI ^a)
PAM ^b (mmHg)	60.62 [54.38-66.86]	62.67 [53.46-71.88]	-2.05[-12.67- 8.58]
FC ^c (lpm)	138.13 [124.04-152.23]	134.47 [114.62-154.31]	3.67[-19.58-26.92]
PVC ^d (mmHg)	9.80[7.91-11.69]	12.67[10.27-15.06]	-2.87[-5.78-0.04]
BNP ^e (pg/dL)	175.54[68.02-330.19]	138.67[52.36-262.29]	36.86[-134.16-225.64]
Troponina (pg/mL)	30.38 [19.07-41.70]	33.70 [21.32-46.08]	-3.32[-19.34-12.70]
Lactato(mmol/L)	1.26 [1.00 – 1.60]	2.78[1.51 - 4.45]	-1.52[-3.19 - -0.25]
DO2 ^f (ml/min/m ²)	1,325.14[959.74-1690]	1,164.59 [675.69-1653.49]	160.55[-420.19-741.29]
VIS score	13.50[4.50-30.99]	133.18[4.50-406.20]	-119.68[-394.37-14.86]
Gradiente termico (°C)	4.013[2.76-5.26]	5.36 [3.86-6.86]	-1.34[-3.19-0.51]
Relleno capilar (seg)	2.79[2.19-3.46]	3.27[2.69-4.00]	-0.49[-1.37-0.46]
Diuresis (ml/kg/h)	3.29[2.50-4.26]	3.14[2.65-3.64]	0.15[-0.74-1.16]
SatvO2 ^g (%)	62.82[56.48-68.30]	64.86[54.67-74.22]	-2.04[-13.65-9.77]
Creatinina (mg/dL)	0.50 [0.44-0.57]	0.53[0.43-0.63]	-0.03[-0.14-0.08]
Aclaramiento creatinina (ml/min/1,73m ²)	81.29[67.26-97.63]	86.40[67.16-108.34]	-5.10[-31.64-18.39]

^a IC: Intervalo de confianza; ^b PAM: Presión arterial media; ^cFC: Frecuencia cardiaca; ^dPVC: Presión venosa central; ^eBNP: Péptido natriurético cerebral; ^fDO₂: Aporte de oxígeno a los tejidos; ^gSatvO₂: Saturación venosa central de oxígeno.

Tabla 8. Variables registradas al momento de ingreso en UCIP en ambos grupos.

Se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en las medias de los niveles séricos de ácido láctico entre ambos grupos, siendo menor en el grupo que recibió levosimendán. El resto de los parámetros analizados resultó similar entre ambos grupos de estudio.

No se encontró, en este momento de estudio, diferencias significativas entre la PAM y FC recogidas en ambos grupos de tratamiento.

Los datos recogidos a las 12 horas de la intervención se reflejan en la tabla 9.

	Levosimendan n=15	Placebo n=15	Dif. medias (95% CI)
PAM^b (mmHg)	58.54 [52.51-64.57]	62.11 [58.23-66.00]	-3.57[-10.43- 3.28]
FC^c (lpm)	125.87 [115.51-136.22]	133.33 [114.59-127.07]	-7.47[-27.92-12.98]
PVC^d (mmHg)	8.80[6.27-11.33]	11.27[9.20-11.33]	-2.47[-5.59-0.65]
BNP^e (pg/dL)	744.69[446.16-1,085.1]	1,095.48[239.72-2234.66]	-350.79[-1,459-557.45]
Troponina (pg/mL)	19.55 [10.79-30.48]	21.97 [10.10-38.27]	-2.42[-19.78-13.95]
Lactato (mmol/L)	0.97 [0.79 – 1.18]	2.18[1.12 – 3.50]	-1.20[-2.53 - -0.10]
DO₂^f (ml/min/m ²)	1,489.81[1,120.48-1,997.98]	862.11 [562.80-1,184.41]	627.70[122.34-1,162.67]
VIS score	31.87[-7.61-71.34]	79.71[-14.12-173.55]	-47.85 [-145.07-49.38]
Gradiente térmico (°C)	3.73[2.28-5.32]	3.94 [2.08-6.57]	-0.22[-2.95-2.15]
Relleno capilar (seg)	2.37[1.95-2.82]	2.78[2.00-3.67]	-0.41[-1.43-0.44]
Diuresis (ml/kg/h)	1.64[1.33-1.99]	1.27[0.92-1.70]	0.37[-0.13-0.83]
SatvO₂^g (%)	64.03[59.18-69.84]	58.92[46.62-69.54]	5.10[-6.65-18.70]
Creatinina (mg/dL)	0.50 [0.42-0.57]	0.62[0.50-0.73]	-0.12[-0.25-0.01]
Aclaramiento creatinina (ml/min/1,73m ²)	87.74[72.32-105.00]	82.79[57.64-106.44]	4.96[-26.52-36.10]

^a IC: Intervalo de confianza; ^b PAM: Presión arterial media; ^c FC: Frecuencia cardiaca; ^d PVC: Presión venosa central; ^e BNP: Péptido natriurético cerebral; ^f DO₂: Aporte de oxígeno a los tejidos; ^g SatvO₂: Saturación venosa central de oxígeno.

Tabla 9. Variables registradas a las 12 horas después de la cirugía en ambos grupos

Al igual que sucedía a la llegada de los pacientes a la UCIP, a las 12 horas del ingreso, se encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de ácido láctico entre ambos grupos, siendo la media menor en el grupo que recibió levosimendán: con una diferencia entre las medias de ambos grupos de -1.20 [-2.53 - -0.01] IC 95%.

Se objetivó un mayor aporte de oxígeno (DO_2) en el grupo de los pacientes que recibieron tratamiento en este momento: 1,489.81 [1120.48-1997.98] ml/min/m² versus 862.11 [562.80-1,184.41] ml/min/m² en el grupo que recibió placebo con una diferencia entre las medias de 627.70[122.34-1,162.67] IC 95%.

A las 12 horas, cómo sucedía en el momento de su llegada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la PAM y FC recogidas entre ambos grupos.

El análisis de los datos recogidos a las 24 horas de ingreso en UCIP se recogen en la tabla 10, en este momento del estudio, el único dato diferente entre los grupos fue el DO_2 : con una diferencia entre las medias de 832.35[58.15-1,651.38] IC 95%.

A las 24 horas, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la PAM y FC recogidas en ambos grupos de tratamiento.

	Levosimendan n=15	Placebo n=15	Dif. medias (95% CI ^a)
PAM ^b (mmHg)	61.11 [57.24-64.99]	59.81 [50.49-69.12]	1.31[-8.05-10.66]
FC ^c (lpm)	128.67[114.92-142.41]	128.21 [111.32-145.11]	0.45[-20.17-21.08]
PVC ^d (mmHg)	11[8.81-13.19]	12.50[10.72-14.28]	-1.5[-4.21-1.21]
BNP ^e (pg/dL)	556.98[304.00-935.18]	867.33[292.43-1,979.69]	-310.35[-1,505-509.82]
Troponina (pg/mL)	15.86 [8.88-24.66]	89.90 [3.61-278.59]	-79.94[-266.99-16.39]
Lactato(mmol/L)	1.72 [0.67 – 3.84]	1.65[0.77 – 3.10]	0.06[-2.12 – 2.62]
DO ₂ ^f (ml/min/m ²)	1,686.81[1,065.83-2,360.36]	853.82 [428.61-1,327.79]	832.35[58.15-1,651.38]
VIS score	27.10[-11.33-65.53]	78.79[-67.58-225.16]	-51.69 [-191.12-87.74]
Gradiente térmico (°C)	3.93[2.79-5.33]	2.78 [1.43-4.22]	1.15[-0.73-3.18]
Relleno capilar (seg)	2.08[1.50-2.61]	2.55[1.71-3.40]	-0.47[-1.50-0.57]
Diuresis (ml/kg/h)	2.18[1.51-2.90]	1.90[1.06-2.77]	0.28[-0.80-1.35]
SatvO ₂ ^g (%)	66.14[61.04-70.76]	61.66[53.10-68.61]	4.49[-4.09-13.83]
Creatinina (mg/dL)	0.58 [0.45-0.72]	0.64[0.52-0.81]	-0.06[-0.27-0.12]
Aclaramiento creatinina (ml/min/1,73m ²)	88.43[61.78-115.09]	75.22[51-05-99.41]	13.20[-21.41-47.83]

^a IC: Intervalo de confianza; ^b PAM: Presión arterial media; ^c FC: Frecuencia cardiaca; ^d PVC: Presión venosa central; ^e BNP: Péptido natriurético cerebral; ^f DO₂: Aporte de oxígeno a los tejidos; ^g SatvO₂: Saturación venosa central de oxígeno.

Tabla 10. Variables registradas a las 24 horas después de la cirugía en ambos grupos

Las figuras 5,6,7 y 8 resumen la evolución de las variables principales cTnI y BNP en los tres momentos de estudio en ambos grupos y la evolución de las variables secundarias ácido láctico y DO₂ .

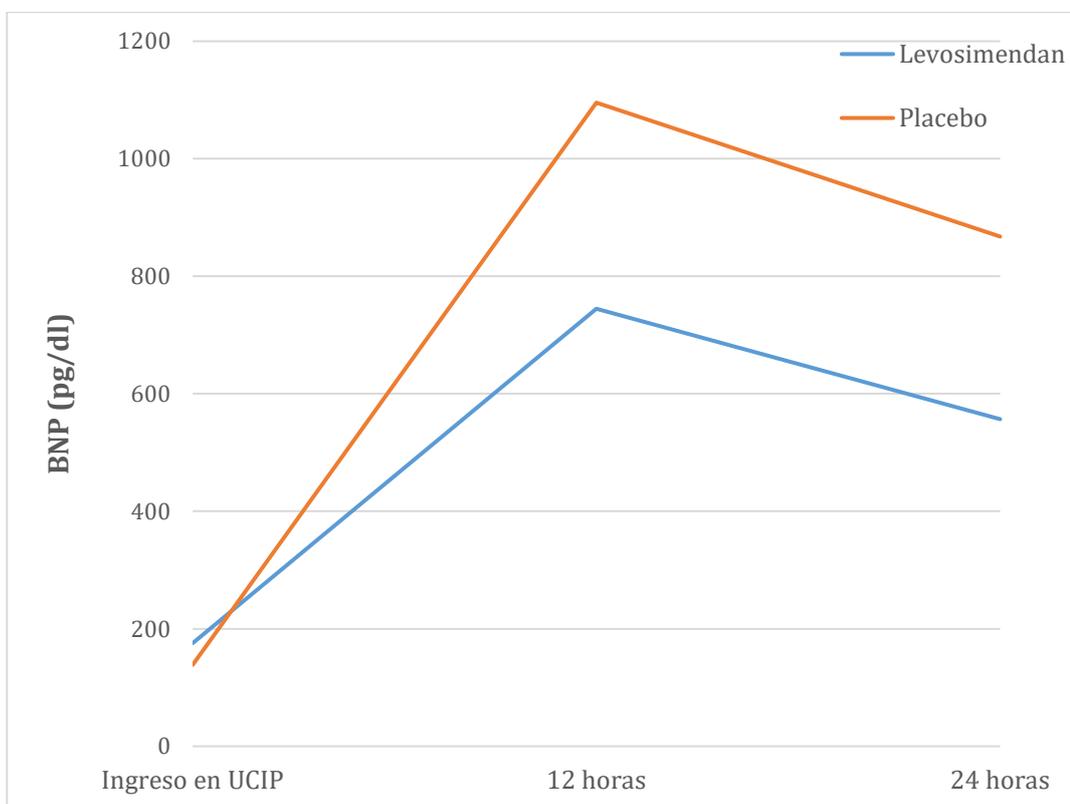


Figura 5. Evolución de niveles de BNP obtenidos en cada grupo de estudio al ingreso en UCIP y a las 12 h y 24 h después de la salida de CEC.

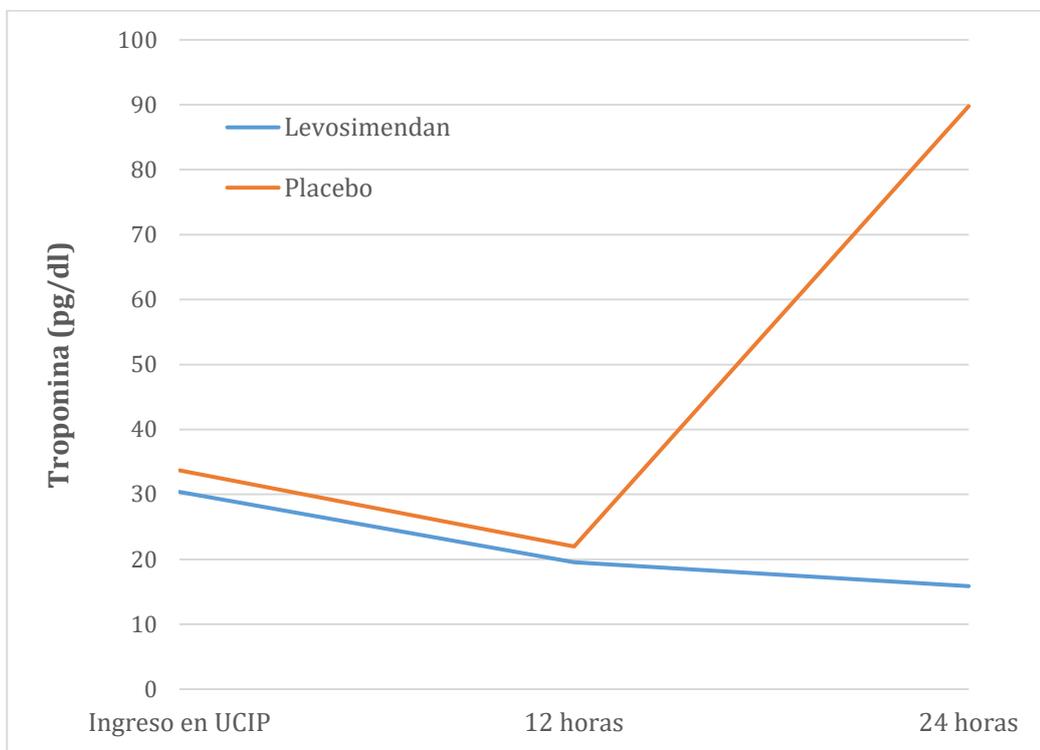


Figura 6. Evolución de niveles de cTnI obtenidos en cada grupo de estudio al ingreso en UCIP y a las 12 h y 24 h después de la salida de CEC.

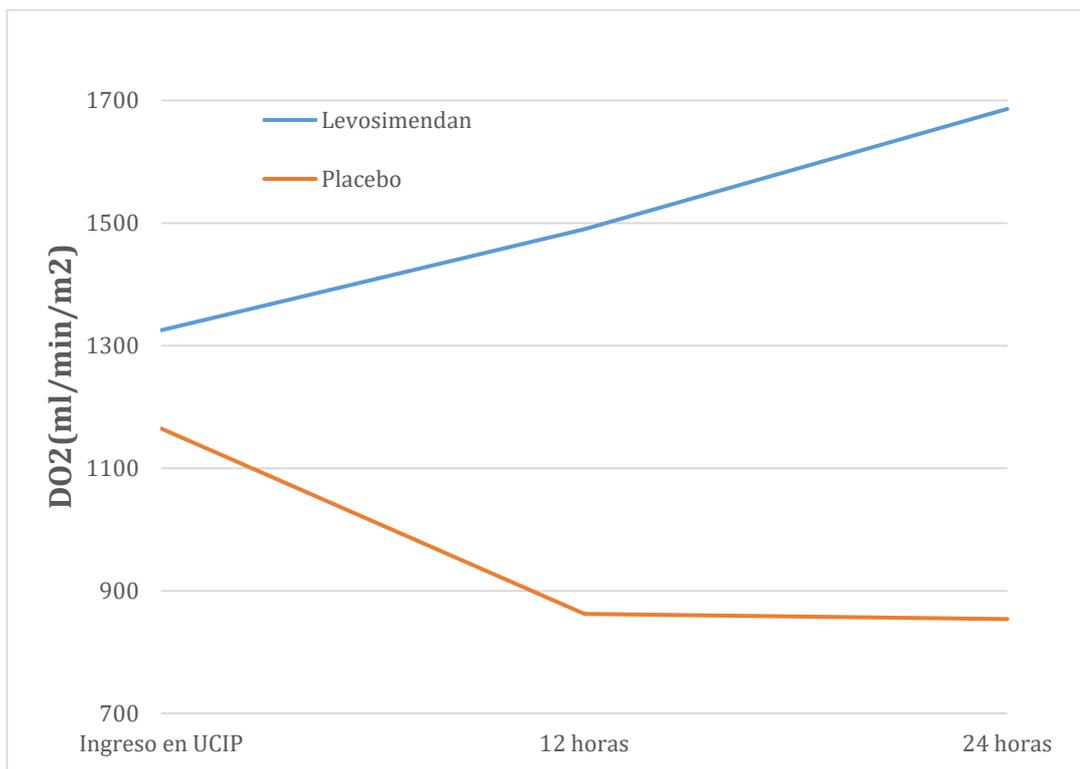


Figura 7. Evolución de DO₂ obtenidos en cada grupo de estudio al ingreso en UCIP y a las 12 h y 24 h después de la salida de CEC.

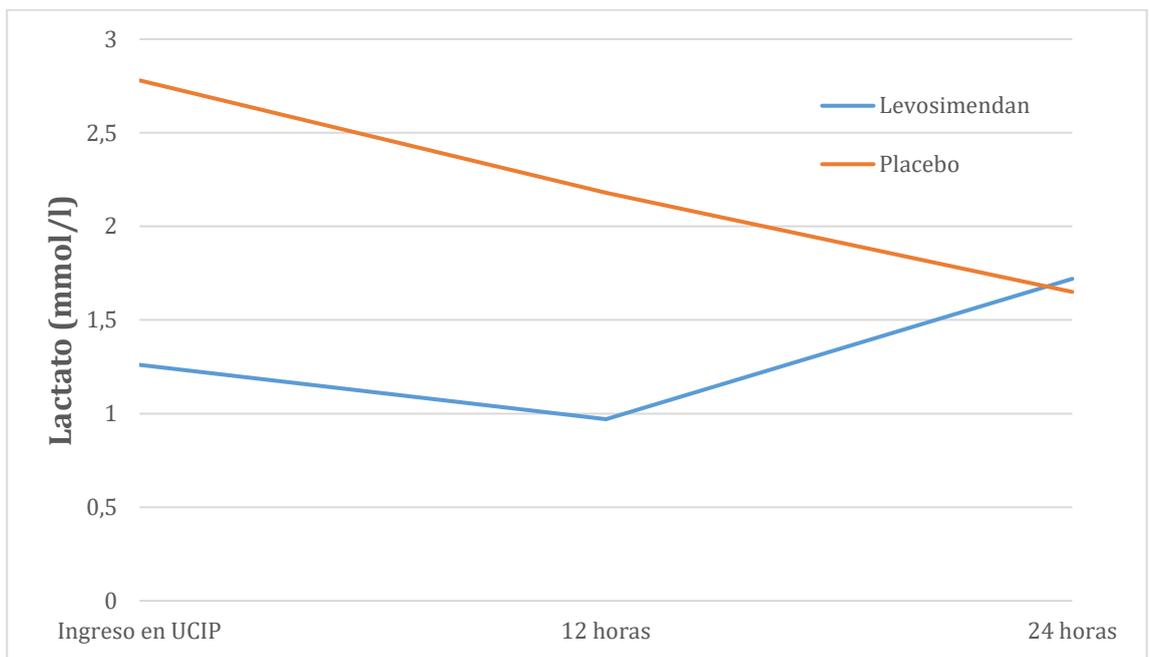


Figura 8. Evolución de los niveles de ácido láctico obtenidos en cada grupo de estudio al ingreso en UCIP y a las 12 h y 24 h después de la salida de CEC.

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en cuanto a los días de estancia en UCIP ni en la duración de ventilación mecánica (tabla 11).

	Levosimendan n=15	Placebo n=15	Diferencia entre las medias IC 95%
Ventilación mecánica (días)	4.06 [0.67 – 9.97]	3.03 [0.92 – 6.30]	1.05 [-4.14 – 7.41]
UCIP (días)	10.73 [4.86 – 18.13]	8.27 [6.06 – 11.00]	2.47 [-4.24 – 10.42]
Arritmias posqx (n)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 [0.121 – 8.210]
Exitus	0 (0%)	2 (13.3%)	

Tabla11. Duración de ventilación mecánica, días de estancia en UCIP, presencia de arritmias y exitus en cada uno de los grupos

La aparición de arritmias postoperatorias en el grupo que recibió levosimendán fue del 13,3 % (dos de los pacientes). El mismo porcentaje que se encontró en el grupo que recibió placebo.

Ningún paciente que recibió tratamiento falleció. En el grupo placebo, dos de los enfermos fueron exitus.

Dos de los pacientes incluidos en el estudio presentaron tras la cirugía shock cardiogénico siendo necesario suspender el ciego del estudio. Una vez suspendido se comprobó que ambos pacientes habían sido asignados originalmente al grupo de placebo, decidiéndose iniciar tratamiento con levosimendán en estos dos casos por su utilidad clínica en el shock cardiogénico.

De igual forma, un paciente del grupo placebo, presentó tres episodios de parada cardiorrespiratoria secundaria a la situación de bajo gasto sobreviviendo finalmente,

otro paciente de este mismo grupo requirió asistencia con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

La tolerancia hemodinámica a la administración de levosimendán fue excelente y no se asoció en ningún caso a efectos adversos y suspensión del tratamiento; en ninguno de los pacientes del grupo de tratamiento fue necesario romper el ciego dada la buena evolución clínica de todos ellos.

En los tres momentos estudiados PAM y FC fueron iguales entre grupos.

5. DISCUSIÓN

El SBGC es una complicación grave asociada a elevada morbimortalidad en el postoperatorio de los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca de CC. Su incidencia es de aproximadamente el 25% de los pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca de CC (71),(38) siendo la principal causa de muerte en estos pacientes.

A día de hoy no existen pautas específicas y universalmente validadas sobre la seguridad y uso eficaz de medicamentos para prevenir y/o tratar el SBGC en la población pediátrica sometida a cirugía cardíaca correctora de CC.

Las estrategias profilácticas y terapéuticas para la prevención del SBGC en estos pacientes se basan en la utilización de catecolaminas (72), pero tienen efectos secundarios considerables.

Puesto que en estos pacientes se produce una disfunción ventricular post-isquémica aguda que combina una disfunción sistólica y diastólica, la infusión de levosimendán en estos pacientes podría tener especial interés, además de por su efecto lusitrópico, por su papel cardioprotector mediado por la apertura de los K_{ATP} channels localizados en la membrana mitocondrial de los miocardiocitos (61) descritos por primera vez por Noma A. (62). Numerosos estudios han demostrado que levosimendán aumenta el flujo sanguíneo coronario y la perfusión colateral subepicárdica y miocárdica a la misma dosis que produce efecto inotrópico positivo (58),(59),(73). Por todo esto, se consideró que el uso de levosimendán previo a la intervención quirúrgica de estos pacientes podría resultar beneficioso.

Para evaluar los efectos hemodinámicos de la infusión preoperatoria de levosimendán en pacientes pediátricos programados para cirugía de CC, se examinaron los perfiles de dos biomarcadores de daño miocárdicos: Niveles de cTnI y BNP.

Estudios previos han demostrado que niveles elevados de BNP y NT-proBNP son predictores independientes de SBGC postoperatorio (74) y marcador pronóstico en niños sometidos a cirugía cardíaca (75) respectivamente.

De los resultados obtenidos, se concluye que levosimendán versus placebo no reduce los niveles postoperatorios de cTnI ni de BNP de forma significativa en comparación con el grupo de placebo.

Parissis et al. (76) describe una disminución significativa en los niveles plasmáticos de BNP después de la administración de levosimendán en pacientes con IC avanzada en adultos. Estos mismos resultados obtiene Zhou, S *et al.* (77) en un metaanálisis realizado en el año 2019, en él, se demuestra que la infusión de levosimendán en pacientes adultos (37) con insuficiencia cardíaca aguda descompensada redujo los niveles de BNP en comparación con la administración de placebo o furosemida.

Tritapepe et al. (78) en su ensayo clínico aleatorizado doble ciego realizado en 106 pacientes adultos sometidos a cirugía de bypass coronario en el que se compara la administración de levosimendán con placebo en el postoperatorio inmediato demuestra un descenso de los niveles de cTnI de los pacientes que recibieron levosimendan.

Estos resultados obtenidos por Tritapepe et al. fueron corroborados por Momeni *et al.* (79) en pediatría; es el primer ensayo clínico doble ciego en población pediátrica subsidiaria de intervención quirúrgica reparadora de CC en el que se compara la administración intraoperatoria de levosimendán versus milrirona. Momeni et al. encuentran niveles más bajos de cTnI en el postoperatorio inmediato de los pacientes que reciben levosimendan aunque dicha diferencia no es estadísticamente significativa.

Si se considera su efecto inotrópico/lusitrópico, así como la protección frente al daño producido por la isquemia/reperfusión tras la realización de cirugía cardíaca con CEC, el estudio apoya los datos obtenidos por otros investigadores (80), (81), (82) y (83). En todos ellos se demuestra una disminución significativa en los niveles de ácido láctico tras la infusión de levosimendán en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca CEC de CC. También se observó en el grupo de tratamiento niveles más bajos de ácido láctico en el momento de la llegada a UCIP y a las 12 horas de la intervención de forma significativa.

Sin embargo, en el ensayo clínico aleatorizado doble ciego de Lechner E et al. (84) realizado en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de CC con CEC en el que se administra en un grupo de pacientes levosimendán y se compara con otro grupo en el que se administra milrirona, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ácido láctico obtenidos entre grupos.

El presente estudio no ha demostrado que la infusión profiláctica de levosimendán tenga un impacto beneficioso sobre el riesgo de mortalidad, días de estancia en UCIP, días de ventilación mecánica o tasas de supervivencia en estos pacientes. Estos datos coinciden con los resultados del metaanálisis realizado por Hummel J *et al.* (85) en el que se revisa la eficacia y seguridad del uso profiláctico posoperatorio de levosimendán para la prevención del SBGC y la mortalidad en pacientes pediátricos sometidos a cirugía de CC. En este metaanálisis, se incluyen 5 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 212 pacientes. Uno de los ensayos clínicos incluidos es el que se presenta en este trabajo, el único que compara la infusión de levosimendán con placebo.

Hummel J *et al.* no encuentran diferencias significativas en la duración de la estancia en UCIP, duración de estancia hospitalaria y días de ventilación mecánica. Concluyen que levosimendán no mostró efecto claro sobre la reducción del riesgo de mortalidad en los pacientes sobre los que se administró si se comparaban con el tratamiento estándar. Los autores de este metaanálisis evaluaron la calidad de la evidencia como baja, utilizando el enfoque GRADE. Una de las razones para catalogar la evidencia como baja fue el riesgo grave de sesgo ya que, salvo los resultados que se presentan en este trabajo, en el resto no existe enmascaramiento.

Sin embargo, es cierto que la supervivencia en los pacientes que recibieron levosimendán de forma profiláctica fue del 100%, mientras que, con placebo, dos pacientes presentaron disfunción miocárdica postoperatoria severa y fue necesario suspender el ciego del estudio antes de las 24 h posteriores al bypass cardiopulmonar.

A diferencia de los anteriores estudios, Tritapepe *et al.* en su ensayo clínico aleatorizado doble ciego que compara administración de levosimendán con placebo en población adulta intervenida de cirugía de bypass coronario, encuentra una reducción significativa en los días de estancia en UCI y de ventilación mecánica de los pacientes que reciben levosimendán.

Con respecto a la oxigenación tisular a nivel de ScvO₂ no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento al igual que lo descrito por

Kolseth SM *et al.* (86) y a diferencia de lo publicado por Amiet V *et al.* (82) y por *Osthaus et al.*(83).

No obstante, se objetivó un aumento de los niveles de DO_2 a las 12 y 24 h después de la cirugía en los pacientes que recibieron levosimendán, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Estos datos no han sido previamente analizados en la literatura y por tanto no pueden ser contrastarlos con otros estudios.

Existe información limitada sobre la proporción de pacientes pediátricos que experimentan efectos secundarios por la administración de levosimendán. La probabilidad de aparición de efectos secundarios durante la administración de levosimendán oscila en la población pediátrica entre el 0% y el 54% (85). La prevalencia de hipotensión, uno de los efectos secundarios más peligrosos, se ha estimado en un 11-30% (87). Se han descrito otros efectos adversos del levosimendán como la aparición arritmias, mareos, dolor de cabeza, insomnio, hipocalcemia, anemia y trastornos gastrointestinales. No se han notificado efectos adversos mortales (85).

Los pacientes del grupo que recibieron levosimendán no presentaron más episodios de hipotensión arterial, taquicardia o aparición de arritmias comparados con el grupo control en ningún momento durante el seguimiento. No se observó ningún otro efecto adverso en este ensayo clínico.

6.CONCLUSIONES

1. La infusión profiláctica de levosimendan no disminuye de forma significativa los niveles de cTnI y BNP en el postoperatorio inmediato de pacientes pediátricos sometidos a cirugía correctora de cardiopatías congénitas con circulación extracorpórea en comparación con la infusión de placebo.
2. La administración preoperatoria de levosimendan como acondicionador miocárdico es bien tolerada antes y después de cirugía cardíaca extracorpórea de cardiopatías congénitas en pacientes pediátricos sin producirse efectos adversos (taquicardia y/o hipotensión arterial) durante su infusión.
3. El preacondicionamiento miocárdico con levosimendan no disminuye de forma significativa los días de estancia en UCIP, días de ventilación mecánica ni disminuye la mortalidad en pacientes pediátricos.
4. Levosimendan no influye sobre la FC, temperatura diferencial, PAM, equilibrio ácido-base, relleno capilar, diuresis, creatinina ni alcaramiento de creatininina. Tampoco hay diferencias entre grupo en la escala inotrópica de vasoactivos (VIS) o saturación venosa central.
5. La infusión profiláctica de levosimendán en pacientes pediátricos sometidos a cirugía correctora de cardiopatías congénitas con circulación extracorpórea reduce de forma significativa los niveles de ácido láctico en el postoperatorio inmediato (0, 12 horas postcirugía) y aumenta el DO_2 (12, 24 horas postcirugía) en comparación con la administración de placebo.

Conclusión final:

Los resultados obtenidos en este estudio indican que la infusión preoperatoria de levosimendán en los pacientes pediátricos que van a ser sometidos a cirugía correctora de cardiopatías congénitas con circulación extracorpórea podría tener efectos beneficiosos a nivel miocárdico. Sin embargo, son necesarios estudios a mayor escala para comprender los efectos de levosimendán como acondicionador miocárdico y su papel en el manejo del síndrome de bajo gasto cardíaco en el postoperatorio de cirugía correctora de cardiopatías congénitas en niños.

7.BIBLIOGRAFÍA

References

1. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res.* 2013 -02-15;112(4):707-20.
2. Metcalf MK, Rychik J. Outcomes in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2020 10;67(5):945-62.
3. Dolbec K, Mick NW. Congenital heart disease. *Emerg Med Clin North Am.* 2011 -11;29(4):811,827, vii.
4. Wall JB, Garcia AM, Jacobsen RM, Miyamoto SD. Important Considerations in Pediatric Heart Failure. *Curr Cardiol Rep.* 2020 -09-10;22(11):141.
5. Shaddy R, George A, Jaecklin T, Lochlainn E, Thakur L, Agrawal R, et al. Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol.* 2018 Mar;39(3):415-36.
6. Watanabe K, Shih R. Update of Pediatric Heart Failure. *Pediatr Clin North Am.* 2020 -10;67(5):889-901.
7. Akaike T, Du N, Lu G, Minamisawa S, Wang Y, Ruan H. A Sarcoplasmic Reticulum Localized Protein Phosphatase Regulates Phospholamban Phosphorylation and Promotes Ischemia Reperfusion Injury in the Heart. *JACC Basic Transl Sci.* 2017 -03;2(2):160-80.
8. Denniss AL, Dashwood AM, Molenaar P, Beard NA. Sarcoplasmic reticulum calcium mishandling: central tenet in heart failure? *Biophys Rev.* 2020 -08;12(4):865-78.
9. Adamczak DM, Oduah M, Kiebalo T, Nartowicz S, Bęben M, Pochylski M, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction-a Concise Review. *Curr Cardiol Rep.* 2020 -07-09;22(9):82.
10. Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part II: diagnosis, treatment, and future directions. *Circ Heart Fail.* 2009 -09;2(5):490-8.
11. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *New England Journal of Medicine.* 2008 May 15;358(20):2148-59.
12. Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail.* 2005 -06;11(5 Suppl):76.
13. Leach RM, Treacher DF. The relationship between oxygen delivery and consumption. *Dis Mon.* 1994 -07;40(7):301-68.
14. Bautista-Hernandez V, Karamanlidis G, McCully JD, Del Nido PJ. Cellular and Molecular Mechanisms of Low Cardiac Output Syndrome after Pediatric Cardiac Surgery. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(1):5-13.

15. Soni NJ, Schnobrich D, Mathews BK, Tierney DM, Jensen TP, Dancel R, et al. Point-of-Care Ultrasound for Hospitalists: A Position Statement of the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med.* 2019 -01-02;14:E1-6.
16. Silbiger JJ. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019 -02;32(2):216,232.e2.
17. Whalley GA, Doughty RN, Gamble GD, Wright SP, Walsh HJ, Muncaster SA, et al. Pseudonormal mitral filling pattern predicts hospital re-admission in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002 -06-05;39(11):1787-95.
18. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 -04;29(4):277-314.
19. Koratala A, Ronco C, Kazory A. Need for Objective Assessment of Volume Status in Critically Ill Patients with COVID-19: The Tri-POCUS Approach. *Cardiorenal medicine.* 2020 Jul;10(4):209-16.
20. Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P, Bouabdallaoui N, Chassé M, Desjardins G, et al. Alterations in Portal Vein Flow and Intrarenal Venous Flow Are Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2018 -10-02;7(19):e009961.
21. Mullens W, Damman K, Harjola V, Mebazaa A, Brunner-La Rocca H, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019 -02;21(2):137-55.
22. Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J, Fernández-Martínez J, Maestro A, López-López L, Solé-González E, et al. Lung ultrasound-guided treatment in ambulatory patients with heart failure: a randomized controlled clinical trial (LUS-HF study). *Eur J Heart Fail.* 2019 -12;21(12):1605-13.
23. Ismail A, Semien G, Miskolczi SY. Cardiopulmonary Bypass. *StatPearls.* 2020.
24. Ma H, Xu W, Yu J, Wang J, Zheng H. Heparin sensitivity and postoperative blood loss in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol.* 2020 Mar;37(3):162-9.
25. Peterson JA, Maroney SA, Zwifelhofer W, Wood JP, Yan K, Bercovitz RS, et al. Heparin-protamine balance after neonatal cardiopulmonary bypass surgery. *J Thromb Haemost.* 2018 -10;16(10):1973-83.
26. Medikonda R, Ong CS, Wadia R, Goswami D, Schwartz J, Wolff L, et al. Trends and Updates on Cardiopulmonary Bypass Setup in Pediatric Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 -10;33(10):2804-13.
27. Panigrahi D, Roychowdhury S, Guhabiswas R, Rupert E, Das M, Narayan P. Myocardial protection following del Nido cardioplegia in pediatric cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2018 May;26(4):267-72.

28. Boehne M, Sasse M, Karch A, Dziuba F, Horke A, Kaussen T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome. *J Card Surg*. 2017 Feb;32(2):116-25.
29. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PLB, Jawad N, Vincent C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Apr;23(2):223-31.
30. Maul TM, Aspenleiter M, Palmer D, Sharma MS, Viegas ML, Wearden PD. Impact of Circuit Size on Coagulation and Hemolysis Complications in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J*. 2020 Sep/Oct;66(9):1048-53.
31. Force M, Moroi M, Wang S, Kunselman AR, Ündar A. In Vitro Hemodynamic Evaluation of ECG-Synchronized Pulsatile Flow Using i-Cor Pump as Short-Term Cardiac Assist Device for Neonatal and Pediatric Population. *Artif Organs*. 2018 -08;42(8):E153-67.
32. Liu KD, Altmann C, Smits G, Krawczeski CD, Edelstein CL, Devarajan P, et al. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. *Crit Care*. 2009;13(4):R104.
33. Yuan S. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Pediatrics and neonatology*. 2019 Feb;60(1):3-11.
34. Hansen JH, Kissner L, Logoteta J, Jung O, Dütschke P, Attmann T, et al. S100B and its relation to cerebral oxygenation in neonates and infants undergoing surgery for congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2019 -05;14(3):427-37.
35. Marwali EM, Caesa P, Darmaputri S, Sani AA, Roebiono PS, Fakhri D, et al. Oral Triiodothyronine Supplementation Decreases Low Cardiac Output Syndrome After Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Cardiol*. 2019 Aug;40(6):1238-46.
36. Karaci AR, Sasmazel A, Aydemir NA, Saritas T, Harmandar B, Tuncel Z, et al. Comparison of parameters for detection of splanchnic hypoxia in children undergoing cardiopulmonary bypass with pulsatile versus nonpulsatile normothermia or hypothermia during congenital heart surgeries. *Artif Organs*. 2011 -11;35(11):1010-7.
37. Rogers L, Ray S, Johnson M, Feinstein Y, Dominguez TE, Peters MJ, et al. The Inadequate Oxygen Delivery Index and Low Cardiac Output Syndrome Score As Predictors of Adverse Events Associated With Low Cardiac Output Syndrome Early After Cardiac Bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 -08;20(8):737-43.
38. Song B, Dang H, Dong R. Analysis of risk factors of low cardiac output syndrome after congenital heart disease operation: what can we do. *J Cardiothorac Surg*. 2021 -05-17;16(1):135.
39. Pérez-Navero JL, de la Torre-Aguilar, María José, Ibarra de la Rosa, Ignacio, Gil-Campos M, Gómez-Guzmán E, Merino-Cejas C, et al. Cardiac Biomarkers of Low Cardiac Output Syndrome in the Postoperative Period After Congenital Heart Disease Surgery in Children. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 -04;70(4):267-74.

40. Pérez Vela JL, Martín Benítez JC, Carrasco González M, de la Cal López, M. A., Hinojosa Pérez R, Sagredo Meneses V, et al. [Clinical practice guide for the management of low cardiac output syndrome in the postoperative period of heart surgery]. *Med Intensiva*. 2012 May;36(4):1.
41. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Bailey JM, Akbary A, Kocsis JF, et al. Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics (PRIMACORP) study. Prophylactic Intravenous Use of Milrinone After Cardiac Operation in Pediatrics. *Am Heart J*. 2002 Jan;143(1):15-21.
42. Epting CL, McBride ME, Wald EL, Costello JM. Pathophysiology of Post-Operative Low Cardiac Output Syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(1):14-23.
43. Catton KG, Peterson JK. Junctional Ectopic Tachycardia: Recognition and Modern Management Strategies. *Crit Care Nurse*. 2020 -02-01;40(1):46-55.
44. Lurati Buse, Giovanna A. L., Bolliger D, Seeberger E, Kasper J, Grapow M, Koller MT, et al. Troponin T and B-type natriuretic peptide after on-pump cardiac surgery: prognostic impact on 12-month mortality and major cardiac events after adjustment for postoperative complications. *Circulation*. 2014 -09-16;130(12):948-57.
45. Shih C, Sapru A, Oishi P, Azakie A, Karl TR, Harmon C, et al. Alterations in plasma B-type natriuretic peptide levels after repair of congenital heart defects: A potential perioperative marker. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;131(3):632-8.
46. Immer FF, Stocker F, Seiler AM, Pfammatter J, Bachmann D, Printzen G, et al. Troponin-I for prediction of early postoperative course after pediatric cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999 May;33(6):1719-23.
47. Carmona F, Manso PH, Vicente WVA, Castro M, Carlotti, Ana P. C. P. Risk stratification in neonates and infants submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A multimarker approach combining inflammatory mediators, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and troponin I. *Cytokine*. 2008 June 1;42(3):317-24.
48. Cantinotti M, Giordano R, Scalese M, Molinaro S, Della Pina F, Storti S, et al. Prognostic role of BNP in children undergoing surgery for congenital heart disease: analysis of prediction models incorporating standard risk factors. *Clin Chem Lab Med*. 2015 -10;53(11):1839-46.
49. Psofka MA, Gottlieb SS, Francis GS, Allen LA, Teerlink JR, Adams KF, et al. Cardiac Calcitropes, Myotropes, and Mitotropes: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019 -05-14;73(18):2345-53.
50. Jentzer JC, Hollenberg SM. Vasopressor and Inotrope Therapy in Cardiac Critical Care. *J Intensive Care Med*. 2020 Apr 13;:885066620917630.
51. Schranz D. Pharmacological Heart Failure Therapy in Children: Focus on Inotropic Support. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;261:177-92.
52. Schindler MB, Hislop AA, Haworth SG. Postnatal changes in response to norepinephrine in the normal and pulmonary hypertensive lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 -09-15;170(6):641-6.

53. Ferrer-Barba A, Gonzalez-Rivera I, Bautista-Hernandez V. Inodilators in the Management of Low Cardiac Output Syndrome After Pediatric Cardiac Surgery. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(1):48-57.
54. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, 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 February 25;;107(7):996-1002.
55. Gordon AC. Evidence about inotropes: when is enough, enough? *Intensive Care Med*. 2015 Apr;41(4):695-7.
56. Gregorio CC, Antin PB. To the heart of myofibril assembly. *Trends Cell Biol*. 2000 -09;10(9):355-62.
57. Antoniadis C, Tousoulis D, Koumallos N, Marinou K, Stefanadis C. Levosimendan: Beyond its simple inotropic effect in heart failure. *Pharmacology & Therapeutics*. 2007 May 1;;114(2):184-97.
58. Yokoshiki H, Sperelakis N. Vasodilating mechanisms of levosimendan. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003 -03;17(2):111-3.
59. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology*. 2006 -03;104(3):556-69.
60. Trikas A, Antoniadis C, Latsios G, Vasiliadou K, Karamitros I, Tousoulis D, et al. Long-term effects of levosimendan infusion on inflammatory processes and sFas in patients with severe heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2006;8(8):804-9.
61. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NL. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol*. 2004 -09-01;68(5):807-12.
62. Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983 Sep 8-14;305(5930):147-8.
63. Gross GJ, Fryer RM. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and myocardial preconditioning. *Circ Res*. 1999 -05-14;84(9):973-9.
64. Papp Z, Agostoni P, Alvarez J, Bettex D, Bouchez S, Brito D, et al. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 years of SIMDAX in Clinical Use. *Card Fail Rev*. 2020 Mar;6:e19.
65. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Guarracino F, Pellegrini F, Pietropaoli P, et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 2009 Feb;102(2):198-204.
66. Weber C, Esser M, Eghbalzadeh K, Sabashnikov A, Djordjevic I, Maier J, et al. Levosimendan Reduces Mortality and Low Cardiac Output Syndrome in Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 08;68(5):401-9.
67. Chen Q, Zheng R, Lin H, Shao J, Yu J, Wang H. Effect of levosimendan on prognosis in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2017 Oct 17;;21(1):253.

68. Lechner E, Hofer A, Leitner-Peneder G, Freynschlag R, Mair R, Weinzettel R, et al. Levosimendan versus milrinone in neonates and infants after corrective open-heart surgery: a pilot study. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Sep;13(5):542-8.
69. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, Meza J, Wang A, Jankowich R, et al. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*. 2017 May 25;;376(21):2032-42.
70. Wang A, Cui C, Fan Y, Zi J, Zhang J, Wang G, et al. Prophylactic use of levosimendan in pediatric patients undergoing cardiac surgery: a prospective randomized controlled trial. *Crit Care*. 2019 12 30;;23(1):428.
71. Rogers L, Ray S, Johnson M, Feinstein Y, Dominguez TE, Peters MJ, et al. The Inadequate Oxygen Delivery Index and Low Cardiac Output Syndrome Score As Predictors of Adverse Events Associated With Low Cardiac Output Syndrome Early After Cardiac Bypass*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2019 August;20(8):737–743.
72. Schranz D. Pharmacological Heart Failure Therapy in Children: Focus on Inotropic Support. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;261:177-92.
73. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg*. 2000 -01;90(1):5-11.
74. Juan L. Pe´ rez-Navero, Mari´ a Jose´ de la Torre-Aguilar, Ignacio Ibarra de la Rosa, Mercedes Gil-Campos, Elena Go´ mez-Guzma´ n, Carlos Merino-Cejas, et al. Biomarcadores cardiacos en el s´ ındrome de bajo gasto cardiaco en el posoperatorio de cirug´ ıa de cardiopat´ ıas conge´ nitas en nin˜ os.
75. Cantinotti M, Law Y, Vittorini S, Crocetti M, Marco M, Murzi B, et al. The potential and limitations of plasma BNP measurement in the diagnosis, prognosis, and management of children with heart failure due to congenital cardiac disease: an update. *Heart Fail Rev*. 2014 -11;19(6):727-42.
76. Parissis JT, Panou F, Farmakis D, Adamopoulos S, Filippatos G, Paraskevaidis I, 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 -08-01;96(3):423-6.
77. Zhou S, Zhang L, Li J. Effect of levosimendan in patients with acute decompensated heart failure : A meta-analysis. *Herz*. 2019 -11;44(7):630-6.
78. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Guarracino F, Pellegrini F, Pietropaoli P, et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 2009 -02;102(2):198-204.
79. Momeni M, Rubay J, Matta A, Rennotte M, Veyckemans F, Poncelet AJ, et al. Levosimendan in congenital cardiac surgery: a randomized, double-blind clinical trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011 -06;25(3):419-24.
80. Egan JR, Clarke AJB, Williams S, Cole AD, Ayer J, Jacobe S, et al. Levosimendan for low cardiac output: a pediatric experience. *J Intensive Care Med*. 2006 May-Jun;21(3):183-7.

81. Ricci Z, Garisto C, Favia I, Vitale V, Di Chiara L, Cogo PE. Levosimendan infusion in newborns after corrective surgery for congenital heart disease: randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2012 -07;38(7):1198-204.
82. Amiet V, Perez M, Longchamp D, Boulos Ksontini T, Natterer J, Plaza Wuthrich S, et al. Use of Levosimendan in Postoperative Setting After Surgical Repair of Congenital Heart Disease in Children. *Pediatr Cardiol.* 2018 -01;39(1):19-25.
83. Osthaus WA, Boethig D, Winterhalter M, Huber D, Goerler H, Sasse M, et al. First experiences with intraoperative Levosimendan in pediatric cardiac surgery. *Eur J Pediatr.* 2009 -06;168(6):735-40.
84. Lechner E, Hofer A, Leitner-Peneder G, Freynschlag R, Mair R, Weinzettel R, et al. Levosimendan versus milrinone in neonates and infants after corrective open-heart surgery: a pilot study. *Pediatr Crit Care Med.* 2012 Sep;13(5):542-8.
85. Hummel J, Rücker G, Stiller B. Prophylactic levosimendan for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in paediatric patients undergoing surgery for congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 -03-06;3:CD011312.
86. Kolseth SM, Nordhaug DO, Stenseth R, Sellevold O, Kirkeby-Garstad I, Wahba A. Prophylactic treatment with levosimendan: a retrospective matched-control study of patients with reduced left ventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 -12;36(6):1024-30.
87. Fernández de Palencia-Espinosa, M. A., Cárceles-Barón MD, Blázquez-Álvarez MJ, Arocas-Casañ V, de la Rubia-Nieto A. [Retrospective descriptive study about the use of levosimendan in children undergoing surgical correction for congenital heart disease]. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2012 -11;59(9):489-96.

Comunicaciones a congresos:

Jose María Gómez Luque, Ana Abril Molina, Francesca Perin Perin, Catalina Gonzalez Hervás, Maria del Mar Rodriguez Vazquez del Rey, Maria Esteban Molina, Andrea Ferreiro Marzal. ***Ensayo clínico aleatorizado doble ciego para evaluar eficacia y seguridad de levosimendán como acondicionador miocárdico preisquémico en pacientes pediátricos sometidos a cirugía correctora de cardiopatías congénitas.***

34 congreso Nacional de la SECIP, celebrado en San Sebastian 22-24 de Mayo de 2019.



Effect of Preoperative Infusion of Levosimendan on Biomarkers of Myocardial Injury and Haemodynamics After Paediatric Cardiac Surgery: A Randomised Controlled Trial

Ana Abril-Molina¹ · Jose M. Gómez-Luque¹ · Francesca Perin² · María Esteban-Molina² · Andrea Ferreiro-Marzal³ · Cristina Fernandez-Guerrero⁴ · Esther Ocete-Hita¹

Accepted: 20 November 2020 / Published online: 24 December 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

Objective The aim was to test the hypothesis that preoperative infusion of levosimendan would decrease patients' cardiac biomarker profiles during the immediate postoperative stage (troponin I and B-type natriuretic peptide levels) more efficiently than placebo after cardiopulmonary bypass.

Methods In a randomised, placebo-controlled, double-blinded study, 30 paediatric patients were scheduled for congenital heart disease surgery. 15 patients (50%) received prophylactic levosimendan and 15 patients (50%) received placebo from 12 h before cardiopulmonary bypass to 24 h after surgery.

Results Troponin I levels were higher in the placebo group at 0, 12, and 24 h after cardiopulmonary bypass, although the mean differences between the study groups and the 95% confidence intervals (CIs) for troponin I levels did not present statistically significant differences at any of the three time points considered (mean differences [95% CIs] – 3.32 pg/ml [– 19.34 to 12.70], – 2.42 pg/ml [– 19.78 to 13.95], and – 79.94 pg/ml [– 266.99 to 16.39] at 0, 12, and 24 h, respectively). A similar lack of statistically significant difference was observed for B-type natriuretic peptide (mean differences [95% CIs] 36.86 pg/dl [– 134.16 to 225.64], – 350.79 pg/dl [– 1459.67 to 557.45], and – 310.35 pg/dl [– 1505.76 to 509.82]). Lactic acid levels were significantly lower with levosimendan; the mean differences between the study groups and the 95% CIs for lactate levels present statistically significant differences at 0 h (– 1.52 mmol/l [– 3.19 to – 0.25]) and 12 h (– 1.20 mmol/l [– 2.53 to – 0.10]) after cardiopulmonary bypass. Oxygen delivery (DO₂) was significantly higher at 12 h and 24 h after surgery (mean difference [95% CI] 627.70 ml/min/m² [122.34–1162.67] and 832.35 ml/min/m² [58.15 to 1651.38], respectively).

Conclusions Levosimendan does not significantly improve patients' postoperative troponin I and B-type natriuretic peptide profiles during the immediate postoperative stage in comparison with placebo, although both were numerically higher with placebo. Levosimendan, however, significantly reduced lactic acid levels and improved patients' DO₂ profiles. These results highlight the importance of this new drug and its possible benefit with regard to myocardial injury; however, evaluation in larger, adequately powered trials is needed to determine the efficacy of levosimendan.

Trial registry number: EudraCT 2012-005310-19.

1 Introduction

Low cardiac output syndrome in children is mainly associated with congenital heart disease, cardiomyopathy, or sepsis. After cardiac surgery, its incidence is nearly 25% [1]. Risk factors in this context are related to the patient's preoperative condition, age, type of surgery (corrective or palliative), and duration of aortic clamping, changes in pulmonary and systemic vascular resistance, cardioplegia, and the activation or otherwise of systemic inflammatory response syndrome due to extracorporeal circulation. These factors can induce the appearance of ventricular dysfunction

✉ Jose M. Gómez-Luque
pepegomezluque@gmail.com

¹ Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, University of Granada, Granada, Spain

² Paediatric Cardiology Unit, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

³ Paediatric Cardiac Surgery Unit, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

⁴ Pediatric Anesthesia Unit, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

Key Points

A randomised controlled trial was conducted to test the hypothesis that preoperative infusion of levosimendan would decrease myocardial injury biomarkers (troponin I and B-type natriuretic peptide) after paediatric cardiac surgery more efficiently than placebo.

Troponin I and B-type natriuretic peptide levels were higher with placebo at 12 and 24 h after cardiopulmonary bypass, but the differences were not statistically significant. Lactic acid level was significantly lower and oxygen delivery (DO_2) was significantly higher at 12 and 24 h after surgery in Levosimendan group.

The results highlight the importance of this new drug and its possible benefit with regard to myocardial injury; however, evaluation in larger, adequately powered trials is needed to determine the efficacy of levosimendan.

secondary to myocardial ischaemia and an acute inflammatory response [2].

For these patients, the occurrence of heart failure in the immediate postoperative phase produces a considerable increase in morbidity and mortality, due to the longer period of mechanical ventilation required and the longer stay in an intensive care unit mainly. Therefore, the early treatment (and ideally, prevention) is an essential objective in the surgical intervention performed [3].

The current protocols for treating heart failure include the administration of catecholamines, milrinone, and, more recently, levosimendan [4]. Unlike the situation in adult patients, cardiac output monitoring in children is a complex matter; validated echocardiographic parameters have not yet been established and treatment is fundamentally based on clinical evaluation and the monitoring of parameters such as lactate levels, diuresis, central venous oxygen saturation, cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS), laboratory parameters of end organ function, and haemodynamic pressures [2, 5].

The standard treatment of low cardiac output with inotropic drugs heightens contractility by increasing cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and free intracellular calcium, which in turn increases oxygen consumption and raises the risk of arrhythmia and cell death [6]. Levosimendan belongs to a new category of inotropic drugs termed calcium sensitisers, which improve myocardial contractility by increasing the sensitivity of myofibrils to calcium during systole, thus achieving greater inotropic power without increasing the concentration of intracellular calcium, in contrast to alternative inotropic drugs. As a consequence, there is no increase in myocardial oxygen consumption, which

is the main disadvantage of other inotropic drugs. Levosimendan, unlike milrinone, does not progressively increase intracellular calcium levels and therefore does not aggravate the risk of arrhythmia [7] or produce other effects associated with increased intracellular calcium, such as cell death, systolic and/or diastolic dysfunction, or increased consumption of oxygen by myocytes [8, 9]. In addition, levosimendan exerts a cardioprotective effect on the cardiac muscle by opening the mitochondrial potassium channels of the cardiomyocyte. These features mean that levosimendan has a cardioprotective effect and, from a theoretical standpoint, makes an ideal drug for the management of low cardiac output [9–11]. Levosimendan does not provoke any increase in myocardial oxygen consumption, due to its combined vasodilatory effect, which reduces the afterload. This effect is responsible for its myocardial anti-ischaemic action, thus improving the stunned myocardium function, preventing myocardial apoptosis and stimulating a pre-ischaemic myocardial conditioner [12–17]. The haemodynamic effects of levosimendan are greatest in the first 72 h after administration and persist for at least 7 days after the infusion is concluded [18]. Mindful of these cardioprotective effects, the present study was designed to evaluate the efficacy of levosimendan in the pre-ischaemic myocardial conditioning of paediatric patients considered at high risk of suffering low cardiac output in the immediate postoperative period.

This study, therefore, tests the hypothesis that levosimendan infusion, when started in the preoperative stage of congenital heart disease surgery, could prevent postoperative myocardial dysfunction in children. The primary study aim was to study the effect of levosimendan versus placebo treatment, administered during the preoperative stage of congenital heart disease surgery, on troponin I and B-type natriuretic peptide (BNP), biomarkers of myocardial injury, during the immediate postoperative period.

2 Methods

The study was approved by the Andalusian Regional Ethics Committee (code: EudraCT 2012-005310-19; date of approval, 12 December 2012). Signed informed consent was obtained from the parents/guardians of all the participants. This randomised, phase III, double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted in a single hospital (Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain). The participants, aged between 28 days and 13 years, were randomised in a 1:1 procedure into two groups. The intervention was masked from the investigator, the nursing staff, and the patients. Two intervention branches were analysed: levosimendan versus placebo. The duration of the treatment phase was 36 h.

2.1 Inclusion and Exclusion Criteria

All patients were transferred from the operation room to the paediatric intensive care unit (PICU) in Virgen de las Nieves University Hospital in Granada, Spain. Patients were aged between 28 days and 13 years, and were scheduled for cardiopulmonary bypass. The patients needed to have at least two of the following risk factors for developing low cardiac output after surgery:

- Aged less than 6 months or weighing less than 7 kg at the time of surgery
- Heart failure before the surgery (defined as clinical stage III–IV according to the modified Ross Classification of cardiac insufficiency in children [19])
- Due to the complexity of the surgery, an estimated bypass time exceeding 100 min
- Preoperative pulmonary hypertension (defined by a mean pulmonary artery pressure greater than 25 mmHg at rest, with systolic pressure greater than 35 mmHg by echocardiography [20]) or a high risk of postoperative pulmonary hypertension (heart disease with pulmonary shunting).

Exclusion criteria were patients aged less than 28 days or more than 13 years, patients not meeting at least two of the above factors, refusal by the parents/guardians to participate in the study or refusal to provide informed consent, allergy or hypersensitivity to levosimendan or other components of Simdax[®], or patients to whom the study medication cannot be prescribed because it is contraindicated according to the technical data sheet, such as mechanical obstructions that affect ventricular filling or emptying or both, severe renal insufficiency (creatinine clearance [CrCl] < 30 ml/min), severe hepatic insufficiency, refractory arterial hypotension, and malignant arrhythmia (torsades de pointes). Excluded patients included those with a history of autoimmune disease and patients who were receiving inotropic infusions before surgery.

2.2 Settings

This clinical trial took place at the Virgen de las Nieves University Hospital in Granada, Spain. Patients were enrolled at the PICU, where levosimendan or placebo infusion was initiated 12 h before surgery. The infusion was continued in the operation room during the cardiopulmonary bypass and later when the patients came back to the PICU, where the infusion was maintained 24 h more.

2.3 Intervention

Patients were selected consecutively among those who met the inclusion criteria. On receipt of the corresponding signed informed consent forms, the patients were assigned to a specific treatment group (levosimendan or placebo) by a simple randomisation process, in which a succession of random numbers were generated using specialised software for this purpose (M.A.S. 2.1[®], GlaxoSmithKline). This randomisation was performed by the hospital pharmacy service 24 h before the cardiopulmonary bypass.

In accordance with the study protocol, the levosimendan or placebo infusion was initiated 12 h before the cardiopulmonary bypass procedure, continued during the surgery, and subsequently maintained for 24 h in the PICU.

The endpoints were assessed on arrival from the operating room and at 12 h and 24 h after postoperative admission. This last matched in time with the end of the levosimendan or placebo infusion.

The appropriate dosage of levosimendan, according to the drug package insert, is 0.05–0.2 µg/kg/min, with a prior loading dose of 6–12 µg/kg. Previous comparable studies of paediatric patients have used dosages of 0.1–0.2 µg/kg/min, in most cases, also with a loading dose. However, in the present trial, it was decided not to administer the loading dose, but rather to start perfusion at the maximum dosage recommended in the drug package insert. This dosage has been shown to be safe, and in the absence of a loading dose, the risk of hypotension or excessive vasodilatation is reduced [21]. After randomisation, the patients were given a continuous infusion of levosimendan or placebo from 12 h before the surgery until 24 h afterwards (i.e. 36 h of treatment), as described below:

- *Experimental group:* Levosimendan was supplied intravenously at a dosage of 0.2 µg/kg/min diluted in 5% glycated serum from 12 h before the surgery until 24 h after surgery (with no loading dose) (Levo, Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] Classification group code C01CX: other cardiac stimulants; trade name: Simdax[®]; presentation: 2.5 mg/ml; concentrate for infusion solution; pack with 5-ml vial; route of administration: intravenous).
- *Placebo group:* These patients received a continuous intravenous infusion of glucose serum at 5% (GS5%), prepared in opaque syringes identical in appearance and with the same volume as those used for the intravenous administration of levosimendan.

The intervention was masked to the investigator who assigned the treatment groups, to the patients' parents/guardians, and to the nurse who administered the intervention (observer). The Hospital Pharmacy Service was responsible

for supplying the intervention material and the placebo as individualised daily doses through dose drug dispensing system. Identical syringes and opaque infusion systems were used in order to prevent visualisation of the drug's colour (levosimendan is a yellow-orange solution). The systems for administration of the drug were received pre-purged (with 1.5 ml of GSS%) to facilitate direct administration.

The intervention materials were labelled in accordance with the regulations set out in Annex 13 on the labelling of drugs used in clinical research, issued by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. Following the cardiopulmonary bypass, patients in both groups received the additional inotropic treatment needed according to their individual haemodynamic situation, following the recommendations for the management of the postoperative myocardial dysfunction after cardiopulmonary bypass [4].

Regarding the potential adverse effects of levosimendan, it was decided that patients would be excluded from the study if any of the following situations arose: a serious adverse event, serious adverse reaction, a severe intercurrent disease, or the withdrawal of consent by the patient's parents/guardians.

2.4 Endpoints of the Study

The primary endpoint of the study was at 24 h after surgery, when levels of troponin I and BNP were determined.

To date, no echocardiographic parameters have been validated for cardiac output monitoring in children, so the present assessment is based on the evaluation of multiple physiological parameters and analytical parameters such as lactate levels and central venous oxygen saturation [2]. However, troponin I is a sensitive and specific biomarker of myocardial injury after cardiopulmonary bypass and an independent predictor of postoperative myocardial dysfunction after congenital heart disease surgery in children [22].

Parameters such as the safety of levosimendan infusion in children, possible adverse effects during the intravenous infusion, the duration of mechanical ventilation, the length of stay in the PICU, and the 30-day mortality rate were addressed in the secondary study aims.

When patients were assigned to the corresponding study groups, the following demographic variables were collected: sex, age, weight, body surface area, surgically treatable congenital heart disease, Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (RACHS-1) score, prior pharmacological treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors, digoxin, or beta-blockers, and preoperative levels of BNP. After surgery, aortic clamping time, length of cardiopulmonary bypass (minutes), and modified ultrafiltration volume (millilitres) were recorded.

From the preoperative stage to 24 h after surgery, all patients were continuously monitored, and physiological

variables such as heart rate, respiratory rate, central and peripheral temperature (rectum and foot, respectively), arterial pressure, and pulse oximetry were recorded before starting the study infusion.

Acid-base status, lactate levels, haemoglobin concentration, and BNP (pg/dl) were studied at the patient's admission to the PICU. Intermediately after the surgical procedure and later at 12 and 24 h after the surgery, all these parameters were determined in addition to troponin I levels.

In addition, the following variables were measured when the patient was admitted to the PICU after the surgical procedure and at 12 and 24 h after the surgery: heart rate, mean arterial pressure (MAP; mmHg), central venous pressure (CVP; mmHg), thermal gradient ($^{\circ}\text{C}$), capillary refill time (seconds), diuresis (ml/kg/h), creatinine (mg/dl), CrCl (ml/min/1.73 m²), arrhythmia, vasoactive-inotropic index (VIS) score, central venous oxygen saturation (%), and oxygen delivery (DO₂) (ml/min/m²).

Prior to discharge from the PICU, data on length of stay (days), days of invasive mechanical ventilation required, appearance of complications and/or adverse effects, and the rate of survival at 30 days were collected.

2.5 Statistical Analysis

The sample size required for the study was calculated by reference to data obtained in previous research in this field. Regarding other study parameters, decreased BNP levels have been observed after levosimendan infusion in patients with acute heart failure, although without quantifying the difference versus placebo treatment. In contrast, other haemodynamic variables have been reported to improve. Thus, Magliola et al. [23] described a 50% improvement in the inotropic score and in the arteriovenous oxygen difference (AVDO₂) in patients with postoperative myocardial dysfunction after cardiopulmonary bypass when they were administered levosimendan versus patients who did not receive this treatment. Therefore, to detect differences in the test of the null hypothesis (H0) that $\mu_1 = \mu_2$ by a bilateral χ^2 test for two independent samples, with a power of 0.8 and an error $\alpha = 0.05$, we calculated that 15 patients should be included in each group.

The study data were analysed using SPSS Statistics for Windows (version 19; IBM Corp., Armonk, New York, USA), according to intention to treat. The continuous variables are expressed as means and 95% confidence intervals (CIs) and the qualitative ones in terms of absolute and relative frequencies. The normality of the data distribution was determined by the Shapiro-Wilk test. Possible differences between the groups were identified by means of a bivariate analysis, applying Student's *t* test for independent samples. For non-normal distributed variables, bootstrap simulation was performed to calculate the 95% CIs and the differences

in means. The qualitative variables were analysed using Pearson's chi-square or Fisher's exact test, and the continuous variables by calculating the mean differences between the two groups and the corresponding 95% CIs. For the qualitative data, odds ratios (ORs) and 95% CIs were calculated. Two-tailed *P* values less than 0.05 were considered statistically significant.

3 Results

During the study period (January 2013 to November 2016), 30 patients were scheduled for paediatric cardiac surgery at the Virgen de las Nieves University Hospital. 15 (50%) received levosimendan and 15 (50%) received the placebo. The trial concluded in accordance with the date foreseen in the protocol presented to the Andalusian Progress and Health Foundation.

The demographic and baseline clinical characteristics of all patients are shown in Table 1. We are aware that we have included a heterogeneous population of patients due to the low prevalence of paediatric patients requiring cardiac surgery nowadays. There were no statistically significant differences between the groups in terms of clinical characteristics prior to the intervention, pharmacological treatment, pre-surgical BNP values, or RACHS-1 score. Table 2 is attached in order to describe each of the performed procedures in each study group.

Two patients presented severely low cardiac output that caused the blinding to be suspended. Both patients were originally assigned to the placebo group, and when the blinding was suspended, they initiated levosimendan. One of these patients had three episodes of cardiorespiratory arrest, which were survived, and the other one required extracorporeal membrane oxygenation therapy. This second patient subsequently died of a cerebral haemorrhage.

Among all the patients in the treatment group, haemodynamic tolerance to the administration of levosimendan was excellent, and it was not associated in any case with adverse effects that required suspension of the treatment. In fact, no patients in levosimendan group required suspension of blinding, extracorporeal membrane oxygenation therapy or heart transplantation. No patients of any group required a heart transplant.

Table 3 shows the results obtained for each study group (levosimendan vs. placebo), collected on admission to the PICU and at 12 and 24 h after the cardiopulmonary bypass procedure. Troponin I was higher in the placebo group at 0, 12, and 24 h after cardiopulmonary bypass, although the differences were not statistically significant. BNP levels were higher 12 and 24 h after cardiopulmonary bypass, although the differences were not statistically significant either.

Table 1 Demographic and baseline clinical characteristics of the two groups of patients

	Levosimendan (n = 15)	Placebo (n = 15)	<i>P</i>
Male/female, n (%)	9 (60)/6 (40)	10 (66.7)/5 (33.3)	0.705
Weight, kg	6 [5.1–13.5]	7 [5.2–13]	0.678
Height, cm	66 [63–100]	65 [61–92]	0.835
Age, years	0.6 [0.5–4]	0.9 [0.6–8]	0.517
Body surface area, m ²	0.3 [0.3–0.6]	0.3 [0.3–0.5]	0.824
Pharmacological preoperative treatment, n (%)			
ACE inhibitors, n (%)	7 (46.7)	3 (20)	0.121
Beta-blockers, n (%)	0 (0)	2 (13.3)	0.483
Digoxin, n (%)	0 (0)	1 (6.7)	1
Preoperative PHT, n (%)	9 (60)	5 (33.3)	0.143
Preoperative BNP, pg/dl	104.5 [42.85–155.5]	32.5 [22.6–81]	0.063
Corrective surgery, n (%)	15 (100)	14 (93.3)	1
Bypass duration (min)	113 [95–130]	113 [106–154]	0.519
Clamp duration (min)	77 [55–91]	85 [72–120]	0.329
MUF, ml	416.67 ± 186.76	325.00 ± 224.07	0.248
RACHS-1	2 [2, 3]	2 [2–2]	0.671

Normal numerical variables are expressed as mean and standard deviation, and the nonparametric variables as median [P25–P75]. Qualitative variables are expressed in frequency and percentage

ACE angiotensin-converting enzyme inhibitors, BNP B-type natriuretic peptide, MUF modified ultrafiltration volume, PHT pulmonary hypertension, RACHS-1 Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery

Lactate levels were higher with the placebo at 0 and 12 h after cardiopulmonary bypass, and significant differences were observed also with the DO₂ values, which were higher in the experimental group at 12 and 24 h after surgery. Figures 1, 2, 3, and 4 are attached in order to summarise part of the information shown in Table 3.

Our analysis of the other study parameters such as the VIS and of physiological variables such as CVP did not reveal statistically significant differences between the groups, although both parameters were higher with placebo at each of the three time points. Regarding the other physiological variables analysed, there were no significant differences between the groups.

There were no statistically significant differences between the groups regarding the incidence of arrhythmia in the postoperative period (13.3% in the levosimendan group

Table 3 Procedures performed in each group

	SMI	CIV	AV canal	AV canal + T. Fallot	CIA + CIV	T. Fallot	CIV + DO-RV	SPI	AoS	PvR
Levosimendan (n = 15)	1	5	4	0	0	0	0	1	1	1
Placebo (n = 15)	3	2	2	1	2	3	2	0	0	0

AoS aortic stenosis resection, AV canal surgical correction of atrioventricular canal defects, CIA surgical correction of atrial septal defects, CIV surgical correction of ventricular septal defects, DO-RV surgical correction of double-outlet right ventricle, PvR total pulmonary vein repair, SMI surgical correction of mitral insufficiency, SPI surgical correction of pulmonary insufficiency, T. Fallot surgical correction of tetralogy of Fallot

and 13.3% in the control group; mean difference [95% CI] 1 [0.12–8.21]; Table 4). This table also shows that for the duration of invasive mechanical ventilation and the length of stay in the PICU, there were no statistically significant differences between the groups. Regarding the outcome variables, 30-day survival was 100% in the levosimendan group, but 13.3% of the patients in the control group died during this period.

4 Discussion

Levosimendan may be advantageous in patients requiring inotropic support who are also at risk of myocardial ischaemia. Activation of adenosine triphosphate-regulated potassium channels during infusion of levosimendan may produce cardioprotective effects while simultaneously enhancing ventricular contractile function. Experimental evidence indicates that K_{ATP} -channel activation is the end-effector of a cardioprotective signal transduction pathway activated during ischaemic preconditioning. Levosimendan stimulates glyburide-sensitive K_{ATP} -channel currents in ventricular and arterial myocytes, and this occurs independently of myofilament Ca^{2+} -sensitising properties of this drug, hyperpolarises arterial smooth muscle cells in vitro, decreases intracellular calcium concentration, and relaxes coronary arteries independently of intracellular calcium concentration. Levosimendan increased coronary blood flow and increased subepicardial and midmyocardial collateral perfusion at a dose that produces a concomitant positive inotropic effect [11].

In order to assess the haemodynamic effects of the preoperative infusion of levosimendan in paediatric patients scheduled for cardiopulmonary bypass surgery, we examined two cardiac biomarker profiles: troponin I and BNP levels. These parameters were determined at three time points during the first 24 h after surgery. From the results obtained, we cannot conclude that levosimendan versus placebo reduces postoperative troponin I or BNP levels. Although both biomarkers were higher at 12 and 24 h after surgery with the placebo, the differences were not statistically significant.

Previous studies have shown that BNP and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP),

rather than being independent predictors of mortality in patients with heart failure, are in fact predictors of postoperative myocardial dysfunction [24]. In this respect, Parissis et al. reported a significant decrease in plasma BNP levels after the administration of levosimendan in patients with abnormal left ventricular diastolic function [25], and a recent meta-analysis concluded that levosimendan infusion in adult patients with acute heart failure appeared to reduce BNP, compared with placebo or furosemide [26].

According to prior research, the preoperative infusion of levosimendan reduces troponin I levels in the immediate postoperative period, although these results were not confirmed in our study. A prospective randomised study by Tritapepe et al. concluded that patients who received levosimendan before cardiopulmonary bypass surgery presented lower troponin I levels and had a significantly higher index of cardiac output than the control group [27]. These findings were corroborated by Momeni et al., who performed the first randomised, double-blind, prospective study of paediatric patients undergoing cardiac surgery, to compare the intraoperative administration of levosimendan versus milrinone. These authors obtained similar results, reporting lower postoperative plasma troponin I levels in the patients who received intraoperative levosimendan [28].

Levosimendan treatment also failed to have any significant impact on mortality and length of stay in the PICU, days of mechanical ventilation, or survival rates. Nevertheless, the survival rate was 100% with levosimendan, and none of these cases required suspension of the blinding, while with placebo, two patients presented a severe postoperative myocardial dysfunction, and it was necessary to suspend the blinding before 24 h after the cardiopulmonary bypass.

The patients in the levosimendan group did not present reduced MAP values, higher heart rate, or greater development of arrhythmia at any time during follow-up. In fact, no adverse effects due to levosimendan infusion were observed.

Only limited information has been published about the proportions of paediatric patients experiencing side effects from the administration of levosimendan. In this respect, values ranging from 0% to 54% have been reported [24–26]. The prevalence of hypotension, one of the most dangerous side effects, has been estimated at 11–30% according

Fig. 1 B-type natriuretic peptide (BNP) levels obtained for each study group, collected on admission to the PICU and at 12 h and 24 h after the cardiopulmonary bypass procedure. *PICU* paediatric intensive care unit BNP profile during first twenty-four hours after cardiopulmonary bypass procedure for each study group

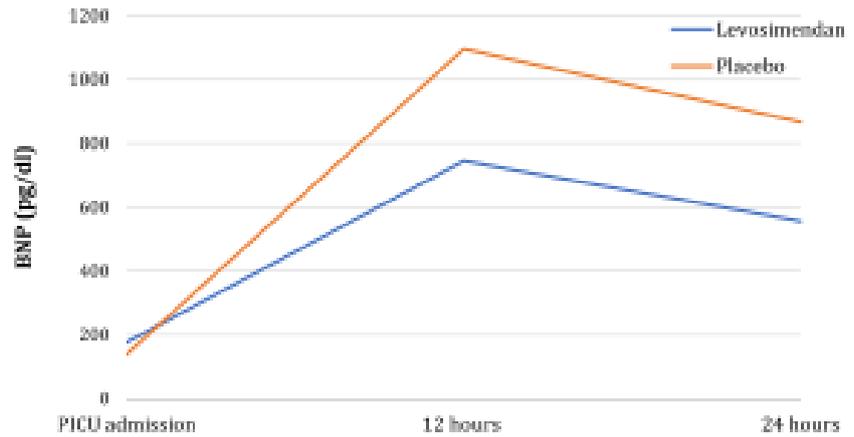


Fig. 2 Troponin I levels obtained for each study group, collected on admission to the PICU and at 12 h and 24 h after the cardiopulmonary bypass procedure. *PICU* paediatric intensive care unit Troponin I profile during first twenty-four hours after cardiopulmonary bypass procedure for each study group

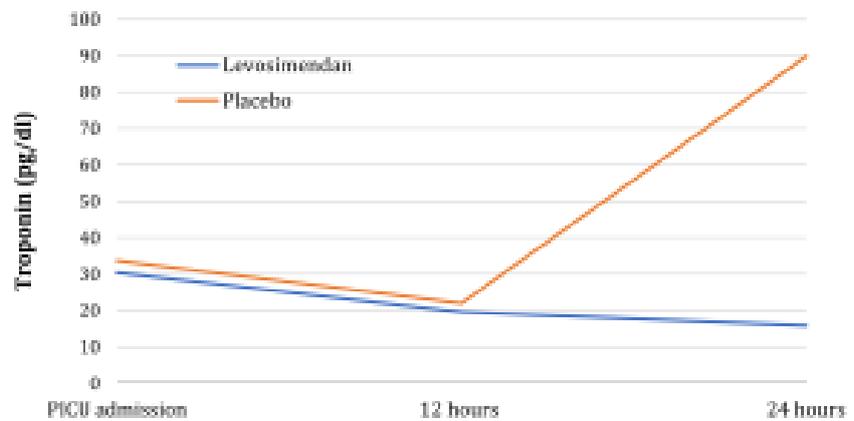
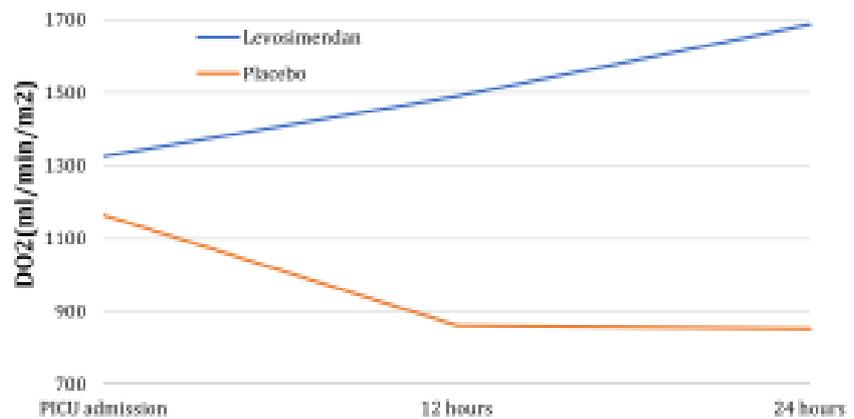


Fig. 3 Oxygen delivery (DO_2) levels obtained for each study group, collected on admission to the PICU and at 12 h and 24 h after the cardiopulmonary bypass procedure. *PICU* paediatric intensive care unit DO_2 profile during first twenty-four hours after cardiopulmonary bypass procedure for each study group



to retrospective studies [29]. Other adverse effects of levosimendan have been described as arrhythmia, dizziness, headache, insomnia, hypocalcaemia, anaemia, and

gastrointestinal disorders. No fatal adverse effects have been reported [16].

Table 3 Results obtained for each study group collected on admission to the paediatric intensive care unit (PICU) and at 12 and 24 h after the cardiopulmonary bypass procedure

	Admission to the PICU after surgery			12 h after surgical intervention			24 h after surgical intervention		
	Levosimendan 15 (30%)	Placebo 15 (30%)	Mean diff. [95% CI]	Levosimendan 15 (30%)	Placebo 15 (30%)	Mean diff. [95% CI]	Levosimendan 15 (30%)	Placebo 15 (30%)	Mean diff. [95% CI]
Laboratory variables									
BNP (pg/dL)	175.54 (168.02 to 530.19)	156.69 (152.36 to 262.29)	36.86 [-134.16 to 228.64]	744.69 (466.16 to 1,085.17)	1,065.48 (239.77 to 2,238.66)	-320.79 [-1,459.67 to 857.65]	595.98 (348.00 to 945.18)	867.53 (292.45 to 1,979.69)	-310.55 [-805.76 to 209.62]
Troponin (ng/dL)	30.38 (19.07 to 41.70)	33.70 (21.34 to 46.08)	-3.32 [-19.34 to 12.70]	89.25 (10.79 to 30.88)	21.97 (10.10 to 38.27)	-2.42 [-8.78 to 13.95]	15.86 (8.88 to 26.06)	86.80 (3.61 to 278.59)	-79.94 [-266.99 to 16.99]
Lactate (mmol/L)	1.26 (1.00 to 1.60)	1.38 (1.31 to 4.48)	-1.52 [-3.39 to 0.25]	0.97 (0.79 to 1.18)	2.18 (1.12 to 3.30)	-1.20 [-2.33 to 0.80]	1.73 (0.67 to 3.84)	1.65 (0.77 to 3.10)	0.06 [-2.42 to 2.62]
Creatinine (mg/dL)	0.50 (0.44 to 0.57)	0.59 (0.45 to 0.65)	-0.03 [-0.14 to 0.08]	0.50 (0.42 to 0.57)	0.62 (0.50 to 0.73)	-0.12 [-0.25 to 0.01]	0.58 (0.45 to 0.72)	0.64 (0.52 to 0.81)	-0.06 [-0.27 to 0.12]
Physiological variables									
MAP (mmHg)	60.62 (54.38 to 66.86)	62.67 (53.46 to 71.88)	-2.05 [-12.67 to 8.58]	36.38 (32.51 to 64.57)	62.11 (58.25 to 66.00)	-2.57 [-10.43 to 3.28]	61.11 (57.28 to 68.99)	36.38 (30.49 to 69.12)	1.31 [-1.05 to 10.66]
HR (bpm)	139.13 (126.08 to 152.28)	154.67 (114.62 to 154.51)	3.67 [-19.28 to 26.92]	125.87 (115.21 to 136.22)	133.53 (114.39 to 127.07)	-7.47 [-27.92 to 12.98]	126.37 (114.92 to 142.41)	126.21 (111.22 to 145.11)	0.65 [-20.17 to 21.08]
Thermal gradient (°C)	4.01 (2.76 to 5.26)	5.35 (3.86 to 6.86)	-1.34 [-3.39 to 0.51]	3.73 (2.28 to 5.32)	3.94 (2.08 to 6.57)	-0.22 [-2.65 to 2.15]	3.93 (2.79 to 5.53)	2.78 (1.43 to 4.22)	1.15 [-0.75 to 3.18]
Capillary filling (s)	2.79 (2.19 to 3.46)	3.27 (2.09 to 4.00)	-0.49 [-1.27 to 0.46]	2.37 (1.95 to 2.82)	2.78 (2.00 to 3.67)	-0.41 [-1.43 to 0.44]	2.08 (1.50 to 2.61)	2.33 (1.71 to 3.49)	-0.47 [-1.50 to 0.57]
Diastolic AaO ₂	5.29 (2.50 to 4.28)	3.34 (2.08 to 3.66)	0.15 [-0.74 to 1.05]	1.64 (1.33 to 1.99)	1.27 (0.92 to 1.70)	0.37 [-0.13 to 0.83]	2.18 (1.51 to 2.90)	1.90 (1.06 to 2.77)	0.28 [-0.80 to 1.36]
CVP (mmHg)	9.80 (7.91 to 11.69)	12.67 (10.27 to 15.06)	-2.87 [-5.78 to 0.04]	8.80 (6.27 to 11.35)	11.27 (9.20 to 13.33)	-2.47 [-5.59 to 0.69]	11 (8.81 to 13.49)	12.30 (10.72 to 14.28)	-1.5 [-4.21 to 1.21]
Arterial hypotension (%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	-	2 (13.3%)	3 (20%)	0.68 (0.09 to 4.34) [†]	2 (13.3%)	3 (13.3%)	1 (0.12) to 8 (10%)
Calculated parameters									
DO ₂ (ml/min/m ²)	1323.14 (989.74 to 1690.35)	1,864.59 (1675.69 to 1653.49)	160.93 [-420.49 to 749.20]	4499.81 (1120.46 to 1997.68)	862.11 (592.80 to 1198.41)	627.70 (122.34 to 1,862.67)	1,686.17 (1065.83 to 2,500.36)	853.82 (428.61 to 1,327.79)	832.35 (98.15 to 1,691.38)
Sc-vO ₂ (%)	62.82 (56.48 to 68.30)	64.86 (54.87 to 74.22)	-2.04 [-13.65 to 9.77]	64.08 (59.18 to 69.84)	58.92 (46.62 to 69.54)	5.10 [-6.65 to 18.70]	66.14 (61.08 to 70.76)	61.66 (25.10 to 68.61)	4.49 [-1.09 to 13.83]
MBS	13.50 (4.30 to 30.69)	13.18 (4.50 to 40.30)	-119.68 [-394.37 to 148.66]	31.87 (-7.61 to 71.34)	79.71 (-141.21 to 173.59)	-47.85 [-145.07 to 49.38]	27.10 (-11.33 to 66.38)	38.39 (-67.98 to 225.16)	-51.69 [-191.12 to 87.74]
CrCl (ml/min/1.75 m ²)	81.29 (67.26 to 97.63)	86.40 (67.16 to 108.34)	-5.10 [-31.64 to 18.39]	87.78 (72.32 to 105.00)	82.79 (57.64 to 106.44)	4.96 [-26.52 to 36.10]	88.43 (61.78 to 115.09)	78.21 (51.08 to 99.41)	13.20 [-21.41 to 47.83]

Numerical variables are expressed as the mean and 95% confidence interval (CI). Qualitative variables are expressed in frequency and percentage. For numerical variables mean difference and CI was calculated, and odds ratio (OR) and 95% CI for categorical data.
 MAP: mean arterial pressure, HR: heart rate, CVP: central venous pressure, BNP: B-type natriuretic peptide, DO₂: oxygen delivery, Sc-vO₂: central venous oxygen saturation, MBS: myocardial blood flow score, CrCl: creatinine clearance
[†]OR and 95% CI

Fig. 4 Lactate levels obtained for each study group, collected on admission to the PICU and at 12 h and 24 h after the cardiopulmonary bypass procedure. PICU paediatric intensive care unit Lactate levels profile during first twenty-four hours after cardiopulmonary bypass procedure for each study group

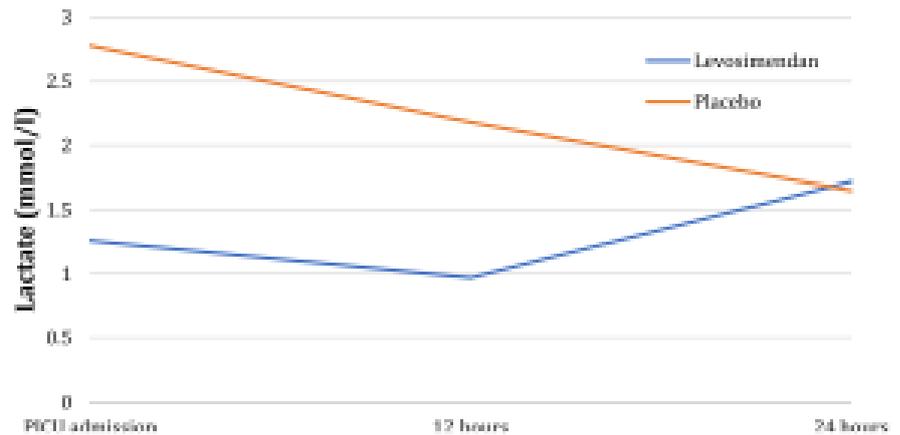


Table 4 Results for invasive mechanical ventilation, duration of stay in PICU, and 30-day survival

	Levosimendan 15 (50%)	Placebo 15 (50%)	Mean diff. [95% CI]
Invasive mechanical ventilation (days)	4.06 [0.67–9.97]	3.02 [0.92–6.30]	1.05 [–4.14 to 7.41]
PICU (days)	10.73 [4.86–18.13]	8.27 [6.06–11.00]	2.47 [–4.24 to 10.42]
Post operative arrhythmia (n)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 [0.121 to 8.210]*
Exitus	0 (0%)	2 (13.3%)	–

Numerical variables are expressed as mean and 95% confidence interval (CI). Qualitative variables are expressed in frequency and percentage

PICU Paediatric intensive care unit

*OR 95% CI

Current evidence for the administration of levosimendan as a myocardial conditioner for adult patients remains slight, and this treatment is not recommended [30]. For children, even less research evidence is available about prophylactic levosimendan infusion as a pre-ischaemic myocardial conditioner. Thus, a recent Cochrane meta-analysis evaluated only five clinical trials. Our study was cited in this meta-analysis, but not assessed because the outcome data had not yet been published [16]. It is important to note certain differences between our study and those included in the meta-analysis. On the one hand, none of the latter studied levosimendan versus placebo. On the other, our trial is the first to include the application of a conditioning protocol during the preoperative stage; other researchers have studied the administration of levosimendan initiated either intraoperatively or in the immediate postoperative period.

Analysis of other parameters related to the patients' haemodynamic status suggests that ours may be a valuable approach. Significant differences were recorded between the lactate levels in each group, both on admission to the operating theatre and at 12 h after the cardiopulmonary bypass surgery. In addition, DO_2 levels at 12 and 24 h after surgery were statistically significantly higher with levosimendan

than with the placebo. These results support those published by Egan et al. [31] and Ricci et al. [32], both of whom reported a significant decrease in lactate levels with levosimendan infusion. Moreover, these results are in line with those obtained in small-scale paediatric research, such as that performed by Osthaus et al. [33], who reported that while haemodynamic parameters such as heart rate, CVP, and MAP were not improved by levosimendan, there was a significant increase in venous oxygen saturation and a significant decrease in lactate levels at 24 and 48 h after the start of the levosimendan infusion. This outcome is further evidence of the known inotropic effect of the drug.

The present study presents certain limitations that should be acknowledged. Although the clinical trial was randomised and double blinded, the number of patients was small. Moreover, no echocardiographic parameters were measured, because none had yet been validated for cardiac output monitoring in children, which is why the present assessment is based exclusively on the evaluation of physiological and analytical parameters. Finally, although no adverse effects of levosimendan infusion were recorded, the lack of statistical power of this study with regard to the safety of levosimendan should be taken into account. In consequence,

further research in this area, with particular reference to the paediatric population, is needed to corroborate and extend the findings reported in this paper.

5 Conclusions

Levosimendan does not significantly influence the postoperative cardiac biomarker profile during the immediate postoperative stage (troponin I and BNP levels) in comparison with placebo, though both biomarker levels were numerically higher with placebo after cardiopulmonary bypass. Levosimendan, however, significantly reduced lactic acid levels and improved patients' DO_2 profiles after surgery. These results are indicative of the favourable effects of levosimendan on the cardiac muscle; however, we agree with other authors in this field that further research based on larger-scale, randomised, controlled trials is needed to enhance our understanding of the myocardial conditioning effect of levosimendan and its role in the complex management of postoperative myocardial dysfunction in the paediatric population.

Acknowledgements Preliminary data for this study were presented as a poster presentation at the National Congress of the Spanish Intensive Paediatrics Care Society, 7–9 June 2019, in San Sebastian (Spain). *Assistance with the article:* We would like to thank the Research Methodology and Biostatistics Research Support Unit, Virgen de las Nieves University Hospital, for the statistical support. This article is the basis of the corresponding author's doctoral thesis of UGR.

Declarations

Financial support and sponsorship The project received funding from the Andalusian Progress and Health Foundation, Spain (2012; protocol code PI-0697-2012).

Conflict of interest The authors, AA-M, IMG-L, FP, ME-M, AF-M, CF-G, and EO-H, declare that there is no conflict of interest.

Ethics approval The study was approved by our Regional Ethics Committee (ethical committee code: EudraCT 2012-005310-19); Andalusian Regional Ethics Committee, Seville, Avda. Innovación, s/n Edif. Arena I, CP: 41020 Spain (date of approval 12.12.2012; ethics committee president Antonio Velázquez Martín).

Consent for participation Written informed consent was obtained from the parents before participation. Patients were enrolled at the Virgen de las Nieves University Hospital of Granada, Spain.

Consent for publication Not applicable.

Availability of data and materials The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Code availability Not applicable.

Author Contributions All authors contributed to the design and implementation of the research, to the analysis of the results, and to the writing of the manuscript.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

References

- Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kalik TJ, Nelson DP, Chang AC, 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.
- Amiet V, Perez MH, Longchamp D, Boulos-Ksontini T, Nutter J, Plaza-Watrich A, et al. Use of levosimendan in postoperative setting after surgical repair of congenital heart disease in children. *Pediatr Cardiol*. 2018;39:19–25.
- Schumann J, Henrich EC, Strobl H, Piondzinsky R, Weiche S, Thiele A, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Datab Syst Rev*. 2018;1-CD009669.
- Pérez Vela JL, Martín Benítez JC, Carrasco González M, de la Cal López MA, Hinojosa Pérez R, Sagredo Meneses V, et al. Clinical practice guide for the management of low cardiac output syndrome in the postoperative period of heart surgery. *Med Intensiva*. 2012;36(4):e1–44.
- Yu Y, Zhang K, Zhang L, Zong H, Meng L, Han B. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD010947.
- Burkhardt B, Ricker G, Stiller B. Prophylactic milrinone for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in children undergoing surgery for congenital heart disease (Review). *Cochrane Datab Syst Rev*. 2015;3-CD009515.
- Rycerson LM, Alexander PM, Buti WW, Shann FA, Penny DJ, Shekerdemian L. Rotating inotropic therapy in a pediatric population with decompensated heart failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(1):57–60.
- Rehberg S, Ertmer C, Van Aken H, Lange M, Bröking K, Morelli A, et al. Role of Levosimendan in intensive care treatment of myocardial insufficiency. *Anaesthetist*. 2007;56(1):30–43.
- Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LM, Suominen PK, Gordon AC, Kivikko M, et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel*. 2013;5(4):227–45.
- Goyer I, Brossier D, Toledano B. Hemodynamic support of a 15-year-old waiting for a heart transplant: Is there a role for levosimendan in pediatric heart failure? *Archives de Pédiatr*. 2018;25(2):132–5.
- Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, et al. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg*. 2000;90(1):5–11.

12. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvares G, Lobreglio R, Pisano A, Guaracino F, et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2021–31.
13. 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.
14. Putaricza J, Krassó I, Höhn J, Kun A, Papp JG. Functional role of potassium channels in the vasodilating mechanism of levosimendan in porcine isolated coronary artery. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003;17(2):115–21.
15. Mayr M, Colucci WS. Cardioprotection: A new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):26G–31G.
16. Hummel J, Rücker G, Stiller B. Prophylactic levosimendan for the prevention of low cardiac output syndrome and mortality in paediatric patients undergoing surgery for congenital heart disease (Review). *Cochrane Datab Syst Rev*. 2017;3-CD011312.
17. Desai PM, Sankar MS, Umbarak SR. Prophylactic preoperative levosimendan for off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction: Single-centered randomized prospective study. *Ann Cardiac Anaesth*. 2018;21(2):123–8.
18. Séguella PE, Maariat P, Mouton JB, Tafer N, Assy J, Poncelet G, et al. Single-centred experience with levosimendan in paediatric decompensated dilated cardiomyopathy. Expérience monocentrique du levosimendan dans les myocardiosopathies dilatées pédiatriques en insuffisance cardiaque terminale. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108:347–55.
19. Jayaprasad N. Heart Failure In Children. *Heart Views*. 2016;17(3):92–9.
20. Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, Gollop ND, Wilson AM, Lowery C, et al. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography—A comprehensive review. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016;12:45–51.
21. Chenghui Z, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B, et al. Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(3):408–16.
22. Pérez-Navero JL, De la Torre-Aguilar, de la Rosa II, Gil-Campos M, Gómez-Guzmán E, Merino-Cejas C, et al. Biomarcadores cardíacos en el síndrome de bajo gasto cardíaco en el postoperatorio de cirugía de cardiopatías congénitas en niños. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:267–74.
23. Magliola B, Moreno G, Vassallo JC, Landry LM, Althabe M, Balestrini M, et al. Levosimendan, a new inotropic drug: experience in children with acute heart failure. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107(2):139–45.
24. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Balion C, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014;19(4):453–70.
25. Parissis JT, Parou F, Farmakis D, Adamopoulos S, Filippatos G, Paraskevaidis I, 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.
26. Zhou S, Zhang L, Li J. Effect of levosimendan in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis. *Herz*. 2019;44(7):630–6.
27. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, Guaracino F, Pellegrini F, Pietropaoli P, et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 2009;103(2):198–204.
28. Momeni M, Rabay J, Matta A, Remotte MT, Veyckemans F, Poncelet AJ, et al. Levosimendan in congenital cardiac surgery: a randomized, double-blind clinical trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(3):419–24.
29. Fernández de Palencia-Espinosa MA, Cárcelos-Barón MD, Blázquez-Álvarez MJ, Arcoas-Casán V, de la Rubia-Nieto A. Retrospective descriptive study about the use of levosimendan in children undergoing surgical correction for congenital heart disease. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2012;59(9):489–96.
30. Kolseth SM, Nordhang DO, Stenseth R, Sellevold O, Kirkeby-Garstad I, Wahba A. Prophylactic treatment with levosimendan: a retrospective matched-control study of patients with reduced left ventricular function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36(6):1024–30.
31. Egan JR, Clarke AJ, Williams S, Cole AD, Ayer J, Jacobs S, et al. Levosimendan for low cardiac output: a pediatric experience. *J Intensive Care Med*. 2006;21:183–7.
32. Ricci Z, Garisto C, Favio I, Vitale V, Di Chiara L, Cogo PE. Levosimendan infusion in newborns after corrective surgery for congenital heart disease: randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2012;38:1198–204.
33. Osthaus WA, Boethig D, Winterhalter A, Huber D, Goerler H, Sasse M, et al. First experiences with intraoperative Levosimendan in pediatric cardiac surgery. *Eur J Pediatr*. 2009;188(6):735–40.