

**USO DE LEVOSIMENDÁN EN EL  
POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA  
Trabajo de Grado**

**Angela Hernández Parra**

**Universidad de La Sabana  
Facultad de Medicina - Postgrados  
Medicina Crítica y Cuidado Intensivo  
Clínica Shaio  
2010**

ANGELA HERNÁNDEZ PARRA

Residente Medicina Crítica y Cuidado Intensivo  
Investigador principal

RICARDO BUITRAGO BERNAL

Cardiólogo – Intensivista  
Asesor académico

CLAUDIA MARCELA POVEDA

Cardióloga – Intensivista  
Asesor académico

CLAUDIA JARAMILLO

Cardióloga – Epidemióloga  
Asesor metodológico

El autor principal declara no tener conflicto de interés, ni pertenecer a ninguna organización con intereses financieros

Agradecimientos,  
a la Clínica Abood Shaio por dar las herramientas físicas para permitir la realización de este trabajo de grado, al igual a la Universidad de La Sabana por guiar la realización del mismo. A mis compañeros de la Unidad de Cuidado Intensivo de la Clínica Shaio por el apoyo dado durante este largo periodo.

Dedico este trabajo de grado a mi esposo y a mi familia ya que sin su apoyo, ayuda y comprensión no se hubiese podido realizar.

## TABLA DE CONTENIDO

	Pagina.
Resumen Ejecutivo	10
Descripción del proyecto	11
1.1. Pregunta de investigación	11
1.2. Marco teórico	12
Estado del arte	17
1.3. Objetivos	18
1.3.1. Objetivo general	18
1.3.2. Objetivos específicos	18
1.4. Metodología propuesta	19
1.4.1. Tipo de estudio	19
1.4.2. Ubicación espacio temporal	19
1.4.3. Población	19
1.4.4. Procedimiento	20
1.4.5. Instrumentos	20
1.4.6. Control de sesgos	20
1.4.7. Manejo de los datos	21
1.4.8. Análisis estadístico	21
1.4.9. Cuadro de variables	22
2. Consideraciones Éticas	27
3. Cronograma	28
4. Presupuesto	29
5. Formato de recolección	30

<b>6. Resultados</b>	<b>33</b>
7. Discusión	43
8. Conclusiones	45
9. Bibliografía	46
Anexo 1. Carta a comité de Epidemiología e Investigación Clínica Abood Shaio	

## LISTA DE TABLAS

	Página.
Tabla No.1 Variables demográficas de la población general	34
Tabla No. 2 Características del procedimiento quirúrgico	35
Tabla No. 3 Uso de Vasoactivos	36
Tabla No. 4 Comportamiento hemodinámico antes, durante y al finalizar la infusión de Levosimendán	36
Tabla No. 5 Comportamiento en al perfusión tisular antes, durante y al finalizar la infusión de Levosimendán	38
Tabla No. 6 Comportamiento hemodinámico y en la perfusión tisular por subgrupo de procedimiento	39
Tabla No. 7 Desenlaces de los pacientes que recibieron Levosimendán el POP de cirugía cardíaca	42

## LISTA DE GRAFICAS

	Pagina.
Gráfica No. 1 Comportamiento de índice cardiaco, presión capilar pulmonar, tensión arterial media y frecuencia cardiaca, antes, durante y al finalizar la infusión de Levosimendán	37
Gráfica No. 2 Comportamiento de saturación venosa, tasa extracción, $D_a-vO_2$ y delta $CO_2$ , antes, durante y al finalizar la infusión de Levosimendán	39
Gráfica No. 3 Curva de Kaplan Meyer: Sobrevida de los pacientes que recibieron Levosimendán en POP de cirugía cardiaca	42

## 1. Resumen Ejecutivo del Proyecto

**Introducción.** Levosimendán es un inotrópico y vasodilatador, con un mecanismo de acción diferente a otros, utilizado en pacientes con falla cardiaca aguda, observándose mejoría hemodinámica. En el grupo de pacientes de cirugía cardiaca la literatura es limitada, aunque se considera una alternativa de tratamiento, sin lograrse concluir aún su efectividad e impacto en morbimortalidad. Esta serie de casos pretende mostrar nuestra experiencia, evaluando el impacto hemodinámico y en la perfusión tisular de pacientes que cursan con disfunción ventricular, usando Levosimendán. **Metodología.** Serie de casos de pacientes con disfunción ventricular en el postoperatorio de cirugía cardiaca que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo de la Fundación Clínica Abood Shaio entre Junio 2006 y Junio 2009, que recibieron levosimendán en infusión de 0.1 mcg/kg/min. **Desenlace primario:** Describir el comportamiento hemodinámico y en la perfusión tisular con el uso de Levosimendan en los pacientes que cursaron con bajo gasto postoperatorio. **Desenlaces secundarios:** Determinar los días de estancia en unidad de cuidado intensivo, días de ventilación mecánica, días de estancia hospitalaria; determinar la mortalidad de los pacientes que recibieron levosimendan en el POP de cirugía cardíaca. **Resultados:** Se observó mejoría en parámetros hemodinámicos con aumento en los valores de índice cardiaco, con leve disminución en la presión venosa central y presión capilar pulmonar; igualmente se observó mejoría en los índices de perfusión, con aumento en la saturación venosa de oxígeno, disminución en la diferencia arterio venosa de oxígeno, diferencia veno arterial de CO<sub>2</sub>, tasa de extracción y base exceso. **Conclusión:** En este grupo de 78 pacientes con disfunción ventricular en postoperatorio de cirugía cardiaca, que recibieron Levosimendán, se observó mejoría en el perfil hemodinámico y de perfusión tisular, con mejoría de bajo gasto postoperatorio.

Palabras clave: “Levosimendán”, “cirugía cardiaca”, “bajo gasto postoperatorio”, “disfunción ventricular”.

## Descripción del proyecto

### 1.1. Pregunta de investigación

Cuál fue el comportamiento hemodinámico y en la perfusión tisular de los pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Shaio entre Junio 2006 y Junio de 2009, que recibieron Levosimendán?

La disfunción ventricular es un problema frecuente en los pacientes en postoperatorio (POP) de cirugía cardíaca, relacionada con importante morbimortalidad perioperatoria, y cuya etiología es atribuida a múltiples factores: isquemia del miocardio por el clamp de aorta, el fenómeno de isquemia reperfusión, la cardioplejía, la respuesta inflamatoria secundaria a la bomba de circulación extracorpórea y la disfunción ventricular prequirúrgica<sup>1</sup>. Es así como los agentes inotrópicos positivos juegan un rol importante en el tratamiento de la disfunción ventricular en este grupo especial de pacientes. Levosimendán es un nuevo agente inotrópico con acción sobre el canal de potasio ATP dependiente y sensibilizador de calcio, al parecer con características favorables diferentes a los otros agentes<sup>2</sup>. En la actualidad existe literatura científica disponible que soporta el uso de este agente en los pacientes con falla cardíaca aguda descompensada en el paciente crítico<sup>3</sup>, no así tanto en los pacientes en POP de cirugía cardíaca.

Posterior a una revisión de la literatura no se encuentran recomendaciones basadas en evidencia de uso de Levosimendán en pacientes con disfunción ventricular en postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca<sup>4, 5, 6</sup>. Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones se propuso la realización de un estudio observacional tipo serie de casos, de los pacientes en los que se utiliza este fármaco, valorando su impacto en el perfil hemodinámico y de perfusión tisular, así como otros desenlaces secundarios.

No se pretende imponer el uso de Levosimendán como agente inotrópico con indicación específica en pacientes con disfunción ventricular postoperatoria, pero es importante describir la experiencia de su uso en nuestra institución, con el fin de generar conocimiento y ser el comienzo de una línea de investigación.

## 1.2. Marco teórico

Las células musculares del corazón constan de 3 sistemas: un sistema de excitación sarcolémico que propaga el potencial de acción, iniciando los acontecimientos intracelulares; un sistema intracelular de acoplamiento excitación – contracción, que convierte la señal eléctrica en química; y un sistema contráctil de enlaces químicos entre dos proteínas actina y miosina<sup>6,7</sup>.

El sistema de excitación, propaga un potencial de acción celular, que consiste en una corriente de despolarización que eleva el potencial de membrana, permitiendo el movimiento de iones a través de la membrana y el inicio de la contracción<sup>6,7</sup>.

El sistema de acoplamiento excitación – contracción depende del sistema sarcotubular, que actúa controlando y amplificando la capacidad del potencial de acción para conectar y desconectar la actividad del sistema contráctil. Consta de dos componentes los túbulos transversales y el retículo sarcoplásmico (RS); este último contiene gran cantidad de iones calcio que se liberan al citoplasma, activando el sistema contráctil, fenómeno que es transitorio, ya que el calcio se une rápidamente a las proteínas contráctiles y además es eliminado por una bomba especializada, la retículo sarcoplásmica Ca ATPasa (SERCA2). Esta bomba está regulada por una proteína asociada al RS, el fosfolambán, modulador de las respuestas del corazón a las señales adrenérgicas. La estimulación beta adrenérgica induce la fosforilación del fosfolambán a través de activación de la proteína cinasa A, dependiente de AMP cíclico, reduciendo su efecto sobre la SERCA2, aumentando el calcio reciclado y la tasa de recaptación. Todos estos fenómenos aumentan la velocidad y la fuerza de la contracción, así como la velocidad de la relajación<sup>6,7</sup>.

El sistema contráctil, cuya pieza básica es la sarcómera, es el responsable de la actividad mecánica. Cada una está formada por filamentos gruesos de miosina y delgados de actina, y por las proteínas tropomiosina y troponina, con sus tres subunidades, TnT, TnI, TnC. Cuando el calcio penetra en el citoplasma, se une a la TnC, y provoca un cambio conformacional, donde se unen a TnI, y se separan de la tropomiosina, favoreciendo la interacción entre la actina y la miosina<sup>6,7</sup>.

La relajación de los miocitos es un proceso complejo, dependiente de tres factores: la

cinética del ciclado de los enlaces cruzados, la afinidad de los iones de calcio por la TnC, y la actividad y afinidad de los mecanismos principales de recaptación y expulsión de calcio<sup>6, 7</sup>.

El uso de fármacos inotrópicos<sup>1, 6</sup>, se basa en la reducción del rendimiento ventricular por depresión de la contractilidad miocárdica, con disponibilidad inadecuada de calcio, que mejora con la administración de dichos medicamentos. Los fármacos disponibles aumentan el calcio para su activación en el músculo cardíaco, sea a través de la excitación del sistema AMP cíclico, como las catecolaminas, o a través de la inhibición de la enzima fosfodiesterasa III, como el milrinone.

Levosimendan<sup>2, 12</sup>, es un derivado de tipo piridazinonadinitrilo; es el isómero activo de la forma racémica de los simendanes, un sensibilizador de calcio, recomendando por la Asociación Europea de Corazón y la Sociedad Europea de Cuidado Intensivo para el tratamiento del bajo gasto en pacientes con falla cardíaca aguda, cuando falla el tratamiento estándar<sup>3, 9, 10</sup>

Levosimendán tiene un volumen de distribución de 0,2 L/kg. Se une a proteínas plasmáticas en un 97-98%, principalmente a albúmina. La unión a proteínas del metabolito activo (OR-1896) es del 40%. Se metaboliza completamente y cantidades insignificantes del producto se eliminan en la orina o heces sin modificarse. Se metaboliza principalmente mediante conjugación en conjugados cíclicos o N-acetilado cisteinilglicina y cisteína. Aproximadamente el 5% de la dosis se metaboliza en el intestino por reducción a aminofenilpiridazinona (OR-1855), que después de la reabsorción se metaboliza por la N acetiltransferasa hasta el metabolito activo OR-1896. En acetiladores rápidos, las concentraciones del metabolito OR-1896 son visiblemente mayores que en los acetiladores lentos. Sin embargo, esto no tiene implicaciones en el efecto hemodinámico clínico en las dosis recomendadas. El aclaramiento de Levosimendán es de unos 3,0 ml/min/kg y su vida media de aproximadamente 1 hora. El 54% de la dosis se elimina en la orina y el 44% en las heces. Más del 95% de la dosis se elimina en una semana. Cantidades insignificantes (< 0,05% de la dosis) se eliminan como Levosimendán intacto en orina. Los metabolitos circulantes OR-1855 y OR-1896 se forman y se eliminan lentamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 2 días después de terminar la infusión con Levosimendán<sup>2</sup>.

Los efectos del Levosimendán, se explican a través de dos mecanismos de acción<sup>2, 4</sup>: sensibilización de los miofilamentos contráctiles al calcio, y la activación de los canales de potasio ATP dependientes en las células del músculo liso vascular y la mitocondria. La inhibición de la fosfodiesterasa III es de menor importancia, pues solo ocurre a altas dosis (mayores de las recomendadas), aunque colabora con el efecto lusitrópico del medicamento. Su efecto inotrópico positivo<sup>13</sup>, es explicado por su unión a la porción N terminal de la troponina C, en donde se une al calcio y la estabilización de la interacción entre la troponina C y la I; cuando los niveles de calcio disminuyen, el Levosimendán se disocia actuando solo sobre la sístole, no así sobre la relajación diastólica. Una de sus grandes ventajas sobre los otros inotrópicos, es que no aumenta las concentraciones de calcio intracelular, por lo que no aumenta el consumo de oxígeno. La activación de los canales de potasio de las células del músculo liso es responsable de la vasodilatación sistémica y pulmonar. Aunque esto es diferente en cada paciente, Levosimendán aumenta la conductancia al calcio y activa los canales de potasio ATP dependientes modificando la resistencia de los vasos pequeños, llevando finalmente a disminuir la postcarga del ventrículo derecho e izquierdo, efecto benéfico en algunos pacientes, pero deletéreo en otros pacientes por hipotensión<sup>2, 12</sup>. Adicionalmente, Levosimendán activa los canales de potasio, sensibles al ATP en la mitocondria, manteniendo adecuado volumen de esta, disminuyendo la sobrecarga de calcio y preservando la función de la mitocondria durante la isquemia. Este mecanismo es responsable de la protección miocárdica a la lesión por reperfusión y mejora la función ventricular en el miocardio aturdido<sup>2, 12</sup>. Hay incluso descripciones del efecto inmunomodulador y anti apoptótico del Levosimendán<sup>14</sup>: explicando un mecanismo biológico adicional, previniendo el efecto citotóxico y hemodinámico de la respuesta inmune y neurohumoral en el paciente crítico.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a la administración de Levosimendán se atribuyen a la vasodilatación y están relacionadas con la dosis<sup>9</sup>. Las más frecuentes son cefalea, náuseas, hipotensión, taquicardia o extrasístoles. En el ensayo LIDO<sup>25</sup>, comparativo con dobutamina, la incidencia de efectos adversos graves fue significativamente menor con Levosimendán. En el ensayo RUSLAN<sup>26</sup>, no hubo diferencias entre Levosimendán y placebo en cuanto a la proporción de pacientes que experimentaron hipotensión o isquemia. La mayor frecuencia de estos efectos fue observada con la dosis más alta, lo que puede atribuirse a una relación dosis-respuesta.

La recomendación actual para Levosimendán es bajo gasto en pacientes con falla

cardiaca aguda<sup>3, 9, 10</sup>. Son varios los estudios que evalúan los efectos clínicos de Levosimendán en esta patología. En el estudio LIDO<sup>25</sup>, se reclutaron pacientes con falla cardiaca y bajo gasto cardiaco, se comparó con dobutamina, y se observaron mejores resultados hemodinámicos con Levosimendán, así como disminución de la mortalidad a 180 días y menores efectos secundarios. En el estudio RUSLAN<sup>26</sup> se valoró la seguridad y efectividad de Levosimendán en pacientes con falla cardiaca aguda secundaria a infarto agudo de miocardio, con buenos resultados. REVIVE I<sup>27</sup> demostró que la administración de Levosimendán en falla cardiaca aguda descompensada reduce la estancia en cuidados intensivos, y en hospitalización con importante impacto económico. Aunque SURVIVE<sup>8</sup>, no es claro en determinar disminución de la mortalidad a los 31 y 180 días en pacientes con falla cardiaca aguda comparada con dobutamina, aún no hay indicación clara en otras instancias, incluso en manejo perioperatorio en cuidado intensivo<sup>9, 11</sup>.

La literatura describe diferentes usos en el ambiente de cuidado intensivo<sup>4</sup>: efecto cardioprotector en cirugía cardiaca y no cardiaca, en choque cardiogénico de otra etiología como enfermedad coronaria aguda con falla ventricular izquierda<sup>15, 16, 17, 18</sup>, con efecto hemodinámico favorable sobre el miocardio aturdido y la disminución en la liberación de troponinas. En sepsis y choque séptico, se discute el beneficio sobre la disfunción miocárdica y pulmonar inducida por la respuesta inflamatoria sistémica, se espera un estudio claro que demuestre datos claramente significativos<sup>19</sup>.

Ya concretamente en pacientes de cirugía cardiovascular<sup>4, 29, 30, 31</sup>, hay estudios pequeños y reporte de casos que muestran la experiencia de su uso, demostrando aumento del índice cardiaco y descenso en el valor de troponina I en pacientes con disfunción ventricular en POP de revascularización miocárdica comparado con placebo<sup>20, 21, 22</sup>, además de facilitar el destete de la circulación extracorpórea y tener efecto de inoprotección en pacientes con miocardio aturdido. Comparado con dobutamina<sup>15, 23</sup>, en pacientes con bajo gasto postoperatorio en una cohorte aleatorizada de 137 pacientes, Levosimendán resultó ser superior, con reducción de la morbimortalidad perioperatoria, menor necesidad de inotrópicos, vasopresores y balón de contrapulsación intraaórtico y días de estancia en unidad de cuidado intensivo, requiriéndose estudios con mayor número de pacientes y mayor poder estadístico. Hay grupos que describen su uso desde el momento preoperatorio<sup>20, 22</sup>, especialmente en pacientes conocidos con disfunción ventricular (FEVI menor 30%). Igualmente, se ha utilizado en casos de disfunción de

ventrículo derecho<sup>24</sup>, por la capacidad de disminuir la postcarga del ventrículo derecho (caída de presión de arteria pulmonar) y mejorar la distensibilidad ventricular. Existen reportes de caso de su uso en choque cardiogénico, sin existir aún estudios aleatorizados que permitan recomendarlo, sin embargo por el conocimiento sobre el impacto en la hemodinamia podría considerarse en casos refractarios a manejo convencional.

Recientemente<sup>28</sup>, fue publicado en Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, un metaanálisis que intenta evaluar la mortalidad con el uso del medicamento en pacientes de cirugía cardíaca, evaluando 10 ensayos clínicos, 440 pacientes, demostrando los efectos cardioprotectores que podrían reducir la morbimortalidad de los pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca. Sin embargo son muy importantes las limitaciones de este trabajo por la heterogeneidad de los estudios que no permiten validar los resultados, siendo aún necesario un ensayo clínico controlado que permita demostrar la efectividad clínica de Levosimendán en este grupo de pacientes.

## Estado del arte

Se realizó una búsqueda de la literatura indexada en Pubmed y Science Direct, bajo los parámetros “levosimendan,” “cardiac surgery”, “cardiopulmonary bypass”, “calcium sensitizer” and “inotropic agents” y limitado a estudios publicados en inglés o español, en humanos y en adultos (mayor 19 años), sin encontrar estudios publicados referentes al tema a nivel local (América Latina). Además se realizó una búsqueda en Scielo y LILACS, bajo los parámetros “levosimendán”, “cirugía cardíaca”, “falla ventricular izquierda”, sin encontrar estudios al respecto a nivel de Colombia o América Latina.

A nivel mundial, principalmente en Europa, la recomendación es clara para el uso de Levosimendán en pacientes con bajo gasto cardíaco secundario a falla cardíaca aguda<sup>3, 25, 26, 27</sup>. La consideración de Levosimendán como tratamiento del síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC) postoperatorio se limita a series pequeñas o estudios aleatorizados sobre variables hemodinámicas. En una comparación aleatorizada con dobutamina<sup>23</sup>, Levosimendán resultó superior, con reducción de la morbimortalidad postoperatoria, menor necesidad de agregar inotrópicos, vasopresores o balón y menor tiempo de estancia en área de cuidados intensivos, sin embargo es un estudio muy pequeño, con pocos pacientes, no doble ciego, que lleva a una conclusión muy difícil.

La evidencia hasta ahora disponible<sup>4, 5, 28</sup> sugiere que Levosimendán mejora la función cardíaca y reduce la postcarga del ventrículo izquierdo en pacientes sometidos a circulación extracorpórea (CEC). Al parecer es efectivo como terapia de rescate en el postoperatorio en pacientes con dificultad en el destete de la bomba de CEC y en pacientes con alto riesgo por compromiso de la función ventricular izquierda, reduciendo la necesidad de dosis de catecolaminas, la necesidad de soporte ventilatorio mecánico y la estancia en cuidados intensivos. Estos efectos teóricos deben verificarse en estudios grandes, multicéntricos, aleatorizados que evalúen la dosis óptima y la duración de la terapia, el rol específico en subgrupos de pacientes (etiología de la falla cardíaca, edad, tipo de procedimiento quirúrgico), su combinación con otros medicamentos vasoactivos y finalmente efectos a largo plazo como son síntomas, duración de hospitalización, mortalidad y costo efectividad. Levosimendan es un inotrópico aún en investigación, cuya literatura actual muestra su efecto inotrópico, vasodilatador, antiinflamatorio y cito protector en pacientes en cuidado intensivo, y podría ser considerado en periodo perioperatorio de cirugía cardíaca.

### **1.3. Objetivos**

#### **1.3.1. Objetivo General.**

El objetivo principal de este trabajo es describir el comportamiento hemodinámico y en la perfusión tisular con el uso de Levosimendán en los pacientes que cursaron con disfunción ventricular en el postoperatorio de cirugía cardíaca, que ingresaron a la Unidad de cuidado intensivo de la Fundación Clínica Abood Shaio entre Junio 2006 y Junio de 2009.

#### **1.3.2. Objetivos Específicos.**

1.3.2.1. Determinar las medidas de tendencia central, de posición y de dispersión de las siguientes variables hemodinámicas: presión de arteria pulmonar, índice cardíaco, presión venosa central, presión de cuña, medidas al ingreso, a las 6 y 24 horas, en paciente en postoperatorio de cirugía cardíaca, que recibieron manejo con Levosimendán.

1.3.2.2. Determinar las medidas de tendencia central, de posición y de dispersión de las siguientes variables de perfusión: saturación venosa de oxígeno, tasa de extracción, diferencia arterio-venosa de oxígeno, delta de CO<sub>2</sub>, medidas al ingreso, a las 6 y 24 horas, en paciente en postoperatorio de cirugía cardíaca, que recibieron manejo con Levosimendán.

1.3.2.3. Determinar los promedios de días de estancia en unidad de cuidado intensivo, días de ventilación mecánica, estancia hospitalaria en los pacientes que recibieron Levosimendán en el POP de cirugía cardíaca.

1.3.2.4. Determinar la mortalidad a los 28 días de los pacientes que recibieron Levosimendán en el POP de cirugía cardíaca.

1.3.2.5. Determinar la presencia de diferencias por subgrupo de intervención (coronarias aisladas, valvular, cirugía mixta), describiendo las medidas de tendencia central, de posición y de dispersión de las variables hemodinámicas y en la perfusión tisular con el uso de Levosimendán.

## **1.4. Metodología propuesta**

Se realizó un estudio descriptivo, tipo serie de casos en los pacientes de postoperatorio de cirugía cardiovascular que recibieron Levosimendán desde Junio de 2006 a Junio 2009, en la unidad de cuidados intensivos de la Fundación Clínica Abood Shaio, evaluando el perfil hemodinámico y de perfusión tisular de cada uno de ellos.

### 1.4.1. Tipo de estudio

Descriptivo, tipo serie de casos, con análisis de datos recolectados.

### 1.4.2. Ubicación espacio temporal

El estudio se realizó en las instalaciones de la Fundación Clínica Abood Shaio, en el área de cuidado intensivo. Se realizó en un período de 6 meses (Junio 2006 – Enero 2010), tras la revisión de historias clínicas para la recolección de datos, el análisis de los mismos.

### 1.4.3. Población

Incluyó los pacientes de postoperatorio de cirugía cardíaca, que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo de la Fundación Clínica Abood Shaio, que recibieron Levosimendán.

Definición de la población en estudio:

#### 1.4.3.1. Criterios de inclusión:

Pacientes adultos, que ingresaron en postoperatorio de cirugía cardiovascular a la unidad de cuidados intensivos de la Fundación Clínica Shaio entre Junio 2006 y Junio 2009, con disfunción ventricular, que recibieron Levosimendán como inotrópico, con monitoria de catéter de arteria pulmonar, medición de hemodinamia y toma de gases arteriovenosos.

#### Definiciones Operativas

- No hay consenso para definición de bajo gasto cardíaco, pero se acepta disfunción ventricular POP como IC menor 2.5 y/o presión cuña mayor 16, después de las 6 horas de liberar clamp de aorta, con adecuado control del ritmo, sin presencia de isquemia de miocardio, disfunción valvular o taponamiento cardíaco<sup>1</sup>.

#### 1.4.3.2. Criterios de exclusión:

Se excluyeron pacientes con cirugía cardíaca previa; que fallezcan antes de 24 horas y no completen el tratamiento o en quienes se descontinúe la infusión del medicamento; re

intervenidos durante la hospitalización o con Información incompleta de las variables: no contar con monitoreo hemodinámico con CAP y gases AV

#### 1.4.4. Procedimiento

Se visitaron los departamentos de farmacia y sistemas de la Clínica Shaio. En el primero se obtuvieron los registros de los pacientes en quienes se había prescrito Levosimendán en los últimos 3 años, en el segundo fue posible discriminar los pacientes que lo recibieron en la unidad de cuidado intensivo. Posteriormente se buscó en estadística el registro de los pacientes con diagnóstico de egreso de la institución compatible con postoperatorio de cirugía cardíaca según código CID-9 y CID-10. Se cruzó la información y se buscaron aquellos pacientes que tenían historia clínica de postoperatorio de cirugía cardíaca y habían recibido este fármaco en la unidad de cuidado intensivo, que cumplieran los criterios de inclusión. Se desarrollo un formato borrador de recolección de datos y se realizó una prueba piloto con el fin de valorar la viabilidad del proyecto con respecto a si era posible encontrar las variables establecidas.

Se recolectaron los datos de la historia clínica, no solo del registro médico incluido el record de anestesia, sino también de los registros de enfermería en donde se encuentra consignada la hemodinamia del paciente y los registros de terapia respiratoria en donde se encuentran consignados los reportes de gases arteriovenosos del paciente. Finalmente con los datos recolectados se realizó el análisis estadístico no probabilístico, por tratarse de una serie de casos. Se redactó el documento y se espera su presentación final y publicación.

#### 1.4.5. Instrumentos

- Historia Clínica
- Hojas de enfermería: Registro de medidas hemodinámicas tomadas por enfermería según protocolo de UCI, con catéter de arteria pulmonar.
- Hojas de terapia respiratoria: Registro de gasimetría arterio venosa, tomados por fisioterapeutas según protocolo de UCI
- Formato de recolección (Ver anexo)

#### 1.4.6. Control de sesgos

- Sesgos de medición: Estandarización de las mediciones

- Calibración de los instrumentos
- Prueba piloto

#### 1.4.7. Manejo de los datos

- Diligenciamiento del formato
- Doble digitación de datos
- Evaluación de frecuencias en la base de datos para detectar la presencia de inconsistencias y valores extremos
- Confidencialidad, manejo de datos agrupados.

#### 1.4.8. Análisis estadístico

Serie de casos consecutivos de pacientes adultos en postoperatorio de cirugía cardiovascular que recibieron manejo inotrópico con Levosimendán. En primer lugar, se realizó descripción de la muestra con cálculo de proporciones (porcentajes), para las variables cualitativas. Medidas de tendencia central (promedio, mediana), de posición (cuartiles) y de dispersión (desviación estándar, valores mínimo y máximo) de las variables cuantitativas. Se evaluaron las diferencias entre las variables hemodinámicas y de perfusión tisular antes, durante y al finalizar la infusión de Levosimendán.

Como objetivo secundario y de manera exploratoria, se evaluó la presencia de diferencias por subgrupo de intervención (valvular, coronaria, mixta). Se realizó igualmente descripción con medidas de tendencia central (promedio, mediana), de posición (cuartiles) y de dispersión (desviación estándar, valores mínimo y máximo) de las variables cuantitativas (hemodinámicas y de perfusión tisular) antes, durante y después de la infusión del medicamento.

Finalmente se realizó un análisis de sobrevida con una curva de Kaplan Meyer. Para el cálculo de los datos estadísticos se utilizó el programa SPSS versión 15.0 y Stata versión 10.0

1.4.9. Cuadro de variables

Variable	Etiqueta	Nivel de medición	Definición Operativa	Codificación
<b>Edad</b>	Edad	Cuantitativa	Años cumplidos	Años
<b>Género</b>	Género	Cualitativa	Genero	0. Masculino 1. Femenino
<b>Antecedentes Patológicos</b>	AP	Cualitativa	Antecedentes previos del paciente soportados por historia clínica	1. Hipertensión arterial. No : 0 Si : 1  2. Diabetes mellitus. No : 0 Si : 1  3. Enfermedad coronaria. No : 0 Si : 1  4. Hipotiroidismo. No : 0 Si : 1  5. Falla cardíaca. No : 0 Si : 1  6. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. No : 0 Si : 1  7. Enfermedad renal crónica No : 0 Si : 1  8. Inmunosupresión No : 0 Si : 1  9. Tabaquismo. No : 0 Si : 1  10. Dislipidemia. No : 0 Si : 1  11. Fibrilación Auricular  No: 0 Si: 1  12. Otros No : 0 Si : 1

Diagnóstico de ingreso	Dxl	Cualitativa	Diagnóstico de ingreso hecho al paciente soportados por historia clínica, incluida clasificación de la enfermedad	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Angina No: 0 Si: 1</li> <li>2. IAM No: 0 Si: 1</li> <li>3. Falla cardiaca No: 0 Si: 1</li> <li>4. Clase funcional (NYHA) I: 0 II: 1 III: 2 IV: 3</li> <li>5. FEVI (%) Mayor 50%: 0 30 – 50%: 1 Menor 30%: 2</li> <li>6. Hipertensión pulmonar No: 0 Si: 1</li> <li>7. Valvulopatía No: 0 Insuf. Mitral: 1 Estenosis Mitral: 2 Insuf. Aórtica: 3 Estenosis Aórtica: 4</li> </ol>

Procedimiento	Qx.	Cualitativa	Datos tomados de la nota quirúrgica y la historia clínica
			<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tipo de cirugía. RVM: 0  CVM: 1  CVAo: 2  Doble cambio valvular: 3  Cirugía mixta: 4</li> <li>2. Urgencia No: 0 Si: 1</li> <li>3. Circulación extracorpórea No : 0 Si : 1</li> <li>4. Tiempo de bomba 30 – 60 min: 0  61 – 90 min: 1  91 – 120 min: 2  120 – 150 min: 3  Mayor 150 min: 4</li> <li>5. Tiempo de clamp 30 – 60 min: 0  61 – 90 min: 1  91 – 120 min: 2  120 – 150 min: 3  Mayor 150 min: 4</li> <li>6. Inotropía preQx No : 0 Si : 1</li> <li>7. BCIA preQx No : 0 Si : 1</li> <li>8. BCIA POP No : 0 Si : 1</li> </ol>

<b>Soporte</b>	SV	Cualitativa	Soporte vasopresor o inotrópico que recibe el paciente en el POP de cirugía cardiovascular.	1. Norepinefrina No: 0 Si: 1
<b>Vasoactivo</b>			Datos tomados de la historia clínica	2. Dopamina No: 0 Si: 1 3. Vasopresina No: 0 Si: 1 4. Dobutamina No: 0 Si: 1 5. Milrinone No: 0 Si: 1 6. Levosimendan bolo No: 0 Si: 1 7. Levosimendan infusión No: 0 Si: 1 8. Nitroglicerina No: 0 Si: 1
<b>Hemodinamia 1</b>	TAM	Cuantitativa	Datos tomados del registro de enfermería antes del inicio de levosimendan	mmHg Latidos por minuto mmHg mmHg mmHg Litros/minuto/m <sup>2</sup>
	FC			
	PVC			
	PAP			
	Pw			
	IC			
<b>Hemodinamia 2</b>	TAM	Cuantitativa	Datos tomados del registro de enfermería a las 6 horas del inicio del medicamento	mmHg Latidos por minuto mmHg mmHg mmHg Litros/minuto/m <sup>2</sup>
	FC			
	PVC			
	PAP			
	Pw			
	IC			
<b>Hemodinamia 3</b>	TAM	Cuantitativa	Datos tomados del registro de enfermería a las 12-24 horas del tratamiento	mmHg Latidos por minuto mmHg mmHg mmHg Litros/minuto/m <sup>2</sup>
	FC			
	PVC			
	PAP			
	Pw			
	IC			

<b>Perfusión Tisular 1</b>	Saturación venosa	Cuantitativa	Datos tomados del registro de terapia respiratoria de gases arteriovenosos antes del inicio de levosimendan	Porcentaje (%)    Porcentaje (%)  mlO2/100 ml sangre mmHg mEq/L mmol/L
<b>Perfusión Tisular 2</b>	Saturación venosa	Cuantitativa	Datos tomados del registro de terapia respiratoria de gases arteriovenosos a las 6 horas de inicio del medicamento	Porcentaje (%)    Porcentaje (%)  mlO2/100 ml sangre mmHg mEq/L mmol/L
<b>Perfusión Tisular 3</b>	Saturación venosa	Cuantitativa	Datos tomados del registro de terapia respiratoria de gases arteriovenosos alas 6 – 24 horas de tratamiento	Porcentaje (%)    Porcentaje (%)  mlO2/100 ml sangre mmHg mEq/L mmol/L
<b>Días de ventilación mecánica</b>	Días VM	Cuantitativa		Días
<b>Días de estancia hospitalaria</b>	Días Hx.	Cuantitativa		Días
<b>Muerte</b>	Muerte	Cuantitativa		1. Falleció No : 0 Si : 1  2. Muerte 28 días. No : 0 Si : 1

## **2. Consideraciones éticas**

De acuerdo con la resolución 8430 del Ministerio de Salud, la presente investigación se consideró de bajo riesgo. Para el desarrollo de este estudio se recogieron datos de la historia clínica de manera retrospectiva, por lo que no se afectó la conducta del paciente, por lo cual no se hizo necesario realizar consentimiento informado para nuestro estudio.

La toma de los datos no afectó de manera alguna a los pacientes, ningún dato personal del paciente será publicado. La información se manejó en consolidado, protegiendo la confidencialidad del paciente.

Este protocolo fue presentado previamente al Comité de Educación e Investigación de la Fundación Clínica Abood Shaio, y contó con su aprobación. (Anexo1. Carta de aprobación).

Finalmente declaro no tener conflicto de interés, ni pertenecer a ninguna organización con intereses financieros.

### 3. Cronograma

<b>Actividad</b>	<b>Fecha</b>
<b>Mayo 2009</b>	Elaboración pregunta de investigación
<b>Junio 2009</b>	Reunión inicial asesor metodológico
<b>Julio 2009</b>	Elaboración marco teórico
<b>Julio 2009</b>	Elaboración anteproyecto
<b>Julio 2009</b>	Presentación preliminar asesor metodológico y académico
<b>Agosto 2009</b>	Correcciones de proyecto
<b>Agosto 2009</b>	Presentación inicial del proyecto en escuela de postgrados U.S., Comité Educación e Investigación Clínica Sahio
<b>Septiembre 2009</b>	Corrección del protocolo
<b>Octubre 2009</b>	Presentación del protocolo ante la comisión de investigación de la facultad de medicina U.S.
<b>Octubre 2009</b>	Corrección según sugerencias de la comisión
<b>Octubre 2009 - Enero 2010</b>	Recolección de la información. Digitación, análisis y procesamiento de la información
<b>Febrero - Mayo 2010</b>	Presentación del proyecto con resultados y conclusiones ante la comisión de investigación y la escuela de postgrados de la facultad.

#### 4. Presupuesto

<b>RUBRO</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>VALOR UNIDAD</b>	<b>VALOR TOTAL</b>
<b>Recurso Humano</b>			
<b>Investigador</b>	250 Horas	\$40.000	\$10.000.000
<b>Asesores Académicos</b>	30 Horas	\$50.000	\$1.500.000
<b>Asesor Metodológico</b>	30 Horas	\$50.000	\$1.500.000
<b>Subtotal</b>			\$13.000.000
<b>Recurso Físico</b>			
<b>Papel carta</b>	2 Resmas	\$10.000	\$20.000
<b>Tinta para impresora</b>	1 Cartucho	\$45.000	\$45.000
<b>Fotocopias del formato</b>	200	\$50	\$10.000
<b>Subtotal</b>			\$75.000
<b>Recurso Tecnológico</b>			
<b>Computador</b>	1	\$700.000	\$700.000
<b>Impresora</b>	1	\$80.000	\$80.000
<b>Hora internet</b>	100	\$1.000	\$100.000
<b>Subtotal</b>			\$880.000
<b>Subtotal general</b>			\$14.455.000
<b>Imprevistos (10%)</b>			\$2.445.500
<b>Total</b>			\$16.400.500

## 5. Formato de recolección

### FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN USO DE LEVOSIMENDAN EN POP DE CIRUGÍA CARDIACA

Número de paciente:

#### I. Identificación:

DI: \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_\_\_

Edad:  años

Sexo 1. Masculino

2. Femenino

---

#### II. Antecedentes:

- HTA.  SI  NO
  - Diabetes mellitus.  SI  NO
  - Enfermedad coronaria  SI  NO
  - Hipotiroidismo.  SI  NO
  - Falla cardiaca.  SI  NO
  - EPOC.  SI  NO
  - Enfermedad renal crónica.  SI  NO
  - Inmunosupresión.  SI  NO
  - Tabaquismo.  SI  NO
  - Dislipidemia.  SI  NO
  - Fibrilación auricular.  SI  NO
  - Otros.  SI  NO
- 

#### III. Diagnóstico de ingreso:

- Angina. SI  NO
  - IAM. SI  NO
  - Falla cardiaca. SI  NO
  - Clase funcional previa. I  II   
III  IV
  - FEVI (%). SI  NO
  - HTP. SI  NO
-

**IV. Procedimiento:**

- Cirugía. RVM:  CVM:   
CVAo:  Doble cambio valvular:   
Cirugía mixta:
  - Valvulopatía. No  Insuf. mitral   
Estenosis mitral  Insuf. Aórtica   
Estenosis aórtica
  - Urgencia. NO  SI
  - CEC. NO  SI
  - Tiempo de bomba. 30 – 60 min  61 – 90 min   
91 – 120 min  120 – 150min   
Mayor 150min
  - Tiempo de clamp. 30 – 60 min  61 – 90 min   
91 – 120 min  120 – 150min   
Mayor 150min
  - Inotropía preQx SI  NO
  - BCIA preQx SI  NO
  - BCIA POP SI  NO
  - Reintervención SI  NO
- 

**V. Soporte vasoactivo:**

- Norepinerina. SI  NO
  - Vasopresina. SI  NO
  - Dopamina SI  NO
  - Dobutamina. SI  NO
  - Milrinone. SI  NO
  - Levosmiendán bolo SI  NO
  - Levoseimendan mantenimiento. SI  NO
  - Nitroglicerina. SI  NO
- 

**VI. Hemodinamia 1:**

TAM: \_\_\_\_\_ mmHg FC: \_\_\_\_\_ latidos x min PVC: \_\_\_\_\_ mmHg  
PAPS: \_\_\_\_\_ mmHg Pw: \_\_\_\_\_ mmHg IC: \_\_\_\_\_ Litros/minuto/m<sup>2</sup>

---

**VII. Hemodinamia 2:**

TAM: \_\_\_\_\_ mmHg      FC: \_\_\_\_\_ latidos x min      PVC: \_\_\_\_\_ mmHg  
PAPS: \_\_\_\_\_ mmHg      Pw: \_\_\_\_\_ mmHg      IC: \_\_\_\_\_ Litros/minuto/m<sup>2</sup>

---

**VIII. Hemodinamia 3:**

TAM: \_\_\_\_\_ mmHg      FC: \_\_\_\_\_ latidos x min      PVC: \_\_\_\_\_ mmHg  
PAPS: \_\_\_\_\_ mmHg      Pw: \_\_\_\_\_ mmHg      IC: \_\_\_\_\_ Litros/minuto/m<sup>2</sup>

---

**IX. Perfusión tisular 1:**

Saturación venosa \_\_\_\_\_ %      Tasa de Extracción: \_\_\_\_\_ %  
D a- v O<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ mlO<sub>2</sub>/100 ml sangre      D v – a CO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ mmHg  
Base exceso: \_\_\_\_\_ mEq/L      Acido láctico: \_\_\_\_\_ mmol/L

---

**X. Perfusión tisular 2:**

Saturación venosa: \_\_\_\_\_ %      Tasa de Extracción: \_\_\_\_\_ %  
D a- v O<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ mlO<sub>2</sub>/100 ml sangre      D v – a CO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ mmHg  
Base exceso: \_\_\_\_\_ mEq/L      Acido láctico: \_\_\_\_\_ mmol/L

---

**XI. Perfusión tisular 3:**

Saturación venosa: \_\_\_\_\_ %      Tasa de Extracción: \_\_\_\_\_ %  
D a- v O<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ mlO<sub>2</sub>/100 ml sangre      D v – a CO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ mmHg  
Base exceso: \_\_\_\_\_ mEq/L      Acido láctico: \_\_\_\_\_ mmol/L

---

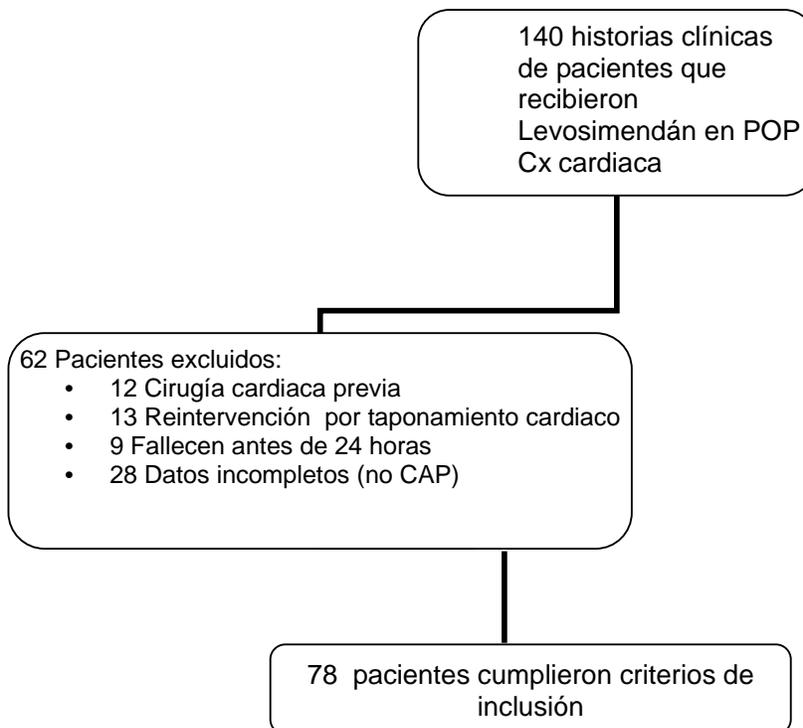
**XII. Desenlace:**

Días ventilación mecánica: \_\_\_\_\_ días  
Estancia UCI: \_\_\_\_\_ días  
Estancia Hospitalización: \_\_\_\_\_ días  
Mortalidad 28 días: \_\_\_\_\_ días  
Causa:

## 6. Resultados

### Características de los pacientes

Se recolectaron 140 historias clínicas de pacientes que recibieron Levosimendán en el postoperatorio de cirugía cardíaca en la unidad de cuidados intensivos; 62 pacientes fueron excluidos (Ver Flujograma), y 78 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para análisis. En la población general, la edad promedio fue de 64.6 años, con un mínimo de 31 años y un máximo de 85 años. El 55.1% (43) de la muestra fueron hombres. El antecedente patológico más frecuente fue hipertensión arterial, seguido por tabaquismo, dislipidemia, enfermedad coronaria previa, diabetes mellitus y fibrilación auricular (Tabla No. 1). El diagnóstico de ingreso más frecuente fue angina inestable, seguido por infarto agudo de miocardio y falla cardíaca aguda, en su mayoría con clase funcional previa en I (Clasificación NYHA), FEVI (fracción de eyección) entre 30 – 50%, con hipertensión pulmonar en el 34.6% de los casos (27 pacientes).



Flujograma, pacientes incluidos al estudio

### Características del procedimiento quirúrgico

El procedimiento quirúrgico más frecuente fue la revascularización miocárdica (56.4% - 44 pacientes), seguido por cambio de válvula mitral y cirugía mixta (revascularización miocárdica + cambio valvular). 16 pacientes (20.5%) fueron llevados a cirugía de urgencia. El 93.5% de los casos se realizó con bomba de circulación extracorpórea, el 40% con tiempo de perfusión entre 61 y 90 minutos, el 36% entre 91 y 120 minutos y casi el 60% con tiempo de clamp de aorta entre 30 y 60 minutos. El 17.9% de los pacientes requirieron inotropía antes del procedimiento y balón de contra pulsación intraaórtico (BCIA) el 12.8%; mientras que en el postoperatorio la inotropía fue necesaria en el 100% de los pacientes, y el BCIA en el 28%. (Tabla No. 2).

Tabla No. 1. Variables demográficas de la población general (N = 78)

VARIABLES	N (%)
Edad promedio*	64.6 (31 – 85) DE 12.0 Mediana 65.5
<b>Género</b>	
Masculino	43 (55.1)
Femenino	35 (44.9)
<b>Antecedentes</b>	49 (62.8)
Hipertensión Arterial	
Diabetes Mellitus	21 (26.9)
Enfermedad coronaria	28 (35.9)
Hipotiroidismo	9 (11.5)
Falla cardíaca	11 (14.1)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5 (6.4)
Enfermedad renal crónica	10 (12.8)
Tabaquismo	31 (39.7)
Dislipidemia	28 (35.9)
Fibrilación auricular	20 (25.6)
Otros	23 (29.5)
<b>Diagnóstico Ingreso</b>	
Angina Inestable	46 (59)
Infarto agudo de miocardio	39 (50)
Falla cardíaca aguda	32 (41)
<b>Clase funcional previa (Clasificación NYHA)</b>	
I	30 (38.5)
II	22 (28.2)
III	19 (24.4)
IV	7 (9)

Fracción eyección al ingreso (Ecocardiograma o Cateterismo)	
Menor 30%	12 (15.4)
30 – 50%	42 (53.8)
Mayor 50%	24 (30.8)
Hipertensión pulmonar	27 (34.6)
Valvulopatía	
No presentaban	45 (57.7)
Insuficiencia mitral	23 (30)
Estenosis mitral	3 (3.8)
Insuficiencia aórtica	4 (5.1)
Estenosis aórtica	2 (2.6)

\*La edad se expresa en promedio (DE), valor máximo y valor mínimo

Tabla No. 2 Características del procedimiento quirúrgico (N = 78)

Variable	N (%)
Tipo de cirugía:	
Revascularización miocárdica	44 (56.4)
Cambio de válvula mitral	20 (25.6)
Cambio válvula aórtica	1 (1.3)
Doble cambio valvular	2 (2.6)
Cirugía mixta	11 (14.1)
Cirugía de urgencia	16 (20.5)
Cirugía con bomba de circulación extracorpórea	73 (93.5)
Tiempo de bomba	
30 – 60 min	6 (7.7)
61 – 90 min	31 (39.7)
91 – 120 min	28 (35.9)
120 – 150 min	6 (7.7)
Mayor 150 min	2 (2.6)
Tiempo de clamp de aorta	
30 – 60 min	45 (57.7)
61 – 90 min	25 (32.2)
91 – 120 min	3 (4.1)
Requerimiento inotropía prequirúrgica	14 (17.9)
Requerimiento balón contrapulsación intraaórtico prequirúrgico	10 (12.8)
Balón contrapulsación perioperatorio	22 (28.2)

### Uso de vasoactivos en UCI

El vasopresor más frecuentemente utilizado en el postoperatorio fue norepinefrina 96.2% (75), seguido por vasopresina y dopamina. El inotrópico más frecuentemente utilizado, previo al uso de Levosimendán fue dobutamina, en el 92.3% (72) de los pacientes, seguido por milrinone 26.9% (21). De los pacientes que recibieron Levosimendán, el 32% recibieron dosis de 0.2 mcg/kg/min por 4 horas previo a la infusión (infusión de carga) y luego 0.1 mcg/kg/min de infusión por 24 horas. Solo el 16.7% de los pacientes requirieron nitroglicerina como vasodilatador. (Tabla No. 3).

Tabla No. 3 Uso de Vasoactivos (N=78)

Vasopresor e Inotrópico utilizado	N (%)
Norepinefrina	75 (96.2)
Vasopresina	8 (10.3)
Dopamina	6 (7.7)
Dobutamina	72 (92.3)
Milrinone	21 (26.9)
Levosimendan	
Infusión de carga	25 (32.1)
Infusión	78 (100)
Nitroglicerina	13 (16.7)

Tabla No. 4 Comportamiento Hemodinámico antes, durante y al finalizar la infusión de Levosimendán

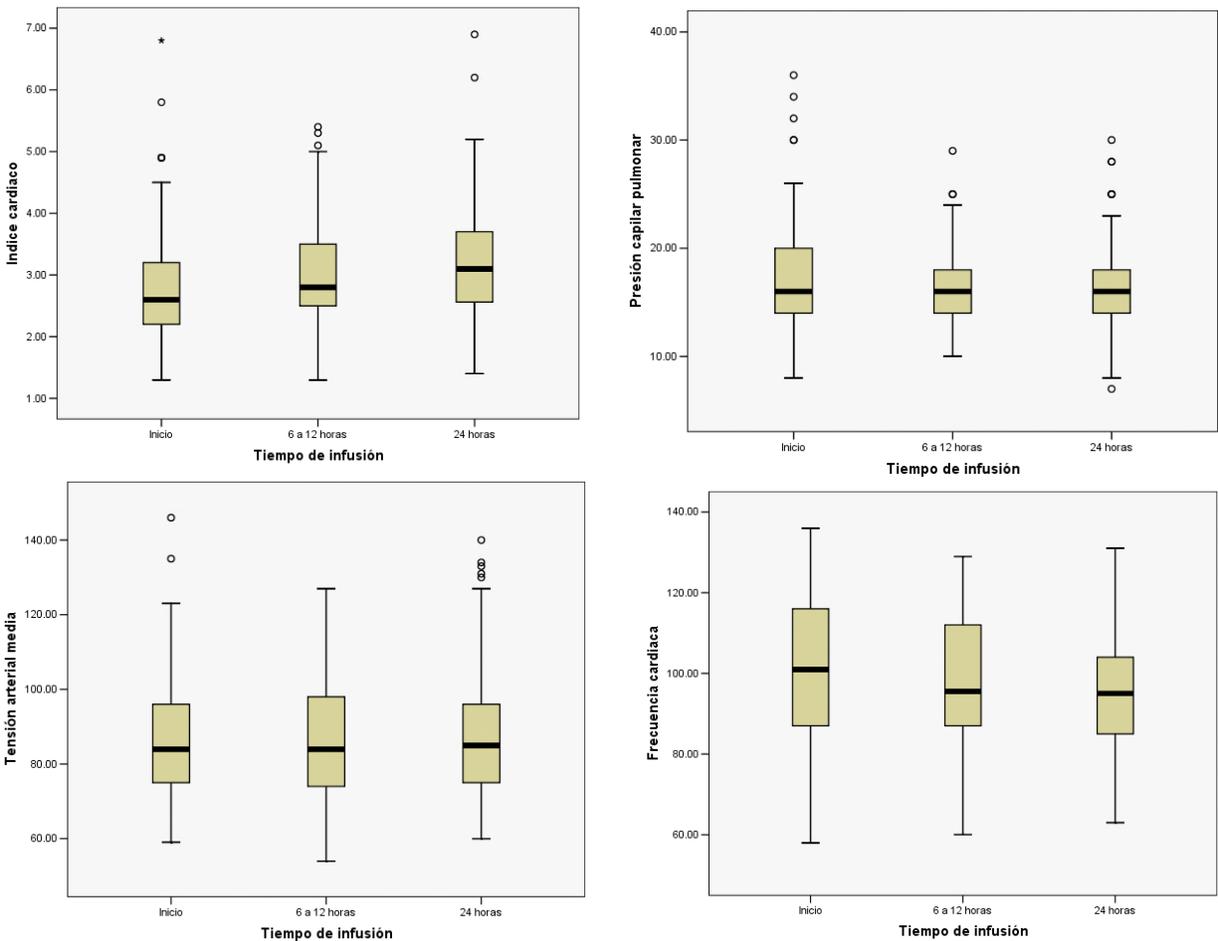
Valores Hemodinamia *	Antes inicio infusión RIQ	Durante la infusión (6 – 12 horas) RIQ	Al final de infusión (24 horas) RIQ
TAM	84 (74-96)	84 (74-98)	85 (74-96)
FC	101 (86-116)	95.5 (86-112)	95 (84-106)
PVC	13 (10-15)	13 (11-15)	13 (11-16)
PSAP	43 (39-55)	45(39-55)	45 (37-50)
Pw	16 (14-20)	16 (14-20)	16 (14-18.5)
IC	2.6 (2.2-3.2)	2.8 (2.2-3.2)	3.1 (2.5-3.7)

❖ TAM: tensión arterial media; FC: frecuencia cardiaca; PVC: presión venosa central; PAP: Presión sistólica de arteria pulmonar; Pw: presión cuña o capilar pulmonar; IC: índice cardiaco

Las variables hemodinámicas y de perfusión tisular (variables continuas) fueron sujetas a pruebas de normalidad, encontrándose distribución normal en algunas y otras no

paramétricas, por lo que el análisis estadístico se realizó basado en percentil 50 y rangos intercuartílicos.

Los efectos hemodinámicos de Levosimendán se observan en la Tabla No. 4, con una mejoría en el índice cardiaco desde 2.6 L/min (RIQ 2.2 – 3.2) antes del inicio de la infusión del medicamento, 2.8 L/min (RIQ 2.2 – 3.2) en una segunda medición entre las 6 y 12 horas del tratamiento y 3.1 L/min (RIQ 2.5 – 3.7) al finalizar la infusión de Levosimendán. No se observa cambio significativo en el valor de la presión capilar pulmonar de 16 mmHg al inicio de la infusión (RIQ 14 - 20), manteniéndose a las 6 – 12 horas en 16 mmHg (RIQ 14 - 20), y 16 mmHg al finalizar la infusión. La frecuencia cardiaca disminuyó desde 101 latidos por minuto (RIQ 86 - 116) antes de iniciarse el medicamento, hasta 95 latidos por minuto después del inicio hasta el final de la infusión (RIQ 84 – 106). No se observan cambios significativos en los valores de presión venosa central y presión sistólica de la arteria pulmonar. Hay una tendencia al aumento en las cifras de tensión arterial media después del inicio del medicamento. Gráfica No. 1.



Gráfica No. 1 Comportamiento de índice cardiaco, presión capilar pulmonar, tensión arterial media y frecuencia cardiaca, antes, durante y al finalizar la infusión de Levosimendán.

Tabla No. 5 Comportamiento en al perfusión tisular antes, durante y al finalizar la infusión de Levosimendán

Valores Perfusión Tisular *	Antes inicio infusión RIQ	Durante infusión (6 – 12 horas) RIQ	Al final infusión (24 horas) RIQ
Saturación venosa	59 (51-63)	60 (52-65)	62 (58-66)
Tasa extracción	37 (34-43)	37(31-44)	34 (20-39)
D a-v O2	4.9 (4-5.8)	4.8 (3.9-5.4)	4.3 (3.3 - 5)
D v-a CO2	6.6 (4.6-8.4)	6.2 (4.4-7.7)	5.1 (3.3 – 6.4)
Base exceso	-5 (-8.1- -1.5)	-3 (-6.1 – 0.2)	-1.6 (-4 – 0.8)
Ácido láctico	3 (1.6- 5.1)	2.3 (1.4-3.8)	1.5 (1.2 – 2-1)

❖ D a-v O2: diferencia artero venosa de oxígeno; D v-a CO2: diferencia venoarterial de CO2

Los efectos en la perfusión tisular con el uso de Levosimendán se observan en la Tabla No. 5, con una mejoría en los valores de saturación venosa desde 59% antes del inicio de la infusión del medicamento, 60% en una segunda medición entre las 6 y 12 horas del tratamiento y 62% al finalizar la infusión de Levosimendán. Se observa además descenso en el valor de la tasa de extracción desde 37% al inicio de la infusión, manteniéndose a las 6 – 12 horas en 37%, y llegando en promedio a 34% al finalizar la infusión. La diferencia de contenidos de O2 también disminuyó desde 4.9 ml O2/100ml sangre antes de iniciarse el medicamento, hasta 4.3 ml O2/100 ml sangre al final de la infusión. Igualmente la diferencia venoarterial de CO2 disminuyó desde 6.6 mmHg antes de iniciarse el medicamento, hasta 5.1 mm Hg al final de la infusión. Se observo tendencia a la normalidad de la base exceso desde -5 antes del inicio de medicamento, hasta -1.6 al terminar la infusión. Solo fue posible obtener datos de ácido láctico en 35 pacientes, observándose una tendencia a disminuir. Gráfica No.2.

Gráfica No. 2 Comportamiento de saturación venosa, tasa extracción, Da-vO2 y delta CO2, antes, durante y al finalizar la infusión de Levosimendán.

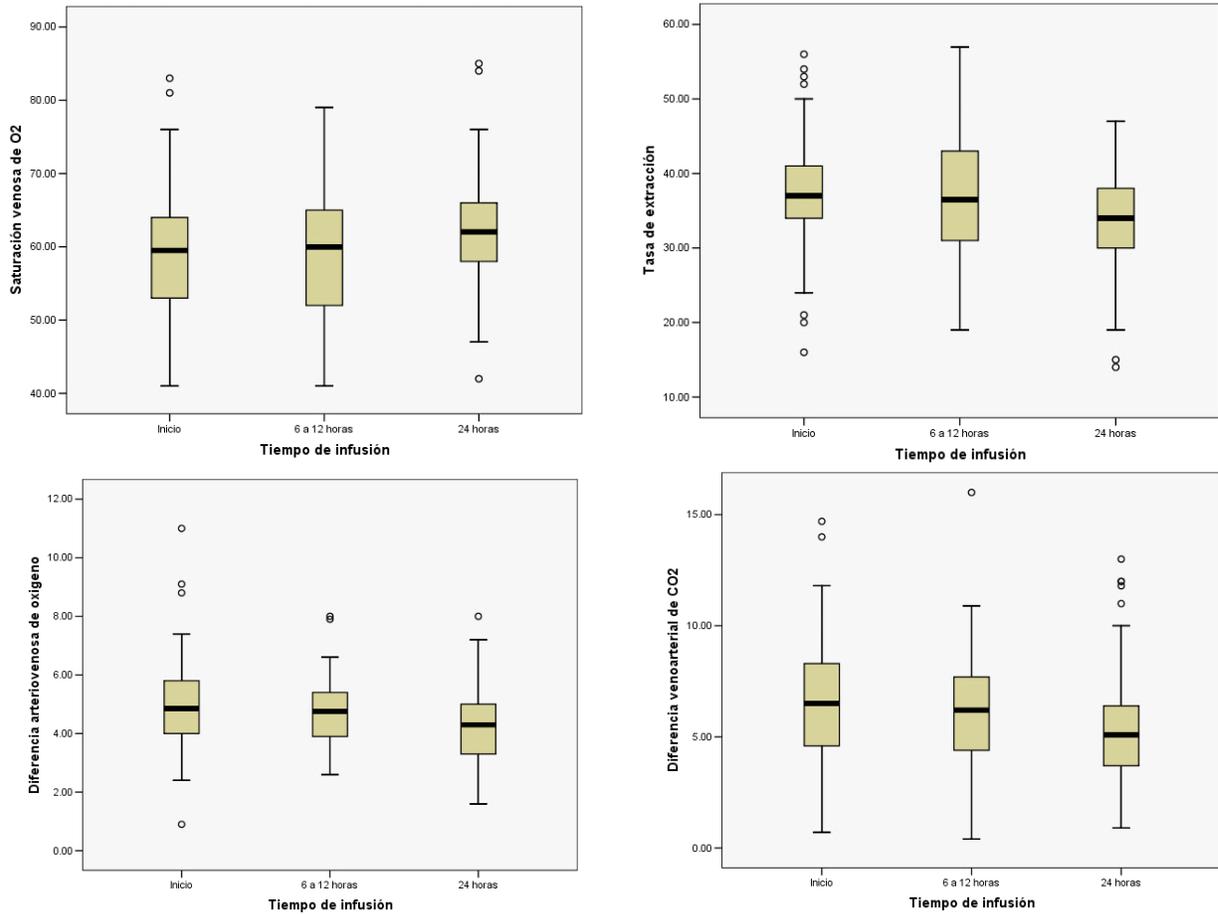


Tabla No. 6 Comportamiento hemodinámico y en la perfusión tisular por subgrupo de procedimiento

Grupo 1: Revascularización Miocárdica (N=44)							
H E M O D I N A M I A	Variables	Antes inicio infusión	DE	Durante infusión (6 – 12 horas)	DE	Final de infusión (24 horas)	DE
		TAM	88 (62-135)	15	85 (54-115)	14	91 (60-140)
	FC	102 (68-135)	17	97 (68-129)	17	95 (63-131)	18
	PVC	12 (7-25)	4	13 (4-20)	3	12 (7-22)	4
	PSAP	43 (24-66)	10	41 (25-67)	9.7	42 (28-59)	8
	Pw	16 (8-32)	5	15 (10-24)	3.5	15 (7-30)	4
	IC	2.8 (1.5-6.8)	1	2.9 (1.3-5.4)	0.8	3.2 (1.4-6.9)	1
P E R F U S I Ó N	SatvO2	58 (33-83)	9.5	57 (31-72)	9.1	61 (23-76)	9.4
	TE	39 (20-67)	9.4	39 (26-60)	8.8	35 (29-72)	9.3
	Da-v O2	4.9 (0.9-11)	1.5	4.8 (2.7-8)	1.2	4.4 (2.2-7.2)	1.2
	D v-a CO2	6.5 (0.7-10.5)	2.1	6.4 (1.7-16)	2.8	5.4 (2.4-11.8)	1.9
	BE	-5 (-13.8-3.4)	4	-3.5 (-19-7)	5	-2 (-13-5.3)	3.8
	Lactato	3.5 (0.5-12.5)	2.5	3.3 (0.9-15)	3.4	2.2 (0.7-12)	2.4

Grupo 2: Cambio Valvular (N=23)							
H E M O D I N A M I A	Variables	Antes inicio infusión	DE	Durante infusión (6 – 12 horas)	DE	Final de infusión (24 horas)	DE
	TAM	88 (64-146)	19	86 (65-123)	14	87 (67-134)	18
	FC	94 (66-125)	17	93 (65-121)	14	92 (72-119)	12
	PVC	14 (9-25)	4.5	13 (6-23)	4	14 (9-24)	3.7
	PSAP	48 (26-89)	14	46 (28-66)	10	46 (32-70)	9
	Pw	18 (10-36)	6.6	18 (12-29)	4	17 (8-28)	4.6
	IC	2.7 (1.3-4.9)	1	3 (1.8-5)	0.8	3.2 (1.4-6.2)	0.9
	P E R F U S I Ó N	SatvO2	54 (34-71)	9.2	62 (49-79)	9.3	61 (47-84)
TE	41 (25-65)	9.6	34 (19-48)	8.6	34 (15-45)	7	
D a-v O2	5.4 (2.6-9.1)	1.6	4.3 (2.6-6.2)	1.1	4.4 (1.6-8)	1.2	
D v-a CO2	7.5 (2.2-22)	4.7	5.2 (0.4-8.8)	2.1	5.4 (0.9-13)	3.2	
BE	-6.2 (-18-4.1)	5	-4.8 (-16-1.5)	5	-1.5 (-12-3.2)	3.9	
Lactato	4.2 (0.7-9.6)	2.6	3.9 (0.9-16)	4.6	4.2 (0.7-22)	6.6	
Grupo 3: Cirugía Mixta (N=11)							
H E M O D I N A M I A	Variables	Antes inicio infusión	DE	Durante infusión (6 – 12 horas)	DE	Final de infusión (24 horas)	DE
	TAM	83 (59-117)	17	91 (68-127)	22	82 (67-96)	9
	FC	102 (58-136)	25	98 (60-125)	19	96 (77-112)	10
	PVC	13 (8-23)	4	13 (8-20)	4	14 (10-22)	3.3
	PSAP	52 (25-80)	15	54 (31-77)	14	54 (34-70)	13
	Pw	19 (13-26)	4.3	17 (13-25)	4	16 (12-22)	3.5
	IC	2.9 (2 -4.5)	0.7	3.4 (2.5-5.3)	0.7	3.5 (2.5-4.4)	0.7
	P E R F U S I Ó N	SatvO2	64 (51-81)	10	60 (49-69)	6.6	65 (42-85)
TE	33 (16-46)	9.7	37 (25-48)	6.4	31 (14-47)	9	
D a-v O2	4.1 (2.4-5.4)	1	4.8 (3-6.5)	1	3.8 (2.1-5.8)	1	
D v-a CO2	6.2 (3.2-8)	1.7	7 (4.4-10)	1.8	5.5 (3.2-12)	3	
BE	-4.6 (-13-4.1)	5.7	-3.2 (-11.8-3.2)	5	-0.7 (-6.8-4.1)	3.4	
Lactato	3.5 (1.1-9)	2.5	2.7 (2-4)	1.1	1.6 (1.2-2.4)	0.5	

❖ TAM: tensión arterial media; FC: frecuencia cardiaca; PVC: presión venosa central; PAP: presión sistólica de arteria pulmonar; PW: presión capilar pulmonar; IC: índice cardiaco; SatvO2: saturación venosa de O2; TE: tasa de extracción; D a-v O2: diferencia arterio venosa de O2; D v-a CO2: diferencia venoarterial de CO2; BE: base exceso.

### Comportamiento hemodinámico y en la perfusión tisular por subgrupo de procedimiento

Se realizó un análisis de los efectos hemodinámicos y en la perfusión tisular de Levosimendán por subgrupo de procedimiento (Grupo 1: revascularización miocárdica, Grupo 2: cambio valvular y Grupo 3 cirugía mixta: incluye revascularización miocárdica y cambio valvular) como se observa en la Tabla No. 6. Se observó mejoría en el valor del índice cardiaco en los 3 grupos, al igual que descenso en el valor de la presión capilar pulmonar, la última más importante en el grupo 3 - cirugía mixta - (19 mmHg antes del

inicio de la infusión, 17 mmHg durante el tratamiento y 16 mmHg al finalizar el Levosimendán). La frecuencia cardiaca también disminuyó en los 3 grupos al finalizar la infusión del medicamento. No se observaron cambios importantes en los valores de presión venosa central y tensión arterial media, excepto en el grupo 1, en el que la última aumenta desde 88 mmHg antes del inicio de la infusión, hasta 91 mmHg al finalizar. Se observó descenso en la presión sistólica de la arteria pulmonar en los grupos de revascularización miocárdica y cambio valvular, pero en el de cirugía mixta se observó aumento desde 52 mmHg antes del inicio de la infusión hasta 54 mmHg al finalizar el tratamiento.

Con el uso de Levosimendán, se observó mejoría sobre la perfusión tisular, con mejoría en la saturación venosa en los 3 grupos, aunque menos importante en el último grupo; igualmente se observó descenso en el valor de la tasa de extracción, mucho mayor al finalizar la infusión que durante el tratamiento en el caso de los pacientes con cirugía valvular y mixta. Tanto la diferencia de contenidos de O<sub>2</sub>, como la diferencia venoarterial de CO<sub>2</sub> disminuyó al finalizar la infusión del medicamento, pero durante la infusión entre las 6 y 12 horas aumento desde su valor basal en los 3 grupos de procedimiento. Se observó tendencia a la normalidad de la base exceso en los 3 grupos después de recibir el tratamiento. Solo fue posible obtener datos de ácido láctico en 35 pacientes, mostrando tendencia a disminuir en los 3 grupos.

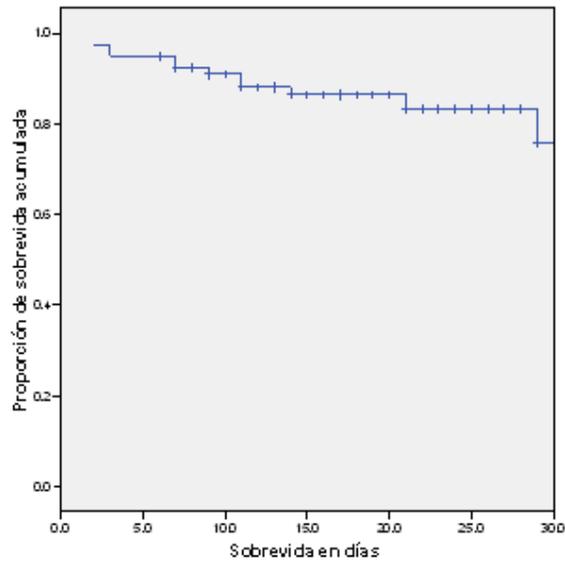
### **Desenlaces**

Las variables de desenlace fueron sujetas a pruebas de normalidad, siendo no paramétricas para su análisis. La mediana de días en ventilación mecánica fue de 3 días (RIQ 2 – 0). La mediana de estancia en cuidados intensivos fue de 6 días (RIQ 4 - 10) y de estancia hospitalaria fue de 16 días (RIQ 11 – 24). La mortalidad encontrada fue de 14 pacientes (17.9%) de la población general; cuando se realizó la curva de Kaplan Meyer, se encontró una probabilidad de supervivencia a 28 días de 86.4% para los pacientes que recibieron Levosimendán en el postoperatorio de cirugía cardiaca (Gráfica No.3). La principal causa de muerte fue choque cardiogénico (11 pacientes) y la segunda choque séptico tras una hospitalización prolongada (3 pacientes).

Tabla No.7 Desenlaces de los pacientes que recibieron Levosimendán el POP de cirugía cardiaca

Desenlaces	Promedio (Valores mínimos – máximos)	DE	Mediana RIQ
Días de ventilación mecánica	4.2 (1 – 15)	3.5	3 (2 – 6)
Días estancia en UCI	8.9 (2 – 71)	9.7	6 (4 – 10)
Días estancia hospitalaria	18.8 (2 – 75)	11.3	16 (11 – 24)
Mortalidad a 28 días	14 pacientes (17.9%)		

Gráfica No. 3 Curva de Kaplan Meyer: Sobrevida de los pacientes que recibieron Levosimendán en POP de cirugía cardiaca



## 7. Discusión

La disfunción ventricular es un problema frecuente en los pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca, cuya etiología es atribuida a múltiples factores y está relacionada con importante morbimortalidad perioperatoria. Esto lleva a la necesidad del uso de inotrópicos en este periodo de tiempo, los cuales tienen importante impacto en el desenlace clínico de los pacientes. Levosimendán es un nuevo agente inotrópico, al parecer con características favorables diferentes a los otros agentes. Existe literatura científica disponible que soporta el uso de este fármaco en los pacientes con falla cardíaca aguda descompensada en el paciente crítico, no así en los pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca.

Con el fin de describir la experiencia de su uso en nuestra institución, y además con el fin de generar conocimiento y ser el comienzo de una línea de investigación, se realizó esta serie de casos, recolectando 78 pacientes para análisis, con edad promedio de 64 años, en su mayoría hombres, con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y fibrilación auricular), ingresados con diagnóstico de angina inestable o infarto agudo de miocardio y con clase funcional previa I en su mayoría. La gran mayoría de estos pacientes fueron sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, con tiempos de bomba y clamp de aorta dentro de los esperados, y tan solo el 18% requirieron inotropía prequirúrgica; pero el 100% de los pacientes necesitaron uso de vasoactivos en el postoperatorio, con dispositivo mecánico adicional (balón de contrapulsación intraaórtico) en el 28% de los casos, lo que quiere decir que todos cursaron con disfunción ventricular postoperatoria, tal como lo describe la literatura<sup>1, 2</sup>. En el 92% de los casos se observó el uso de dobutamina como inotrópico de elección, antes del inicio de Levosimendán. Los efectos hemodinámicos observados con la infusión de Levosimendán coinciden con lo descrito en otros estudios, especialmente en pacientes con falla cardíaca aguda<sup>3, 8, 25, 26, 27</sup>, con aumento en el índice cardíaco, aunque sin mayores cambios en las presiones de llenado. En cuanto a lo observado con la frecuencia cardíaca (disminución con respecto a la basal) y la tensión arterial media (aumento con respecto a la basal), los resultados no son similares comparados con el estudio en el que se comparó con dobutamina<sup>15, 23</sup>, pues dicho trabajo describe taquicardia e hipotensión con la infusión del medicamento, esto puede explicarse por el volumen intravascular previo del paciente al inicio de la infusión, ya que en pacientes hipovolémicos se observa el efecto de este inodilatador de manera más

acentuada. Sobre los efectos en la perfusión tisular, igualmente los resultados coinciden con trabajos previos, especialmente por la mejoría observada en la saturación venosa central<sup>15, 23</sup>. Dentro de la literatura revisada, no se encontraron estudios que valoren los otros índices de perfusión tisular que se tuvieron en cuenta en este trabajo, como tasa de extracción, diferencia de contenidos de O<sub>2</sub>, diferencia venoarterial de CO<sub>2</sub>, base exceso, los cuales, en conjunto, también permiten aproximarse al diagnóstico gasimétrico del síndrome de bajo gasto cardiaco, además de permitir un seguimiento juicioso del comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento de nuestros pacientes, tal y como se observa en nuestros resultados, con la tendencia a la normalización de dichos índices al finalizar la infusión de Levosimendán. De manera exploratoria, se observó igualmente el comportamiento hemodinámico y en la perfusión tisular de los pacientes por subgrupo de intervención, lo cual previamente tampoco se encontró descrito en la literatura médica revisada, con mejoría de la disfunción ventricular en los 3 grupos, pero al parecer con mayor impacto en el grupo de pacientes de cirugía mixta (revascularización miocárdica + cambio valvular). En cuanto a los desenlaces en días de ventilación mecánica, tiempo de hospitalización en cuidados intensivos y sala general, en este grupo de pacientes la mediana fue de 3, 6 y 16 días respectivamente, con una mortalidad de 17.9%, con una probabilidad de sobrevivir a 28 días de 86.4%. Las principales causas de muerte en este grupo de pacientes fue choque cardiogénico y choque séptico este último en pacientes con hospitalización prolongada.

La mayor limitación de este trabajo es todo lo inherente a ser una serie de casos, por lo que está condicionado a la descripción de los datos recolectados, en este caso fue posible describir la frecuencia y las características más importantes de esta población y la experiencia en este grupo de pacientes con el tratamiento recibido, sin ser posibles las asociaciones, pues no existe un grupo control que sirva de referencia y comparación. Sin embargo contribuye a la caracterización de un perfil de pacientes que tratamos a diario y permite la generación de nuevas hipótesis en una línea de investigación que nace en esta Unidad de Cuidado Intensivo. Es necesario realizar un estudio aleatorizado con un grupo control, inclusive multicéntrico, que permita comparar el comportamiento hemodinámico y en la perfusión tisular con el uso de Levosimendán, como alternativa de tratamiento, en el postoperatorio de cirugía cardiaca, en subgrupos de intervención, además de valorar su verdadero impacto en mortalidad y calidad de vida.

## 8. Conclusiones

- Levosimendan mejora la situación hemodinámica de los pacientes de cirugía cardíaca y parecer ser una alternativa en el tratamiento del síndrome de bajo gasto postoperatorio.
- En este grupo de pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca, se observó mejoría en el perfil hemodinámico tras la infusión de Levosimendán, con aumento en el índice cardíaco, sin provocar taquicardia o hipotensión significativa, lo que indica mejoría de la disfunción ventricular.
- En este grupo de pacientes en postoperatorio de cirugía cardíaca, tras la infusión de Levosimendán, se observó mejoría en el perfil de perfusión tisular, con aumento en saturación venosa de oxígeno, disminución en la tasa de extracción, diferencia de contenidos de oxígeno, diferencia venoarterial de CO<sub>2</sub> y base déficit, que indica mejoría de la disfunción ventricular.
- En este grupo de pacientes con disfunción ventricular postoperatoria, que recibieron manejo con Levosimendán, la mediana de días de ventilación mecánica, tiempo de hospitalización en cuidados intensivos y sala general, fue de 3, 6 y 16 días, con una probabilidad de sobrevida a 28 días de 86.4%.
- En los pacientes por subgrupo de intervención, que recibieron Levosimendán, se observó mejoría en los parámetros hemodinámicos y de perfusión tisular, lo que puede indicar su beneficio no solo sobre pacientes en postoperatorio de revascularización miocárdica, sino también sobre cambio valvular y mixto.

## 9. Bibliografía

1. Gillies M., Bellomo R, et al. Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery – a systematic literature review. *Crit Care*. 2005 Jun;9(3):266-79
2. Papp Z., Csapó K., et al. Pharmacological mechanisms contributing to the clinical efficacy of levosimendan. *Cardiovasc Drug Rev*. 2005 Spring; 23(1):71-98.
3. Nieminen MS, Böhm M, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the Eur Heart J. 2008; 29: 2388 - 442
4. Raja S., Rayen B. Levosimendan in Cardiac Surgery: Current Best: Available Evidence. *Ann Thorac Surg*. 2006 Apr; 81(4):1536-46.
5. Salmenperä M, Eriksson H., et al. Levosimendan in perioperative and critical care patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009 Aug; 22(4):496-501.
6. Opie L. Braunwald Heart Disease Cardiovascular. 8a Edición, 2007. Capítulo 21: Mecanismos de la contracción y la relajación cardiaca
7. Cardiovascular Physiology. Lange. 5a Edición, 2005. Capítulo 2: Características de las células musculares cardiacas
8. Butler J, Giamouzis G, et al. A struggle to SURVIVE: to abandon or not to abandon levosimendan? *Cardiovasc Drugs Ther* 2007 Oct;21(5):401-2.
9. Archan S, Toller W, et al. Levosimendan: current status and future prospects. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008 Feb;21(1):78-84.
10. Delaney A, Bradford C, et al. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2010 Feb 4;138(3):281-9
11. Rehberg S, Ertmer C, et al. Role of Levosimendan in intensive care treatment of myocardial insufficiency. *Anaesthesist* 2007 Jan;56(1):30-43.
12. Toller WG, Stranz C. Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology* 2006 Mar;104(3):556-69.
13. Yildiz O. Vasodilating mechanisms of levosimendan: involvement of K<sup>+</sup> channels. *J Pharmacol Sci* 2007 May;104(1):1-5.
14. Soedeing P. Inoprotection: the perioperative role of levosimendan. *Anesth Intensive Care*. 2007 Dec; 35(6):845-62.

15. Álvarez J., Taboada M., et al. Efectos hemodinámicos del levosimendan en el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardiaca. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2005; 52: 389-94
16. Duygu H, Ozerkan F, et al. Effect of levosimendan on right ventricular systolic and diastolic functions in patients with ischaemic heart failure. *Int J Clin Pract* 2008 Feb;62(2):228-33.
17. Delle Karth G, Buberl A, et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 Nov;47(10):1251-6.
18. Russ MA, Prondzinsky R, et al. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2007 Dec;35(12):2732-9.
19. Pinto, B., Rehberg S., et al. Role of levosimendan in sepsis and septic shock. *Curr Opin Anesthesiol* 2008 Apr;21(2):168-77.
20. Tritapepe L, De Santis V, et al. Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting--a pilot study. *Br J Anaesth* 2006 Jun;96(6):694-700
21. De Hert SG, Lorsomradee S, et al. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg* 2007 Apr;104(4):766-73.
22. Tasouli A, Papadopoulos K, et al. Efficacy and safety of perioperative infusion of levosimendan in patients with compromised cardiac function undergoing open-heart surgery: importance of early use. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007 Oct;32(4):629-33.
23. Levin R., Degrange M. The Calcium Sensitizer Levosimendan Gives Superior Results to Dobutamine in Postoperative Low Cardiac Output Syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2008 May;61(5):471-9.
24. Kerbaul F, Rondelet B, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2006 Nov;34(11):2814-9.
25. Follath F, Cleland JG., et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart f *Lancet* 2002, Jul; 360(9328):196-202.
26. Moiseyev VS, Poder P., et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002 Sep;23(18):1422-32.

27. Johansson S, et al. Effect of levosimendan treatment on length of hospital and intensive care stay in the REVIVE I study. *Crit Care* 2004; 8 Sup 1: 88.
28. Landoni G. et al. Reducing mortality in cardiac surgery with Levosimendan: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010 Feb;24(1):51-7.
29. Aksun N, Karahan M. et al. Timing of levosimendan in cardiac surgery. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009 Jun;9(3):223-30.
30. De Santis V., Vitale D. et al. Levosimendan and cardiac surgery. *Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010 Feb;24(1):210.
31. Nieminen MS, Pollesello P, et al. Effects of levosimendan on the energy balance: preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 Apr; 53(4):302-10.