



**Área de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Málaga
Programa de Doctorado. Farmacología y Terapéutica**

TESIS DOCTORAL

**EFEECTO DE LEVOSIMENDAN SOBRE
LA FUNCIÓN CARDIACA Y RENAL EN
EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA
CARDIACA EN PACIENTES CON
SINDROME DE BAJO GASTO
CARDIACO**

Isabel Navarro Arce

16 de enero de 2017

Directores:

José Luis Guerrero Orriach


José Aurelio Gómez Luque

Inmaculada Bellido Estévez



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Isabel Navarro Arce

 <http://orcid.org/0000-0003-2736-806X>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





Inmaculada Bellido Estévez, Profesora Titular de Farmacología y Terapéutica Clínica del Área de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

José Luis Guerrero Orriach Médico Adjunto y Facultativo Especialista de Área (FEA) del Servicio de Anestesia, Reanimación y Medicina del Dolor del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

José Aurelio Gómez Luque, Catedrático de Anestesia, Reanimación y Medicina del Dolor del Área de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga con plaza vinculada al Servicio de Anestesia, Reanimación y Medicina del Dolor del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

Certifican que:

Dña. Isabel Navarro Arce ha realizado los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada "EFECTO DE LEVOSIMENDAN SOBRE LA FUNCIÓN CARDIACA Y RENAL EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE BAJO GASTO

", y su preparación para su lectura y defensa bajo nuestra dirección, planificación y supervisión.

Lo que firmamos en Málaga a 11 de enero de 2017.

Dr. José Luis Guerrero Orriach

Prof. Dr. José Aurelio Gómez Luque

Profa. Dra. Inmaculada Bellido Estévez

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
REGISTRO GENERAL**

Entrada

Nº. 201700200000845

16/01/2017 09:13:49



*A mi familia,
os quiero*



AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi más sincera gratitud a las personas que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis su ayuda y dedicación. A Inmaculada Bellido gracias por su esfuerzo y su admirable capacidad de trabajo. A José Guerrero gracias por la confianza que depositó en mi desde mis primeros años de residencia, gracias porque he llegado hasta aquí subida en sus "hombros de gigante" y a Aurelio Gómez Luque por estar siempre dispuesto a enseñar, su amabilidad y comprensión.

A todos mis compañeros del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga por su inestimable ayuda y apoyo y, porque de una forma u otra, han hecho posible la realización de este proyecto.

A mis amigos de siempre, gracias por su paciencia, comprensión y buenos consejos; y a los que empezaron como compañeros y ahora son amigos.

Por las muchas casualidades en nuestras vidas y todas las que nos quedan por vivir juntos, a mi marido.

A mi familia que con cada gesto destilan su cariño y pasión por nosotros.

Isabel Navarro Arce



RESUMEN

Introducción.

El SBG postoperatorio es una complicación frecuente y grave en el postoperatorio de cirugía cardíaca, asociada a un aumento de la morbimortalidad. La disfunción renal perioperatoria es una de las complicaciones agudas asociadas al postoperatorio de la cirugía cardíaca, con una incidencia del 30%, y relacionada con una prolongada hospitalización y con una mortalidad que varía según los distintos estudios entre el 30% y el 70%. Por esto es necesario un adecuado tratamiento con fármacos inotrópicos, que produzcan una estabilidad hemodinámica y un aporte adecuado de oxígeno a los tejidos, para evitar estas complicaciones. Levosimendan es un sensibilizador del calcio que mejora la contractilidad cardíaca sin aumentar el consumo de oxígeno. Nuestra hipótesis de trabajo es que el uso de Levosimendan perioperatorio para el tratamiento de SBGC produce una disminución de la incidencia de disfunción renal relacionado con la mejora de GC y de la perfusión renal y las propiedades nefroprotectoras del fármaco.

Objetivos.

Evaluar el efecto de la utilización preoperatoria de Levosimendán en pacientes con disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar, con alto riesgo de disfunción cardiológica y renal en la aparición de biomarcadores de defectos de función postoperatoria renal (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (N-GAL) y neuronal (enolasa neuronal). Evaluar el efecto de Levosimendán frente a otros inotrópicos en la función cardíaca y renal a largo plazo en el postoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca y que presentaron síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio.

Material y métodos.

Estudio longitudinal prospectivo, de 5 meses de duración, que se desarrollará en el hospital Virgen de la Victoria, que tiene una población asignada como Hospital de Atención Especializada superior y que integra 18 Zonas Básicas de Salud y es referencia en especialidades y procesos asistenciales del Hospital Costa del Sol de Marbella, el Hospital de Alta Resolución de Benalmádena y el Área Sanitaria Serranía de Ronda. Tamaño muestral de 128 pacientes. Los pacientes incluidos en el estudio debieron cumplir todos los criterios de inclusión y no presentar ningún criterio de exclusión. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y de exclusión: Pacientes en los que se considera apropiado un soporte inotrópico por diagnóstico de síndrome de bajo gasto cardíaco, con índice cardíaco que permanece por debajo de 2 l/min/m² y con una POP mayor de 15 mmHg y/o satVO₂ menor del 65%). Criterios de exclusión: Necesidad de cirugía combinada (no únicamente cardíaca). Necesidad de cirugía de emergencia.

Resultados y discusión.

En nuestro trabajo todos los pacientes que desarrollaron síndrome de bajo gasto postoperatorio, fueron tratados con inotrópicos, y presentaron una mejoría hemodinámica, permaneciendo con IC y saturaciones venosas en rango. Comparando levosimendan con el resto de fármacos beta agonistas utilizados, evidenciamos que con el tratamiento con levosimendan de manera inicial en el SBGC postoperatorio, existía una mejor nefroprotección y una menor incidencia y duración de la disfunción renal. Dado que todos los pacientes tratados con inotropos permanecieron con IC y

saturaciones venosas en rango, y en el grupo de levosimendan existía menor incidencia de disfunción renal, pensamos que este efecto es independiente de la función cardiaca y se basa en las propiedades nefroprotectoras del fármaco. Levosimendan es un fármaco inotrópico con propiedades vasodilatadoras, gracias a su triple mecanismo de acción: sensibilización de los canales de calcio de las fibras miocárdicas, apertura de los canales de potasio-ATP sensibles de las células del músculo liso y apertura de los canales de potasio-ATP sensibles de la mitocondria de las células cardiacas, que está vinculado a los efectos de conservación de los órganos. En los pacientes con bajo gasto consigue un beneficio clínico general sobre la función renal (definida como una disminución de la creatinina sérica) tras 24 horas de administración. Sobre la diuresis produce rápidamente en pacientes oligúricos una mejoría, con una reducción de los niveles séricos de creatinina que persisten hasta cinco días después. También se ha constatado o una mejoría significativa en el aclaramiento de creatinina. En el caso de los pacientes con disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar pequeñas elevaciones de creatinina son un valor independiente de mortalidad; por eso es importante la nefropreservación perioperatoria en ellos. No existieron cambios significativos en la función renal a las 48 horas del postoperatorio en nuestros pacientes y los valores de N-GAL urinario no mostraron diferencias significativas entre los basales y postoperatorios, con valores inferiores a los niveles de N-GAL considerados como puntos de corte para el diagnóstico de disfunción renal en curso en el postoperatorio de cirugía cardiaca. Los valores de enolasa neuronal no sufrieron variaciones significativas respecto a los basales, lo que confirma la posibilidad de que exista un efecto neuropreservador por parte del levosimendán, protegiendo al tejido neuronal mecanismo que puede ser mediado por los canales mitocondriales mKATP y su efecto en los procesos de isquemia reperfusión.

Conclusiones.

La Asociación de levosimendan a inotrópicos mejoró la hemodinámica postoperatoria, especialmente el control de la presión arterial, la frecuencia cardiaca (desarrollo de arritmogénesis), y la fracción de eyección cardiaca, reduciendo la necesidad de uso de otros inotrópicos, y los niveles de marcadores biológicos enzimáticos de lesión cardiaca. Y la filtración glomerular, bioquímica renal, reduciendo la necesidad de uso de diuréticos y de terapia de sustitución renal. En los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca y con síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio, frente a otros inotrópicos como adrenalina, dobutamina y noradrenalina y sus asociaciones. Esto nos permite afirmar el efecto cardio y nefroprotector de levosimendan a largo plazo.



ÍNDICE

ÍNDICE	
1. Introducción	1
1.1 Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco	3
1.1.1 Definición	3
1.1.2 Predictores y factores de riesgo	5
1.1.3 Fisiopatología	6
1.1.4 Monitorización hemodinámica	9
1.1.5 Tratamiento	10
1.1.6 Inotrópicos utilizados en el SBGC	11
1.2 Cirugía cardíaca con y sin Circulación extracorpórea	13
1.2.1 Manejo de inotrópicos en pacientes con disfunción valvular	13
1.2.2 Manejo de inotrópicos en la cardiopatía isquémica y cirugía de revascularización miocárdica sin CEC	15
1.3 Modulación del riesgo: Cardioprotección y Nefroprotección	16
1.3.1 Cardioprotección	16
1.3.2 Nefroprotección	17
1.4 Levosimendan	19
1.4.1 Farmacocinética	21
1.4.2 Organoprotección	22
1.5 Biomarcadores de función cardíaca y renal	30
1.5.1 Biomarcadores de función cardíaca	30
1.5.2 Biomarcadores de función renal	35
1.5.3 Biomarcadores de disfunción renal	36
2. Hipótesis de trabajo	39
3. Objetivos	43
4. Material y métodos	47
4.1. Estudio 1: administración de levosimendan en el preoperatorio	49
4.1.1 Diseño del estudio	49
4.1.2 Población objeto de estudio. Criterios de inclusión y exclusión	49
4.1.3 Protocolo de estudio. Datos recogidos. Plan de trabajo	50
4.1.4 Análisis estadístico	52
4.1.5 Aspectos éticos	52
4.1.6 Hoja de información y formulario de consentimiento informado	52
4.1.7 Confidencialidad de datos	53
4.1.8 Responsabilidad del investigador	53
4.2 Estudio 2: administración de levosimendan en el postoperatorio	53
4.2.1 Diseño del estudio	53
4.2.2 Población objeto de estudio. Criterios de Inclusión y exclusión	53
4.2.3 Protocolo del estudio. Datos recogidos. Plan de trabajo	54

4.2.4	Recogida de datos	54
4.2.5	Análisis estadístico	56
5.	Resultados	59
5.1	Estudio 1: administración de levosimendan preoperatorio	61
5.1.1	Datos epidemiológicos	61
5.1.2	Parámetros hemodinámicos y bioquímicos	62
5.1.3	Marcadores de función renal y neuronal	64
5.1.4	Necesidad de fármacos inotrópicos y vasoactivos	68
5.2	Estudio 2: administración de levosimendan postoperatorio	69
5.2.1	Datos epidemiológicos	69
5.2.2	Factores de riesgo relacionados con la disfunción renal	73
5.2.3	Fallo renal al alta en función del uso de sensibilizadores del calcio	74
5.2.4	Análisis multivariante	75
6.	Discusión	77
6.1	Limitaciones del estudio y posibilidades de futuro	87
7.	Conclusiones	89
8.	Siglas	93
9.	Bibliografía	99
10.	Publicaciones	121

INTRODUCCIÓN





1. INTRODUCCIÓN

1.1. SÍNDROME DE BAJO GASTO CARDIACO

1.1.1. DEFINICIÓN

El síndrome de bajo gasto cardiaco (SBGC) es una de las complicaciones más frecuentes de la cirugía cardiaca.

Su incidencia varía entre el 3 y el 45% en los diferentes estudios y se asocia a aumento de la morbimortalidad debido a las complicaciones pulmonares, renales y cardiacas que prolongan la estancia en las unidades de cuidados intensivos (Rudiger A et al., 2009).

La mortalidad en el perioperatorio de cirugía cardiaca se estima en un 0,9% si no existe SBGC aumentando hasta un 16,9% cuando éste se produce. (Mebazaa A et al., 2011).

En los últimos años ha disminuido debido a las mejoras en todos los niveles asistenciales implicados, cirugía (técnica quirúrgica, mejores circuitos y equipos de circulación extracorpórea (CEC), minicirculación extracorpórea (MEC) y cirugía sin CEC), anestesia, el manejo y el tratamiento postoperatorio.

Vincent et al. definen el SBGC como una situación hemodinámica que se produce por la incapacidad del corazón de mantener un volumen minuto adecuado para satisfacer la demanda metabólica tisular (Vicent JL et al., 2013).

Comprende un amplio concepto y en la literatura podemos encontrar otras definiciones como disfunción miocárdica postoperatoria, disfunción cardiocirculatoria postoperatoria, disfunción cardiovascular aguda, fracaso cardiaco poscirugía, fracaso cardiaco o shock poscardiotomía.

Tiene un origen y un modo de presentación diferente a los de la insuficiencia cardiaca aguda (ICA) médica. Por ello, las clasificaciones de la ICA de la Sociedad Europea de Cardiología y la American College of Cardiology no son aplicables de manera directa al postoperatorio de cirugía cardiaca (Mebazaa A et al., 2010; Pérez Vela JL et al., 2012).



Su expresión clínica es variable y podemos encontrar desde situaciones de poca gravedad hasta situaciones complicadas con shock cardiogénico y alta morbimortalidad. Incluye tanto el fracaso ventricular izquierdo, como el derecho o el biventricular.

En la literatura podemos encontrar varias definiciones de SBGC, relacionadas con los valores de índice cardiaco (IC) entre 2 y 2.5 l/min/m² y de la presión capilar pulmonar (PCP) que varían entre 15 y 20mmHg.

En las guías de práctica clínica para el manejo de SBGC en el postoperatorio de cirugía cardiaca, se recomiendan las siguientes definiciones en base a los límites más frecuentes, con el propósito de unificar criterios (Pérez Vela JL., 2012):

- SBGC postcirugía: Se confirmará cuando se objetive un IC < 2,2 l/min/m², sin hipovolemia relativa, es decir con una PCP > 16-18 mmHg. En esta situación se requerirá soporte circulatorio con fármacos inotrópicos y/o soporte mecánico (Balón de Contrapulsación intraaórtico BCIAo o asistencia ventricular) (Algarni KD et al., 2011).
- Cuadro compatible con SBGC: Comprende los casos en los que no disponemos de un sistema de medición de Gasto Cardiaco (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 en torno a 98%) y/o lactato >3 mmol/l, sin hipovolemia relativa (PCP > 16-18 mmHg). También se deben incluir en este grupo aquellos pacientes que vienen de quirófano con inotrópicos y/o BCIAo y han de mantenerse durante al menos 12 h, para conseguir una situación hemodinámica adecuada.

Clínicamente puede haber hipotensión arterial (Presión arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg), taquicardia y signos de mala perfusión tisular central y periférica, con alteración del nivel de conciencia.

- Shock cardiogénico: Es la situación de más gravedad y podemos definirla cuando hay disminución del GC, hipoperfusión e hipotensión, es decir, un IC < 2,0 l/min/m², con PAS < 90 mmHg (o necesidad de vasopresores para conseguir PAS ≥ 90 mmHg), sin hipovolemia relativa o PCP > 16-18 mmHg y oliguria.



1.1.2. PREDICTORES Y FACTORES DE RIESGO

Existen varios predictores y factores de riesgo reconocidos (Tabla 1) y modelos de predicción como el European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) y su versión posterior EuroSCORE II, que identifica variables predictoras de alteraciones cardiovasculares perioperatorias (Nashef SA et al., 1999; Nashef SA et al., 2012).

Tabla 1. Predictores y factores de riesgo reconocidos de alteraciones cardiovasculares perioperatorias

Factores preoperatorios	Edad 65 años FEVI 50% CBAC con CEC DM e IRC Desnutrición
Factores intraoperatorios	Duración de la CEC Cirugía de emergencia Revascularización incompleta
Predictores de laboratorio	Hemoglobina Nt- ProBNP BNP Recuento linfocitario

Tomada de Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesthl. 2017; 31(1):291-308

FEVI: Fracción de eyección de Ventrículo Izquierdo

CBAC: Cirugía de Bypass Aorto Coronario

DM: Diabetes Mellitus

IRC: Insuficiencia renal crónica

Nt-ProBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal

BNP: propéptido natriurético cerebral

A lo largo de los años los factores de riesgo reconocidos han ido variando, y factores clásicos como la hipertensión, sexo femenino, la enfermedad de tres vasos o de la descendente anterior, en la actualidad no son estadísticamente significativos (Algarni KD et al., 2011).

Entre los factores de riesgo independientes se incluyen la edad avanzada (65 años), deterioro de la función del VI (FEVI 50%), CBAC con CEC, cirugía de emergencia y revascularización incompleta (Ding W et al., 2015; Sá MP et al., 2012).

Otros predictores independientes son la DM y la IRC, que en combinación aumentan el riesgo de SBGC en un 50% (Tolpin DA et al., 2009). y la desnutrición que también se asocia con mayor riesgo de desarrollo de esta complicación. (Lomivorotov VV et al., 2013).

Los niveles preoperatorios de NT-Pro BNP y BNP han sido considerados como predictores de la necesidad de apoyo inotrópico, hospitalización y mortalidad a 30 días (Cuthbertson BH et al., 2009).

1.1.3. FISIOPATOLOGÍA

Durante el periodo perioperatorio de la cirugía cardíaca se dan una serie de situaciones que pueden favorecer el desarrollo de un SBGC como son la isquemia miocárdica durante el clampaje, el daño de reperfusión, la disfunción miocárdica inducida por la cardioplegia, la activación de las cascadas de la inflamación y de la coagulación o la administración de fármacos anestésicos. (Laffey JG et al., 2002).

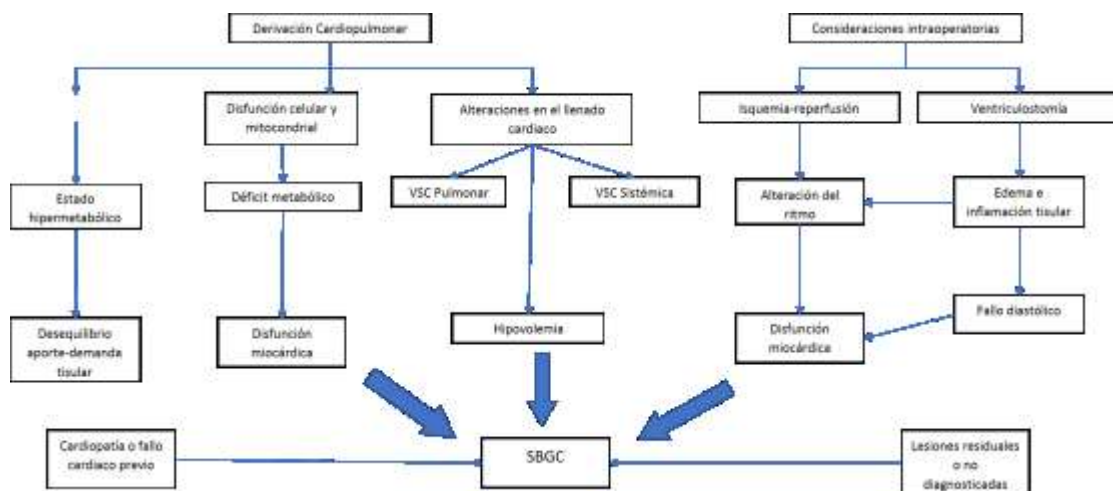
La anatomía y función cardíaca preoperatorias también pueden afectar la contractilidad cardíaca en el postoperatorio. Ejemplo de ello son las situaciones de insuficiencia cardíaca, hipoxemia crónica, trastornos de la conducción, hipertrofia ventricular o infarto de miocardio previo, que producen disfunción cardíaca postoperatoria con mayor frecuencia en pacientes de mayor edad. (Hortal J et al., 2005).

Los principales mecanismos fisiopatológicos de SBGC son: La disfunción sistólica de VI, la disfunción sistólica de ventrículo derecho (VD), y la disfunción diastólica. (Lomivorotov VV et al., 2016).

La función del VI depende de la precarga, postcarga y contractilidad. Su disfunción se produce por la pérdida o la alteración de la funcionalidad de los miocitos.

La cirugía cardíaca, al mismo tiempo que necesaria, puede contribuir a la isquemia miocárdica y a la disfunción sistólica. En la siguiente figura se reflejan los factores intraoperatorios más destacados.

Figura 1. Factores perioperatorios



Tomada de Epting CL, McBride ME, Wald EL, Costello JM. Pathophysiology of Post-Operative Low Cardiac Output Syndrome. Curr Vasc Pharmacol. 2016;14(1):14-23.

La depresión de la contractilidad es producida por la respuesta inflamatoria que ocurre durante la derivación cardiopulmonar, la isquemia por el clampaje aórtico, la hipotermia, la mala protección miocárdica y la ventriculostomía. También se produce daño directo por la manipulación cardíaca, la presión ejercida por los retractores y la canulación. Además, las incisiones y suturas pueden provocar alteraciones en los sistemas de conducción.

La derivación cardiopulmonar provoca una cascada de citoquinas inflamatorias que conduce a la depresión miocárdica, así como apoptosis de miocitos y necrosis. Si además no se lleva a cabo una protección miocárdica eficaz durante el clampaje, puede empeorar la función ventricular sistólica y diastólica. Una de las medidas para asegurar una protección adecuada es la cardoplejía, sobre la

que aún existe controversia acerca de los componentes, la temperatura y el modo de suministro. (Mc Lean KM et al., 2007).

La disfunción puede ser transitoria durante el periodo de aturdimiento, o permanente en condiciones como infección, taquicardia, enfermedad valvular cardiaca, anomalías metabólicas (acidosis, hipoglucemia, hipocalcemia) exposición a toxinas cardiacas, cardiomiopatía dilatada idiopática y enfermedades genéticas (miocardiopatía familiar, miocardiopatía hipertrófica). El deterioro de la función cardiaca izquierda da lugar a disminución GC, aumento de la PCP y edema pulmonar cardiogénico. (Mebazaa A et al., 2008).

La disfunción diastólica se caracteriza por una relajación y llenado anormales del VI durante la fase diastólica del ciclo cardiaco. A pesar de su alta prevalencia, hasta en el 70% de los pacientes postoperados, la disfunción diastólica aislada normalmente no produce un SBGC y necesita de otros factores como la fibrilación auricular, una perfusión coronaria inadecuada e hipertensión arterial para producirlo. (Shi Y et al., 2006).

La disfunción del VD en el postoperatorio se produce por una combinación de mecanismos como son, el aumento de la precarga del VD, aumento de la postcarga del VD, alteración de la perfusión coronaria derecha y la disminución de la contractilidad. El aumento de la precarga tendrá lugar ante una regurgitación tricúspidea o pulmonar, y el aumento de postcarga tendrá lugar si existe enfermedad valvular izquierda, hipertensión pulmonar, respuesta inflamatoria post CEC, insuficiencia respiratoria aguda y necesidad de ventilación con una presión positiva elevada.

La perfusión de la coronaria derecha, en contraste con la arteria coronaria izquierda, ocurre tanto durante la diástole como durante la sístole. Su perfusión disminuye si aumenta la presión del ventrículo derecho como consecuencia de un aumento de la presión arterial pulmonar, o si disminuye la presión arterial diastólica. (Zocios V et al., 2014). Se producirá un deterioro de la contractilidad en los casos en lo que se produzca isquemia o infarto del VD perioperatorios.

Estas alteraciones conducen a un desplazamiento interventricular del septo hacia el VI, reduciendo su precarga y disminuyendo el GC.



1.1.4. MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA

El objetivo del manejo hemodinámico perioperatorio en cirugía cardíaca debe ser la optimización del equilibrio entre el aporte (DO_2) y el consumo de oxígeno (VO_2).

La elección de la técnica de monitorización peroperatoria, debe ser individualizada según el tipo de cirugía y el riesgo relacionado con el paciente.

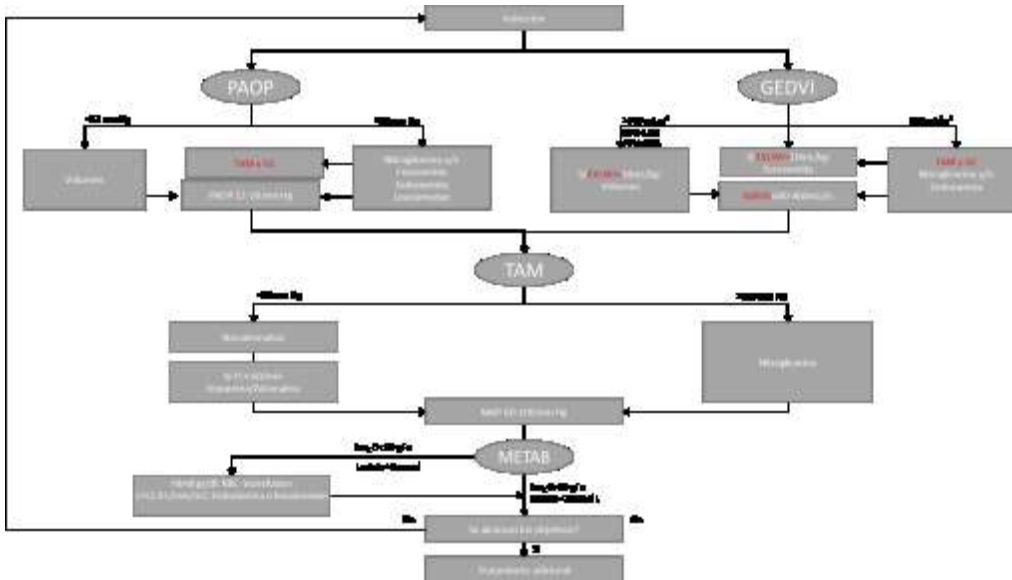
La ecocardiografía permite diferenciar la causa del SBGC y evaluar la FEVI, los volúmenes cardíacos, la función sistólica y diastólica, patología valvular, circulación pulmonar, las presiones de llenado ventricular, derrame pericárdico y capacidad de respuesta al volumen.

El manejo de los pacientes con disfunción ventricular perioperatoria requiere una confirmación rápida de las causas potencialmente reversibles. El uso precoz de la ecocardiografía es útil para examinar la función de los ventrículos, optimizar la precarga y excluir las posibles causas mecánicas (insuficiencia mitral (IM) severa, perforación del septo interventricular, ruptura de la pared libre ventricular y taponamiento).

Otro método de monitorización considerado el patrón de referencia es la medición del GC mediante catéter de arteria pulmonar (CAP) que permite la medición continua del GC, Presión Arteria Pulmonar (PAP) y PCP.

Figura 2. Protocolo de monitorización anestésica del paciente con síndrome de bajo gasto cardíaco.



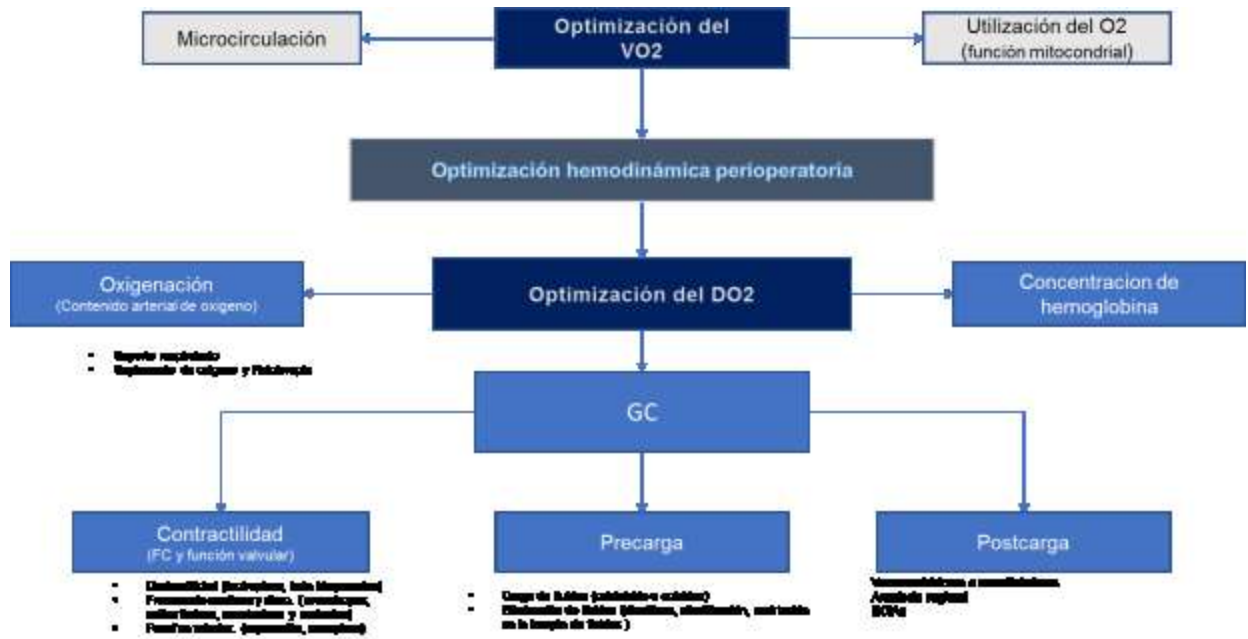


Tomada de Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesthl. 2017.

1.1.5. TRATAMIENTO

El tratamiento del SBGC perioperatorio por disfunción miocárdica, una vez descartados y corregidos otros factores como anemia, hipovolemia, hipoxia, alteraciones metabólicas, arritmias...incluye la administración de fármacos inotrópicos, vasodilatadores y el empleo de dispositivos mecánicos como el BCIA y la asistencia ventricular. El objetivo es optimizar el GC y el DO₂ para revertir esta situación (figura 3).

Figura 3. Objetivos principales de la monitorización hemodinámica perioperatoria y del uso de fármacos para optimizar esta función en el paciente con síndrome de bajo gasto cardiaco



Tomada de Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesthl. 2017 Feb; 31(1):291-308

Los agentes inotrópicos más utilizados son los betaadrenérgicos y los inhibidores de la fosfodiesterasa III (IPD-III).

Los inotrópicos tradicionales actúan aumentando del nivel de calcio intracelular y el consumo de oxígeno miocárdico, mediadores de la isquemia cardiaca, arritmias y aumento de la mortalidad (Remondo A et al., 2003, Nielsen D.V et al., 2014, Gordon AC, 2015).

Recientemente se ha introducido un nuevo grupo de agentes que aumentan la sensibilidad de las proteínas contráctiles al calcio, cuyo principal representante es el levosimendán.

1.1.6 INOTRÓPICOS USADOS EN EL SBGC

La Adrenalina es un agonista adrenérgico no selectivo con alta afinidad por los adrenorreceptores β_1 , β_2 y α . Es por tanto un potente agente vasoconstrictor

(agonista α_1) con efectos inotrópicos y cronotrópicos notables (β_1 -agonismo) y con la capacidad de disminuir la liberación de mediadores inflamatorios de los mastocitos y basófilos (β_2 -agonismo).

La dobutamina actúa sobre los receptores β_1 -adrenérgicos, con menor estimulación de los receptores β_2 y α -adrenérgicos. Mejora el metabolismo miocárdico debido a que aumenta el flujo sanguíneo coronario y el aporte de oxígeno, al aumentar la presión de perfusión coronaria, el tiempo de perfusión y producir una vasodilatación directa de las arterias coronarias. (Bayram M et al., 2005, MacGregor DA et al., 2000).

La dopamina es un fármaco β_1 , β_2 y α adrenérgico con una farmacodinamia dependiente de la dosis. Los efectos secundarios más comunes son la taquicardia sinusal y taquiarritmias. Produce inhibición de los quimiorreceptores periféricos de los cuerpos carotídeos que son esenciales para la respuesta ventilatoria a la hipoxia, la hipercapnia y alteraciones ácido-base. Aunque posee efectos favorables a bajas dosis en la función renal (agonismo presináptico de tipo 1 y postsináptico de tipo 2 del receptor dopaminérgico), no existe evidencia clara a favor de su uso rutinario para este propósito.

La noradrenalina es predominantemente un agonista α -adrenérgico, con cierto efecto β -adrenérgico, que aumenta las resistencias vasculares sistémicas y la frecuencia cardíaca, con un amplio rango terapéutico. Por tanto, mejora la hemodinamia y perfil de oxigenación y aumenta tanto la producción de orina como el aclaramiento de creatinina, en pacientes hipotensos a los que previamente se les ha optimizado la volemia.

Los IPD, milrinona, la amrinona y la enoximona aumentan la adenosina monofosfato intracelular inhibiendo la fosfodiesterasa tipo III (PDE III) y produciendo efectos vasodilatadores inotrópicos, sistémicos y pulmonares. No aumenta el VO₂ ni la Frecuencia Cardíaca (FC) miocárdica, a diferencia de las catecolaminas. Su indicación principal es en pacientes con disfunción sistólica del VD debido a su efecto vasodilatador pulmonar, lo que conduce a una disminución de la postcarga del VD.

En el estudio de Bastien, realizado en Francia sobre el uso de inotrópicos en el postoperatorio de cirugía cardíaca, el 38% de los pacientes requirió uno o más



inotrópicos. La dobutamina fue el inotrópico más utilizado (65%), seguida de la noradrenalina (31%) y la adrenalina (24%). (Bastien et al.,2005).

Kastrup et al. en una encuesta realizada en Alemania sobre la monitorización y el uso de inotrópicos en el postoperatorio de cirugía cardiaca, comunica que el fármaco más utilizado en el SBGC fue la adrenalina (41.8%), seguido de la dobutamina (30.9%), IPD-III (14.5%), dopamina (7.2%) y noradrenalina (1.9%). Las combinaciones de inotrópicos más utilizadas fueron: adrenalina / IPDIII y dobutamina / noradrenalina. (Kastrup et al., 2013).

Estos estudios muestran que hay diferencias sustanciales en el tratamiento de los pacientes después de la cirugía cardiaca

1.2 CIRUGÍA CARDIACA CON Y SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

El manejo de los fármacos inotrópicos varía según el tipo de cirugía, revascularización coronaria o remplazo valvular y si se realiza con o sin CEC. En los pacientes que se intervienen con CEC se consideran tres periodos: pre-CEC, CEC y post-CEC.

Los pacientes con disfunción miocárdica severa con SBGC son un grupo de alto riesgo en los que suele ser necesaria la administración de fármacos inotrópicos antes de entrar en CEC para estabilizar al paciente, de forma que toleren la administración de los fármacos anestésicos y la intervención quirúrgica.

La actitud terapéutica va a ser diferente dependiendo de la patología cardiaca de base.

1.2.1 MANEJO DE INOTRÓPICOS EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN VALVULAR

Los objetivos hemodinámicos son diferentes en pacientes con lesiones valvulares estenóticas o regurgitantes. En las insuficiencias valvulares, se debe reducir el flujo regurgitante a través de la válvula, en cambio, en las lesiones estenóticas el objetivo ha de ser aumentar el flujo en la zona de la estenosis.



En la estenosis mitral, cuando existe una disfunción de VI, es necesario el uso de inotrópicos dosificándolos de forma cuidadosa para evitar el aumento de la frecuencia cardiaca. Si la alteración hemodinámica es debida a una disfunción miocárdica el fármaco de elección debería ser un simpaticomimético (dobutamina o adrenalina). Cuando está comprometida la presión de perfusión por disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) el fármaco de elección es la noradrenalina. En el caso de que haya disfunción ventricular previa y no sea necesaria una rápida recuperación del GC, la administración de levosimendan que disminuye las presiones pulmonares y mejora la función ventricular global, puede ser una opción apropiada.

En la IM, el tamaño del orificio de la válvula es dinámico, y el aumento de la precarga o de la postcarga aumentan el grado de insuficiencia. Es importante evitar la bradicardia para disminuir el tiempo de regurgitación. Si es necesario administrar inotrópicos, se deberían elegir aquellos que también posean efecto vasodilatador como la dobutamina, IPD-III o levosimendan, y evitar fármacos que aumenten la postcarga como la adrenalina.

Cuando la etiología es isquémica, el uso de fármacos que no aumentan el consumo de oxígeno miocárdico (VmO_2) como levosimendan, podría ser una opción, teniendo en cuenta que su efecto favorable sobre el inotropismo requiere al menos unas horas.

La estenosis aórtica genera una obstrucción fija a nivel ventricular izquierdo y una hipertrofia concéntrica ventricular, con un cierto grado de disfunción principalmente diastólica. El manejo hemodinámico consiste en mantener la normovolemia, el ritmo sinusal, evitar la hipotensión y la taquicardia que pueden comprometer el flujo coronario. En raras ocasiones es necesaria la utilización de inotrópicos, la noradrenalina o la adrenalina suelen ser los más utilizados, teniendo en cuenta que pueden aumentar el gradiente transaórtico.

En los pacientes con una disfunción ventricular severa, si fuera necesario un inotrópico, el levosimendan, gracias a su efecto lusotrópico, (acorta el período de relajación isovolumétrico) podría ser de utilidad, teniendo en cuenta que por su potente efecto vasodilatador puede llegar a comprometer la presión de perfusión coronaria.



La insuficiencia aórtica se caracteriza por una regurgitación que mejora con la vasodilatación y la taquicardia. Si es necesario administrar un fármaco inotrópico, dobutamina y levosimendan estarían indicados. (Huang X, 2013)

1.2.2 MANEJO DE INOTRÓPICOS EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA SIN CEC.

La administración de fármacos anestésicos con propiedades inotrópicas negativas puede incrementar la isquemia empeorando la función miocárdica.

El uso de inotrópicos en el paciente con disfunción miocárdica de etiología isquémica es complejo. En pacientes con shock cardiogénico clásicamente se utilizaba la dopamina como el inotrópico inicial debido a sus propiedades inotrópicas y vasopresoras. Sin embargo, está en desuso debido a su efecto taquicardizante, el aumento de las resistencias vasculares sistémicas, aumento del VmO_2 , la isquemia miocárdica y la incidencia de arritmias cardíacas. (Bergh CHet al., 2010).

La Adrenalina tiene un menor efecto taquicardizante y eleva más la presión arterial. Su efecto sobre la contractibilidad y las resistencias periféricas aumenta el trabajo miocárdico y el VmO_2 .

Dobutamina incrementa el GC a expensas de sus propiedades inotrópicas, taquicardizantes y vasodilatadores. Puede ser utilizada si no existe una hipotensión severa, aunque aumenta el VmO_2 .

En aquellos casos con disfunción miocárdica severa y SBGC la administración de IPD-III o levosimendan pueden ser los inotrópicos de elección. Frecuentemente es necesario asociarlos a vasoconstrictores para mantener la presión de perfusión tisular.

Si con una dosificación moderada de inotrópicos no se consiguiese restaurar el patrón hemodinámico, se debería insertar un BCIAo que incrementa el flujo coronario, disminuye la postcarga ventricular izquierda y las presiones telediastólicas del VI sin incrementar el VmO_2 .

La cirugía de revascularización miocárdica sin CEC evita los efectos deletéreos de la derivación cardiopulmonar. En pacientes con disfunción miocárdica severa, se produce un deterioro hemodinámico durante el desplazamiento del corazón para acceder a los diferentes vasos a revascularizar. Los fármacos simpaticomiméticos aumentan el VmO₂ y pueden aumentar la isquemia y la lesión miocárdicas tanto durante la manipulación del corazón como durante el clampaje de los vasos. Levosimendan puede ser una elección en este grupo de pacientes al aumentar poco la frecuencia cardiaca y mejorar el inotropismo sin producir un aumento del VmO₂. Sin embargo, debido a la vasodilatación sistémica asociada se pueden producir fenómenos de hipotensión importantes durante la manipulación del corazón que requieran el uso de vasopresores. Se discute si la activación de los canales KATP dependientes por levosimendan puede producir miocardioprotección y preconditionamiento isquémico.

No existen unos criterios específicos para colocar un BCIAo de forma profiláctica para realizar la cirugía de revascularización miocárdica sin extracorpórea, no obstante una mala función ventricular, inestabilidad hemodinámica o lesiones críticas muy importantes con disfunción asociada, pueden ser criterios claros para su utilización.

1.3 MODULACIÓN DEL RIESGO: CARDIOPROTECCIÓN Y NEFROPROTECCIÓN.

1.3.1 CARDIOPROTECCIÓN

Kubler y Haass definieron la cardioprotección como la "preservación del corazón por reducción o prevención del daño miocárdico", por lo que todos los mecanismos adaptativos y compensadores que directa o indirectamente contribuyen a la preservación del miocardio han de ser clasificados como "cardioprotectores". (Kubler W et al., 1996).

Hay descritos varios mecanismos de protección miocárdica, desde la hipotermia, la cardioplejia, pasando por el preconditionamiento isquémico, bloqueo β -adrenérgico, el bloqueo de canales de calcio.

Entre los mecanismos que conducen a la lesión miocárdica se encuentran la formación de radicales libres, sobrecarga de calcio y la alteración de la vasculatura coronaria (Ross S et al., 1999, De Hert SG et al., 2005).

El objetivo final de la cardioprotección perioperatoria es limitar el alcance y las consecuencias de la lesión por isquemia miocárdica y reperfusión.

Las estrategias protectoras incluyen la preservación y reposición de los almacenes de fosfatos de alta energía, modulándolos gradientes intraceulares y el uso de eliminadores de oxígeno de radicales libres y / o antioxidantes, e inhibidores de los sistemas del complemento y de activación de neutrófilos. La mayoría de estas estrategias, utilizando moduladores de adenosina, soluciones de cardioplégia, inhibidores de intercambio Na^+ / H^+ , abridores de canales de ATP, agentes antiapoptóticos y muchos otros medicamentos con efectos probados en las vías de complemento-inflamación se han demostrado en estudios experimentales y observacionales.

Destacan fármacos anestésicos como los halogenados y otros grupos farmacológicos entre los que destacan los sensibilizadores de los canales de calcio. (Kass DA, 2006). Los estudios clínicos de los anestésicos volátiles, que muestran efectos de precondicionamiento farmacológico. El uso de un compuesto volátil, desflurano y el sevoflurano, tiene efectos cardioprotector que resultan en una disminución de la morbilidad y la mortalidad en comparación con un régimen de anestesia intravenosa. (Pisano A, 2016, Landoni G et al., 2016).

1.3.2. NEFROPROTECCIÓN

La disfunción renal perioperatoria es una de las complicaciones asociadas al postoperatorio de la cirugía cardíaca, relacionada con una prolongada hospitalización y mortalidad, alcanzando según las series valores de mortalidad del 70%. (Thakar CV et al. 2005, Bove T et al. 2004 y 2009).

Incluso aunque se produzca la recuperación de la disfunción renal, persiste una mayor mortalidad a largo plazo.

La disminución de la disfunción renal perioperatoria se basa en la protección del órgano de manera profiláctica y terapéutica. La disfunción renal, ha pasado a ser un factor independiente de mortalidad en el postoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca cuya causa es multifactorial destacando como principales elementos: la estabilidad hemodinámica, la necesidad de administración de fármacos inotrópicos, la respuesta a la isquemia- reperfusión, y la administración de nefrotóxicos.

El fracaso renal agudo (FRA) prolonga la estancia hospitalaria y aumenta el riesgo de mortalidad entre tres y nueve veces en función de la gravedad del mismo. Se ha demostrado que incluso pequeños aumentos de la creatinina empeoran el pronóstico de estos pacientes.

Los mecanismos que contribuyen al fracaso renal incluyen toxinas exógenas y endógenas, factores metabólicos, isquemia y reperfusión, activación neurohumoral, inflamación y estrés oxidativo. En los pacientes sometidos a cirugía cardíaca la insuficiencia renal se produce más frecuentemente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, disfunción cardíaca y con el uso de derivación cardiopulmonar. (Thakar CV et al., 2005). También contribuyen la edad, el uso de BCIAo, la anemia, cirugía de urgencia, transfusión de hematíes, y la reintervención. (Rosner MH et al., 2006).

El diagnóstico del FRA se basa en la detección del aumento de la creatinina sérica, que es tardío y no refleja bien el filtrado glomerular en el paciente agudo. Sin embargo, estudios experimentales han demostrado que, aunque el FRA se puede prevenir o tratar con distintas intervenciones, éstas deben iniciarse precozmente tras la lesión renal. La falta de eficacia de estas intervenciones en los ensayos clínicos con humanos se ha atribuido al retraso significativo en el diagnóstico del FRA. Por tanto, está claro que el tratamiento del FRA, para ser eficaz, debería ser precoz.

Con respecto a la cirugía, contribuyen al deterioro renal, el tiempo de clampaje, el uso de CEC, su duración, la pérdida de flujo pulsátil, la hipotermia, así como la hipoperfusión (Sear JW, 2005).

También es necesario destacar que hay diferencias entre los distintos tipos de cirugía. Los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria presentan menor incidencia (2.5%), los que se someten a remplazo valvular una incidencia del 2,8%, ambos procedimientos combinados se asocian a una incidencia del 4.6% y la cirugía del arco aórtico, ya sea aneurisma o disección, una incidencia del 10-50% (Karkouti K et al., 2009).

Algunos estudios sugieren que los aumentos en los valores de creatinina plasmática son menores después de la cirugía de revascularización coronaria



realizada sin CECvs con CEC, pero los datos en relación con este hallazgo no son concluyentes.

El deterioro renal tras la cirugía cardiovascular sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad perioperatoria. Durante muchos años se consideró la CEC como el principal y el único responsable de la disfunción renal e insuficiencia renal aguda en los pacientes quirúrgicos cardíacos.

Actualmente gracias a diversos estudios se ha llegado a la conclusión de que el principal factor de riesgo es la presencia de disfunción renal preoperatoria: valores sobre 1,5 o 2,0 mg/dl de creatinina plasmática parecen ser críticos. Mangano et al. observaron que, después de la revascularización coronaria, la mortalidad fue mucho más baja en los pacientes con función renal normal (0.9%) que en los pacientes con insuficiencia renal aguda (63%). (Chertow GM et al., 2005, Andre AC et al., 2005, Mangano CM et al., 1998 y Josephs S.A et al., 2009).

Otros factores predisponentes de insuficiencia renal son la fracción de eyección del VI deprimida (Yilmaz MB et al., 2007), estabilidad hemodinámica, la necesidad de fármacos inotrópicos, la respuesta a la isquemia-reperfusión y la administración de nefrotóxicos. (Górriz JL et al., 2011).

1.4 LEVOSIMENDAN

El levosimendán es un fármaco enantiómero activo del simendán, derivado de la dinitrilo-piridazinona, que se emplea en el manejo de la insuficiencia cardíaca aguda y la insuficiencia cardíaca descompensada. Su mecanismo de acción es complejo y depende de la acción misma del levosimendán, de su metabolito activo OR-1896 y de la interacción multimolecular en el sistema cardiovascular.

Es un fármaco con un triple mecanismo de acción: inotrópico positivo, vasodilatador y cardioprotector en la isquemia y en el daño miocárdico por isquemia-reperfusión. (Escalona-Belmonte J et al., 2015).

Tabla 2. Mecanismos de acción principales de Levosimendan

Nivel de acción	Inotrópico positivo	Vasodilatación	Cardioprotección
Nivel celular Nivel subcelular Mecanismo molecular	Miocito Miofilamentos Troponina C saturado por calcio	Células del musculo liso Sarcolema Canales de K ⁺ -ATP dependientes	Miocito Mitocondrias Canales de K ⁺ -ATP dependientes Protección de la mitocondria en isquemia-perfusión
Mecanismo molecular	Sensibilización del calcio	Hiperpolarización	

Con respecto al inotropismo produce incremento de la contractilidad sin aumentar la demanda de oxígeno, la carga de calcio intracelular o aumento del Adenosin monofosfato cíclico (AMPc), por lo que carece del efecto deletéreo por estimulación simpática de los otros tipos de inotrópicos. (Kass DA et al., 2006, Despas F et al. 2010). El efecto inotrópico se lleva a cabo por un mecanismo facilitador de la interacción entre troponina I y troponina C mediante la hidrólisis de adenosin trifosfato (ATP) a adenosin difosfato (ADP). La troponina C posee cuatro sitios de unión al Ca²⁺, 2 en la porción N-terminal y 2 en la porción C-terminal, la porción N-terminal es la involucrada en el acortamiento de la fibra. El levosimendán se une a la troponina C en la porción hidrófoba de la porción N-terminal, lo que provoca que la región flexible se convierta en porción rígida disminuyendo las regiones dominantes libres. La estabilización conformacional de la troponina C por el levosimendán inhibe a la troponina I, este mecanismo acelera y desacelera los puentes cruzados actina-miosina. También produce puentes cruzados más débiles durante la diástole, cuando el calcio intracelular es bajo, lo que produce una mejoría en la relajación. El metabolito activo OR-1896 tiene los mismos efectos, pero la interacción con la troponina C no se ha demostrado. (Sorsa T et al., 2004). El aumento de la sensibilidad al calcio debería producir un efecto lusotrópico negativo, pero, por el contrario, ejerce un efecto lusotrópico positivo directo, ya que acorta el tiempo de relajación isovolumetrica y mejora el llenado ventricular izquierdo. (Papp et al., 2012).

Posee efecto vasodilatador en el sistema arterial y venoso a través de la apertura de los canales K-ATP dependientes de la membrana celular de las células del músculo liso, lo que conduce a hiperpolarización celular y vasodilatación. Se ha



sugerido también una acción sobre la apertura de los canales de Ca^{2+} como un mecanismo adicional para disminuir la precarga. La vasodilatación que ejerce sobre el lecho vascular pulmonar disminuye la postcarga del ventrículo derecho, incrementa el flujo coronario al mejorar la función endotelial mediante el aumento de la producción de óxido nítrico asociado a la apertura de los canales K-ATP dependientes y la producción de AMPc. Se han identificado diferentes canales de potasio (Canal K + sensible a la glibenclamida, canales de K + con voltaje controlado, canales K + activados con Ca^{2+} y canales K + sensibles a ATP) que varían en número dependiendo del tipo de vaso sanguíneo y también del diámetro vascular. (Papp Z et al., 2012).

Además de mecanismos, es un potente IPD III y IV, con mayor selectividad a la PDE III, predominantemente en el miocardio, con el subsecuente incremento de los niveles de AMPc. Algunos estudios han intentado relacionar el efecto lusotrópico e inotrópico de levosimendan con el AMPc, sin embargo, para un aumento detectable de los niveles, se requieren el menos dos isoformas de PDE, preferiblemente PDE III y PDE IV, y está claramente demostrado que ni levosimendan ni su metabolito activo afecta la función de otras isoenzimas de PDE en sus concentraciones terapéuticas.

Además de sus efectos inotrópicos y vasodilatadores, el levosimendan tiene varios otros efectos importantes, incluyendo un efecto antiinflamatorio y antiapoptótico, mediante la disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias, que podrían relacionarse con el efecto cardioprotector. (Soeding PF et al., 2011).

1.4.1. FARMACOCINÉTICA

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. Levosimendan 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. (Lilleberg J. et al., 2007).

Estos tiempos varían en función de la situación y patología, así en pacientes con insuficiencia cardíaca, el OR-1896 alcanza su nivel máximo aproximadamente 2 días tras un período de 24 h de infusión y se elimina de la circulación durante las siguientes 2 semanas. (Asif MA et al., 2016).

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. (Puttonen J et al., 2008).

Los efectos secundarios más importantes son cefalea (8.7%), hipotensión (6.5%) e hipocalcemia leve (5%).

1.4.2 ORGANOPROTECCIÓN

Neuroprotección

Levosimendan atraviesa la barrera hematoencefálica y se piensa que puede actuar beneficiosamente en el sistema nervioso central produciendo vasodilatación y neuroprotección. Sin embargo, hay muy pocos estudios que demuestren este papel neuroprotector en el cerebro y la médula espinal frente a la isquemia-reperfusión. (Hein et al., 2013).

Las evidencias de las propiedades neuroprotectoras de levosimendan incluyen la reducción de la muerte celular, respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica, procesos que ocurren cuando se produce una isquemia cerebral.

El estudio de Katircioglu et al. concluye que podría tener neuroprotección en la columna vertebral cuando se aplica antes o durante la isquemia. (Katircioglu S et al., 2006).

En el estudio de Kivikko et al, Levosimendan aumento del flujo sanguíneo cerebral en 16 pacientes con isquemia por accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, medido por evaluación del flujo de la arteria cerebral media mediante Doppler transcraneal. (M. Kivikko et al., 2015).

En otro estudio en humanos, una infusión de levosimendán provocó un aumento en la oxigenación intravascular, en 16 enfermos con defectos cardíacos congénitos, sin un cambio simultáneo en el volumen de sangre. La mejora de la oxigenación cerebral en ausencia de cambio en el volumen sanguíneo cerebral podría atribuirse a la disminución tiempo de tránsito sanguíneo debido a la mejora circulatoria global más que a la vasodilatación cerebral per se.

Levosimendan también puede proteger el cerebro del daño neurológico que se produce en la hemorragia subaracnoidea por sobreestimulación simpática, estrés oxidativo, activación y aturdimiento miocárdico que, a su vez, pueden disminuir la perfusión cerebral, producir vasoespasmo cerebral, disfunción de la barrera hematoencefálica, edema y, finalmente, lesión cerebral. (Varvarousi et al., 2016).

Nefroprotección

La disfunción renal es común en pacientes con insuficiencia cardíaca y otras situaciones clínicas en las que la función cardíaca está comprometida, como en el postoperatorio de la cirugía cardíaca o la sepsis. (Rosner MH et al., 2008, 2012). Está asociada a una alta morbilidad y mortalidad (Kallel S et al., 2013).

En situaciones de insuficiencia cardíaca se produce una reducción del flujo sanguíneo renal y / o un aumento de la presión venosa central, que causan una reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) y una elevación de los niveles séricos de urea y creatinina. De forma inversa la alteración de la función renal tiene un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes con una función cardíaca comprometida.

La disfunción renal por tanto está asociada con mayor riesgo de muerte y estancia hospitalaria. En pacientes con IRC, el deterioro de la función renal es un predictor más fuerte de mortalidad que la FEVI o el grado funcional según la escala de NYHA (Hillege HL et al., 2000 y 2006).

El tratamiento con levosimendan produce una mejora de la función renal en el fracaso cardíaco, sepsis y cirugía cardíaca. (Yimaz B et al., 2013).

Su mecanismo de acción sobre la apertura de los canales de K ATP en el músculo liso de los vasos está vinculado a los efectos de conservación de los



órganos en varios estudios preclínicos y en investigaciones clínicas. (Papp Z et al., 2012).

Como estos canales están presente en los vasos de los órganos y no solo en el miocardio, este mecanismo puede ofrecer protección de órganos que se extiende más allá del corazón. Así junto con sus efectos hemodinámicos, Morelli et al. sugiere que el levosimendan también puede ser protector para los pulmones, riñones, hígado, mucosa gastrointestinal, cerebro y endotelio vascular. (Morelli et al., 2009).

Junto con sus efectos hemodinámicos, levosimendan puede revertir el proceso de disfunción renal a través de varios mecanismos sobre la macro o microcirculación. El flujo sanguíneo renal (FSR) depende de la resistencia vascular renal, así como de la presión venosa. Cabe destacar que la presión venosa central es un factor predictor independiente de FSG en pacientes con IC. (Damman K et al., 2009).

Evita por tanto el aumento de la presión de la vena renal y con ello evita la disminución de la presión de perfusión y del FSR.

En comparación con los inotrópicos tradicionales, el levosimendán proporciona un mejoramiento funcional del VD y reducciones en las presiones del lado derecho, incluida la PAP. Esto evita el aumento de la presión de la vena renal que es la causante de una disminución de la presión de perfusión y una disminución en el FG. (Parissis JT et al., 2006, Poelzl G et al. 2008, Levin 2008 a y 2008 b) Además, Bragadottir G et al. (2013), encontraron que levosimendán induce una vasodilatación preglomerular. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, comparó pacientes tratados con una perfusión de levosimendan de 0,1 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ durante 1 h tras una dosis de carga de 12 $\mu\text{g} / \text{kg}$. En comparación con el placebo, este tratamiento causó un aumento significativo del 12% en el flujo sanguíneo renal y un 21% de aumento en la tasa de filtración glomerular, mientras que las resistencias vasculares renales disminuyeron significativamente en un 18%. No hubo cambios en la fracción de filtración, consumo de oxígeno renal ni extracción de oxígeno. (Bragadottir G et al., 2013).

De esta manera los efectos beneficiosos de levosimendan en pacientes con insuficiencia cardiaca y función renal alterada, no solo se deben a su efecto cardíaco, sino también por una acción vasodilatadora renal específica. Sobre la

microcirculación parece aumentar perfusión renal a través de la vasodilatación derivada de su agonismo del canal K-ATP dependiente. Además, puede revertir la angiotensina-2 causante de vasoconstricción, aumentando así la superficie capilar glomerular.

Otros mecanismos potencialmente beneficiosos dentro del riñón se refieren al preacondicionamiento, anti-inflamatorios y anti-apoptóticos. (Niu ZZ et al., 2014).

En los pacientes con bajo gasto consigue un beneficio clínico general sobre la función renal (definida como una disminución de la creatinina sérica) tras 24 horas de administración. (Ferrerri C et al., 2016). Sobre la diuresis produce rápidamente en pacientes oligúricos una mejoría, con una reducción de los niveles séricos de creatinina que persisten hasta cinco días después. También se ha constatado una mejoría significativa en el aclaramiento de creatinina. (Baysal A et al., 2014, Yilmaz M.B et al. 2013).

Función hepática

La disfunción hepática debida al bajo gasto cardíaco después de la cirugía cardíaca está asociada con mal pronóstico.

En un estudio controlado aleatorio de Álvarez (2006) compararon los efectos de dobutamina y levosimendan sobre el flujo sanguíneo hepático en pacientes con bajo gasto cardíaco tras cirugía cardíaca. Un total de 25 pacientes fueron asignados al azar para recibir un bolo de Levosimendan 12 μg / kg durante 15 min seguido por una infusión de 0,2 μg / kg / min durante 24 h, o una infusión de dobutamina 7,5 μg / kg / min durante 24 h.

Comparado con Dobutamina, el levosimendan mejoró la respuesta hemodinámica sistémica y hepática (IC, flujo de la vena porta. También observaron con el levosimendan mejoró el flujo sanguíneo hepático a través de la arteria hepática y el sistema venoso portal. En contraste, la dobutamina sólo afectó el flujo sanguíneo venoso portal. (Follath et al., 2002).

Cardioprotección

1. Efectos hemodinámicos

La administración de levosimendan mejora los parámetros de función sistólica y diastólica, su uso durante 24 horas demostró mejoría en los índices de función diastólica del VI comparado con dobutamina o placebo. (Parissi et al., 2008, Lahtinen et al., 2011, Gencer et al., 2016). Las velocidades en diástole del anillo tricuspídeo por doppler tisular (pico sistólico (Sa), pico temprano (Ea) y pico tardío (Aa), así como la relación Ea/Aa) mostraron mejoría asociada con la disminución de la presión sistólica de la arteria pulmonar. La disfunción del ventrículo derecho es un predictor pronóstico independiente de mortalidad en la insuficiencia cardiaca; levosimendan ha demostrado mejoría relacionada con la disminución de los diámetros del ventrículo izquierdo y los parámetros hemodinámicos. (Lilleberg J et al., 2007, Bozhinovska M et al., 2016).

2. Acondicionamiento miocárdico

El efecto cardioprotector de levosimendán proviene de modelos experimentales cardiacos y se lleva a cabo por mecanismos indirectos y directos. Entre los mecanismos indirectos destacan la mejoría de la perfusión coronaria por vasodilatación coronaria y la disminución de la postcarga y precarga. Entre los mecanismos directos destaca la apertura de los canales K-ATP dependientes, uno de los principales mediadores en las vías de protección celular. (Pollesello et al., 2004).

La protección contra el estrés oxidativo e isquemia- reperfusión se lleva a cabo a través de la inhibición del intercambio Na^+/H^+ . La inhibición del intercambiador Na^+/H^+ tipo 1 (NHE-1) antes de la isquemia reduce el tamaño del infarto, reduce el aturdimiento miocárdico y disminuye la incidencia de arritmias. Esta inhibición provoca una apertura de los canales K-ATP dependientes, que contribuye a la cardioprotección.

Adicionalmente, el ingreso de K^+ a la mitocondria disminuye la sobrecarga de Ca^{2+} , mantiene la estabilidad de la potencial transmembrana mitocondrial y preserva los fosfatos de alta energía. (Kopustinskiene DM et al., 2001 y 2004).

Estudios in vitro han demostrado el efecto cardioprotector asociado a propiedades anti-apoptóticas y pro-autofágicas, mecanismos biológicos que previenen las



consecuencias citotóxicas y hemodinámicas en la insuficiencia cardiaca aguda y descompensada.

El pretratamiento con levosimendán produce su efecto protector al incrementar la fosforilación de 3 cinasas principales: PI3K/Akt, p38-mitogen activated protein kinase (MAPK) y las cinasas reguladoras de señales extracelulares $\frac{1}{2}$ (ERK $\frac{1}{2}$). (Orriach Guerrero JL, et al., 2014). La fosforilación de estas cinasas se lleva a cabo por diferentes vías cinéticas y es dependiente de la apertura de canales K-ATP, de la producción de los radicales libres de oxígeno, de la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF/Src) y de la vía del cAMP/PKA. Los canales K-ATP dependientes ejercen su actividad cardioprotectora al acortar la duración del potencial de acción transmembrana y al prevenir la sobrecarga de calcio. (Choi YH et al., 2010).

Los efectos antiinflamatorios combinados con la ausencia de sobrecarga de calcio intracelular en los cardiomiocitos, también disminuyen las vías de apoptosis en el corazón. Esto está en relación con los hallazgos in vitro de que pequeñas concentraciones de levosimendán, por debajo de las terapéuticas, previenen la apoptosis oxidativa de las células miocárdicas mediante la activación de los canales mitocondriales K-ATP sensibles.

Estudios que avalan el efecto cardioprotector:

Varios estudios han demostrado beneficio en la administración preoperatoria en pacientes con disfunción ventricular. (Guerrero-Oriach JL et al., 2013). Administrado en el preoperatorio, su efecto cardioprotector tendría un papel importante junto con sus efectos hemodinámicos (inotrópicos y vasodilatadores), de modo que el levosimendán sería distinto a otros inodilatadores o fármacos vasoactivos. (Pollesello P et al., 2016).

Los efectos a corto plazo se deben a sus propiedades inodilatadoras, ya que optimiza el estado hemodinámico, mejorando la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. Aquí se incluyen los efectos de precondicionamiento, el postcondicionamiento, anti-aturdimiento y anti-isquémicos. (Packer M et al., 2013).



Su efecto a largo plazo por infusiones seriadas se debe a procesos de antiremodelación, antiapoptóticos y anti-inflamatorios. (Toller W et al. 2015).

Toit et al demostraron que levosimendan como preacondicionador puede reducir el tamaño del infarto en un 90%. (Toit et al., 2008).

Además, en comparación con Milrinona en un modelo animal, hubo menos mortalidad tras la oclusión y reperusión de los vasos coronarios, y 70% de los perros tratados con levosimendán antes de isquemia-reperusión sobrevivieron, en comparación con el 20% de los tratados con milrinona. (Papp JG et al., 2006).

En otro estudio en pacientes isquémicos, la relación lactato / piruvato se redujo con el tratamiento con levosimendan previo a la inducción. (Metzsch C et al., 2007).

Kersten et al. también concluyeron que el levosimendan tiene efectos protectores contra la isquemia miocárdica en un modelo canino: en el tratamiento con levosimendan, el tamaño del infarto disminuyó un 50%. (Kelsen et al., 2004).

Sonntag et al. observaron en 24 pacientes con síndrome coronario agudo, que la administración de levosimendan, en comparación con placebo, redujo significativamente el número total de segmentos hipocinéticos. (Sonntag et al., 2004).

En 30 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con aturdimiento tras la intervención coronaria percutánea de emergencia, la infusión continua de levosimendan a 0,1 µg / kg / min durante 24 h, mejoró la función miocárdica, en comparación con placebo. (Wu X et al., 2014).

En el estudio de Husebye et al., en el que 61 pacientes que desarrollaron signos clínicos de IC en las 48 h tras una intervención coronaria percutánea (incluyendo shock cardiogénico), el tratamiento con levosimendán mostró una mejoría significativa al quinto día, en comparación con placebo. (Husebye et al., 2013).

En el metaanálisis de Landoni et al. se analizaron 3,350 pacientes, con diferentes indicaciones de levosimendan: IC descompensada, cirugía cardíaca, cardiología intervencionista, cirugía vascular y sepsis. El uso de levosimendan se asoció con una reducción significativa de la mortalidad (17.6% versus 22.4%; $p = 0.001$), y en el subgrupo con infarto agudo de miocardio (0.6% versus 3.9%; $p = 0.007$). No se

demostró diferencia en este parámetro en los pacientes que presentaron lesión renal aguda (3.8% versus 6%; $p = 0.17$). Se confirmó la mayor posibilidad de hipotensión con levosimendán (11.1% versus 9.7%; $p = 0.02$) y una disminución significativa de los niveles de BNP ($p = 0.005$). Los autores del metaanálisis concluyen que levosimendán es el primer agente inotrópico que tiene impacto en la supervivencia de los pacientes y no sólo en los parámetros hemodinámicos y en la sintomatología. (Landoni et al., 2010).

Efectos sobre el sistema nervioso autónomo

Levosimendan ha demostrado menor potencial arritmogénico al compararlo con la dobutamina debido a su mecanismo de acción independiente de los β -receptores. La liberación de catecolaminas por levosimendan se ha demostrado sólo con dosis altas. Al comparar sus efectos con los de la milrinona en estudios preclínicos, se observó que el uso del primero reduce las arritmias inducidas por isquemia y reperfusión, lo que se asocia con una mejoría del índice de supervivencia. (Harrison et al., 2013).

Efectos sobre biomarcadores

Levosimendan disminuye los valores de BNP y la magnitud de la reducción de relaciona con la mejoría clínica a los seis meses. Este marcador puede ser considerado como un factor pronóstico de su efectividad.

Produce alteración también de los marcadores cardíacos relacionados con la progresión del fallo cardíaco, reduce las citoquinas proinflamatorias, los marcadores de estrés oxidativo y previene la apoptosis de los miocitos. (Nespoli MR, 2007, De Hert SG 2007, Cohen-Solal A et al., 2009 y Delaney 2010).

En el estudio de Adamopoulos S. et al. (2016) en el que compararon los efectos de dobutamina y levosimendan sobre los marcadores proinflamatorios y proapoptóticos en pacientes en fracaso cardíaco, observaron que levosimendan produce una respuesta inmunoinflamatoria beneficiosa y efectos hemodinámicos y neurohormonales que se traducen en mejoría de la FE, IC, PAP, y cifras de NT-pro-BNP. Esto se relaciona con sus propiedades antiinflamatorias y antiapoptóticas. (Avgeropoulou C, 2012).



Existe evidencia de que en el fracaso cardiaco se produce una activación inmune que aumenta los niveles de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleukina-6 que perpetúan o agravan el daño cardiovascular. (Mehta RH et al., 2016).

Se han observado que levosimendan produce disminuciones de TNF e IL-6 debido a la disminución del estrés de la pared del ventrículo izquierdo, mejora de la perfusión periférica, que disminuye la producción de citoquinas extracardiacas.

1.5. BIOMARCADORES DE FUNCIÓN CARDIACA Y RENAL

1.5.1 BIOMARCADORES DE FUNCIÓN CARDIACA

Los biomarcadores, entendidos como indicadores de las alteraciones en los procesos biológicos y patogénicos, en el contexto perioperatorio a nivel del corazón, pueden dividirse en marcadores de isquemia y daño miocárdico, de inflamación y de disfunción de VI. (Lundblad RL et al., 2011).

Los valores de biomarcadores cardiacos como son las enzimas (Troponina T, Troponina I, Creatinina fosfoquinasa fracción MB (CPK-MB) nos indican daño miocárdico, y su utilización está ampliamente extendida en la cirugía de revascularización coronaria. En la actualidad, la troponina cardíaca es el biomarcador más popular para el daño miocárdico, con casi el total de la especificidad tisular del miocardio y sensibilidad extrema, lo que refleja incluso una cantidad muy pequeña de necrosis miocárdica. (Bigmani E et al., 2009).



Figura 4. Biomarcadores enzimáticos

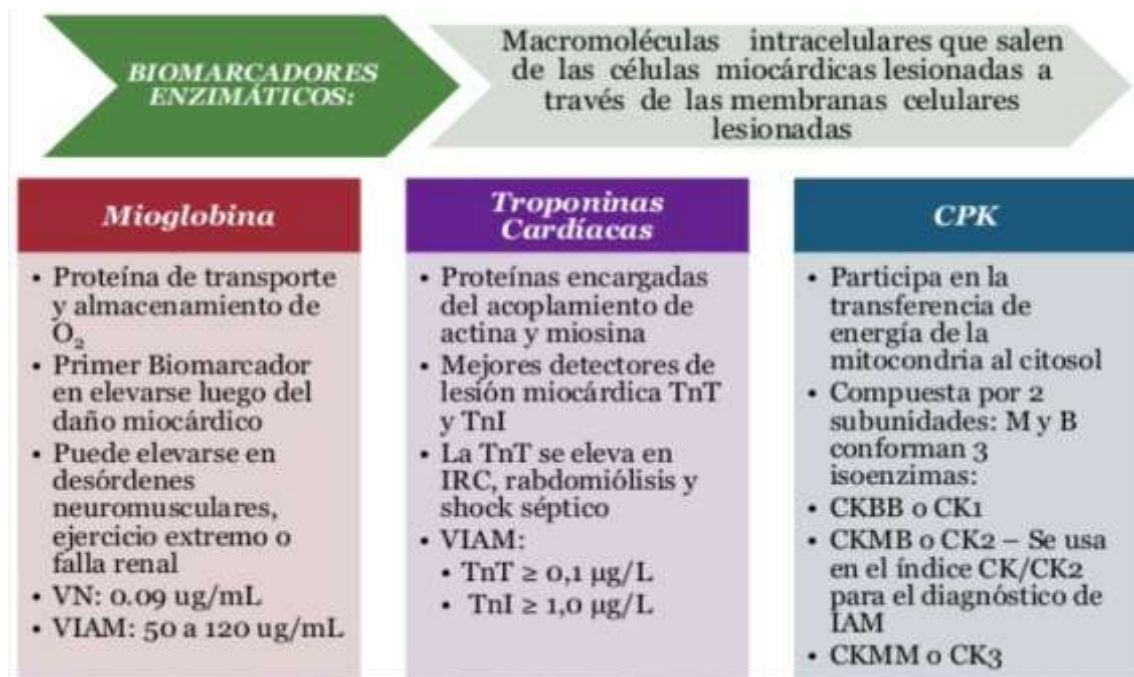


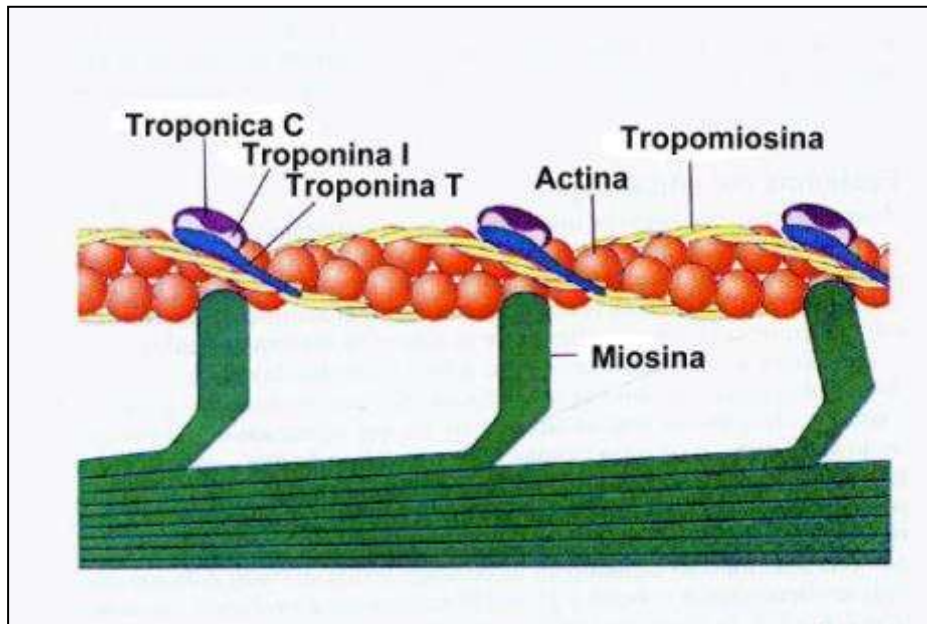
Figura 5. Otros biomarcadores



Las troponinas están presentes en las fibras musculares cardíacas y en el músculo esquelético. Es una compleja proteína formado por 3 subunidades que regulan el proceso contráctil del músculo estriado. La troponina C (Tn C) que liga el calcio (Robertson IM et al., 2010), la troponina I (TnI) que regula la interacción

actina-miosina y la inhibe y la troponina T (TnT) que la liga a la tropomiosina. Las isoformas T e I tienen diferente estructura proteica y son específicas del corazón. La figura siguiente muestra las interacciones actina/troponina/tropomiosina.

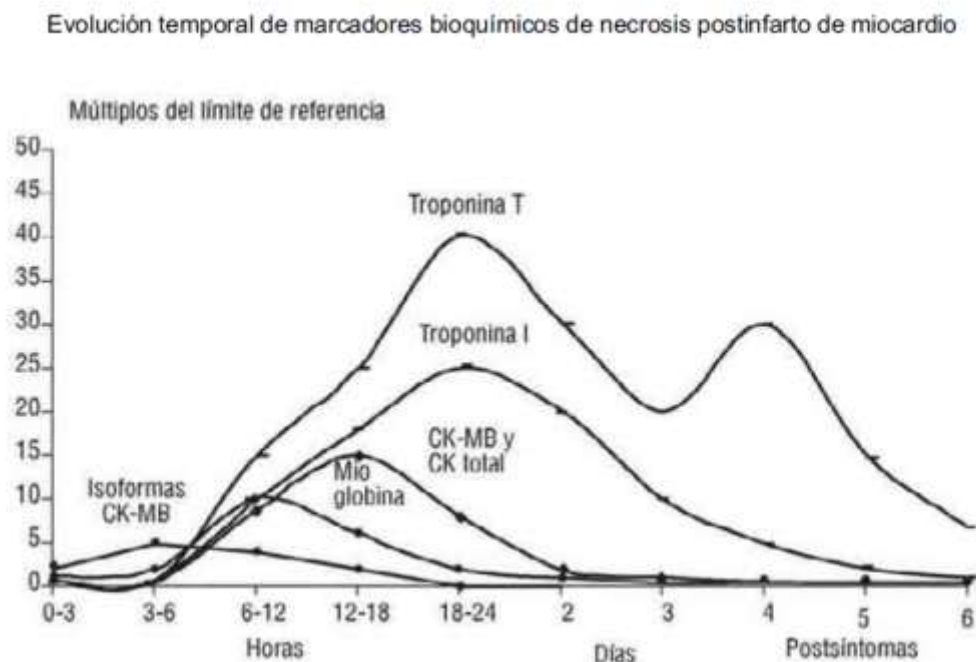
Figura 6. Interacciones actina/troponina/tropomiosina y distintas troponinas



Ambas han mostrado alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. En la cirugía cardíaca sus concentraciones se relacionan, si lo hay, sobre todo con el tiempo de pinzamiento aórtico. Durante la cirugía de revascularización coronaria sin CEC su elevación puede deberse a la pericardiotomía, manipulación cardíaca, y a la succión para estabilización, así como periodos momentáneos de isquemia sin miocardioprotección; aparte de la isquemia miocárdica e infarto. (Bonney E et al., 1998, Brown JR et al., 2007).

Las troponinas cardíacas tienen una pequeña fracción disuelta en el citoplasma de los cardiomiocitos, este hecho, junto a su pequeño tamaño molecular y a su especificidad tisular, otorga a esta proteína el papel de un buen candidato para la detección muy precoz de lesiones celulares reversibles (isquemia) o irreversibles (necrosis) tal como muestra esta figura.

Figura 7. Evolución temporal de marcadores bioquímicos de necrosis postinfarto de miocardio.



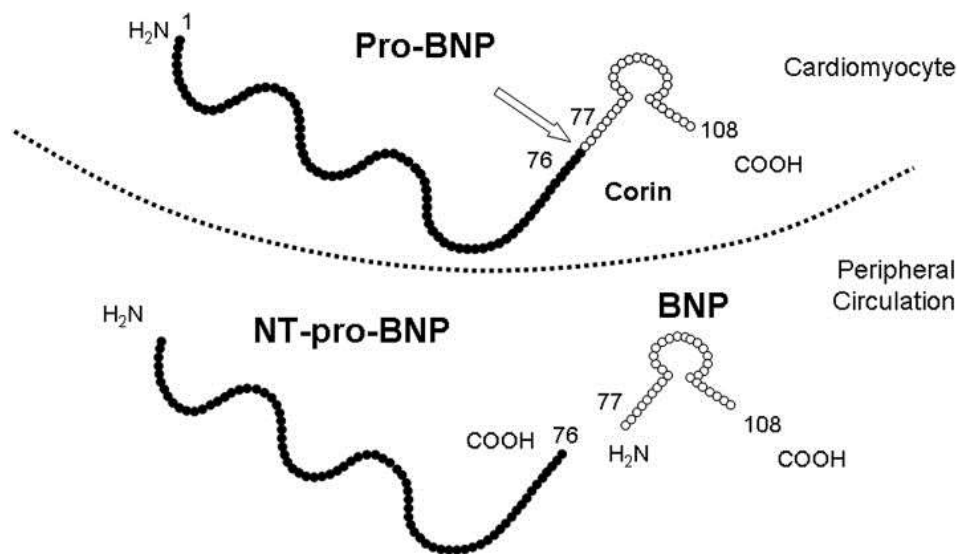
Con base en las evidencias disponibles, se cree que incluso pequeñas elevaciones de la TnT citoplasmática en el periodo perioperatorio reflejan daño miocárdico clínicamente relevante, con peores pronóstico y resultados cardiacos.

La Tn I es, como marcador de daño miocárdico, el que posee mayor sensibilidad y eficiencia en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio. Las referencias que existen al respecto son numerosas y se han descrito comparaciones con otros parámetros: las isoenzimas de deshidrogenasa láctica (LDH), creatina kinasa (CK) y sus isoenzimas como la CK-MB, mioglobina e incluso con la misma TnT.

Con estas comparaciones se ha llegado a la conclusión de que es la Tn I la mejor opción para el diagnóstico de la isquemia miocárdica. (Poldermans D et al., 2009).

El BNP y el NT-proBNP se producen en los miocitos cardiacos en respuesta a un aumento del estrés de la pared miocárdica como muestra la figura siguiente.

Figura 8. Escisión enzimática de Pro-BNP y conversión en BNP activo y NT-proBNP.



Tomado de Troughton RB, Richard AM. et al. B-Type Natriuretic Peptides and Echocardiographic Measures of Cardiac Structure and Function. *J Am Coll Cardiol Img.* 2009; 2(2):216-225.

El NT-Pro BNP destacaría como marcador de disfunción. Esto puede ocurrir en cualquier fase de la insuficiencia cardiaca, independientemente de la presencia o ausencia de isquemia miocárdica. Las cifras de BNP y NT-proBNP preoperatorias ofrecen un valor pronóstico adicional para la mortalidad a largo plazo y eventos cardiacos tras cirugía. El NT-Pro BNP es la vía final del péptido secretado en las paredes ventriculares (BNP), y que tiene una vida media de 120 minutos, siendo un péptido completamente inactivo. Su liberación se halla en aumento en situación de disfunción cardiaca y es considerado como un marcador efectivo de severidad y pronóstico en los síndromes coronarios agudos y fracaso congestivo.

Otros usos del NT-proBNP suponen su uso como marcador pronóstico de mortalidad, como se definió en el Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF) en el que concluían que suponía un fuerte marcador pronóstico de mortalidad en 1 año de pacientes ingresados con insuficiencia cardiaca y disminución de la función ventricular. (Lundblad RL et al., 2011).

El análisis de esta hormona en cirugía cardíaca cada vez es más importante, y el número de publicaciones de NT-pro-BNP en el perioperatorio de cirugía cardíaca y no cardíaca va aumentando, donde toma protagonismo la elevación de NT-proBNP como marcador de disfunción del ventrículo izquierdo, factor predictivo de las complicaciones y estratificación del riesgo en el postoperatorio de cirugía cardíaca. (Guerin V et al., 2006, Eliadsdottir SB, 2008 y Ryding AD et al., 2009).

En los últimos años varios trabajos, como el de Cuthbertson (2009), lo han relacionado con factores pronósticos en el postoperatorio de cirugía cardíaca asociándolo, incluso, con una mayor mortalidad en pacientes en los que presentaron unos niveles más elevados, siendo reconocido por la Sociedad Española de Cardiología como marcador válido para disfunción miocárdica tanto sistólica como diastólica.

1.5.2 BIOMARCADORES DE FUNCIÓN RENAL

Como se ha visto anteriormente, la insuficiencia renal aguda posterior a cirugía cardíaca es una entidad frecuente. Los biomarcadores séricos y urinarios de mayor utilidad en la actualidad para el clínico son la creatinina, la urea y la diuresis. Y, por tanto, éstos son utilizados como criterios para el estadiaje del deterioro renal.

El diagnóstico de FRA se basa en la detección del aumento de la creatinina sérica, pero este aumento es tardío y no refleja con exactitud el filtrado glomerular en el paciente en el momento agudo. Ya que la creatinina no se incrementa hasta que la filtración glomerular ha disminuido en un 50%, supone un retraso en la detección temprana de insuficiencia renal aguda (IRA) y por ello un retraso en el tratamiento, que debería iniciarse precozmente.

Estos marcadores no son sensibles ni específicos para la detección de daño renal, limitando las opciones terapéuticas y potencialmente comprometiendo el pronóstico. La TFG es preferible a los parámetros anteriores para indicar función renal global. Sin embargo, en la práctica, la creatinina sérica es comúnmente más usada a pesar de que son conocidas algunas condiciones particulares como la



edad y la masa muscular que pueden conducir a una mala correlación entre la creatinina y el filtrado glomerular (FG).

Para intentar solucionar este problema y realizar una actuación temprana que anticipe la disfunción renal en el periodo postquirúrgico, además de detectar los factores de riesgo para identificar los pacientes de riesgo, existen biomarcadores renales más específicos y precoces, para la detección temprana de IRA postquirúrgica.

Pese al esfuerzo invertido y los progresos realizados, aún no está bien establecida la utilidad real de los distintos marcadores en diferentes contextos clínicos de FRA por lo que actualmente su estudio está en auge.

Los marcadores más estudiados son cistatina-C, que en realidad no es un marcador de daño renal, sino de FG; Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL); interleukina-18 (IL-18); Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) y Liver Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP). (Guerrero-Oriach JL et al., 2016).

Se necesitan estudios más amplios para explorar más a fondo el papel de los biomarcadores para la detección temprana de la IRA después de la cirugía cardíaca. (Coca SG et al., 2008, Malyszko J et al., 2010).

1.5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN DE DISFUNCIÓN RENAL

La IRA es un proceso patológico complejo que ocurre en diferentes situaciones, con manifestaciones clínicas diversas que van desde una elevación mínima de la creatinina sérica a un fallo renal anúrico. Los límites para definir y clasificar el fracaso renal agudo son muy variables y no existe una definición aceptada, por lo que distintos grupos de trabajo han creado escalas como la RIFLE y AKIN para unificar criterios. (Uchino S et al., 2006)

La escala RIFLE es un sistema de calificación de cinco categorías para evaluar el riesgo, lesión, fracaso, pérdida y lesión renal terminal.

El riesgo se define como un aumento en el nivel de creatinina sérica de al menos 1,5 veces el valor basal, una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) de más del 25% respecto al valor basal, o una producción de orina inferior a 0,5 ml por kilogramo de peso corporal por hora durante 6 horas.

La lesión se define como un aumento del nivel de creatina sérica de al menos 2 veces el valor basal, una disminución de la TFG de más del 50% respecto al valor basal o una diuresis inferior a 0,5 ml por kilogramo por hora durante 12 horas.

El fracaso se define como un aumento en el nivel de creatinina sérica de al menos 3 veces el valor basal, un nivel de creatinina sérica de al menos 4 mg por decilitro, una disminución de la TFG de más del 75% respecto al valor basal, una producción de orina inferior a 0,3 ml por kilogramo por hora durante 24 horas, o de anuria durante 12 horas.

La pérdida se considera cuando ocurre una pérdida prolongada durante mas de 4 semanas y la perdida irreversible cuando ocurre una perdida terminal mayor a 3 meses.

Tabla 4. Escala RIFLE

Escala RIFLE			
Categoría	Criterios de FG	Criterios de Flujo Urinario (FU)	
Riesgo	Creatinina incrementada x1,5 o TFG disminuido > 25%	FU < 0,5ml/kg/h x 6 hr	Alta Sensibilidad
Lesión (Injury)	Creatinina incrementada x2 o FG disminuido > 50%	FU < 0,5ml/kg/h x 12 hr	
Fallo	Creatinina incrementada x3 o FG disminuido > 75%	FU < 0,3ml/kg/h x 24 hr o Anuria x 12 hrs	
Pérdida (Loss)	IRA persistente = Pérdida completa de la función renal > 4 semanas		Alta Especificidad
IRC (ESKD)	Insuficiencia Renal Estadio Terminal (> 3 meses)		



IRC: Insuficiencia renal crónica

ESKD: End Stage Kidney Disease

Posteriormente se modificaron los criterios de la escala RIFLE en base a la definición de consenso de IRA, haciendo énfasis en los cambios en los valores de creatinina sérica y la producción de orina, ya que se ha demostrado que pequeñas variaciones de creatinina pueden estar relacionadas con empeoramientos de la función renal, y que el empeoramiento en el pronóstico de los pacientes está relacionado con la disfunción renal que se produce durante las primeras 24 horas del ingreso de la intervención. Esta clasificación divide la disfunción renal en 3 estadios.

El estadio 1 corresponde a la categoría de riesgo de la RIFLE.

Los estadios 2 y 3 corresponden a la categoría de lesión y fallo.

Se eliminaron las categorías de pérdida y fallo renal terminal de la escala.

Tabla 3. Clasificación AKIN

Clasificación AKIN		
	<i>Aumento de creatinina sérica</i>	<i>Disminución del volumen urinario</i>
1	0.3 mg/dl ó $\geq 1,5$ -2 veces el valor basal	$<0,5$ ml/kg/h x >6 h
2	<2 -3 veces el valor basal	$<0,5$ ml/kg/h x >12 h
3	>3 veces el valor basal ó Cr ≥ 4 mg/dl y aguda $\geq 0,5$ mg/dl (o TRS)	$<0,5$ ml/kg/h x >24 h o anuria x 12 h

HIPÓTESIS DE TRABAJO



2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El Levosimendan es un sensibilizador del calcio que mejora la contractilidad cardiaca sin aumentar el consumo de oxígeno.

Nuestra hipótesis de trabajo es que el uso de Levosimendan perioperatorio produce una disminución de la incidencia de disfunción renal relacionado con la mejora de GC y de la perfusión renal y las propiedades nefroprotectoras del fármaco.

Con objeto de demostrar esta hipótesis de trabajo hemos planteado los siguientes objetivos y metodología de trabajo.





OBJETIVOS



3. OBJETIVOS

1. Evaluar el efecto de la utilización preoperatoria de levosimendan en pacientes con disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar, con alto riesgo de disfunción cardiológica y renal en la aparición de biomarcadores de defectos de función postoperatoria renal (N-GAL) y neuronal (enolasa neuronal).
2. Evaluar el efecto de levosimendan frente a otros inotrópicos en la función cardíaca y renal en el postoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca y que presentaron síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio.





MATERIAL Y MÉTODOS



4. MATERIAL Y MÉTODOS:

4.1. ESTUDIO 1: ADMINISTRACION DE LEVOSIMENDAN EN EL PREOPERATORIO

4.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, aceptado por el comité ético hospitalario. Se seleccionaron 27 pacientes que iban a ser intervenidos de cirugía valvular cardiaca, con alto riesgo cardiológico y que tras firma de consentimiento informado fueron incluidos en el estudio.

4.1.2 POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión del estudio fueron:

Pacientes con disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar, propuestos para ser intervenidos de cirugía valvular, con un Cleveland clinic score Acute Kidney Injury >7 (riesgo elevado); y valores de Euroscore II mayores de 5%.

Los criterios de exclusión fueron:

Historia de reacción adversa a levosimendán

Cirugía combinada (ejemplo reparación valvular o de cirugía carotídea)

Disfunción renal preoperatoria (aclaramiento de creatinina < 50ml/min)

Hipersensibilidad a levosimendán o a cualquiera de los excipientes

Inestabilidad hemodinámica (PAS menor de 90 mmhg y taquicardia mayor de 100 lat./min), obstrucciones mecánicas significativas que afecten al llenado o al vaciado ventricular o ambos, historia de Torsade de Pointes.

Disfunción neurológica previa.



4.1.3 PROTOCOLO DE ESTUDIO. DATOS RECOGIDOS. PLAN DE TRABAJO

El protocolo de administración del levosimendan se realizó durante 24 horas en infusión continua a un ritmo de 0,1 mcg/kg/min hasta alcanzar la dosis de 12.5 mg, el día previo a la intervención. Durante la administración el paciente estuvo monitorizado con electrocardiografía, tensión arterial y pulsioximetría.

Anestesia y procedimiento quirúrgico: Todos los pacientes se monitorizaron a su llegada a quirófano con electrocardiograma (ECG) continuo, presión arterial invasiva a través de la arteria radial derecha, pulsioximetría, capnografía, monitorización de la hipnosis a través del índice bispectral (BIS) (BIS XP®; Aspect Medical Systems, Newton, MA), así como la temperatura faríngea, vesical y en sangre. La evaluación de la función cardiaca se realizó con ecocardiografía transesofágica y CAP. La inducción anestésica y el mantenimiento anestésico de los pacientes en el intraoperatorio se realizó de manera similar en todos ellos, utilizando como fármaco anestésico antes y después de la circulación extracorpórea el sevoflurano (Sevoflurane; Abbott; Sevorane®; Abbott, Louvain-la-Neuve, Belgium), y propofol durante la derivación cardiopulmonar. Los distintos hipnóticos se ajustaron para mantener un valor de BIS entre 45 y 60, asegurando así la hipnosis y evitando su sobredosificación. La relajación neuromuscular se mantuvo con cisatracurio (Nimbex®; Glaxosmithkline, London, UK) en perfusión (1-2 mcg/kg/min). La analgesia se realizó con remifentanilo intravenoso a un ritmo de infusión entre 0.1– 0.2 mcg/kg/min (Ultiva®; GlaxoSmithKline, Genval, Belgium).

Manejo postoperatorio: Al final de la cirugía todos los pacientes fueron trasladados a la unidad de cuidados intensivos, manteniéndose sedado con propofol y remifentanilo hasta su extubación.

El manejo hemodinámico postoperatorio se realizó de la siguiente manera:

Se administró adrenalina, dobutamina y/o noradrenalina en perfusión continua si el índice cardiaco era inferior a $2.4 \text{ L min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ y/o saturación venosa central de oxígeno era menor del 65%, si las resistencias venosas eran normales o bajas y si la presión de enclavamiento pulmonar era mayor de 15 mm Hg (con la intención de evitar situaciones de bajo gasto cardiaco e hipoperfusión); si durante 1 hora y

tras la optimización hemodinámica, la diuresis fue menor de 1ml/kg/h se procedió a realizar la administración de 500 ml de Ringer lactato en 10 minutos, volviendo a repetir de nuevo si el resultado no era satisfactorio, siempre que las presiones enclavadas pulmonares no superaran valores de 15 mmHg, y si no existió respuesta se administró 10 mg de furosemida, cada 30 minutos hasta alcanzar respuesta favorable. Si la producción de orina era mayor de 1 ml/kg/h no se realizó la administración de ningún fármaco diurético.

Se monitorizó la producción de orina del paciente durante las primeras 48 horas perioperatorias, así como si fue necesario la terapia de reemplazo renal postoperatoria.

En todos los pacientes se recogieron los datos epidemiológicos de edad, sexo, tratamiento previo, Euroscore II, Cleveland score, tiempo de CEC, tiempo de isquemia y tipo de cirugía.

Determinaciones analíticas: se realizaron determinaciones basales previas a la administración del levosimendan, a su llegada a quirófano, a la llegada a la unidad de cuidados intensivos, y a las 24 y 48 horas tras finalizar de la cirugía. Se registraron los valores de hemoglobina, troponina I, CKMMB, creatinina, urea, lactato, saturación venosa central. Las muestras de orina para la realización del N-GAL y la enolasa neuronal se recogieron previa administración del fármaco; y a las 2 horas de su llegada a la unidad de cuidados intensivos.

Determinaciones hemodinámicas: se realizaron mediciones ecocardiográficas para evaluar la dilatación del VD (diámetro anillo tricuspideo), los valores de hipertensión pulmonar si existían, basales y a las 48 horas postoperatorias. Si durante el ingreso se diagnosticó un SBGC (IC <2.0 l/min/m², presión de enclavamiento pulmonar > 15 mmHg y/o saturación venosa central $<65\%$) se registró el número y dosis de fármacos inotrópicos y/o vasoactivos durante las primeras 48 horas postoperatorias.

Determinaciones de función renal: La existencia de disfunción renal postoperatoria se hizo a través de la clasificación Acute Kidney Injury (AKIN), en la que pequeñas variaciones de creatinina pueden estar relacionadas con empeoramientos de la función renal.



Tamaño muestral: La variable principal del estudio será el N-GAL URINARIO, se consideró una diferencia de 500 ng/dl entre los valores basales y postoperatorios como significativos, con una incidencia de disfunción renal postoperatoria del 20%, siendo necesario 26 pacientes para conseguir un poder estadístico beta del 80% y un error alfa de 0.05. Para la enolasa neuronal una muestra de 16 pacientes eran necesarias para encontrar un aumento del 50% del valor basal, un poder estadístico beta del 80% y un error alfa de 0.05.

4.1.4 Análisis estadístico

- Estudio descriptivo: Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media (m), junto con la desviación estándar (DE), o mediana (rango intercuartílico [RIQ], p25-p75). Las variables cualitativas se describieron mediante el número de casos (n).
- Estudio univariante: Para el análisis estadístico se realizó de manera inicial la prueba de Shapiro-Wilk para saber si las variables se distribuían de una manera normal.
- La comparación entre variables cuantitativas continuas se obtuvo mediante t-student, o ANOVA, o pruebas no paramétricas, Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney, según correspondía.
- El análisis entre variables cualitativas, se realizó mediante la prueba de la X^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (si $N < 20$, o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5). Cuando se utilizó la X^2 se aplicó en todos los casos la corrección de Yates.

4.1.5 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizará de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki. El estudio se desarrollará de acuerdo con los protocolos y con los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que aseguren el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), tal y como se describe en las normas tripartitas de la ICH para la Buena Práctica Clínica 1996.

4.1.6 HOJA DE INFORMACIÓN Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

El investigador deberá explicar a cada paciente la naturaleza del estudio, sus propósitos, duración estimada, así como cualquier inconveniente que éste le

pueda suponer. Cada uno de los participantes debe ser advertido de que su participación en el estudio es totalmente voluntaria y de que puede abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afecte a su tratamiento médico posterior, ni a la relación con el médico que le trata.

El paciente ha de disponer de tiempo suficiente para leer y entender las explicaciones de la hoja de información al paciente antes de fechar y firmar el formulario de consentimiento informado y deberá recibir una copia del documento firmado. Ningún paciente podrá ser incluido en el estudio sin otorgar antes su consentimiento informado por escrito. El consentimiento se les dará a todos los pacientes previamente a la intervención explicándole que sólo se utilizaran sus datos en caso de que desarrollen un síndrome de bajo gasto cardiaco.

4.2 ESTUDIO 2: ADMINISTRACION DE LEVOSIMENDAN EN EL POSTOPERATORIO

4.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se realizó un estudio observacional longitudinal, de 5 meses de duración, en el hospital Virgen de la Victoria.

Se calculó un tamaño muestral mínimo de 81 pacientes, teniendo en cuenta un nivel de confianza del 95% y una precisión mínima del 10%, y una incidencia del 30% de insuficiencia renal según las series.

La información se registró en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) a partir de los datos proporcionados por los investigadores, obtenidos de forma retrospectiva mediante la revisión del historial clínico del paciente.

4.2.2 POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Población de estudio

Pacientes mayores de 18 años sometidos a cirugía cardíaca que desarrollen un cuadro compatible con síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC) durante el postoperatorio

Los pacientes incluidos en el estudio debieron cumplir todos los criterios de inclusión y no presentar ningún criterio de exclusión. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

Criterios de inclusión

- Pacientes sometidos a intervenciones de cirugía cardíaca
- Pacientes que tras optimización volémica, requirieron de soporte inotrópico por diagnóstico de SBGC

Criterios de exclusión:

- Necesidad de cirugía combinada (no únicamente cardíaca).
- Necesidad de cirugía de emergencia

4.2.3 PROTOCOLO DE ESTUDIO. DATOS RECOGIDOS. PLAN DE TRABAJO

Se reclutó a los pacientes a medida que cumplían criterios de inclusión, según la técnica de muestreo consecutivo.

Se registraron datos correspondientes al preoperatorio (antecedentes clínicos relevantes, datos de función cardíaca y renal previo al procedimiento quirúrgico, entre otros), intraoperatorio, del momento en el que se diagnostica el SBGC, a las 48 horas post-diagnóstico de SBGC y al alta de la unidad de cuidados críticos.

Se trata de un estudio no intervencionista. Los tratamientos que prescribieron los investigadores a los pacientes no fueron objeto principal de estudio y por tanto no se registraron datos más allá del grupo terapéutico, la dosis inicial y ajustes de la misma durante el periodo de observación. No fueron necesarias pruebas de laboratorio o de diagnóstico complementarias diferentes de las que por protocolo se aplica en el contexto clínico del estudio.

4.2.4 RECOGIDA DE DATOS:

Se recogieron todos los pacientes que tras ser operados de cirugía cardíaca desarrollaron un SBGC y que tras su optimización volémica precisaron la administración de fármaco inotrópico.

Todos los pacientes se monitorizaron con electrocardiograma de 5 derivaciones registrándose de manera continua, en todos ellos la derivación II y V, la presión arterial invasiva a través de la arteria radial, y la medición del GC a través del CAP o cualquier otro sistema de monitorización de GC, y pulsioximetría de manera estandarizada.

La recogida de datos se realizó en 5 momentos del estudio tras la inclusión del paciente:

PREOPERATORIO:

Características epidemiológicas: Edad, sexo, índice de masa corporal, cirugía (valvular, coronaria con CEC, coronaria sin CEC, mixta, aorta torácica ascendente), Euroscore II, tratamiento antihipertensivo, diabetes (tratamiento), enfermedad respiratoria crónica (tratamiento), insuficiencia renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada), arritmia (tratamiento), dislipemia (tratamiento), enfermedad neurológica. Cirugía de urgencia.

Pruebas de función cardíaca: Ecocardio con FEVI y parámetros de función derecha si el paciente presentaba disfunción VD (dilatación, TAPSE, onda S), PAS pulmonar y de enclavamiento, existencia de insuficiencias valvulares, cateterismo y número de vasos con lesión y existencia de disfunción diastólica.

Función renal: Creatinina y Urea.

Cifra de hemoglobina y necesidad de transfusión preoperatoria

INTRAOPERATORIO:

Cirugía: Tipo, tiempo de CEC y de isquemia y si existió parada hipotérmica total.

Fármacos intraoperatorios: inotrópicos, vasoactivos, diuréticos (tipo y dosis)

Necesidad de transfusión intraoperatoria (sangre autóloga-heteróloga) y **cifra de hemoglobina al terminar la cirugía**

SBGC (MOMENTO DE INCLUSION DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO).

INDICACION DE TRATAMIENTO.

Parámetros de función renal al inicio de tratamiento: creatinina, urea, diuresis y diuréticos (mg de furosemida o dosis de dopamina) en las 24 horas previas (si fue el primer día del postoperatorio se recogieron las 12 horas previas). Necesidad de terapia de sustitución renal.

Parámetros hemodinámicos: FC (arritmia de novo), TAM, IC o FEVI en el diagnóstico, SvcO₂, Presión venosa central (PVC), parámetros de contractilidad de VD y RVS.

Necesidad de fármacos inotrópicos o vasoactivos: tipo y dosis.

Fallo orgánico (número y si existió fallo respiratorio se indicó la necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva).

Enzimas: CK/CKMMB/Troponina/GOT/GPT/Amilasa/LDH /NT-ProBNP

Otros parámetros: Hemoglobina y necesidad de transfusión (cantidad y tipo de hemoderivado). Pulsioximetría (satO₂). Lactato

SBGC A LAS 48 H DE TRATAMIENTO:

Se midieron los mismos que en el momento del diagnóstico del SBGC

AL ALTA DE LA UNIDAD DE CUIDADOS CRÍTICOS:

Parámetros de función renal al inicio de tratamiento: creatinina, urea, diuresis y diuréticos (mg de furosemida o dosis de dopamina) en las 24 horas previas (si fue el primer día del postoperatorio se recogieron las 12 horas previas). Necesidad de terapia de sustitución renal.

Parámetros hemodinámicos: FC (arritmia de novo), TAM, IC o FEVI en el diagnóstico, SvcO₂, PVC, parámetros de contractilidad de VD y RVS.

Necesidad de fármacos inotrópicos o vasoactivos: tipo y dosis.

Fallo orgánico (número y si existió fallo respiratorio se indicó la necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva).

Enzimas: CK/CKMMB/Troponina/GOT/GPT/Amilasa/LDH /NT-ProBNP

Otros parámetros: Hemoglobina y necesidad de transfusión (cantidad y tipo de hemoderivado totales durante el ingreso). Pulsioximetría (satO₂) al alta. Lactato
Número de días de estancia en UCI/Reanimación.

4.2.5 ANALISIS ESTADISTICO

Inicialmente se realizará un análisis descriptivo de las variables del estudio, los valores de las variables continuas se resumirán en una tabla donde se mostrarán sus correspondientes medias, desviación estándar o medianas según la distribución de la variable sea o no simétrica, rango de valores: máximo y mínimo. Las variables categóricas se presentarán en frecuencias absolutas y frecuencias relativas.

Con el objetivo de conocer la incidencia de disfunción renal en el contexto del SBGC, se estimó la proporción de casos nuevos de disfunción renal durante el período de estudio en la población de estudio, se estimó además el correspondiente intervalo de confianza al 95%.

Con el objetivo de evaluar los distintos factores que pueden ser causa de disfunción renal en el contexto del síndrome de bajo gasto cardiaco, se realizó un análisis bivariante de cada factor de riesgo con el síndrome metabólico.

Para analizar las diferencias entre variables cuantitativas continuas en dos grupos independientes (presentar disfunción renal si/no) se aplicó la prueba T de Student para dos muestras independientes, en el caso de que se pudiera aceptar la condición de normalidad de las variables en cada uno de los grupos. En caso de que no se pudiera aceptar la normalidad se aplicó la correspondiente prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Para el caso de variables cualitativas se evaluaron mediante el test de la Chi-cuadrado o a través de la prueba exacta de Fisher en el caso de que el porcentaje de valores esperados menores de 5 superara el 20%. Se calculó la razón de ventajas (odds ratio) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% para el caso de tablas bidimensionales.

Se construyó un modelo de regresión logística multivariante por pasos hacia delante. En este modelo se consideró como variable dependiente la disfunción renal y como variables independientes los factores de riesgo establecidos. Las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que se comparan o una tendencia ($p < 0,15$), junto a las variables que, por conocimientos teóricos o empíricos, se consideró que podrían estar relacionadas con la variable dependiente, se utilizaron para la construcción del modelo.

No se descartó la posibilidad de realizar análisis estadísticos adicionales, en función de los resultados, con las pruebas estadísticas pertinentes en cada momento.

Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS-Windows

Se realizó un análisis de colinealidad mediante la obtención de la tolerancia y factor de inflación de la varianza (FIV) permitiendo comprobar que no existían problemas de colinealidad en el modelo obtenido.





RESULTADOS



5. RESULTADOS

5.1 ESTUDIO 1: ADMINISTRACIÓN DE LEVOSIMENDAN PREOPERATORIO

5.1.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los datos epidemiológicos y quirúrgicos de los pacientes operados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Características epidemiológicas preoperatorias de los pacientes, datos de la intervención.

Sexo (M/F)	14/13
Edad	67 [63-72]
Peso (cm)	164 [162-171]
EUROSCORE	8[7-11]
ASA	III(II-IV)
Cleveland Score	9[8-11]
Tipo de cirugía	Mitral 4/27
	Mitro-Aortica 5/27
	Mitro-Tricúspide 13/27
	Tricúspide 2/27
	Aortica-mitro-tricúspide 3/27
Tiempo de CEC (min)	110[84-131]
Tiempo de isquemia(min)	74[49-94]
Tratamiento Preoperatorio	
B-Bloqueantes	15
IECAS/ARA II	12
Nitratos	5
Calcio antagonistas	4
Diuréticos	21
Agentes Broncodilatadores	14
Ácido acetil salicílico	6

Los datos de reflejan en números absolutos, mediana y rango

ASA: American Society of Anesthesiologists

cm: centímetros

min: minutos

5.1.2 PARÁMETROS HEMODINÁMICOS Y BIOQUÍMICOS

La frecuencia cardiaca inicial, los valores de TAM, los valores de PVC no presentaron variaciones estadísticamente significativas ($p > 0,05$) a las 48h.

Los valores de hipertensión pulmonar preoperatoria fueron de 62 mmHg +/-18 mmHg disminuyendo en el postoperatorio a valores de 47 mmHg +/-11 mmHg, existiendo variaciones significativas ($p = 0,012$). La dilatación del VD disminuyó de 4,23 +/-0,7 mm a 3,05 +/-0,6mm, existiendo variaciones significativas ($p = 0,044$).

Tabla 2.

Tabla 5. Parámetros hemodinámicos

	BASAL	48 HORAS
Diametro anillo tricúspide (mm)	4,23 (0,7)	3,05 (0,6*)
Frecuencia cardiaca (lat/min)	70 (9)	71 (7)
Tensión arterial media (mmHg)	70 (9)	71 (7)
Presión venosa central (mmHg)	12 (4)	10 (4)
Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg)	62 (18)	47(11*)

Los datos están expresados como m y DE

*Variaciones significativas ($p < 0,05$)

La SvcO₂ basal fue de 75% +/-5% y a las 48 horas de 70%+/-4%, no existiendo variaciones significativas (p>0,05).

Los valores basales de NT-ProBNP fue de 2014[374- 4212] pcg/ml basal y de 3456[2063-8273] pcg/ml a las 24 horas, existiendo variaciones significativas (p=0,006).

Los valores de lactato basales fueron de 0,91 mmol/l +/-0,3 mmol/l y de 1,42 mmol/l +/-0,62 mmol/l 48 horas más tarde, no existiendo variaciones significativas (p>0,05). Tabla 6.

Tabla 6. Parámetros bioquímicos y analíticos evaluados durante el estudio.

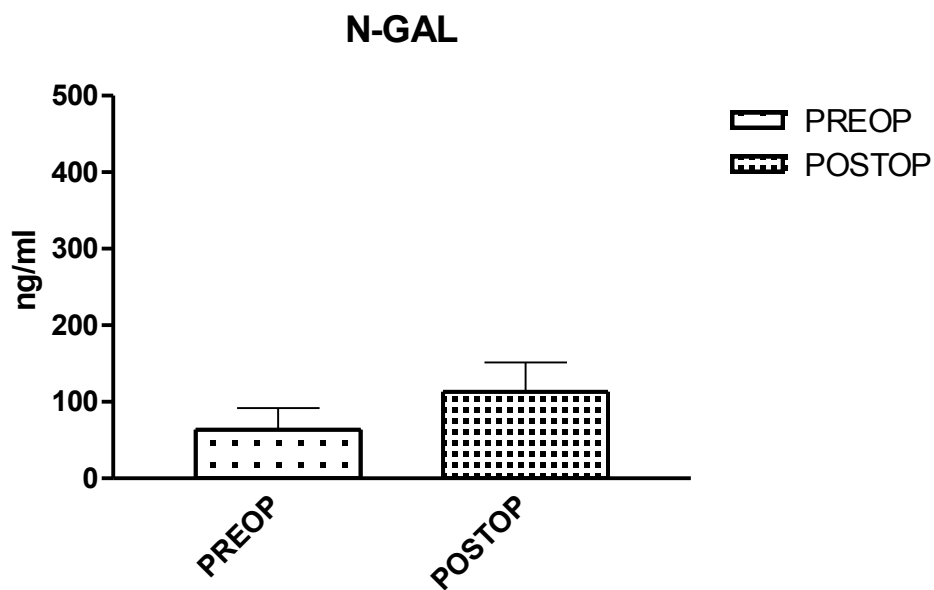
	BASAL	24 HORAS POSTOPERATORIO	48 HORAS
SvcO ₂ (%)	75% (5%)		70% (4%)
Lactato (mmol/L)	0,91 (0,3)		1,42 (0,62)
NT-ProBNP (pcg/ml)	2014 [374-4212]		3456 [2063-8273]
Creatinina (mg/dl)	1,06 (0,21)		1,25 (0,37)
N-GAL (ng/ml)	64,5 [4-51,5]	112,9 [3,75-138]	
Enolasa neuronal (ng/ml)	5,6 [5,2-6,2]	4,9 [4,2-9]	

Los datos están expresados con media, desviación estándar, mediana y rango.

5.1.3 MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL Y NEURONAL

Los valores de N-GAL pasaron de 63,5 [4-51,5 91.5?] ng/ml basales a 112,9 [3,75-138] ng/ml postoperatorio; y los valores de enolasa neuronal pasaron de 5,6 [5,2-6,2] ng/ml basales a 4,9 [4,25-9] ng/ml postoperatorio; no existiendo variaciones significativas entre las determinaciones basales y las postoperatorias, siendo necesario en ambas la realización del test *U de Mann-Whitney* al no tener distribución normal (al igual que el NT-ProBNP y a diferencia del resto de parámetros). Tabla 6 y figuras 9 y 10.

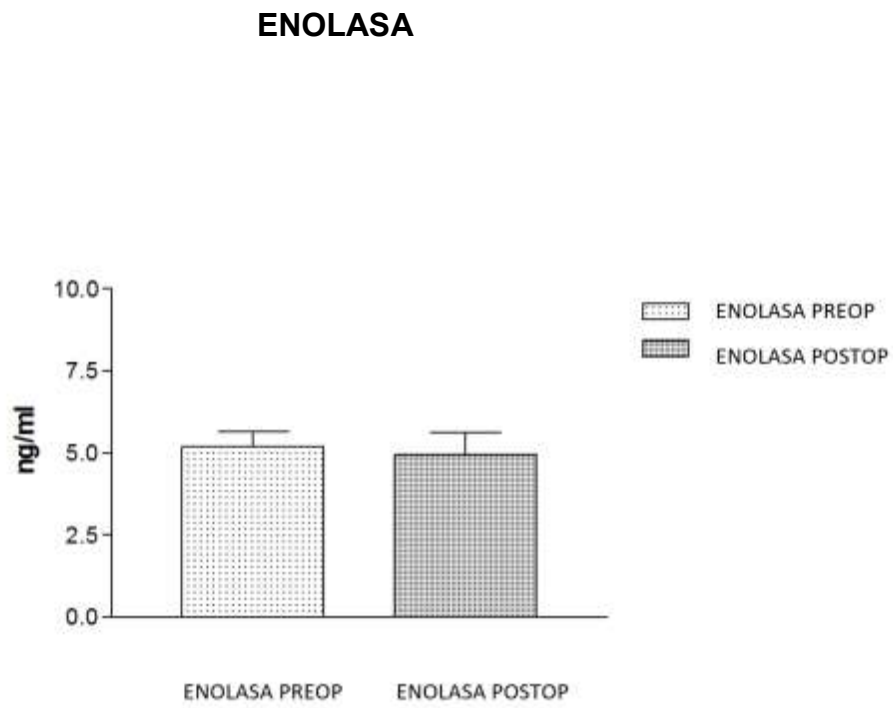
Figura 9. Valores de N-GAL basales preoperatorios y postoperatorio (2 h tras llegada a la unidad de cuidados intensivos)



Preop: valores preoperatorios (previos a levosimendan)

Postop: valores postoperatorios (tras dos horas de llegada de los pacientes a la unidad de cuidados intensivos)

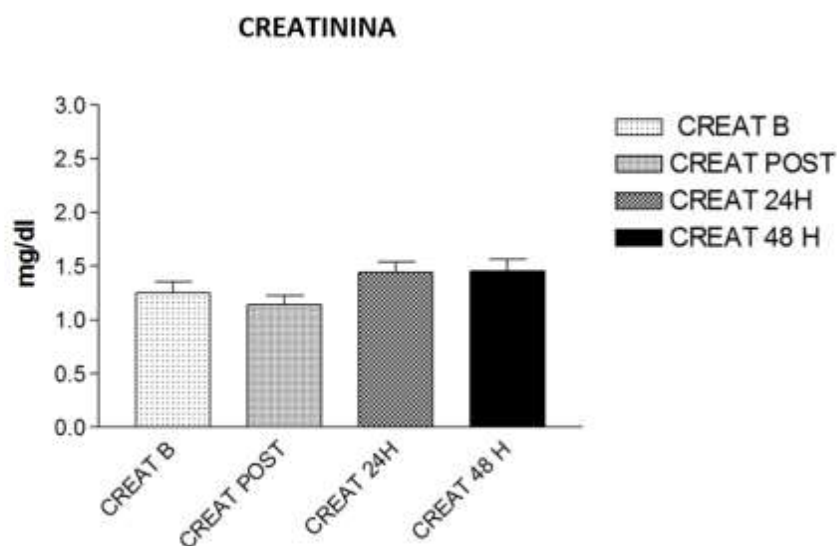
Figura 10. Valores de Enolasa Neuronal basales preoperatorios y postoperatorio (2 h tras llegada a la unidad de cuidados intensivos)



En cuanto a los parámetros de función renal, la creatinina basal fue de 1,06 mg/dl +/-0,24 mg/dl, pasando a las 48 horas a valores de 1,25 mg/dl +/- 0,37 mg/dl, no existiendo variación significativa ($p>0,05$).

La diuresis en las primeras 24 horas fue de 1.37 ml/kg/h +/-0.3 ml/kg/h, pasando a 1,02 ml/kg/h +/- 0,23 ml/kg/h a las 48 horas. El estadio AKI permaneció sin variaciones en las 48 horas perioperatorias. Ningún paciente necesitó terapia de reemplazo renal. Tabla 6 y Figura 11.

Figura 11. Valores de creatinina basales (previos a infusión de levosimendan), a la llegada a la unidad de cuidados intensivos, a las 24 horas de su llegada y a las 48 horas.



El diagrama de barras muestra los valores y desviación estándar de los valores de creatinina plasmática

Creat: creatinina

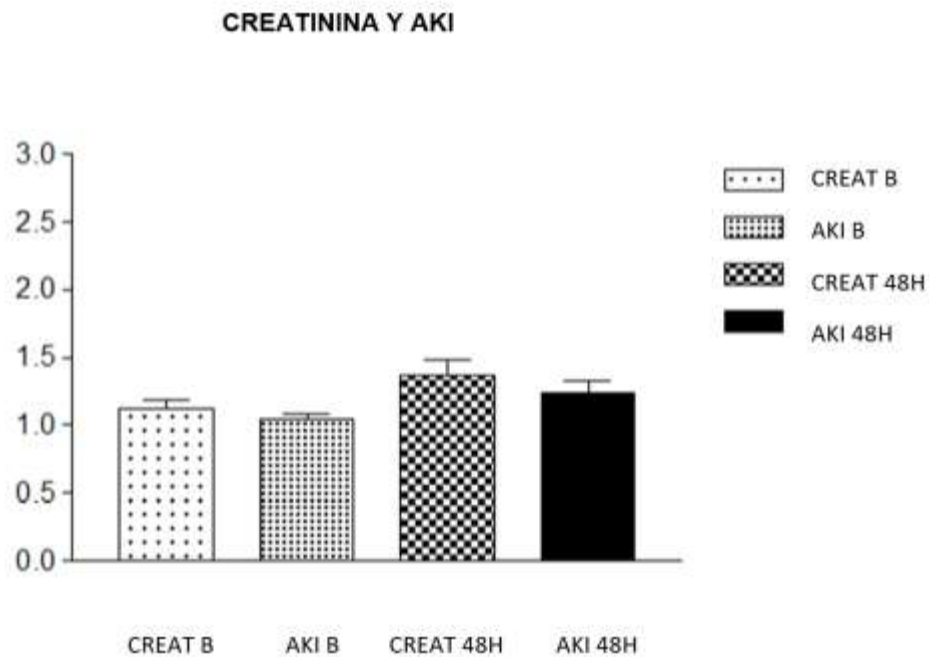
B: basal (preoperatorio, previo a levosimendan)

Post: postoperatorio, llegada a la unidad de cuidados intensivos

24h: 24 horas de su llegada a la unidad de cuidados intensivos

48h: 48 horas de su llegada a la unidad de cuidados intensivos

Figura 12. Valores de creatinina y AKI stage basal y a las 48h de la llegada a cuidados intensivos



El diagrama muestra los valores y desviación estándar de los valores de creatinina y AKI; la creatinina basal fue de 1.06 mg/dl +/-0,24 mg/dl, pasando a las 48h a valores de 1,25 mg/dl +/- 0,37 mg/dl. No existiendo variaciones significativas entre ellas.

El AKI basal fue de 0.9 y de AKI a las 48 h.No hubo cambios significativos en el AKI basal y a las 48h.

5.1.4 NECESIDAD DE FÁRMACOS INOTRÓPICOS Y VASOACTIVOS

De los 27 pacientes 6 de ellos necesitaron apoyo con adrenalina durante las primeras 48 horas (0,01 mcg/kg/min +/- 0,02 mcg/kg/min). El apoyo vasoactivo con noradrenalina fue necesario en 5 pacientes a las 48 horas (0,018 mcg/kg/min +/-0,03). Ningún paciente fue apoyado con dobutamina.

Los valores de troponina pasaron de ser no significativos en sus valores basales, a tener un pico de 8,63 ng/ml +/-7,26 ng/ml a las 24 horas disminuyendo posteriormente a las 48 horas a valores de 5,22ng/ml +/-3,36 ng/ml.

Los valores CKMMB pasaron de ser no significativos en sus valores basales, a tener un pico de 55,51 ng/dl +/-46 ng/dl a las 24 horas disminuyendo posteriormente a las 48 horas a valores de 18,50 dg/ml +/-12,48 ng/dl.



5.2 ESTUDIO 2: ADMINISTRACIÓN DE LEVOSIMENDAN POSTOPERATORIO

5.2.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Tabla 7. Características epidemiológicas preoperatorias de los pacientes

		Media	N	%
Edad		65,5 (10,98)		
Sexo	Femenino		33	32,35%
	Masculino		69	67,65%
	Total		102	100%
Talla		166,4 (8,12)		
Peso		76,23 (13,29)		
IMC		27,62 (4,89)		
Tratamiento con hipoglicemiantes	No		16	36,36 %
	Sí		86	83,64 %
	Total		102	100%
Hipertensión	No		31	30,3
	Sí		71	69,6
	Total		102	100%
Beta bloqueantes	No		24	33,80 %
	Sí		47	66,19 %
	Total		71	100 %
IECA's	No		43	60,56 %
	Sí		28	39,43 %
	Total		71	100%
ARA II	No		47	66,19 %
	Sí		24	33,80 %
	Total		71	100%
ATG del Calcio	No		49	69,01 %
	Sí		22	30,98 %
	Total		71	100%
Alfa bloqueantes	No		66	92,95 %
	Sí		5	7,04 %
	Total		71	100%
Otro tratamiento antihipertensivo	No		60	84,50 %
	Sí		11	15,4% %
	Total		71	100%
Diabetes mellitus	No		58	56,86 %
	Sí		44	43,13%
	Total		102	100%
Insulinodependiente	No		27	61,36 %
	Sí		17	38,63 %
	Total		44	100 %
	Sí		28	63,63 %
	Total		44	100%
Tipo	Metformina		23	52,27 %



hipoglicemiantes	Eucreas	2	4,54 %
	Glibenclamida	2	4,54 %
	Glicazida	1	2,27 %
	Total	44	100%
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	No	88	86,27%
	Sí	14	13,72%
	Total	102	100%
Dislipemia	No	46	45,0
	Sí	56	54,9
	Total	102	100%
Tratamiento para la dislipemia	No	3	5,4%
	Sí	53	94,6
	Total	56	100%
Tipo de tratamiento para la dislipemia	Simvastatina	41	77,
	Atorvastatina	5	9,4
	Fenofibrato	1	1,9
	Gemfibrozilo	2	3,8
	Pravastatina/Fenofibrato	1	1,9
	Rosuvastatina	3	5,7
	Total	53	100%

Tabla 8. Variables cardiológicas

		Media	N	%
Arritmia	No		73	71%
	Sí		29	29%
	Total		102	100%
NYHA	I		14	3,72%
	II		41	1,34%
	III		35	34,31%
	IV		12	11,76%
	Total		102	100%
Insuficiencia valvular Aórtica	No		77	75,5%
	Sí		25	24,5%
	Total		102	100%
Insuficiencia valvular Mitral	No		48	47,1%
	Sí		54	52,9%
	Total		102	100%
Insuficiencia valvular Tricúspide	No		76	74,50%
	Sí		26	25,50%
	Total		102	100%
Insuficiencia valvular Pulmonar	No		102	100%
	Sí		0	0,0%
	Total		102	100%
Estenosis Aórtica	No		77	75,5%
	Sí		25	24,5%
	Total		102	100%
Estenosis Mitral	No		85	83,3%
	Sí		17	16,7%
	Total		102	100%
Estenosis Tricúspide	No		102	100%
	Sí		0	0,0%
	Total		102	100%
Estenosis Pulmonar	No		102	0,0%
	Sí		0	0,0%
	Total		102	100%
Disfunción ventrículo derecho	No		98	96,07%
	Sí		4	3,9%
	Total		102	100%
Cateterismo	No		13	12,74%
	Sí		89	87,25%
	Total		102	100%
Número de vasos con lesión		1,66 (1,49)	89	
FEVI inicial		50,54 (16,19)	102	
Presión sistólica de la arteria pulmonar		49,8 (14,37)	38	

	Media	N	%	
Cirugía cardíaca previa	No		93	91,2%
	Sí		9	8,8%
	Total		102	100%
Arteriopatía extracardíaca previa	No		91	89,2%
	Sí		11	10,8%
	Total		102	100%
Angina en reposo (clase CCS 4)	No		93	91,2%
	Sí		9	8,8%
	Total		102	100%
Endocarditis activa	No		100	98%
	Sí		2	2%
	Total		102	100%
Estado crítico preoperatorio	No		95	93,1%
	Sí		7	6,9%
	Total		102	100%
Carácter de la intervención	Programado			94,1%
	Urgencia			5,9%
	Total		102	100%
Peso de la intervención	Solamente		36	35,3%
	No CABG		34	33,3%
	2		30	29,4%
	3		2	2%
	Total		102	100%
EuroScore II (%)		3.2(2.85)	102	
ARF Score	1		11	10,8%
	2		26	25,5%
	3		31	30,4%
	4		16	15,7%
	5		9	8,8%
	6		2	2%
	7		6	5,9%
	8		0	0%
	9		1	1%
	Total		102	100%



Tabla 9. Variables preoperatorias de función renal

	Media (DE)	N	%
Creatinina sérica previa al ingreso (mg/dL)	1,2 (1,38)	102	
Urea (mg/dL)	52,24 (27,15)	102	
Tasa de filtración glomerular (ml/min/1,73 m2)	83,53 (41,93)	102	
Aclaramiento de creatinina (CC)	82,83 (36,8)	102	

5.2.2 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA DISFUNCIÓN RENAL

Para conocer los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de disfunción renal, se contrastó el desarrollo de fallo renal al alta con las variables recogidas en el CRD en diferentes momentos del estudio: preoperatorio, intraoperatorio, al diagnóstico del SBGC y a las 48h de tratamiento.

En el caso de las variables recogidas en el diagnóstico del SBGC, tanto los niveles de creatinina sérica como los de urea fueron significativamente más elevados en el grupo que experimentó fallo renal al alta ($10,3 \pm 22,13$ vs $2,6 \pm 7,98$ en el caso de la creatinina y $80 \pm 57,54$ vs $46,5 \pm 22,52$ en el caso de la urea). $p=0,032$ y $p=0,001$ respectivamente.

Los valores de AKI presentados por ambos grupos también resultaron significativos ($p=0,013$) en el momento del diagnóstico del SBGC. De los pacientes que no cumplían criterios el 93,5% de los pacientes no desarrollaron fallo renal, y el 62.5% sí.

En otra de las escalas evaluadas, el SOFA, el grupo con fallo renal al alta presentó valores significativamente superiores ($7,8 \pm 2,12$) respecto al otro grupo de pacientes ($5,8 \pm 1,57$) con una $p=0,002$.

Finalmente, en cuanto a fallo renal en el momento del diagnóstico del SBGC, en 83,3% de los pacientes que experimentaron fallo al alta también lo hicieron en este momento. Las diferencias observadas entre ambos grupos fueron significativas ($p=0,012$).

5.2.3 FALLO RENAL AL ALTA EN FUNCIÓN DEL USO DE SENSIBILIZADORES DEL CALCIO

Seleccionando la población de 30 pacientes que ha experimentado fallo renal en algún momento del estudio, se llevaron a cabo comparaciones en función del momento en que recibieron Levosimendan

En el caso de que el Levosimendan fuera administrado durante el intraoperatorio o al diagnóstico del SBGC, las diferencias entre aquellos que experimentan fallo renal no resultan significativas, sin embargo, la proporción de pacientes que experimentan fallo renal es inferior (13,3%) respecto a los que no (86,7%).

Tabla 10. Fallo renal al alta en función de si se recibió Levosimendan en el intraoperatorio o al diagnóstico de SBGC

			Levosimendan intraoperatorio o al diagnóstico de SBGC			Inferencia		
			No	Sí	Total	p- χ^2	OR	IC95%
Fallo renal al alta	No	N %	9 60,0%	13 86,7%	22 73,3%	0,215	0,231	0,038-1,413
	Sí	N %	6 40,0%	2 13,3%	8 26,7%			
	Total	N %	15 100%	15 100%	30 100%			

Llevando a cabo la misma comparación ampliando el momento del tratamiento hasta las 48h, la proporción de pacientes que no experimenta fallo renal en el momento del alta habiendo sido tratados con Levosimendan se incrementa hasta el 90%, frente al 10% que sí lo desarrollan. Las diferencias observadas en este caso son significativas ($p=0,007$).

Tabla 11. Fallo renal al alta en función de si se recibió Levosimendan entre el intraoperatorio y las 48h de tratamiento

			Levosimendan intraoperatorio o al diagnóstico de SBGC o a las 48h			Inferencia		
			No	Sí	Total	p- χ^2	OR	IC95%
Fallo renal al alta	No	N %	4 40,0%	18 90,0%	22 73,3%	0,007	0,074	0,011-0,512
	Sí	N %	6 60,0%	2 10,0%	8 26,7%			
	Total	N %	10 100%	20 100%	30 100%			

5.2.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Utilizando las variables significativas del objetivo principal, se llevaron a cabo tres modelos de regresión logística binaria. En cada uno, se utilizó como variable dependiente una de las variables creadas específicamente para seleccionar la población de riesgo.

Figura 7. Modelo de regresión utilizando como variable dependiente el fallo renal en algún momento

del estudio.

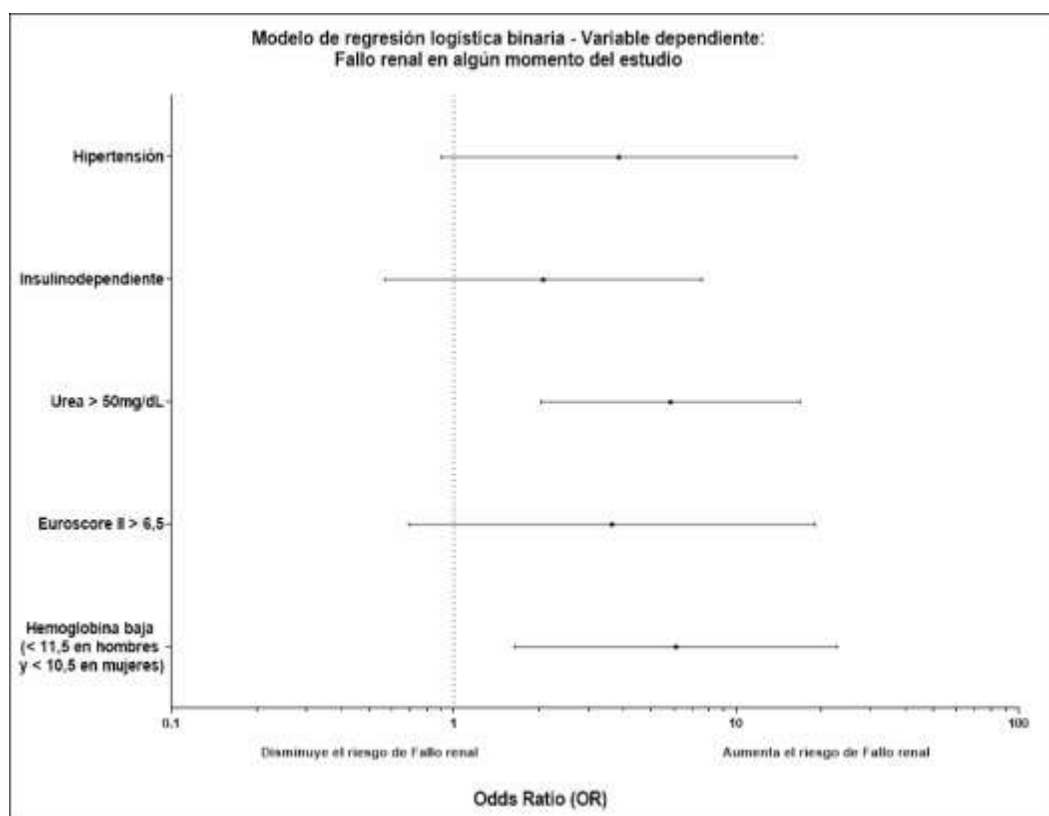


Tabla 12. Variables en la regresión de Fallo Renal

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	OR	95% C.I.	
							Inferior	Superior
Hipertensión	1,149	1,832	0,394	1	0,53	3,16	0,09	114,52
Insulinodependiente	1,624	1,021	2,53	1	0,112	5,07	0,69	37,53
Urea > 50mg/dL	1,603	1,1	2,125	1	0,145	4,97	0,58	42,87
Euroscore II > 6,5	1,78	1,5	1,408	1	0,235	5,93	0,31	112,16
Hemoglobina baja (< 11,5 en hombres y < 10,5 en mujeres)	2,934	1,194	6,042	1	0,014	18,81	1,81	195,23



DISCUSIÓN



6. DISCUSIÓN:

Dos de las complicaciones más frecuentes y de mayor gravedad en el postoperatorio de cirugía cardíaca son el SBGC y la disfunción renal.

Existen estrategias perioperatorias para la protección cardíaca y renal basadas en mantener la perfusión orgánica y el aporte de O₂ a los tejidos. (Algarni KD et al, 2011).

El tratamiento de la disfunción cardíaca perioperatoria con levosimendan puede tener al menos un doble efecto inodilatador y nefroprotector, con la posibilidad de que éste se extienda a otros órganos.

En nuestro primer estudio los órganos que fueron valorados como órganos diana de levosimendan fueron el corazón, riñón y sistema nervioso central.

Ya en estudios previos, el levosimendan parece tener propiedades cardioprotectoras, nefroprotectoras y neuroprotectoras. (Parissis JT et al., 2008).

La disfunción renal perioperatoria es una de las complicaciones agudas asociadas al postoperatorio de la cirugía cardíaca, relacionada con una prolongada hospitalización y con una mortalidad que varía según los distintos estudios entre el 30% y el 70% (Thakar CV et al., 2005)

La recuperación de la disfunción renal posteriormente, no evita que persista una mayor mortalidad a largo plazo en este grupo de pacientes (Karkouti K et al., 2009); además en el caso de los pacientes con disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar, pequeñas elevaciones de creatinina son un valor independiente de mortalidad (Cruz DN et al, 2014); por eso es importante la nefropreservación perioperatoria en ellos.

El diagnóstico de FRA se realiza gracias a distintas escalas, en nuestro caso utilizamos la escala actual de referencia para el diagnóstico de la insuficiencia renal, AKI, derivada de la escala RIFLE (Mehta RL et al., 2007). Esta escala ha



demostrado que incluso pequeños aumentos de la creatinina o la disminución en la producción de orina empeoran el pronóstico de estos pacientes (Haase M et al., 2009).

En nuestro trabajo evaluamos los cambios producidos en la función renal en el postoperatorio de pacientes con alto riesgo cardiológico perioperatorio según la escala Euroscore II y el valor elevado basal del NT-ProBNP, que es un factor independiente de mal pronóstico y morbimortalidad. (SearJW., 2005).

El alto riesgo de disfunción renal postoperatoria se evaluó con la escala Cleveland, incluimos sólo aquellos pacientes que tenían elevadas probabilidades de insuficiencia renal postoperatoria; sin embargo, no existieron cambios significativos en la función renal a las 48 horas del postoperatorio. Los valores de N-GAL urinario no mostraron diferencias significativas entre los basales y postoperatorios, con valores inferiores a los niveles de N-GAL considerados como puntos de corte para el diagnóstico de disfunción renal en curso en el postoperatorio de cirugía cardíaca (Tuladhar SM et al., 2005).

De manera similar, el estudio PORTLAND demostró una disminución en los valores de creatinina en los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con levosimendan (Cardoso JS et al., 2004). Levin et al encontró un menor número de casos de disfunción renal en los pacientes con bajo gasto cardíaco tratados con levosimendan en comparación con los tratados con dobutamina (Levin RL et al., 2008).

Pensamos que estos resultados están relacionados no sólo con el beneficio cardiológico del fármaco, sino también con las propiedades renales descritas previamente por Bragadottir et al, de vasodilatación renal, aumento en el flujo y en la tasa de filtración glomerular, sin aumento en la demanda de oxígeno de las nefronas (Bragadottir et al., 2013). El preconditionamiento mediado por la acción sobre los canales de K ATP dependientes también podrían estar implicados (McCully et al., 2003).

Nuestro grupo de trabajo, en un estudio previo, inicialmente evaluó una serie de casos, sometidos a cirugía de sustitución o reparación valvular, en los que

se administraba levosimendan preoperatorio, si los pacientes presentaban disfunción ventricular derecha preoperatoria y/o insuficiencia tricuspídea. Aun siendo una serie pequeña de casos, se obtuvieron unos resultados prometedores, presentando no solo mejoría hemodinámica con mejor disfunción ventricular derecha, sino una preservación de la función renal, con diuresis y creatinina dentro de la normalidad (Guerrero-Oriach, 2013).

Nuestro estudio está realizado en pacientes con disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar, existiendo una disminución en el diámetro del anillo tricuspideo y en las presiones pulmonares tras la administración de levosimendán y la realización del procedimiento quirúrgico, similar a lo publicado previamente en distintos trabajos (Parissis JT et al., 2006, Poelzl G et al., 2008, Russ MA et al., 2009). Esta mejoría de la función ventricular, tal y como describe Damman et al produce una disminución de la presión venosa renal, cuya elevación es la responsable de la disminución de la presión de perfusión y disminución del flujo renal. Por lo tanto, no es descartable que la disminución de la presión venosa renal gracias a la mejoría de la función ventricular, haya sido también uno de los motivos de protección renal. (Damman K et al., 2009)

Otros de los órganos evaluados fue el sistema nervioso central, a través de los valores de enolasa neuronal, marcador de daño neurológico que aumenta en el postoperatorio inmediato, volviendo a las 24 horas a valores basales (Herrmann M et al., 2000). En nuestro estudio los valores de enolasa neuronal no sufrieron variaciones significativas respecto a los basales, lo que confirma la posibilidad de que exista un efecto neuropreservador por parte del levosimendán, protegiendo al tejido neuronal de este grupo de pacientes, intervenido de cirugías con elevado riesgo de disfunción neurológica.

La disfunción neurológica identificada como alteración cognitiva tiene una frecuencia de hasta el 83% en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Rubio-Regidor et al concluyen que las complicaciones neurológicas en el postoperatorio inmediato de la cirugía cardíaca son una importante causa de morbimortalidad, que producen un aumento en el consumo de recursos sanitarios y conducen a limitaciones funcionales en los pacientes que

sobreviven (Rubio-Regidor et al., 2007). Distintos trabajos han demostrado las propiedades neuroprotectoras del levosimendan, mejorando la función nerviosa tras episodios transitorios de isquemia (Roehl AB et al., 2010).

El efecto neuroprotector puede ser mediado a través de los canales mitocondriales mKATP, gracias a su acción durante los procesos de isquemia reperusión. (Bantel C et al., 2009)

En nuestra opinión la mejoría de la situación cardiológica y los posibles efectos neuroprotectores son las posibles causas de nuestros hallazgos. En nuestra experiencia el uso de levosimendan en el preoperatorio de cirugía cardíaca, podría beneficiar a un grupo de pacientes aportando beneficios a nivel cardiológico y renal sin descartarlo en otros órganos.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son la no existencia de un grupo control, para poder comprobar las variaciones respecto al grupo de pacientes no tratados, si bien la evaluación antes-después dentro de un mismo paciente identificado previamente como de alto riesgo de disfunción orgánica postoperatoria nos parece lo suficientemente importante como para poder evaluar las propiedades del fármaco a nivel multiorgánico.

Realizamos un segundo estudio sobre los factores relacionados con los IR en el postoperatorio de cirugía cardíaca en pacientes que desarrollaron un SBGC. En el que la incidencia de IR en el SBGC es del 30%, similar a lo encontrado en nuestro caso. El momento de administración y el fármaco elegido para el tratamiento del mismo fue factor independiente de la evolución de la disfunción renal.

Según nuestros resultados la precocidad de tratamiento disminuye la incidencia de disfunción renal al alta.

Levin et al en un estudio con 252 pacientes con disfunción severa de VI, intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica con CEC que desarrollaron un SBGC, compararon la administración de levosimendan vs

placebo preoperatorios y obtuvieron como resultados una menor incidencia de fallo renal de manera significativa en el primer grupo. (Levin et al, 2012)

Balzer et al realizaron un estudio retrospectivo de 46 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica con creatinina menor de 2 mg/dl y FEVI menor 35% y/o SBGC. Compararon la administración precoz vs tardía de levosimendan. Sus resultados fueron una reducción significativa de la incidencia de AKI en pacientes que recibían levosimendan de forma mas precoz. (Balzer et al, 2014).

Otro estudio destacado es el de Baysal, donde se randomizaron 128 pacientes sometidos a cirugía valvular mitral con FE \leq 45% en dos grupos: al primer grupo se le administró una dosis de 6 mcg/kg/min de levosimendan antes del desclampaje aórtico, seguida de una perfusión a 0.1mcg/kg/min, asociado o no a otros inotrópicos convencionales (dobutamina, adrenalina y noradrenlina), y al grupo control se le administraron únicamente los inotrópicos habituales. Como resultados se obtuvieron unos niveles de creatinina sérica menores en el postoperatorio en el primer grupo de pacientes, así como un incremento del filtrado glomerular. (Baysal et al, 2014).

Treskatsch et al realizaron un estudio en 159 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con FE 35% y/o síndrome de bajo gasto postoperatorio asignados en dos grupos en función de una administración temprana versus una administración tardía del fármaco. Relacionaron la precocidad de la administración de levosimendan con una disminución de la incidencia de disfunción renal y la necesidad de terapia de sustitución renal. (Treskatsch et al, 2015).

Caruba et al en el estudio LICORN, un multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que incluyeron 340 pacientes de 13 hospitales con FEVI menor de 40% que iban a ser intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica con CEC. Compararon la administración tras la inducción anestésica de levosimendan vs placebo y la necesidad de terapia de remplazo renal durante su estancia en la unidad de cuidados críticos fue menor en el grupo de levosimendan. (Caruba et al, 2016)

En nuestro trabajo la administración precoz de levosimendan en el intraoperatorio o en el momento del diagnóstico del SBGC vs beta agonistas, supuso una tendencia en la disminución de desarrollo de fallo renal, siendo la incidencia de AKI del 13,3% vs 86.7%. Ampliando el momento del tratamiento hasta las 48 h del diagnóstico, la proporción de pacientes que desarrollaron fallo renal disminuye hasta el 10% frente al 90% que no lo desarrollan, siendo esta diferencia significativa.

Recogimos los datos de satvO₂ e IC con la intención de comprobar que no existían diferencias entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la optimización cardiaca y el transporte de oxígeno. Comparando levosimendan con el resto de fármacos inotrópicos, su uso en pacientes con disfunción renal (RIFLE mayor de 1) se asoció con menor incidencia de disfunción renal al alta (0% vs 35%).

Dado que todos los pacientes que desarrollaron SBGC fueron tratados con inotrópicos y permanecieron con IC y saturaciones venosas en rango, y en el grupo de levosimendan existía menor incidencia de disfunción renal, pensamos que este efecto es independiente de la función cardiaca y se basa en las propiedades nefroprotectoras del fármaco.

Levin et al realizó un estudio con 137 pacientes con SBGC postoperatorio, en los que comparó la administración de levosimendan con dobutamina en pacientes con SBGC. Obtuvieron como resultado una disminución global de la incidencia de disfunción renal de manera significativa. (Levin et al, 2008).

Bragadottir et al. describió las propiedades de vasodilatación renal, aumento en el flujo y en la tasa de filtración glomerular, sugestivos de disminución selectiva de las resistencias vasculares preglomerulares, por su acción sobre los canales de K ATP dependientes presentes en las arteriolas aferentes renales. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, comparó pacientes tratados con una perfusión de levosimendan de 0,1 µg / kg / min durante 1 h tras una dosis de carga de 12 µg / kg. En comparación con el placebo, este tratamiento causó un aumento significativo del 12% en el flujo sanguíneo renal y un 21% de



aumento en la tasa de filtración glomerular, mientras que las resistencias vasculares renales disminuyeron significativamente en un 18%. No hubo cambios en la fracción de filtración, consumo de oxígeno renal ni extracción de oxígeno. (Bragadottir G et al., 2013)

En los pacientes con bajo gasto consigue un beneficio clínico general sobre la función renal (definida como una disminución de la creatinina sérica) tras 24 horas de administración. Sobre la diuresis produce rápidamente en pacientes oligúricos una mejoría, con una reducción de los niveles séricos de creatinina que persisten hasta cinco días después. También se ha constatado o una mejoría significativa en el aclaramiento de creatinina. (Baysal A et al. 2014, Yilmaz M.B et al. 2013)

Son varios los trabajos que siguen intentando esclarecer los efectos del levosimendan sobre la función renal, como el estudio LAKIS, iniciado en 2016, pendiente de publicar sus resultados sobre la nefroprotección en pacientes que presentan AKI en UCI.

Fedele et al realizaron un ensayo clínico comparativo en 21 pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada que recibieron Levosimendan vs placebo. Cuantificaron el flujo renal, la filtración glomerular, la creatinina sérica, BUN y la producción de orina. Concluyen que debido a los efectos vasodilatadores sobre las arterias y venas renales, con aumento del flujo renal, levosimendan puede tener un efecto nefroprotector. (Fedele et al., 2014)

Recientemente Mehta ha realizado un ensayo clínico con 849 pacientes con fracción de eyección severamente deprimida sometidos a cirugía cardiaca con CEC, siendo el 66% cirugía de revascularización coronaria, y un tercio de ellos con IRC. Como resultados no evidencian diferencias significativas en la necesidad de terapia de remplazo renal a los 30 días entre los pacientes a los que se administró levosimendan vs placebo iniciados previo a la cirugía. (Mehta RH et al., 2016)

Resultados similares ha obtenido Landoni en un estudio multicentrico, randomizado, doble ciego en 506 pacientes con disfunción ventricular perioperatoria, tanto en el preoperatorio con FEVI menor del 25%, con necesidad de implante de BCIAo o score de necesidad de inotrópicos en el postoperatorio elevado. La mayor parte de los pacientes se reclutaron en el postoperatorio en el contexto de SBGC con necesidad de apoyo hemodinámico con altas dosis de inotrópicos, que podrían ser catalogados como en situación de shock cardiogénico. Comparando la administración de levosimendan vs placebo, no obtuvieron diferencias significativas en la incidencia de lesión renal medido con la escala AKI, ni en la necesidad de terapia renal en los dos grupos. (Landoni et al, 2017).

Ristikankare estudió la función renal postoperatoria en 60 pacientes con FE conservada y sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, y no encontró diferencias entre levosimendan y placebo en cuanto a cifras de creatinina, cistatina C medidas a las 24, 48 horas y al 5 día, ni NGAL medido a las 6 y 24 horas. (Ristikankare et al 2012)

La diferencia en los resultados de estos trabajos con los nuestros con nuestro trabajo puede deberse a la selección del grupo de pacientes. El 35% de nuestros pacientes se intervinieron de cirugía de revascularización coronaria, el 33 % de cirugía valvular, y el 32% restante de cirugía combinada. De los pacientes con patología valvular un 42% tenía patología mitrotricuspídea. De los pacientes que desarrollaron disfunción renal un 27% se intervinieron de valvulopatía mitrotricuspídea, un 23% de patología mitral y un 3 % de valvulopatía aórtica- mitro-tricuspídea.

La patología mitrotricuspídea puede relacionarse con un aumento de la incidencia de patología de VD pre y postoperatorio. Pensamos que las diferencias en la fisiopatología de la disfunción VD y VI hacen que los beneficios de levosimendan sean distintos a nivel renal.



6.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y POSIBILIDADES DE FUTURO

Las principales limitaciones de nuestro estudio son la no existencia de un grupo control, para poder comprobar las variaciones respecto al grupo de pacientes no tratados, si bien la dificultad en el reclutamiento de este tipo de pacientes se debe a su baja incidencia, y la evaluación antes-después dentro de un mismo paciente identificado previamente como de alto riesgo de disfunción orgánica postoperatoria, nos parece lo suficientemente importante como para poder evaluar las propiedades del fármaco a nivel multiorgánico. (Yilmaz MB et al., 2013).

Con respecto al segundo estudio, no es un ensayo clínico randomizado y el fenómeno inotrópico fue estudiado junto a otros factores. Permite realizar nuevos ensayos clínicos como el que actualmente se está realizando.





CONCLUSIONES



7. CONCLUSIONES:

Respecto al primer objetivo. Evaluar el efecto de la utilización preoperatoria de levosimendan en pacientes con disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar, con alto riesgo de disfunción cardiológica y renal en la aparición de biomarcadores de defectos de función postoperatoria renal (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (N-GAL) y neuronal (enolasa neuronal).

1. El mantenimiento de los niveles de la Gelatinasa de los neutrófilos asociada a lipocalina (N-GAL) y de enolasa neuronal originada por la administración preoperatoria de Levosimendan en pacientes con disfunción de VD e HTP severa se relaciona con la nefropreservación perioperatoria en pacientes de alto riesgo de disfunción renal.

Respecto al segundo objetivo. Evaluar el efecto de levosimendan frente a otros inotrópicos en la función cardíaca y renal en el postoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca que presentaron síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio.

2. La administración de levosimendan frente a beta agonistas disminuye la incidencia de insuficiencia renal al alta.







SIGLAS



8. SIGLAS

Aa	Pico tardío
ADP	Adenosin difosfato
AKIN	Acute Kidney Injury
AMPc	Adenosin monofosfato cíclico
ASA	American Society of Anesthesiologists (physical status)
ATP	Adenosin trifosfato
BCIAo	Balón de contrapulsación intraaórtico
BIS	Índice bispectral
BNP	Propéptido natriurético cerebral
BPC	Buena practica clínica
CAP	Catéter de Arteria Pulmonar
CBAC	Cirugía de Bypass Aorto Coronario
CDR	Cuaderno de recogida de datos
CEC	Circulación extracorpórea
CHHF	Copenhagen Hospital Heart Failure Study
CK	Creatinina kinasa
Cm	Centímetros
CPK MB	Creatinina quinasa MB
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes Mellitus
DO2	Aporte Oxígeno
Ea	Pico temprano
ECG	Electrocardiograma
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FC	Frecuencia Cardiaca
FEVI	Fracción de eyección de Ventrículo Izquierdo
FG	Filtrado glomerular
FIV	Factor de inflación de la varianza
FRA	Fracaso renal agudo
FSR	Flujo sanguíneo renal

GC	Gasto Cardíaco
GOT	Transaminasa glutámico oxalacético
GPT	Alanina aminotransferasa
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Índice cardíaco
ICA	Insuficiencia cardíaca aguda
IL-18	Interleukina-18
IM	Insuficiencia Mitral
IPD	Inhibidores de la Fosfodiesterasa
IRA	Insuficiencia renal aguda
IRC	Insuficiencia renal crónica
K-ATP	Potasio ATP
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDH	Lactato deshidrogenasa
L-FABP	Liver Fatty Acid-Binding Protein
M	Media
MAPK	Mitogen activated protein kinase
MCE	Minicirculación extracorpórea
Min	Minutos
N	Numero de casos
NGAL	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
Nt-ProBNP	Propéptido natriurético cerebral N-terminal
NYHA	New York Heart Association
PAP	Presión arteria pulmonar
PAS	Presión arterial sistólica
PCP	Presión capilar pulmonar
PDE	Fosfodiesterasa
Postop	valores postoperatorios
Preop	valores preoperatorios
PVC	Presión venosa central
RIFFLE	Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease

RVS	Resistencias Vasculares Sistémicas
Sa	Pico sistólico
SBGC	Síndrome de bajo gasto cardiaco
SvcO2	Saturación venosa central de oxígeno
TAPSE	Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo
TFG	Tasa de filtración glomerular
TNI	Troponina I
TNC	Troponina C
TnT	Troponina T
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VmO2	Consumo miocárdico de oxígeno
VO2	Consumo Oxígeno



BIBLIOGRAFIA





9. BIBLIOGRAFIA

1. Adamopoulos S, Parissis JT, Iliodromitis EK, Paraskevaidis I, Tsiapras D, Farmakis D, Karatzas D, Gheorghiade M, Filippatos GS, Kremastinos DT. Effects of levosimendan versus dobutamine on inflammatory and apoptotic pathways in acutely decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2006 Jul; 98(1):102-6.
2. Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *Ann Thorac Surg*. 2011 Nov;92(5):1678-84.
3. Álvarez J, Bouzada M, Fernandez AL, Caruezo V, Taboada M, Rodríguez J, Ginesta V, Rubio J, García-Bengochea JB, González-Juanatey JR. Hemodynamic effects of levosimendan compared with dobutamine in patients with low cardiac output after cardiac surgery. *Rev Esp Cardiol* 2006 Apr;59(4):338–45.
4. Asif M. A Review on Role of the calcium sensitive inotropic agent, levosimendan and its metabolites. *Mini Rev Med Chem*. 2016 Sep;4:10.
5. Avgeropoulou C, Andreadou I, Markantonis-Kyroudis S, Demopoulou M, Missovoulos P, Androulakis A, Kallikazaros I. The Ca²⁺-sensitizer levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine. *Eur J Heart Fail*. 2005 Aug;7(5):882–7.
6. Baysal A, Yanartas M, Dogukan M, Gundogus N, Kocak T, Koksall C. Levosimendan Improves Renal Outcome in Cardiac Surgery: A Randomized Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Jun;28(3):586-94.
7. Balzer F, Treskatsch S, Spies C, Sander M, Kastrup M, Grubitzsch H, Wernecke KD, Braun JP. Early administration of levosimendan is associated with improved kidney function after cardiac surgery - a retrospective analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2014 Nov;9:167.
8. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005 Sept;96(6A):47-58.

9. Bastien O, Vallet B. French Study Group AGIR. French multicentre survey on the use of inotropes after cardiac surgery. *Crit Care*. 2005; 9(3):241-2.
10. Baysal A, Yanartas M, Dogukan M, Gundogus N, Kocak T, Koksal C. Levosimendan improves renal outcome in cardiac surgery: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Jun;28(3):586-94.
11. Bergh CH, Andersson B, Dahlstrom U, Forfang K, Kivikko M, Sarapohja T, Ullman B, Wikström G. Intravenous levosimendan vs. dobutamine in acute decompensated heart failure patients on beta-blockers. *Eur J Heart Fail*. 2010 Apr;12(4):404–410.
12. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Chabaud S, Touboul P. Significance of serum troponin I elevation in patients with acute aortic dissection of the ascending aorta. *Acta Cardio*. 2005 Apr;60(2):165-70.
13. Bove T, Calabrò MG, Landoni G, Aletti G, Marino G, Crescenzi G, Rosica C, Zangrillo A. The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004 Aug;18(4):442-5.
14. Bove T, Monaco F, Covello RD, Zangrillo A. Acute renal failure and cardiac surgery. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth*. 2009;1(3):13-21.
15. Bove T, Matteazzi A, Belletti A, Paternoster G, Saleh O, Taddeo D, Dossi R, Greco T, Bradic N, Husedzinovic I, Nigro Neto C, Lomivorotov VV, Calabrò MG. Beneficial impact of levosimendan in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Heart Lung Vessel*. 2015;7(1):35-46.
16. Bozhinovska M, Taleska G, Fabian A, Šoštarič M. The Role of Levosimendan in Patients with Decreased Left Ventricular Function Undergoing Cardiac Surgery. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016 Sep 15;4(3):510-516.
17. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Effects of levosimendan on renal blood flow, glomerular filtration rate, renal oxygen consumption and oxygenation after cardiac surgery: a randomized controlled study. *Crit Care Med*, In press. *Crit Care Med*. 2013 Oct;41(10):2328-35.



18. Brown JR, Hernandez F Jr, Klemperer JD, Clough RA, Di Pierro FV, Hofmaster PA, Ross CS, O'Connor GT. Cardiac troponin T levels in on-and off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum*. 2007;10(1): E42-6.
19. Caruba T, Hourton D, Sabatier B, Rousseau D, Tibi A, Hoffart-Jourdain C, Souag A, Freitas N, Yjjou M, Almeida C, Gomes N, Aucouturier P, Djadi-Prat J, Menasché P, Chatellier G, Cholley B. Rationale and design of the multicenter randomized trial investigating the effects of levosimendan pretreatment in patients with low ejection fraction ($\leq 40\%$) undergoing CABG with cardiopulmonary bypass (LICORN study). *J Cardiothorac Surg*. 2016 Aug 5;11(1):127.
20. Chertow GM, Goldstein-Fuchs DJ, Lazarus JM, Kaysen GA. Prealbumin, mortality, and cause-specific hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2005 Dec;68(6):2794-800.
21. Choi YH, Cowan DB, Wahlers TC, Hetzer R, Del Nido PJ, Stamm C. Calcium sensitization impairs diastolic relaxation in post-ischaemic myocardium: implications for the use of Ca (2+) sensitising inotropes after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Feb;37(2):376–83.
22. Coca SG, Parikh CR. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar; 3(2):481-90.
23. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*. 2008 May; 73(9):1008-16.
24. Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, Cai D, Nieminen MS, Mebazaa A. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun; 53(25):2343–8.
25. Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Gibson PH, McNeilly JD, Jeffrey RR, Smith WC, Prescott GJ, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson GA, Hillis GS. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome



- after cardiac surgery: A prospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2009 Nov; 103(5):647–653.
26. Cruz DN, Ferrer-Nadal A, Piccinni P, Goldstein SL, Chawla LS, Alessandri E, Belluomo Anello C, Bohannon W, Bove T, Brienza N, Carlini M, Forfori F, Garzotto F, Gramaticopolo S, Iannuzzi M, Montini L, Pelaia P, Ronco C; NEFROINT Investigators. Utilization of small changes in serum creatinine with clinical risk factors to assess the risk of AKI in critically ill adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr; 9(4):663-72.
 27. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, vanVeldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb;53(7):582–8.
 28. De Hert SG. The concept of anaesthetic-induced cardioprotection: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005 Sep;19(3):445-59.
 29. De Hert SG, Lorsomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg*. 2007 Apr;104(4):766–773.
 30. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2010 Feb;138(3):281–289.
 31. Ding W, Ji Q, Shi Y, Ma R. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass grafting. *Int Heart J*. 2005; 56(2):144–149.
 32. Du Toit EF, Genis A, Pollesello P. Levosimendan, a new antifailure inodilator, has cardioprotective properties mediated by mitochondrialK-ATP channels. *J Mol Cell Cardiol*. 2007; 5:257-263.
 33. Elíasdóttir SB, Klemenzson G, Torfason B, Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Feb; 52(2):182-7.



34. Epting CL, McBride ME, Wald EL, Costello JM. Pathophysiology of Post-Operative Low Cardiac Output Syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(1):14-23.
35. Escalona-Belmonte J, Rodríguez-Capitán MJ, Guerrero-Oriach JL, Ramírez-Fernández A, Ramírez Aliaga M, Toledo-Medina C, Malo-Manso A, Rubio Navarro M, Cruz Mañas J. Levosimendan and organic protection. *Glob Anaesth Perioper Med*. 2016; 1:40-45.
36. Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, Brito D, Fedele F, Fonseca C, Gordon AC, Gotsman I, Grossini E, Guarracino F, Harjola VP, Hellman Y, Heunks L, Ivancan V, Karavidas A, Kivikko M, Lomivorotov V, Longrois D, Masip J, Metra M, Morelli A, Nikolaou M, Papp Z, Parkhomenko A, Poelzl G, Pollesello P, Ravn HB, Rex S, Riha H, Ricksten SE, Schwinger RH, Vrtovec B, Yilmaz MB, Zielinska M, Parissis J. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int J Cardiol* . 2016 Nov 1; 222:303-12.
37. Ferreri C, Testa M, Leto L, Feola M. The worsening renal failure in a chronic cardio-renal syndrome type II: efficacy of a single levosimendan infusion. *Minerva Cardioangiol*. 2016 Dec; 64(6):705-6.
38. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L; Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):196–202.
39. Gencer E, Doğan V, Öztürk MT, Nadir A, Musmul A, Cavuşoğlu Y. Comparison of the Effects of Levosimendan Dobutamine and Vasodilator Therapy on Ongoing Myocardial Injury in Acute Decompensated Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016 Jul; 7:107.
40. Gordon AC. Evidence about inotropes: when is enough, enough? *Intensive Care Med*. 2015 Apr;41(4):695–7.

41. Grossini E, Molinari C, Pollesello P, Bellomo G, Valente G, Mary D, Vacca G, Caimmi P. Levosimendan protection against kidney ischemia/reperfusion injuries in anesthetized pigs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012 Aug; 342(2):376– 88.
42. Guerrero-Oriach JL, Navarro-Arce I, Iglesias P, Galán-Ortega M, Rubio-Navarro M, Cruz Mañas J. Tratamiento preoperatorio con levosimendan para paciente con disfunción ventricular derecha previa a cirugía de sustitución valvular. *Rev Esp Cardiol.* 2013 Dec; 66(12):999-1000.
43. Guerrero-Oriach JL, Ariza-Villanueva D, Florez-Vela A, Garrido-Sánchez L, Moreno-Cortés MI, Galán-Ortega M, Ramírez-Fernández A, Alcaide Torres J, Fernandez CS, Navarro Arce I, Melero-Tejedor JM, Rubio-Navarro M, Cruz-Mañas J. Cardiac, renal, and neurological benefits of preoperative levosimendan administration in patients with right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension undergoing cardiac surgery: evaluation with two biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin and neuronal enolase. *Ther Clin Risk Manag.* 2016 Apr 21;12:623-30.
44. Guerin V, Ayed SB, Varnous S, Golmard JL, Leprince P, Beaudoux JL, Gandjbakhch I, Bernard M. Release of brain natriuretic-related peptides (BNP, NT-proBNP) and cardiac troponins (cTnT, cTnI) in on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery. *Surg Today.* 2006;36(9):783-9.
45. Haase M¹, Bellomo R, Matalanis G, Calzavacca P, Dragun D, Haase-Fielitz A. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Dec;138(6):1370-6.
46. Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Dec; 27(6):1224–1232.
47. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neu-



- robiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*. 2000 Mar;31(3):645–50.
48. Hernández-Leiva, E., Dennis R, Isaza D, Umaña JP. Hemoglobin and B-type natriuretic peptide preoperative values but not inflammatory markers, are associated with postoperative morbidity in cardiac surgery: A prospective cohort analytic study. *J Cardiothorac*. 2013 Jul 5;8:170.
 49. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Ostergren J, Cornel JH, de Zeeuw D, Pocock S, van Veldhuisen DJ; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006 Feb; 113(3):671-8.
 50. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton JR, van Veldhuisen DJ. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000 Jul 11;102(2):203-10.
 51. Huang X, Lei S, Zhu MF, Jiang RL, Huang LQ, Xia GL, Zhi YH. Levosimendan versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2013 May;14(5):400–15.
 52. Josephs SA, Thakar CV. Perioperative risk assessment, prevention, and treatment of acute kidney injury. *Int Anesthesiol Clin*. 2009;47(4):89-105.
 53. Kallel S, Triki Z, Abdenadher M, Frikha I, Jemel A, Karoui A. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE criteria. *Nephrol Ther*. 2013 Apr; 9(2):108-14.
 54. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, McCluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):495-502.
 55. Kass DA, Solaro RJ. Mechanisms and use of calcium-sensitizing agents in the failing heart. *Circulation*. 2006 Jan;113(2):305–15.



56. Kastrup M, Carl M, Spies C, Sander M, Markewitz A, Schirmer U. Clinical impact of the publication of S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013 Feb;57(2):206-13.
57. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, Schirmer U. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Mar; 51(3):347-58.
58. 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 Jan; 90(1):5-11.
59. Koster G, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, Scheeren TW, van der Horst IC, Keus F. Effects of levosimendan for low cardiac output syndrome in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2005 Feb; 41(2):203–21.
60. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol*. 2004 Sep; 68(5):807–12.
61. Kübler W, Haass M. Cardioprotection: definition, classification, and fundamental principles. *Heart* . 1996 Apr;75(4):330-3.
62. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002 Jul;97(1):215-52.
63. Lahtinen P, Pitkanen O, Polonen P, Turpeinen A, Kiviniemi V, Uusaro A. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomized, placebo controlled trial. *Crit Care Med*. 2011 Oct;39(10):2263–70.
64. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bruno G, Bignami E, Corno L, Zambon M, Gerli C, Zangrillo A. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010 Feb;24(1):51–7.



65. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, Guarracino F, Zangrillo A. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A metaanalysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med*. 2012 Feb;40(2):634–46.
66. Landoni G, Pasin L, Cabrini L, Scandroglio AM, Baiardo Redaelli M, Votta CD, Bellandi M, Borghi G, Zangrillo A. Volatile Agents in Medical and Surgical Intensive Care Units: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 Aug;30(4):1005-14.
67. Landoni G, Lomivorotov VV¹, Alvaro G¹, Lobreglio R¹, Pisano A¹, Guarracino F¹, Calabrò MG¹, Grigoryev EV¹, Likhvantsev VV¹, Salgado-Filho MF¹, Bianchi A¹, Pasyuga VV¹, Baiocchi M¹, Pappalardo F¹, Monaco F¹, Boboshko VA¹, Abubakirov MN¹, Amantea B¹, Lembo R¹, Brazzi L¹, Verniero L¹, Bertini P¹, Scandroglio AM¹, Bove T¹, Belletti A¹, Michienzi MG¹, Shukevich DL¹, Zabelina TS¹, Bellomo R¹, Zangrillo A¹; CHEETAH Study Group. Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017 Mar 21.
68. Levijoki J, Kivikko M, Pollesello P, Sallinen J, Hyttilä-Hopponen M, Kuoppamäki M, Haasio K, Gröhn O, Miettinen R, Puoliväli J, Tähtivaara L, Yrjänheikki J, Haapalinna A. Levosimendan alone and in combination with valsartan prevents stroke in Dahl salt-sensitive rats. *Eur J Pharmacol*. 2015 Mar 5; 750:132-40.
69. Levin RL, Degrange MA, Porcile R, Salvagio F, Blanco N, Botbol AL, Tanus E, del Mazo CD. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2008 May; 61(5):471-9.
70. Levin RL, Degrange MA, Del Mazo C, et al. Superiority of Levosimendan over Dobutamine in low cardiac output syndrome after aortic valve replacement. *Circulation*. 2008; 118: E231.
71. Levin RL, Degrange MA, Del Maz C, Tanus E, Porcile R. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol*. 2012 Sep;17(3):125-30.



72. Lilleberg J, Laine A, Palkama T, Kivikko A, Pohjanjousi P, Kupari M. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007 Jan;9(1):75–82.
73. Lim JY, Deo SV, Rababa'h A, Altarabsheh SE, Cho YH, Hang D, McGraw M, Avery EG, Markowitz AH, Park SJ. Levosimendan Reduces Mortality in Adults with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Card Surg*. 2015 Jul;30(7):547-54.
74. Lomivorotov VV, Efremov SM, Boboshko VA, Leyderman IN, Lomivorotov VN, Cheung AT, Karaskov AM. Preoperative total lymphocyte count in peripheral blood as a predictor of poor outcome in adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011 Dec;25(6):975-80.
75. Lomivorotov VV, Boboshko VA, Efremov SM, Kornilov IA, Chernyavskiy AM, Lomivorotov VN, Knazkova LG, Karaskov AM. Levosimendan versus an intra-aortic balloon pump in high-risk cardiac patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 Aug;26(4):596–603.
76. Lomivorotov VV, Efremov SM, Boboshko VA, Nikolaev DA, Vedernikov PE, Lomivorotov VN, Karaskov AM. Evaluation of nutritional screening tools for patients scheduled for cardiac surgery. *Nutrition*. 2013 Feb;29(2):436–42.
77. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Feb; 31(1):291-308
78. Louhelainen M, Merasto S, Finckenberg P, Vahtola E, Kaheinen P, Leskinen H, Levijoki J, Pollesello P, Haikala H, Mervaala EM. Effects of calcium sensitizer OR-1986 on a cardiovascular mortality and myocardial remodelling in hypertensive Dahl/Rapp rats. *J Physiol Pharmacol*. 2009 Sep; 60(3):41–7.
79. MacGregor DA, Smith TE, Prielipp RC, Butterworth JF, James RL, Scuderi PE. Pharmacokinetics of dopamine in healthy male subjects. *Anesthesiology*. 2000 Feb;92(2):338-46.



80. Malfatto G, Della Rosa F, Villani A, Rella V, Branzi G, Facchini M, Parati G. Intermittent levosimendan infusions in advanced heart failure: favourable effects on left ventricular function, neurohormonal balance, and one-year survival. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012 Nov;60(5):450–5.
81. Malyszko J. Biomarkers of acute kidney injury in different clinical settings: a time to change the paradigm? *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(5):368-82.
82. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med.* 1998Feb 1;128(3):194-203.
83. Martínez-Sellés M, Hortal J, Barrio JM, Ruiz M, Bueno H. Treatment and outcomes of severe cardiac disease with surgical indication in very old patients. *Int J Cardiol.* 2007 Jun 25;119(1):15-20.
84. McCully JD, Levitsky S. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in surgical cardioprotection. *Arch Biochem Biophys.* 2003 Dec 15;420(2):237-45.
85. McLean KM, Pandalai PK, Pearl JM, Bulcao CF, Lyons JM, Wagner CJ, Akhter SA, Duffy JY. Beta-adrenergic receptor antagonism preserves myocardial function after brain death in a porcine model. *J Heart Lung Transplant.* 2007 May;26(5):522-8.
86. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M; SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA.* 2007 May 2;297(17):1883–91.
87. Mebazaa A, Gheorghide M, Zannad FM, Parrillo JE. *Acute heart failure.* London, 2008; Springer London.
88. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail.* 2009 Mar;11(3):304–11.



89. Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, Toller W, Longrois D, Ricksten SE, , Bobek I, De Hert S, Wieselthaler G, Schirmer U, von Segesser LK, Sander M, Poldermans D, Ranucci M, Karpati PC, Wouters P, Seeberger M, Schmid ER, Weder W, Follath F. Practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care*. 2010;14(2):201.
90. Mehta RH, Van Diepen S, Meza J, Bokesch P, Leimberger JD, Tourt-Uhlig S, Swartz M, Parrotta J, Jankowich R, Hay D, Harrison RW, Fremes S, Goodman SG, Lubner J, Toller W, Heringlake M, Anstrom KJ, Levy JH, Harrington RA, Alexander JH; LEVO-CTS Investigators. Levosimendan in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing cardiac surgery on cardiopulmonary bypass: Rationale and study design of the Levosimendan in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass (LEVO-CTS) trial. *Am Heart J* 182. 2016 Dec; 182:62-71.
91. Mehta RL. Critical care nephrology in 2016: Managing organ dysfunction in critical care. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Jan 19;13(2):71-72.
92. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kobalava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI; RUSSLAN Study Investigators. 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.
93. Morelli A, Ertmer C, Pietropaoli P, Westphal M. Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function? *Curr Drug Targets*. 2009 Sep;10(9):863-71.
94. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 Jul;16(1):9-13.
95. Nashef SA, Roques F, Michel P, Cortina J, Faichney A, Gams E, Harjula A, Jones MT. Coronary surgery in Europe: comparison of the national



- subsets of the European system for cardiac operative risk evaluation database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 Apr;17(4):396-9.
96. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Apr; 41(4):734-44.
 97. Nespoli MR, Rispoli M, Mattiacci DM, Esposito M, Corcione A, Curcio C, Buono S. Preoperative optimization with levosimendan in heart failure patient undergoing thoracic surgery. *Int J Surg Case Rep.* 2016; 27:1-4.
 98. Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, et al. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology.* 2014; 120:1098-108.
 99. Niu ZZ, Wu SM, Sun WY, Hou WM, Chi YF. Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014 Feb; 63(2):107-12.
 100. Obi Y, Kim T, Kovesdy CP, Amin AN, Kalantar-Zadeh K. Current and Potential Therapeutic Strategies for Hemodynamic Cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med.* 2016 Feb;6(2):83-98.
 101. Oppert M, Engel C, Brunkhorst F-M, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S; German Competence Network Sepsis (Sepnet). Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Mar;23(3):904-9.
 102. Orme RM, Perkins GD, McCauley DF, Liu KD, Mason AJ, Morelli A, Singer M, Ashby D, Gordon AC. An efficacy and mechanism evaluation study of Levosimendan for the Prevention of Acute organ Dysfunction in Sepsis (LeoPARDS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014 Jun 2; 15:199.
 103. Orriach Guerrero JL, Ramírez Fernández A, Iglesias P, Galán M, Melero JM, Florez A, Escalona JJ, Rodríguez MJ, Ramirez M, Rubio M, Cruz J.



- Preoperative levosimendan. A new way for organoprotection. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(34):5476-83.
104. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM⁴, Teerlink JR, Young J, Padley RJ, Thakkar R, Delgado-Herrera L, Salon J, Garratt C, Huang B, Sarapohja T; REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1(2):103–111.
 105. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenperä M, Leppikangas H, Mebazaa A, Landoni G, Grossini E, Caimmi P, Morelli A, Guarracino F, Schwinger RH, Meyer S, Algotsson L, Wikström BG, Jörgensen K, Filippatos G, Parissis JT, González MJ, Parkhomenko A, Yilmaz MB, Kivikko M, Pollesello P, Follath F. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol.* 2012 Aug 23;159(2):82-7.
 106. Pérez Vela JL, Martín Benítez JC, Carrasco González M, De la Cal López MA, Hinojosa Pérez R, et al. Clinical practice guide for the management of low cardiac output syndrome in the postoperative period of heart surgery. *Med Intensiva.* 2012; 36 :1-44
 107. Parissis JT, Paraskevidis I, Bistola V, Farmakis D, Panou F, Kourea K, Nikolaou M, Filippatos G, Kremastinos D. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2006 Dec; 98(1):1489–92.
 108. Parissis JT, Andreadou I, Bistola V, Paraskevidis I, Filippatos G, Kremastinos DT. Novel biologic mechanisms of levosimendan and its effect on the failing heart. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008 Aug;17(8):1143–50.
 109. Pierrakosa C, Velissaris D, Franchic F, Muzzic L, Karanikolas M, Scollettac S. Levosimendan in Critical Illness: A Literature Review. *J Clin Med Res.* 2014 Apr;6(2):75-85.
 110. Pisano A, Monti G, Landoni G. Levosimendan: new indications and evidence for reduction in perioperative mortality? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016 Aug;29(4)454-61.



111. Poelzl G, Zwick RH, Grander W, Metzler B, Jonetzko P, Frick M, Ulmer H, Pachinger O, Roithinger FX. Safety and effectiveness of levosimendan in patients with predominant right heart failure. *Herz*. 2008 Jul;33(5):368–73.
112. Pollesello P, Mebazaa A. ATP-dependent potassium channels as a key target for the treatment of myocardial and vascular dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2004 Dec;10(6):436-41.
113. Pollesello P, Parissis J, Kivikko M, Harjola VP. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality? *Int J Cardiol*. 2016 Apr 15;209 :77-83.
114. Pollesello P, Papp Z, Papp JG. Calcium sensitizers: What have we learned over the last 25 years? *Int J Cardiol*. 2016 Jan 15; 203:543–8.
115. Puttonen J, Kantele S, Ruck A, Ramela M, Häkkinen S, Kivikko M, Pentikäinen PJ. Pharmacokinetics of intravenous levosimendan and its metabolites in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2008 Apr; 48(4):445–54.
116. Katircioglu SF, Seren M, Parlar AI, Turan NN, Manavbasi Y, Aydog G, Cicekcioglu F, Tutun U, Ulus AT. Levosimendan effect on spinal cord ischemia-reperfusion injury following aortic clamping. *J Card Surg*. 2008 Jan-Feb; 23(1):44-8.
117. Krychtiuk KA, Watzke L, Kaun C, Buchberger E, Hofer-Warbinek R. Levosimendan exerts anti-inflammatory effects on cardiac myocytes and endothelial cells in vitro. *Thromb Haemost*. 2015; 113:350-62.
118. Ristikankare A, Poyhia R, Eriksson H, Valtonen M, Leino K, Salmenperä M. Effects of levosimendan on renal function in patients undergoing coronary artery surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth*. 2012 Aug; 26(4):591–5.
119. Robertson IM, Sun YB, Li MX, Sykes BD. A structural and functional perspective into the mechanism of Ca²⁺-sensitizers that target the cardiac troponin complex. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Dec; 49(6):1031-41.
120. Roehl AB, Hein M, Loetscher PD, Rossaint J, Weis J, Rossaint R, Coburn M. Neuroprotective properties of levosimendan in an in vitro model of traumatic brain injury. *BMC Neurol*. 2010 Oct 21;10:97.



121. Ross S, Foëx P. Protective effects of anaesthetics in reversible and irreversible ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaest.* 1999 Apr;82:622-32.
122. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Jan;1(1):19-32.
123. Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med.* 2008 Jan-Feb;23(1):3-18.
124. Rosner MH, Ronco C, Okusa MD. The role of inflammation in the cardio-renal syndrome: a focus on cytokines and inflammatory mediators. *Semin Nephrol.* 2012 Jan;32(1):70-8.
125. Rubio-Regidor M, Pérez-Vela JL, Escribá-Bárcena A, Corres-Peiretti MA, Renes-Carreño E, Gutiérrez-Rodríguez J, Arribas-López P, Perales-Rodríguez de Viguri N.. Neurological complications in cardiac surgery post-operative period. *Med Intensiva.* 2007 Jun-Jul;31(5):241-50.
126. Rudiger A, Businger F, Streit M, Schmid ER, Maggiorini M, Follath F. Presentation and outcome of critically ill medical and cardiac-surgery patients with acute heart failure. *Swiss Med Wkly.* 2009 Feb 21;139(7-8):110-6.
127. Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, Schlitt A, Ebel H, Schmidt H, Lemm H, Heinroth K, Soeffker G, Winkler M, Werdan K, Buerke M. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Improvement with levosimendan. *Crit Care Med.* 2009 Dec;37(12):3017-23.
128. Ryding AD, Kumar S, Worthington AM, Burgess D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology.* 2009 Aug;111(2):311-9.
129. Sá MP, Nogueira JR, Ferraz PE, Figueiredo OJ, Cavalcante WC, Cavalcante TC, Silva HT, Santos CA, Lima RO, Vasconcelos FP, Lima Rde C. Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012 Apr-Jun;27(2):217-23.



130. Salmenpera M, Eriksson H. Levosimendan in perioperative and critical care patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009 Aug;22(4):496–501.
131. Sangalli F, Avalli L, Laratta M, Formica F, Maggioni E, Caruso R, Cristina Costa M, Guazzi M, Fumagalli R. Effects of Levosimendan on Endothelial Function and Hemodynamics During Weaning From Venous-Arterial Extracorporeal Life Support. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 Dec;30(6):1449-53.
132. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth*. 2005 Jul;95(1):20-32.
133. Shi Y, Denault AY, Couture P, Butnaru A, Carrier M, Tardif JC. Biventricular diastolic filling patterns after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 May;131(5):1080–6.
134. Silva-Cardoso J, Ferreira J, Oliveira-Soares A, Martins-de-Campos J, Fonseca C, Lousada N, Ilídio-Moreira J, Rabaçal C, Damasceno A, Amorim S, Seabra-Gomes R, Ferreira R, Abreu-Lima C; PORTLAND Investigators. Effectiveness and safety of levosimendan in clinical practice. *Rev Port Cardiol*. 2009 Feb;28(2):143–54.
135. Silveti S, Greco T, Di Prima al., Mucchetti M, de Lurdes CM Pasin L, Scandroglio M, Landoni G, Zangrillo A.. Intermittent Levosimendan improves mid-term survival in chronic heart failure patients: meta-analysis of randomised trials. *Clin Res Cardiol*. 2014 Jul;103(7):505-13.
136. Soeding PF, Crack PJ, Wright CE, Angus JA, Royse CF. Levosimendan preserves the contractile responsiveness of hypoxic human myocardium via mitochondrial K(ATP) channel and potential pERK 1/2 activation. *Eur J Pharmacol*. 2011 Mar 25;655(1-3):59-66.
137. Solaro RJ. CK-1827452, a sarcomere-directed cardiac myosin activator for acute and chronic heart disease. *J Drugs*. 2009 Apr;12(4):243–51.
138. 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 Jun;16;43(12):2177-82.

139. Sorsa T, Pollesello P, Rosevear PR, Drakenberg T, Kilpeläinen I. Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca²⁺-sensitization. *Eur J Pharmacol.* 2004 Feb 13; 486(1):1-8.
140. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int.* 2005 Mar;67(3):1112-9.
141. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini P. "A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jan;16(1):162-8.
142. Tolpin DA, Collard CD, Lee VV, Elayda MA, Pan W. Obesity is associated with increased morbidity after coronary artery bypass graft surgery in patients with renal insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Oct; 138(4):873-9.
143. Toller W, Heringlake M, Guarracino F, Algotsson L, Alvarez J, Argyriadou H, Ben-Gal T, Černý V, Cholley B, Eremenko A, Guerrero-Orriach JL, Järvelä K, Karanovic N, Kivikko M, Lahtinen P, Lomivorotov V, Mehta RH, Mušič Š, Pollesello P, Rex S, Riha H, Rudiger A, Salmenperä M, Szudi L, Tritapepe L, Wyncoll D, Öwall A. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol.* 2015 Apr 1;184:323-36.
144. Torraco A, Carrozzo R, Piemonte F, Pastore A, Tozzi G, Verrigni D, Assenza M, Orecchioni A, D'Egidio A, Marraffa E, Landoni G, Bertini E, Morelli A. Effects of levosimendan on mitochondrial function in patients with septic shock: a randomized trial. *Biochimie.* 2014 Jul; 102:166-173.
145. Torrado H, López-Delgado JC, Farrero E, Rodríguez-Castro D, Castro MJ, Periche E, Carriò ML, Toscano JE, Pinseau A, Javierre C, Ventura JL. Five-year mortality in cardiac surgery patients with low cardiac output syndrome treated with levosimendan: prognostic evaluation of NT-proBNP and C-reactive protein. *Minerva Cardioangiol.* 2016 Apr;64(2):101-13.
146. Treskatsch S, Balzer F, Geyer T, Spies CD, Kastrup M, Grubitzsch H, Wernecke KD, Erb JM, Braun JP, Sander M. Early levosimendan



- administration is associated with decreased mortality after cardiac surgery *J Crit Care*. 2015 Aug;30(4):859.
147. Troughton RW, Richards AM. B-Type Natriuretic Peptides and Echocardiographic Measures of Cardiac Structure and Function. *J Am Coll Cardiol Img*. 2009 Feb;2(2):216-25.
148. Tuomainen PO, Magga J, Timonen P, Miettinen K, Kurttila M, Vanninen E, Laitinen T, Timonen K, Punnonen K, Parviainen I, Uusaro A, Vuolteenaho O, Kivikko M, Peuhkurinen K. Intermittent levosimendan treatment in patients with severe congestive heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2013 Jul;102(7):485–93.
149. Tuladhar SM, Püntmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009 Mar;53(3):261-6.
150. Uberti F, Caimmi PP, Molinari C, Mary D, Vacca G, Grossini E. Levosimendan modulates programmed forms of cell death through K(ATP) channels and nitric oxide. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011 Feb; 57(2):246–58.
151. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31; 369(18):1726–34.
152. Yakut N, Yasa H, Bahriye Lafci B, Ortac R, Tulukoglu E, Aksun M, Ozbek C, Gurbuz A. The influence of levosimendan and iloprost on renal ischemiareperfusion: an experimental study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008 Apr; 7(2):235–9.
153. Yilmaz MB, Yontar C, Erdem A, Karadas F, Yalta K, Turgut OO, Yilmaz A, Tandogan I. Comparative effects of levosimendan and dobutamine on right ventricular function in patients with biventricular heart failure. *Heart Vessels*. 2009 Jan; 24(1):16–21.
154. Yilmaz MB, Mebazaa A. In vivo and in vitro evidence for pleiotropic effects of levosimendan in the intensive care setting. *Crit Care*. 2011 Aug 18;15(4):182.
155. Yilmaz MB, Grossini E, Silva Cardoso JC, Édes I, Fedele F, Pollesello P, Kivikko M, Harjola VP, Hasslacher J, Mebazaa A, Morelli A, le Noble



- J, Oldner A, Oulego Erroz I, Parissis JT, Parkhomenko A, Poelzl G, Rehberg S, Ricksten SE, Rodríguez Fernández LM, Salmenperä M, Singer M, Treskatsch S, Vrtovec B, Wikström G. Renal effects of levosimendan: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013 Dec; 27(6):581-90.
156. Yontar OC, Yalta K, Yilmaz MB. Superiority of levosimendan over dobutamine in right ventricle failure. *Crit Care Med.* 2010 Jan;38(1):342-3.
157. Zangrillo A, Alvaro G, Pisano A, Guarracino F, Lobreglio R, Bradic N, Lembo R, Gianni S, Calabrò MG, Likhvantsev V, Grigoryev E, Buscaglia G, Pala G, Auci E, Amantea B, Monaco F, De Vuono G, Corcione A, Galdieri N, Cariello C, Bove T, Fominskiy E, Auriemma S, Baiocchi M, Bianchi A, Frontini M, Paternoster G, Sangalli F, Wang CY, Zucchetti MC, Biondi-Zoccai G, Gemma M, Lipinski MJ, Lomivorotov VV, Landoni G. A randomized controlled trial of levosimendan to reduce mortality in high-risk cardiac surgery patients (CHEETAH): Rationale and design. *Am Heart J.* 2016 Jul;177:66-73.
158. Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B. Levosimendan for Prevention of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis.* 2016 Mar;67(3):408-16.
159. Zochios V, Ansari B, Jones N. Is central venous pressure a reliable indicator of fluid responsiveness in the critically ill? *Br J Hosp Med (Lond).* 2014 Oct;75(10):598.
160. Zochios V, Jones N. Acute right heart syndrome in the critically ill patient. *Heart Lung Vessel.* 2014; 6(3):157-70.
161. Zochios V, Umar I, Simpson N, Jones N. Peripherally inserted central catheter (PICC)-related thrombosis in critically ill patients. *J Vasc Access.* 2014 Sep-Oct;15(5):329-37.
162. Zorlu A, Yucel H, Yontar OC, Karahan O, Tandogan I, Katrancioğlu N, Yilmaz MB. Effect of levosimendan in patients with severe systolic heart failure and worsening renal function. *Arq Bras Cardiol.* 2012 Jun; 98(6):537-43.



PUBLICACIONES





9. PUBLICACIONES

Guerrero-Oriach JL, Navarro-Arce I, Iglesias P, Galán-Ortega M, Rubio-Navarro M, Cruz Mañas J. Preoperative levosimendan for right ventricular dysfunction before heart valve replacement surgery. *Rev Esp Cardiol. (Engl Ed)*. 2013 Dec;66(12):999–1000.

Guerrero-Oriach JL, Ariza-Villanueva D, Florez-Vela A, Garrido-Sánchez L, Moreno-Cortés MI, Galán-Ortega M, Ramírez-Fernández A, Alcaide Torres J, Fernandez CS, Navarro Arce I, Melero-Tejedor JM, Rubio-Navarro M, Cruz-Mañas J. Cardiac, renal, and neurological benefits of preoperative levosimendan administration in patients with right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension undergoing cardiac surgery: evaluation with two biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin and neuronal enolase. *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Apr 21;12:623-30.



Cartas científicas

Tratamiento preoperatorio con levosimendán para paciente con disfunción ventricular derecha previa a cirugía de sustitución valvular

Preoperative Levosimendan for Right Ventricular Dysfunction Before Heart Valve Replacement Surgery

Sra. Editora:

La gravedad de la disfunción ventricular derecha preoperatoria influye en la evolución postoperatoria inmediata y los resultados clínicos a largo plazo de la cirugía valvular, por lo que los pacientes a quienes se diagnostica una alteración en la contractilidad o la morfología del ventrículo derecho son pacientes de alto riesgo perioperatorio^{1,2}. Las escalas como EuroSCORE I y II subestiman en su cálculo el riesgo de estos pacientes, al no tener en cuenta los parámetros de función de cavidades derechas. Varios trabajos han estudiado el beneficio del levosimendán en pacientes con disfunción ventricular, y muestran el beneficio para el corazón de administrarlo antes de la intervención³. La administración preoperatoria del fármaco⁴ mejoró la función cardíaca en el postoperatorio inmediato, y se demostró que la administración precoz tiene mayor número de efectos beneficiosos que su administración tardía^{3,4}. El uso preoperatorio de levosimendán se ha estudiado en pacientes con disfunción ventricular izquierda^{4,5} intervenidos de cirugía cardíaca o no cardíaca, pero no se ha evaluado su uso en pacientes con disfunción ventricular derecha. Presentamos una serie de casos en los que se administró levosimendán a pacientes con disfunción ventricular derecha antes de una intervención de sustitución valvular, con la intención de prevenir la insuficiencia ventricular derecha como primer objetivo.

Presentamos a 9 pacientes con enfermedad de la tricúspide y/o disfunción de ventrículo derecho, a quienes se pautó levosimendán preoperatorio. Nuestra intención es valorar si los parámetros hemodinámicos, el apoyo inotrópico y la función renal se beneficiaron de su administración en las primeras 48 h del postoperatorio. Se decidió la administración preoperatoria de levosimendán cuando se hallaron valores ecocardiográficos de desviación sistólica del plano anular tricúspideo (TAPSE) < 15 o

dilatación del ventrículo derecho moderada o grave (moderada, 33-39 mm; grave, > 39 mm). Con intención de optimizar su situación cardíaca (todos en clase funcional IV/IV), tras obtener el consentimiento de los 9 pacientes se realizó infusión preoperatoria de levosimendán en perfusión continua, sin bolo, a un ritmo de infusión de 0,15-0,10 µg/kg/min hasta pasar los 12,5 mg del fármaco; durante la infusión, se mantuvo al paciente con monitorización estándar (electrocardiograma, presión arterial no invasiva, diuresis y temperatura); no fue necesario suspender el fármaco por efectos adversos en ningún paciente; se recogieron los valores de presión venosa central a su llegada en quirófano (12-16 mmHg). Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía de recambio valvular (tabla).

A las 48 h de finalizada la administración de levosimendán, todos los pacientes menos uno tenían mejora ecocardiográfica de la TAPSE.

En los pacientes con prótesis tricúspidea, tanto la TAPSE como la fracción de eyección del ventrículo derecho mejoraron.

En cuanto al uso de vasoconstrictores e inotrópicos, 3 pacientes necesitaron noradrenalina a dosis bajas, retirada a 2 de ellos tras la extubación (primeras 12 h de postoperatorio). En otros 3 pacientes fue necesario, durante el primer día postoperatorio, apoyo con dobutamina o adrenalina (que se retiró antes de la ecocardiografía), que a uno de ellos se mantuvo el segundo día postoperatorio. Durante las primeras 48 h, se observó que en 8 de los 9 pacientes los valores de creatinina y diuresis se mantuvieron en la normalidad, con necesidad media de 30 mg/día de furosemida; uno de los pacientes empeoró su función renal, con necesidad de terapia de sustitución renal.

En conclusión, mostramos la mayor serie de casos en que, con objeto de mejorar la función ventricular derecha de nuestros pacientes, se infundió levosimendán antes de la cirugía de sustitución valvular.

En 8 de los 9 casos, tras someterlos a cirugía valvular, hubo mejoría en la contractilidad del ventrículo derecho previamente patológico, con preservación de la función renal. Tenemos que tener en cuenta de que el grupo al que pertenecen nuestros pacientes suele asociar mayor estancia en las unidades de cuidados intensivos y mayor mortalidad que otro tipo de pacientes. Al ser una serie de casos, no permite la comparación con un grupo control u otro tipo

Tabla

Datos preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios de los 9 pacientes

Paciente	Cirugía	TAPSE (mm) antes/después	Volumen VD	FEVI (%)	PAPS (mmHg)	Tiempo CEC (min)	Tiempo isquemia (min)	Complicaciones CV postoperatorio	Estancia UCI/planta (días)
1	SVT	9/15*	Normal	50	47	309	0	Fibrilación auricular, respuesta ventricular rápida	5/7
2	SVM + AT	10/15	Normal	70	62	115	82	Necesidad de apoyo con vasoactivos	5/8
3	AT	11/16	Grave	65	65	94	0	No	6/12
4	SVM + SVA + AT	14/15	Moderada	55	65	155	116	Necesidad de apoyo con vasoactivos	6/10
5	AT + AM	10/17	Moderada	60	60	94	75	Necesidad de apoyo con inotrópicos	2/7
6	SVT	9/15*	Grave	70	27	34	0	Necesidad de apoyo con inotrópicos	2/5
7	SVT	15/20*	Moderada	60	35	122	93	Necesidad de apoyo con inotrópicos y vasoactivos	13/15
8	SVM + AT	15/17	Moderada	60	73	147	125	No	3/8
9	AT	10/15	Normal	70	59	89	71	No	2/6

AM: anuloplastia mitral; AT: anuloplastia tricúspidea; CEC: circulación extracorpórea; CV: cardiovascular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PAPS: presión sistólica de la arteria pulmonar; SVA: sustitución valvular aórtica; SVM: sustitución valvular mitral; SVT: sustitución valvular tricúspidea; TAPSE: valores ecocardiográficos de desviación sistólica del plano anular tricúspideo; UCI: unidad de cuidados intensivos; VD: ventrículo derecho.

* En estos pacientes se valoró también la fracción de eyección del VD. Los valores de fracción de eyección del VD preoperatoria fue del 20, el 25 y el 35%, y todos pasaron en el postoperatorio a valores de fracción de eyección del VD > 35%.

de tratamiento, algo que, a raíz de los datos obtenidos, debería ser objeto de futuros estudios. Por último, podríamos concluir que no hubo ningún tipo de complicación asociada a la infusión preoperatoria del levosimendán, por lo que en nuestra opinión es una técnica segura y que puede beneficiar a un grupo de alto riesgo perioperatorio como son los pacientes con disfunción ventricular derecha que van a ser intervenidos de cirugía de sustitución valvular.

José Luis Guerrero Orriach*, Isabel Navarro Arce, Pablo Iglesias, Manuel Galán Ortega, Manuel Rubio Navarro y José Cruz Mañas

Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: guerreroorriach@gmail.com
(J.L. Guerrero Orriach).

On-line el 30 de agosto de 2013

BIBLIOGRAFÍA

1. Sakhri M, Hunt S, Denault Y, Haddad F. Tratamiento basado en la evidencia de la insuficiencia cardiaca derecha: una revisión sistemática de un campo empírico. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:451-71.
2. Haji S, Movahed A. Right ventricular infarction: diagnosis and treatment. *Clin Cardiol.* 2000;23:473-82.
3. Leppikangas H, Järvelä K, Sisto T, Maaranen P, Virtanen M, Lehto P, et al. Preoperative levosimendán infusion in combined aortic valve and coronary bypass surgery. *Br J Anaesth.* 2011;106:298-304.
4. Levin R, Degrange M, Del Mazo C, Tamus E, Porcile R. Preoperative levosimendán decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol.* 2012;7:125-30.
5. Levin RL, Degrange MA, Porcile R, Salvaggio F, Blanco N, Botbol AL, et al. Superioridad del sensibilizante al calcio levosimendán comparado con dobutamina en el síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:471-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reeesp.2013.05.016>

Cardiac, renal, and neurological benefits of preoperative levosimendan administration in patients with right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension undergoing cardiac surgery: evaluation with two biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin and neuronal enolase

This article was published in the following Dove Press journal:

Therapeutics and Clinical Risk Management

21 April 2016

[Number of times this article has been viewed](#)

José Luis Guerrero-Orriach,¹ Daniel Ariza-Villanueva,¹ Ana Florez-Vela,¹ Lourdes Garrido-Sánchez,^{2,3} María Isabel Moreno-Cortés,¹ Manuel Galán-Ortega,¹ Alicia Ramírez-Fernández,¹ Juan Alcaide Torres,³ Concepción Santiago Fernandez,³ Isabel Navarro Arce,¹ José María Melero-Tejedor,⁴ Manuel Rubio-Navarro,¹ José Cruz-Mañas¹

¹Department of Cardio-Anaesthesiology, University Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain; ²CIBER Fisiología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Málaga, Spain; ³Department of Nutrition and Endocrinology, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Málaga (IBIMA), University Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain; ⁴Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

Correspondence: José Luis Guerrero-Orriach, Lourdes Garrido-Sánchez, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Campus Universitario Teatinos C.P. 29010, Málaga, Spain
Tel +34 951 032 051; +34 951 032 000
Email: guerreroorriach@terra.com; lourgarrido@gmail.com

Purpose: To evaluate if the preoperative administration of levosimendan in patients with right ventricular (RV) dysfunction, pulmonary hypertension, and high perioperative risk would improve cardiac function and would also have a protective effect on renal and neurological functions, assessed using two biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin (N-GAL) and neuronal enolase.

Methods: This is an observational study. Twenty-seven high-risk cardiac patients with RV dysfunction and pulmonary hypertension, scheduled for cardiac valve surgery, were prospectively followed after preoperative administration of levosimendan. Levosimendan was administered preoperatively on the day before surgery. All patients were considered high risk of cardiac and perioperative renal complications. Cardiac function was assessed by echocardiography, renal function by urinary N-GAL levels, and the acute kidney injury scale. Neuronal damage was assessed by neuron-specific enolase levels.

Results: After surgery, no significant variations were found in mean and SE levels of N-GAL (14.31 [28.34] ng/mL vs 13.41 [38.24] ng/mL), neuron-specific enolase (5.40 [0.41] ng/mL vs 4.32 [0.61] ng/mL), or mean \pm SD creatinine (1.06 \pm 0.24 mg/dL vs 1.25 \pm 0.37 mg/dL at 48 hours). RV dilatation decreased from 4.23 \pm 0.7 mm to 3.45 \pm 0.6 mm and pulmonary artery pressure from 58 \pm 18 mmHg to 42 \pm 19 mmHg at 48 hours.

Conclusion: Preoperative administration of levosimendan has shown a protective role against cardiac, renal, and neurological damage in patients with a high risk of multiple organ dysfunctions undergoing cardiac surgery.

Keywords: levosimendan, preoperative, kidney, brain, acute renal failure

Introduction

Levosimendan is an inotropic agent with vasodilatory and protective effects, acting via the calcium channels in cardiac myofilaments and the opening of adenosine triphosphate (ATP)-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle cells and ATP-sensitive potassium channels in cardiac mitochondria.¹

Through this mechanism, levosimendan increases the contractile force of cardiac muscle fibers, causes peripheral vasodilatation in both arteries and veins, and protects

submit your manuscript | www.dovepress.com

Dovepress

<http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S102733>

Therapeutics and Clinical Risk Management 2016:12 623-630

623



© 2016 Guerrero-Orriach et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <http://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution - Non Commercial (ajnc) license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the terms. Non-commercial use of this work is permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our terms (<http://www.dovepress.com/terms.php>).

the heart against ischemic events; the KATP channels in the mitochondria have a predominant role in the protection of the myocardium from ischemia and reperfusion injury.² Several studies have demonstrated the benefit of preoperative levosimendan administration in patients with ventricular dysfunction.³⁻⁵

Right ventricular (RV) failure is associated with higher mortality rates than left ventricle failure, reaching up to 48% in patients admitted to intensive care units (ICUs).⁶ Mortality in patients with RV dysfunction and pulmonary hypertension is further increased with concomitant renal dysfunction; preoperative treatment with levosimendan in these patients appears to improve RV function and reduces postoperative pulmonary hypertension.^{6,8}

Neurological and renal complications after cardiac surgery are frequent and have a significant impact on morbidity and mortality. Recently, cognitive impairment has been identified in 83% of patients undergoing cardiac surgery, and so the incidence of neurological damage in this type of surgery is high.⁹ For its part, acute renal failure prolongs hospital stay and increases the mortality risk by between three and nine times depending on severity; small increases in creatinine worsen the prognosis of these patients, especially those with RV dysfunction.^{10,11}

Several studies have assessed the possible beneficial effects of levosimendan on renal function after cardiac surgery. Bragadottir et al¹² reported an improvement in glomerular filtration rate, renal flow, and oxygenation, which was independent of the improvement in cardiac function.¹² The possible neuroprotective effects of levosimendan have also been studied by several authors.^{13,14}

We hypothesized that the preoperative administration of levosimendan in patients with RV dysfunction, pulmonary hypertension, and high perioperative risk would improve cardiac function and would also have a protective effect on renal and neurological function.

Methods

This prospective study was approved by the Institutional Review Board of University Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain. Written informed consent was obtained from all subjects. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki. Twenty-seven high cardiac risk patients (defined as having RV dysfunction with pulmonary hypertension and EUROSCORE II >5%), scheduled for cardiac valve surgery, were prospectively followed after preoperative administration, once they gave informed consent. Inclusion criteria were RV dysfunction: tricuspid annulus diameter >35 (mm) and pulmonary hypertension

(systolic pulmonary pressure >30 mmHg), scheduled valve surgery (replacement or repair), a Cleveland Clinic Acute Kidney Injury (AKI) score (>7= high risk), and EuroSCORE II values >5%.^{15,16} Criteria for exclusion included the history of adverse reaction to levosimendan, combined surgery (not cardiac surgery, eg, carotid surgery), preoperative renal dysfunction (creatinine clearance <50 mL/min), hypersensitivity to levosimendan or any of the excipients, hemodynamic instability (systolic blood pressure <90 mmHg and tachycardia, >100 beats/min), mechanical ventricular obstruction, history of Torsade de Pointes, or previous neurological dysfunction. The study aimed to evaluate the neurological and renal benefits of the administration of levosimendan in patients considered at high risk of cardiac and renal dysfunction due to RV dysfunction and pulmonary hypertension, all prior to a cardiac valvular surgery, a surgical procedure with known higher risks of both systems complications.

Levosimendan was administered via continuous infusion at a rate of 0.1 µg/kg/min until a dose of 12.5 µg was reached on the day prior to surgery. During administration, patients were monitored with continuous electrocardiography (ECG) and pulse oximetry. Blood pressure was also recorded every 30 minutes.

Anesthesia and surgical procedure

All patients were monitored upon arrival in the operating room with continuous ECG, invasive blood pressure monitoring through the right radial artery, pulse oximetry, capnography, monitoring of hypnosis through the bispectral index (BIS; BIS XP®, Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA), as well as temperature of the pharynx, bladder, and blood. Cardiac function was assessed with transesophageal echocardiography (Philips Sonos 7500) and pulmonary artery catheter (PAC-Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Induction and intraoperative maintenance of anesthesia were performed in a similar way in all cases, with sevoflurane (Sevorane®, Abbott, Louvain-la-Neuve, Belgium) as the anesthetic drug before and after extracorporeal circulation and with propofol during the cardiopulmonary bypass (CPB). The various hypnotics were adjusted to maintain a BIS value of between 45 and 60, ensuring hypnosis and avoiding overdose. Neuromuscular relaxation was maintained with cisatracurium (Nimbex®, GlaxoSmithKline, London, UK) infusion (1–2 µg/kg/min). Analgesia was performed with intravenous remifentanyl infusion at a rate of 0.1–0.2 µg/kg/min (Ultiva®, GlaxoSmithKline, Genval, Belgium).

At the end of the surgery, all patients were transferred to the ICU and were sedated with propofol and remifentanyl until extubation.

Table 1 Inotropic management (protocol)

Cardiac index	Cardiac index <2.4 L/min/m ² and/or central venous oxygen saturation was <65% and wedge pressure >15 mmHg	Cardiac index <2.4 L/min/m ² and/or central venous oxygen saturation was <65% and wedge pressure <15 mmHg
Systolic blood pressure >70 mmHg	Dobutamine (initial dose of 5 µg/kg/min)	Volume bolus (500 mL of Ringer's solution)
Systolic blood pressure <70 mmHg	Adrenaline ± noradrenaline	Volume bolus (500 mL of Ringer's solution)

Study protocol

Postoperative hemodynamic management was standardized as follows: adrenaline, dobutamine, and/or noradrenaline were administered by continuous infusion if cardiac index was low (<2.4 L/min/m² and/or central venous oxygen saturation was <65%), if vascular resistance was normal or low, and if pulmonary capillary wedge pressure was higher than 15 mmHg (to avoid situations of low cardiac output and hypoperfusion; Table 1). If urine output was <1 mL/kg/h 1 hour after hemodynamic optimization, 500 mL of Ringer's lactate was administered for 10 minutes and repeated if the result was not satisfactory, always provided that pulmonary wedge pressures did not exceed 15 mmHg; and if there was no response, 10 mg of furosemide was administered every 30 minutes until a favorable response was achieved. If urine output was >1 mL/kg/h, no diuretic drug was administered.

Urine output was monitored for the first 48 hours and also if postoperative renal replacement therapy was necessary. Epidemiological data on age, sex, previous treatment, EuroSCORE II, Cleveland score, CPB time, ischemia time, and type of surgery were recorded in all patients.

Analytical measurements

Hemoglobin, troponin I, CK-MB, creatinine, urea, lactate, and central venous saturation were recorded before administration of levosimendan, on arrival in the operating room, on arrival in the ICU, and 24 and 48 hours after surgery. NT-proBNP value was recorded before administration of levosimendan and 24 hours after surgery. Urine samples for neutrophil gelatinase-associated lipocalin (N-GAL) and enolase testing were collected after administration of the drug and 2 hours after arrival in the ICU (after surgery).

Hemodynamic measurements

Echocardiographic measurements were performed to assess RV dilatation (tricuspid annulus diameter) and pulmonary hypertension (if present) at baseline and 48 hours postoperatively. If a low cardiac output syndrome was diagnosed during admission (cardiac index <2.4 L/min/m², pulmonary wedge pressure >15 mmHg, and/or central venous saturation <65%),

the number and dose of inotropic and/or vasoactive drugs administered during the first 48 postoperative hours was recorded.

Renal function

Postoperative renal dysfunction was assessed with the AKI classification. Small changes in creatinine may be associated with impaired renal function.¹⁷ Creatinine values and urine output were recorded before administration of levosimendan and at 24–48 hours after administration.

Sample size

The primary endpoint was N-GAL in urine. A difference of 500 ng/dL between baseline and postoperative values was considered as significant. The incidence of postoperative renal dysfunction of 20%. Twenty-six patients were required to obtain a β statistical power of 80% and an α error of 0.05. For enolase, a sample of 16 patients was needed to detect an increase of 50% from baseline, a beta statistical power of 80%, and an α error of 0.05.

Statistical analyses

Descriptives

Continuous variables are presented as total number of cases (n), the mean \pm standard deviation, median and standard error (SE) values, and interquartile range p25–p75 (IQRp25–p75). Qualitative variables were described using the number of cases (n).

Univariate analysis

For the statistical analysis, the Shapiro–Wilk test was initially performed to check the normal distribution of the variables. Continuous variables were compared using Student's *t*-test, ANOVA, or Kruskal–Wallis or Mann–Whitney nonparametric tests, as appropriate. Qualitative variables were analyzed using the χ^2 test or Fisher's exact test when necessary (if $N < 20$, or if any value in the table of expected values was <5). When the χ^2 test was used, the Yates correction was applied in all cases.

Results

Patients' epidemiological and surgical data are listed in Table 2.

Table 2 Patients' preoperative epidemiological characteristics and surgical data

Sex (male/female)	14/13
Age (years)	67±8
Height (cm)	164±5
EuroScore	8±1
ASA class	III±1
Cleveland score	9±2
Type of surgery	
Mitral	4/27
Aortic mitral	5/27
Mitral-tricuspid	13/27
Tricuspid	2/27
Aortic-mitral-tricuspid	3/27
Cardiopulmonary bypass time (min)	110±21
Time of ischemia (min)	74±12
Preoperative treatment	
β-Blockers	15
ACE inhibitors/ARA II	12
Nitrates	5
Calcium antagonist blockers	4
Diuretics	21
Bronchodilating agents	14
Acetyl salicylic acid	6
Sildenafil/bosentan	18/27

Note: Data are given as absolute numbers or median ± SD.

Abbreviations: ASA, American Society of Anesthesiologists (physical status); min, minutes; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARA, angiotensin receptor blockers; SD, standard deviation.

Pulmonary arterial pressure showed a significantly lower value after surgery, with values decreasing from 58±18 (31.17–48.89) mmHg to 42±19 (40–64.8) mmHg postoperatively ($P=0.001$); this finding was also observed regarding dilatation of the RV that decreased from 4.23±0.7 (3.5–5.8) mm to 3.45±0.6 (2.5–4.8) mm ($P=0.044$; Table 3). Total volume infused during levosimendan administration was as usual (1,000 mL of Ringer's solution for 24 hours).

Baseline central venous saturation was 75%±5% (68%–79%), and at 48 hours, it was 70%±4% (67%–78%), with no significant variations. Baseline NT-proBNP values rose from 2,014 (79) (1,883–5,106) pg/mL to 3,456 (211) (3,062–9,091) pg/mL, the differences being significant ($P=0.006$).

Baseline lactate values were 0.91±0.3 (0.78–1.07) mmol/L and 1.42±0.62 (1.37–1.73) mmol/L after 48 hours (Table 4).

N-GAL value at baseline was 14.31±28. ng/mL (0.87–278.5), and value after 24 hours was 13.41 (38.24) (0.34–360.2) ng/mL, and enolase value at baseline was 5.40 (0.41) (0.11–9.12) ng/mL, and value after 24 hours was 4.32 (0.61) (0.11–17.15) ng/mL; the differences were not significant in either case. In both sets of measurements, the Mann-Whitney test was performed, since the distribution was not normal (as in the case of NT-proBNP, but not in the case of the rest of the parameters; Table 4 and Figures 1 and 2).

With regard to renal function parameters, baseline creatinine was 1.06±0.24 (1.04–1.44) mg/dL, rising to 1.25±0.37 (1.22–1.68) mg/dL at 48 hours, with no significant variation ($P>0.05$). Urine output in the first 24 hours was 1.37±0.3 (1.11–1.71) mL/kg/h, decreasing to 1.02±0.23 (0.96–1.45) mL/kg/h at 48 hours. The AKI stage remained unchanged at 48 hours. No patients required renal replacement therapy (Table 4).

Of the 27 patients, six needed support with adrenaline for the first 48 hours (0.01±0.02 [0–0.02] µg/kg/min). Norepinephrine vasoactive support was necessary in five patients at 48 hours (0.018±0.03 [0–0.03] µg/kg/min). No patient received support with dobutamine.

Troponin values were not significant at baseline but reached a peak of 8.63±7.23 (5.87–11.40) ng/mL at 24 hours, decreasing at 48 hours to values of 5.22±3.4 (2.9–5.5) ng/mL. Similarly, baseline CK-MB were not significant but reached a peak of 55.5±46 (36.10–71.71) ng/dL at 24 hours, decreasing to 18.50±12.48 (13.16–22.87) ng/dL after 48 hours.

Discussion

In previous works, levosimendan has been shown to protect the heart and may also preserve the kidneys and the brain.^{18,19} Levosimendan is an inotropic agent with vasodilatory effects, thanks to a triple mechanism of action: through calcium channels in cardiac myofilaments and opening of the ATP-sensitive potassium channels in smooth muscle cells and the

Table 3 Hemodynamic parameters

Hemodynamic parameters	Baseline		48 hours	
	Mean ± SD	95% CI	Mean ± SD	95% CI
Tricuspid annulus diameter (mm)	4.23±0.7	3.5–5.8	3.05±0.6*	2.5–4.8
Heart rate (bpm)	70±9	65–78	71±7	70–80
Mean blood pressure (mmHg)	70±9	72–81	71±7	72–79
Central venous pressure (mmHg)	12±4	11–14	10±4	9–12
Pulmonary artery systolic pressure (mmHg)	58±19	31.17–48.89	42±18*	40–64.77

Note: *Significant variations $P<0.05$.

Abbreviations: SD, standard deviation; CI, confidence interval.

Table 4 Biochemical and analytical parameters assessed during the study

Biochemical parameters	Baseline		2 hours after surgery		48 hours	
	Mean \pm SD or mean (SEM)	95% CI	Mean \pm SD or mean (SEM)	95% CI	Mean \pm SD or mean (SEM)	95% CI
Central venous saturation (%)	75 \pm 5	68–79	–	–	70 \pm 4	67–78
Lactate (mmol/L)	0.91 \pm 0.3	0.78–1.07	–	–	1.42 \pm 0.62	1.37–1.73
NT-ProBNP (pg/mL)	2,014 (79)	1,883–5,106*	–	–	3,456 (211)**	3,062–9,091
Creatinine (mg/dL)	1.06 \pm 0.24	1.04–1.44	–	–	1.25 \pm 0.37	1.22–1.68
N-GAL (ng/mL)	14.31 (28.34)	0.87–278.5	13.41 (38.24)	0.34–360.2	–	–
Neuron-specific enolase (ng/mL)	5.40 (0.41)	0.11–9.12	4.32 (0.61)	0.11–17.15	–	–

Notes: *Significant variations ($P < 0.05$). **Value reported at 24 hours.

Abbreviations: N-GAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; CI, confidence interval; SD, standard deviation; SEM, standard error of the mean.

ATP-sensitive potassium channels of the mitochondria of cardiac cells. Through this triple mechanism, levosimendan increases the contractile force of the cardiac muscle fibers, causes both peripheral arterial and venous vasodilatation, and exerts a cardioprotective effect against ischemia. The opening of KATP channels in the mitochondria has a predominant role in the protection of the myocardium from ischemia and reperfusion injury. The drug exerts its cardioprotective effect through several mechanisms: it reduces preload and afterload, thus improving cardiac work, and its action on the ATP potassium-sensitive channels in the mitochondria of cardiac cells protects the heart against myocardial ischemia by achieving cell stabilization and preserving homeostasis, thanks to the correction of the mitochondrial function.^{1,2}

Besides cardioprotection against ischemic events and the antistunning effect, levosimendan may also reduce ischemia-related damage in other organs.³ In this study, we evaluated its effect on the heart, kidney, and central nervous system.

Perioperative renal dysfunction is a serious acute complication after cardiac surgery, being associated with prolonged hospitalization and mortality rates that vary from 30% to 70% according to previous studies.^{20,21} Although the renal function subsequently recovers, long-term mortality rates in this group of patients are increased.¹⁰ In patients with RV dysfunction and pulmonary hypertension, small increases in creatinine represent an independent predictor of mortality; instead in these patients, perioperative kidney preservation is important.⁷ Several scales are available for the diagnosis of acute renal failure. In our case, we used the current reference scale for the diagnosis of renal failure (AKI) derived from the RIFLE scale.¹⁷ Research using this scale has shown that even small increases in creatinine or decreased urine output worsen prognosis in these patients.^{10,11} In our study, we evaluated postoperative changes in renal function in patients with high perioperative cardiac risk assessed by the Euroscore II scale and a high baseline value of NT-proBNP, which is

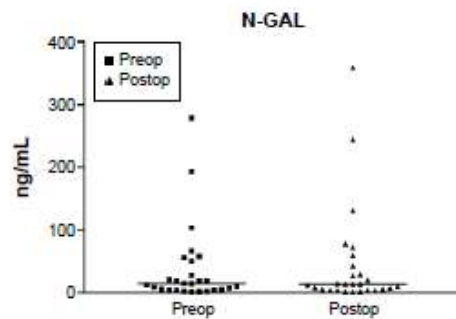


Figure 1 Preoperative and postoperative N-GAL values.

Notes: The scatter graph shows N-GAL values before and after surgery in 27 patients preoperatively administered levosimendan and the mean of the N-GAL concentration in urine at these two time points. Preop was the preoperative values (before levosimendan) and postop was postoperative values (2 hours after ICU admission postsurgery). Mean values were 14.31 ng/mL prior to levosimendan infusion and 13.41 ng/mL 2 hours after ICU admission. The variations were not statistically significant ($P > 0.05$). Abbreviations: N-GAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; ICU, intensive care unit.

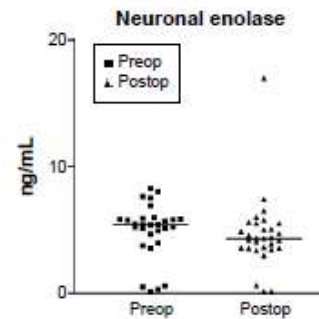


Figure 2 Preoperative and postoperative neuron-specific enolase values.

Notes: The scatter graph shows neuron-specific enolase values before and after surgery in 27 patients preoperatively administered levosimendan and the medians of neuron-specific enolase concentrations in urine at these two time points. Preop was the preoperative values (before levosimendan) and postop was postoperative values (2 hours after ICU admission postsurgery). The median values were 5.4 ng/mL prior to levosimendan infusion and 4.32 ng/mL 2 hours after ICU admission. The variations were not statistically significant ($P > 0.05$). Abbreviation: ICU, intensive care unit.

an independent predictor of poor prognosis and morbidity in these patients.²²

Patients with a high risk of postoperative renal dysfunction were assessed with the Cleveland scale. No significant changes in renal function were found at 48 hours postsurgery. Baseline and postoperative values of urinary N-GAL showed no significant differences and were below the established cutoff points for the diagnosis of renal dysfunction after cardiac surgery.^{23,24}

The Portland study reported a decrease in creatinine values in patients with heart failure treated with levosimendan.²⁵ Levin et al²⁶ found fewer cases of renal dysfunction in patients with low cardiac output treated with levosimendan compared with patients who received dobutamine. In our view, these results are related not only to the cardiac benefit of the drug but also to its effects on the kidney, which have been described previously by Bragadottir et al:¹² renal vasodilation, increased flow, and glomerular filtration rate, without increasing renal oxygen demand.¹² The preconditioning mediated by the action on ATP-dependent K channels may also be involved.²⁷⁻²⁹

Our study was conducted in patients with RV dysfunction and pulmonary hypertension. In line with previous research, we found a decrease in the diameter of the tricuspid annulus and pulmonary pressures after administration of levosimendan and the surgical procedure.³⁰⁻³² Conceivably, then, the reduction in renal venous pressure due to the improved ventricular function may also have contributed to the renal protection.

The study also evaluated the central nervous system by assessing the values of neuron-specific enolase, a marker of neurological damage that rises in the immediate postoperative period and returns to baseline values after 24 hours.^{33,34} In our study, enolase values did not change significantly vis-à-vis baseline, a finding that suggests the possibility that levosimendan has a neuroprotective effect, preserving neuronal tissue in these patients who are undergoing surgical procedures with a high risk of neurological dysfunction. Rubio-Regidor et al⁹ concluded that neurological complications immediately after cardiac surgery are a major cause of morbidity and mortality, increasing the use of health resources and leading to functional limitations in the patients who survive, since as many as 83% of patients undergoing cardiac surgery may present cognitive alterations.⁹

Several studies have demonstrated the neuroprotective properties of levosimendan and its positive impact on nerve function after transient ischemic episodes.³⁵⁻³⁸ The neuroprotective effect may be mediated through mitochondrial KATP channels, due to its action during ischemia reperfusion

processes.³⁹ In our opinion, our findings may be due to the improvement in the cardiac situation and the possible neuroprotective effects.

The main limitations of our study are the absence of a control group to check the variations in the group of untreated patients. We could just hypothesize that the pre- and post-evaluation within patients previously identified as high risk of postoperative organ dysfunction is sufficient to assess the properties of the drug at multiorgan level, as has been done by other authors, but we need to confirm it by other randomized studies.^{38,32,40,41} Larger studies in cardiac surgery are warranted to clarify the renal and neuronal effects of levosimendan and adverse effects.⁴²

Conclusion

In addition to its previously described cardioprotective effects, levosimendan also preserves renal and neurological function. The drug appears to achieve this preservation through its action on KATP-dependent channels at the mitochondrial level and through the improved organ perfusion it leads to, thanks to its inodilator properties.

Acknowledgment

The authors would like to thank the Servicio de Anestesia Hospital Universitario Virgen de la Victoria and Instituto de Salud Carlos III CIBERobn, Spain.

Author contributions

All authors contributed toward data analysis, drafting and revising the paper and agree to be accountable for all aspects of the work.

Disclosure

The authors do not have a financial relationship with the organization that sponsored the research and report no further conflicts of interest.

References

1. Orrriach Guerrero JL, Ramirez Fernandez A, Iglesias P, et al. Preoperative levosimendan. A new way for organoprotection. *Curr Pharm Des.* 2014;20(34):5476-5483.
2. du Toit EF, Genis A, Opie LH, Pollesello P, Lochner A. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol.* 2008;154(1):41-50.
3. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, et al. Levosimendan pretreatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth.* 2009;102(2):198-204.
4. Levin R, Degrange M, Del Mazo C, Tanus E, Porelle R. Preoperative levosimendan decreases mortality and the development of low cardiac output in high-risk patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Exp Clin Cardiol.* 2012;17(3):125-130.

5. Guerrero-Oriach JL, Navarro-Aroca I, Iglesias P, Galán-Ortega M, Rubio-Navarro M, Cruz Mañas J. Preoperative levosimendan for right ventricular dysfunction before heart valve replacement surgery. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(12):999–1000.
6. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011;38(2):359–367.
7. Sztrymf B, Souza R, Bertolotti L, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1286–1293.
8. Ersoy O, Boysan E, Unal EU, et al. Effectiveness of prophylactic levosimendan in high-risk valve surgery patients. *Cardiovasc J Afr*. 2013; 24(7):260–264.
9. Rubio-Regidor M, Pérez-Vela JL, Escribá-Bárcena A, et al. Neurological complications in cardiac surgery post-operative period. *Med Intensiva*. 2007;31(5):241–250.
10. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009;119(4):495–502.
11. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1):124–130.
12. Bragadottir G, Rudfors B, Ricksten SE. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study. *Crit Care Med*. 2013;41(10):2328–2335.
13. Varvarousi G, Stefanidou A, Varvarousis D, Aroni F, Xanthos T. The role of Levosimendan in cardiopulmonary resuscitation. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:596–602.
14. Kelm RF, Wagenführer J, Bauer H, Schmidtmann I, Engelhard K, Noppens RR. Effects of levosimendan on hemodynamics, local cerebral blood flow, neuronal injury, and neuroinflammation after asphyctic cardiac arrest in rats. *Crit Care Med*. 2014;42(6):e410–e419.
15. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yarod JP, Paganini EP. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(1):162–168.
16. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24:882–883.
17. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV. Acute kidney injury network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
18. Parissis JT, Adamopoulos S, Antoniadis C, et al. Effects of levosimendan on circulating pro-inflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with decompensated advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2004;93(10):1309–1312.
19. Papp Z, Édes I, Fruhwald S, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol*. 2012;159(2):82–87.
20. Fijalkowska A, Kurzyńska M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129(5):1313–1321.
21. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yarod JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int*. 2005;67(3):1112–1119.
22. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth*. 2005;95(1):20–32.
23. Tuladhar SM, Pintmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;53(3):261–266.
24. Prabhu A, Sujatha DI, Ninan B, Vijayalakshmi MA. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Vasc Surg*. 2010;24(4):525–531.
25. Cardoso JS, Ferreira J, de Sá EP, et al. Levosimendan in daily intensive care practice – the experience of 15 centers. The PORTLAND study. *J Cardiac Fail*. 2004;10:131.
26. Levin RL, Degrange MA, Porcile R, et al. [The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in postoperative low cardiac output syndrome]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(5):471–479.
27. McCully D, Levitsky S. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in surgical cardioprotection. *Arch Biochem Biophys*. 2003;420: 237–245.
28. Papp JG, Pollesello P, Varró AF, Végh AS. Effect of levosimendan and-milrinone on regional myocardial ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2006;11(2):129–135.
29. Metzsch C, Liao Q, Stuen S, Algotsson L. Levosimendan cardioprotection reduces the metabolic response during temporary regional coronary occlusion in an open chest pig model. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51(1):86–93.
30. Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V, et al. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98(11):1489–1492.
31. Poelzl G, Zwick RH, Grander W, et al. Safety and effectiveness of levosimendan in patients with predominant right heart failure. *Herz*. 2008;33(5):368–373.
32. Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: improvement with levosimendan. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3017–3023.
33. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*. 2000;31(3):645–650.
34. Gao F, Harris DN, Sapsed-Byrne S. Time course of neuron-specific enolase and S-100 protein release during and after coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth*. 1999;82(2):266–267.
35. Katicicoglu SF, Soren M, Parlur AI, et al. Levosimendan effect on spinal cord ischemia-reperfusion injury following aortic clamping. *J Card Surg*. 2008;23(1):44–48.
36. Lafci B, Yasa H, Ilhan G, et al. Protection of the spinal cord from ischemia: comparative effects of levosimendan and iloprost. *Eur Surg Res*. 2008;41(1):1–7.
37. Roehl AB, Hein M, Loetscher PD, et al. Neuroprotective properties of levosimendan in an in vitro model of traumatic brain injury. *BMC Neurol*. 2010;10:97.
38. Mayanagi K, Gáspár T, Katakam PV, Busija DW. Systemic administration of diazoxide induces delayed preconditioning against transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res*. 2007;1168:106–111.
39. Bantel C, Maze M, Trapp S. Neuronal preconditioning by inhalational anesthetics: evidence for the role of plasmalemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology*. 2009;110 (9):986–995.
40. Sponga S, Ivanitskaia E, Potapov E, Krabatsch T, Hetzer R, Lehmküh H. Preoperative treatment with levosimendan in candidates for mechanical circulatory support. *ASAIO J*. 2012;58(1):6–11.
41. Guerrero Oriach JL, Galán Ortega M, Ramírez Fernández A, et al. Assessing the effect of preoperative levosimendan on renal function in patients with right ventricular dysfunction. *J Clin Monit Comput*. Epub January 13, 2016.
42. Yilmaz MB, Grossini E, Silva Cardoso JC, et al. Renal effects of levosimendan: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013; 27(6):581–590.

Therapeutics and Clinical Risk Management downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 150.214.49.218 on 10-Jan-2017
For personal use only.

Therapeutics and Clinical Risk Management

Dovepress

Publish your work in this journal

Therapeutics and Clinical Risk Management is an international, peer-reviewed journal of clinical therapeutics and risk management, focusing on concise rapid reporting of clinical studies in all therapeutic areas, outcomes, safety, and programs for the effective, safe, and sustained use of medicines. This journal is indexed on PubMed Central, CAS,

EMBASE, Scopus and the Elsevier Bibliographic databases. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/therapeutics-and-clinical-risk-management-journal>



