

Levosimendán para prevenir el síndrome de bajo gasto en pacientes pediátricos con corrección de tetralogía de Fallot

Levosimendan for preventing low output syndrome in pediatric patients with correction of tetralogy of Fallot

Karla Itzel Gutiérrez-Riveroll^{1a}, Héctor Jorge Mejía Picazo^{1b}, Juan José Dosta-Herrera^{1c}

Resumen

Introducción: la tetralogía de Fallot es una de las cardiopatías cianóticas más frecuentes de nuestro país, pues ocupa el segundo lugar reportado por el Programa Nacional de Salud 2007-2012 y su prevalencia se sitúa aproximadamente en 11%. Los pacientes sometidos a corrección de tetralogía de Fallot se consideran pacientes con un tiempo de isquemia prolongado y con riesgo alto de presentar síndrome de bajo gasto cardiaco.

Objetivo: comparar levosimendán con milrinona para prevenir el síndrome de bajo gasto cardiaco en pacientes operados de corrección de tetralogía de Fallot.

Material y métodos: ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto, prospectivo, longitudinal y comparativo. El tamaño de la muestra se estimó en 19 pacientes, con un nivel de confianza del 95%. En el grupo 1 se empleó 0.1 mcg/kg/min de levosimendán desde la inducción anestésica; en el grupo 2 se usó el manejo convencional con milrinona de 0.5 mcg/kg/min.

Resultados: al comparar las mediciones finales se pudo observar que la presión arterial media del grupo de intervención (levosimendán) fue estadísticamente significativa ($p = 0.04$), tanto en la medición transoperatoria como en la medición final. Al comparar la uresis encontramos que el grupo con intervención tuvo mayor cantidad de uresis ($p = 0.03$). En cuanto al lactato, tanto en la medición transoperatoria ($p = 0.002$) como en la medición final ($p = 0.02$) se encontró una menor cantidad en el grupo de intervención.

Conclusiones: se reportaron los resultados a favor del uso del levosimendán, pues se demostró que previene el síndrome de bajo gasto cardiaco.

Abstract

Background: Tetralogy of Fallot is one of the most frequent cyanotic heart diseases in our country, occupying the second place reported by the national health program 2007-2012 and its prevalence is around 11%. Patients undergoing correction for tetralogy of Fallot are considered patients with a prolonged ischemic time and a high risk of presenting low cardiac output syndrome.

Objective: To compare levosimendan with milrinone to prevent low cardiac output syndrome in patients undergoing tetralogy of Fallot correction.

Material and methods: Randomized controlled open, prospective, longitudinal and comparative clinical trial. The sample size consisted of 19 patients, with a 95% confidence level. Group 1: levosimendan 0.1 mcg/kg/min from anesthetic induction. Group 2: conventional management with milrinone 0.5 mcg/kg/min.

Results: When comparing the final measurements, it can be observed that the mean arterial pressure of the intervention group (levosimendan) was statistically significant ($p = 0.04$), both in the intraoperative measurement and in the final measurement. When comparing uresis, we found that the intervention group had a greater amount of uresis ($p = 0.03$). Regarding lactate, both in the intraoperative measurement ($p = 0.002$) and in the final measurement ($p = 0.02$), a lower amount was found in the intervention group.

Conclusions: The results in favor of the use of levosimendan were reported, demonstrating the prevention of low cardiac output syndrome.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Departamento de Anestesia Pediátrica, Quirófano del Séptimo Piso. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0001-6421-4436^a](https://orcid.org/0000-0001-6421-4436), [0000-0002-3596-1659^b](https://orcid.org/0000-0002-3596-1659), [0000-0002-0766-362X^c](https://orcid.org/0000-0002-0766-362X)

Palabras clave
Tetralogía de Fallot
Gasto Cardiaco Bajo
Simendán
Milrinona

Keywords
Tetralogy of Fallot
Cardiac Output, Low
Simendan
Milrinone

Fecha de recibido: 22/11/2021

Fecha de aceptado: 04/02/2022

Comunicación con:

Karla Itzel Gutiérrez Riveroll

 anespedkg@gmail.com, pkar19@hotmail.com

 55 8135 8374

Cómo citar este artículo: Gutiérrez-Riveroll KI, Mejía Picazo HJ, Dosta-Herrera JJ. Levosimendán para prevenir el síndrome de bajo gasto en pacientes pediátricos con corrección de tetralogía de Fallot. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(3):304-14.

Introducción

La tetralogía de Fallot es una de las cardiopatías cianóticas más frecuentes de nuestro país, dado que ocupa el segundo lugar reportado por el Programa Nacional de Salud 2007-2012 y su prevalencia se sitúa en aproximadamente 11% de los recién nacidos vivos con diagnóstico de cardiopatía congénita. Su etiología es desconocida, se supone multifactorial y con un riesgo de recurrencia del 3% sin familiar de primer grado afectado.¹

La tetralogía de Fallot es una malformación de origen conal (mala septación a expensas de la salida hacia la arteria pulmonar), caracterizada por estenosis infundibular pulmonar (requisito indispensable), comunicación interventricular, dextroposición de la aorta e hipertrofia del ventrículo derecho.^{2,3}

La fisiopatología del Fallot se encuentra determinada por el grado de obstrucción a la salida del ventrículo derecho hacia la arteria pulmonar (obstrucción infundibular y valvular); en menor grado se involucrarán las resistencias pulmonares, si son bajas se propiciará el cortocircuito de derecha a izquierda y si son altas se limitará el flujo hacia la arteria pulmonar. En los casos graves, la sangre proveniente de la aurícula derecha pasará del ventrículo derecho a la aorta, al igual que la sangre proveniente del ventrículo izquierdo; sin embargo, el cortocircuito en las diferentes fases del ciclo cardiaco es variable y en él influyen factores como la complianza ventricular y la tensión miocárdica. Pero como se mencionó anteriormente, el principal determinante es el grado de obstrucción y aunque en la sístole el cortocircuito es de derecha a izquierda, al principio de la diástole se ha documentado de izquierda a derecha. Esta sangre se mezclará en la aorta, lo cual dará como resultado el grado de desaturación del paciente y esta es la sangre que irriga la circulación sistémica, desaturada en comparación con el ventrículo izquierdo. Este aspecto permite clasificar desde el punto de vista hemodinámico la severidad de Fallot: es severo cuando el cortocircuito es de derecha a izquierda > 45%, moderado entre 25 y 45%, y leve entre 10 y 25%, mientras que si el cortocircuito de derecha a izquierda es < 10% el paciente no será cianótico, lo cual constituye el llamado Fallot rosado. También hay que tomar en cuenta que debido a que la comunicación interventricular en general es grande, los dos ventrículos tienen igual presión. De la sangre que va al lecho vascular pulmonar, parte viene del ventrículo derecho a través del infundíbulo y la válvula pulmonar, y parte proviene de la aorta, ya sea a través del *ductus* cuando existe o a través de arterias bronquiales que son una fuente de circulación colateral, y puede representar hasta el 40% del total del flujo sistémico. Dependiendo de la circulación colateral, habrá una mejor oxigenación del paciente y esto es bueno por un tiempo determinado e

incluso es salvador en las primeras etapas de la vida; sin embargo, cuando la circulación colateral es grande, la pared de las arterias pulmonares va sufriendo cambios progresivos y puede llegar a establecerse una hipertensión pulmonar severa. La cantidad de flujo de retorno de los pulmones determinará el tamaño de las cavidades izquierdas.^{4,5}

En los casos severos, la sangre que pasa a los pulmones es muy escasa y la desaturación aórtica es muy importante, razón por la cual estos pacientes son cianóticos desde el nacimiento. La desaturación de estos pacientes estimula la médula ósea, con lo que se instaura la policitemia, la cual se hace cada vez más marcada. Asimismo, aumenta la viscosidad sanguínea, que junto con el bajo flujo pulmonar proporciona microtrombosis. A nivel distal de los dedos, la hipoxia y el tipo de circulación son causantes de la osteoartrópata, manifestada por dedos en palillos de tambor.

En la evolución clínica se describen los siguientes eventos potenciales: cianosis proporcional a la severidad de la obstrucción a la vía de salida del ventrículo derecho, policitemia secundaria a la hipoxia con disnea progresiva, deficiencia de hierro, crisis hipóxicas entre los dos y 12 meses, retraso en el crecimiento, absceso cerebral, endocarditis, insuficiencia aórtica y coagulopatía secundaria a la cianosis-hipoxia.^{5,6}

La indicación quirúrgica la define la clínica en pacientes asintomáticos (Fallot leve-moderado). La actitud actual ante esta patología es realizar una corrección completa, entre los tres y los seis meses. Si el paciente presenta un Fallot severo, independientemente de la edad, la corrección total se realizará de inmediato.⁷

La operación correctiva consiste en el cierre de la comunicación interventricular (CIV) por vía auricular o ventricular y de la desobstrucción del tracto de salida en el nivel en que se encuentre estenosado. De esta manera, se podrán hacer valvulotomías pulmonares, resecciones infundibulares, ampliaciones del tracto de salida o plastias de las arterias pulmonares. En definitiva, hay que dejar la vía pulmonar lo más abierta posible, con el fin de reducir al máximo la presión del ventrículo derecho.^{8,9} Con respecto a la circulación extracorporea (CEC), que se usa para la corrección quirúrgica, los problemas más importantes en la población pediátrica son, entre otros: hemodilución al mezclarse la volemia del paciente con el cebado, bajas presiones de perfusión (20-30 mmHg) y variaciones de estas, según las necesidades del cirujano.⁹

El cebado de la máquina de circulación extracorpórea se realiza principalmente con cristaloides, paquete globular, coloide o plasma fresco congelado para garantizar un nivel adecuado de factores de coagulación y elevar el nivel de

presión oncótica, lo cual favorece la reducción del edema y las alteraciones a nivel pulmonar. En el caso de los pacientes con importante poliglobulia, no es necesario el uso de paquete globular: se utiliza un cebado con soluciones cristaloides y un agente osmótico con el que se mantiene el hematocrito ya mencionado, como es el caso de la tetralogía de Fallot.^{10,11,12}

La hemodilución mejorará los efectos adversos de la CEC por una reducción significativa de la viscosidad, una disminución en las resistencias periféricas y un aumento en la perfusión tisular; asimismo, disminuye la presentación del pulmón de bomba, aumenta el flujo de perfusión renal y hace que disminuya el riesgo de transmisión de enfermedades (hepatitis, VIH). Cabe mencionar que ya se ha permitido realizar procedimientos quirúrgicos a pacientes con creencias religiosas, las cuales prohíben el tratamiento con hemoderivados.¹²

El manitol se añade con el objetivo de garantizar una diuresis osmótica y para contrarrestar la liberación de radicales libres. Los esteroides estabilizan las membranas y disminuyen el daño isquémico. La población pediátrica, en especial los neonatos, tienen una tasa metabólica mayor que el adulto, razón por la cual se necesitan flujos más elevados y serán más altos cuanto menor sea la edad del paciente. A pesar de todas las medidas de protección de órganos y avances recientes en las técnicas extracorpóreas, hay un tiempo límite para el tiempo de isquemia (pinzamiento aórtico) durante la reparación de defectos congénitos del corazón en niños: alrededor de 85 minutos. De forma general, se dice que un tiempo de paro inferior a 60 minutos y un tiempo CEC de menos de 90 minutos garantizan una baja incidencia de complicaciones.^{11,12}

Otro parámetro muy importante es el manejo de los gases en sangre para mantener un pH óptimo durante la hipotermia y conservar la regulación del flujo cerebral sin que descienda demasiado la presión de CO₂, lo cual contribuye a evitar la isquemia cerebral. La técnica utilizada para mantener un flujo cerebral es pH-STAT, que produce una pérdida de la autorregulación cerebral, con un aumento global del flujo cerebral y una redistribución del mismo hacia áreas más profundas del cerebro, lo que implica un enfriamiento cerebral más homogéneo y rápido junto a un mejor aporte de oxígeno cerebral.

La cardioplejia debe administrarse periódicamente cada 20 minutos y garantizar la temperatura miocárdica por debajo de los 28 °C. Existe un aumento en la producción de radicales libres a los cuatro minutos después de comenzada la reperfusión y puede durar hasta tres horas después del despinzamiento aórtico. Es necesario prestar atención a los niveles séricos de lactato. Una cifra entre 2 y 4 mmol/L nos alerta sobre hipoperfusión tisular y los niveles superiores a

6 se asocian con un aumento considerable de la mortalidad a la salida de la circulación extracorpórea y la mortalidad postoperatoria.¹²

A la salida de la CEC, el recalentamiento comienza con el incremento de la temperatura en la CEC y en el colchón, 8-10 °C por encima de la temperatura central. La actividad eléctrica comienza habitualmente cuando el paciente se calienta. El hematocrito debe ser oscilar entre 25-30% antes de salir de la CEC. Los pacientes en los que no es posible la reconstrucción completa y en aquellos con disfunción miocárdica, toleran niveles de hematocrito < 25%. La función ventricular se mejora optimizando la precarga, la frecuencia y el ritmo cardiaco, lo cual aumenta la contractilidad con inotrópicos y disminuye la poscarga (presión de la arteria pulmonar y la resistencia periférica) con vasodilatadores, cuestión que incide en la mejora de la perfusión coronaria. El bloqueo auriculoventricular es una arritmia frecuente después de la reconstrucción anatómica debida a la posición del sistema de conducción debajo de la comunicación interventricular, ocurre edema y lesión del tabique interventricular.^{13,14}

La disfunción ventricular derecha se trata con la disminución de la resistencia vascular pulmonar con vasodilatadores e hiperventilación y mejorando la perfusión coronaria. El ventrículo derecho depende de una buena presión sistólica para su perfusión coronaria, necesaria para mantener una adecuada presión arterial sistémica.^{15,16}

El síndrome de bajo gasto cardiaco (SBGC) representa una serie de complicaciones en el 25% de los niños sometidos a cirugía de corazón abierto en el postoperatorio inmediato. Se asocia con ventilación mecánica y estancia hospitalaria prolongadas, así como con un uso de múltiples drogas vasoactivas. Contribuye de manera importante a la morbilidad y mortalidad en esta población. Se ha considerado como factor pronóstico negativo en el posquirúrgico de la cirugía de cardiopediatría.^{16,17,18}

Es el síndrome provocado por la incapacidad de la bomba cardiaca de mantener un volumen minuto cardiaco adecuado para satisfacer las necesidades tisulares de oxígeno y remover los metabolitos tóxicos.¹⁹

Se ha propuesto que este síndrome puede estar relacionado con una respuesta autoinmune tras la apertura del pericardio. En 1963 se encontraron anticuerpos anticorazón, aunque el papel de estos en la patogenia de la enfermedad no está claro.^{20,21}

La mayoría de los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiaca experimentan un cuadro de bajo gasto en el intervalo de 6-24 horas del postoperatorio.^{22,23}

Entre los factores que contribuyen al desarrollo del SBGC se señala la insuficiencia pulmonar residual, la presencia de un pequeño defecto septal no diagnosticado, la estrechez de las ramas pulmonares, la resección muy amplia del músculo ventricular, arritmias cardíacas mantenidas, una deficiente protección miocárdica durante la CEC y el tiempo de pinzamiento aórtico prolongado.^{22,23}

El elemento más importante para el diagnóstico del SBGC es la apariencia clínica del paciente. Las decisiones deben basarse en el conjunto de datos que aporte el examen clínico y el monitoreo continuo.

Los pacientes sometidos a corrección de tetralogía de Fallot se consideran pacientes con un tiempo de isquemia prolongado en los cuales se podrán reportar datos clínicos de mala perfusión tisular: palidez, extremidades frías, disminución de los pulsos periféricos y llenado capilar enlentecido. El flujo urinario puede ser < 0.5 mL/kg/hora.

Para el monitoreo hemodinámico se deberá realizar un electrocardiograma continuo para el análisis de arritmia y verificar la evolución de los fenómenos isquémicos, ya que suelen presentar taquicardia o pérdida del ritmo sinusal. La presión arterial deberá ser invasiva a través de la arteria radial, pues resulta imprescindible en cirugías de moderada a gran complejidad, como es el caso de la corrección total de la tetralogía de Fallot. Se presentará con frecuencia en el SBGC una presión diferencial disminuida a menos de 30 mmHg y una hipotensión PA media < 60 mmHg en niños mayores, < 50 mmHg en el lactante y < 45 mmHg en el neonato (tomando en cuenta el percentil por talla en el cual se encuentra el paciente pediátrico: mínima 3, máxima 95). La onda normal tiene un rápido ascenso y es dícrota. Una onda pequeña y arrastrada expresa mala contractilidad. La presión arterial no invasiva no es representativa cuando se altera la perfusión periférica.

En cuanto a la presión de la arteria pulmonar, en muchos centros se utiliza el registro continuo de la presión de la arteria pulmonar en el postoperatorio, lo que resulta muy útil en aquellas patologías que cursan con hiperflujo e hipertensión pulmonar, ya que tienen riesgo de aparición de crisis en el postoperatorio inmediato.^{22,23,24}

En relación con la presión venosa central, en toda cirugía de cierta complejidad es necesario el registro de esta presión mediante la colocación de un catéter venoso central subclavio/yugular/femoral. Resulta muy importante cuando se presume disfunción del ventrículo izquierdo o alteraciones de la válvula auriculoventricular izquierda.

En cuanto al lactato, el valor se correlaciona con el grado de metabolismo anaerobio, lo que representa una entrega

inadecuada de oxígeno y su mala utilización a nivel periférico. Se considera también un factor de mal pronóstico en neonatos considerados de alto riesgo con un valor predictivo positivo del 100% al presentar un aumento continuo de 0.75 mmol/L/hora. Se considera un marcador para el diagnóstico de SBGC.^{24,25}

Acerca del ecocardiograma, los valores de importancia antes de la intervención y después son la fracción de acortamiento > 30% (que al estar alterado se refleja en acinesia global) y la FEVI > 65%.^{24,25} No debe olvidarse un principio básico: "El miocardio va a tardar más en recuperarse cuando ha sido sobrecargado de volumen de forma excesiva". Grzona *et al.* mencionan que el uso de líquidos debe hacerse de forma vigilada y en bolos pequeños de 5 cc/kg.¹⁷ El hematocrito es una guía adecuada para seleccionar el líquido que se va a administrar: hematocrito < 28%: glóbulos rojos, 28-35%: glóbulos rojos > 35%: albúmina 5%, plasma o Haemacel.

Pacientes con disfunción diastólica, como en la tetralogía de Fallot, requieren una precarga importante hasta cierto límite, ya que se encuentran en la parte no lineal de la curva de *compliance* de los ventrículos, por lo que es fácil llegar a edema pulmonar por exceso de administración de líquidos.

Continuando con el manejo del SBGC asociado con exceso de precarga, se utilizan los diuréticos, los cuales reducen la precarga y su efecto depende del aporte de agua y sal al túbulo renal. En situación de sobrecarga de volumen son muy efectivos en el alivio de los síntomas.^{19,24,25}

El objetivo principal del tratamiento del niño con enfermedad cardíaca es mantener un gasto cardíaco suficiente para satisfacer la demanda metabólica de órganos y sistemas. La precarga se debe mantener en el límite inferior bajo para el manejo óptimo de la falla ventricular. En el manejo de la falla cardíaca es primordial utilizar medicamentos que disminuyan la poscarga debido a que hay menor consumo de oxígeno del miocito y mejora la eyección ventricular, con lo que permanece también estable la presión capilar pulmonar y la presión auricular izquierda.^{19,24,25}

Evitar zonas no ventiladas y sí perfundidas, con hipoxia relativa, ocasiona que haya episodios de hiperreactividad vascular pulmonar; se puede usar un volumen tidal alto y valores de PEEP bajos (2-3 mmHg) para evitar atelectasias. Se debe evitar principalmente la elevación en la presión media de la vía aérea o la ventilación de alta frecuencia, que mantiene una PaCO₂ equilibrada, con presiones de vía aérea bajas y frecuencia respiratoria alta.^{24,25,26}

En cuanto a la frecuencia cardíaca y el ritmo, se procura lograr un ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca entre

10 y 20% por encima de la frecuencia cardiaca apropiada para la edad: con respecto a la presión arterial media invasiva > 60 mmHg en niños mayores, > 50 mmHg en el lactante y > 45 mmHg en el neonato. No hay que olvidar que la finalidad de estas metas es mantener presiones bajas en ambos ventrículos, a fin de lograr el acoplamiento de las diferentes presiones. En presencia del SBGC aumenta la precarga mediante la infusión de volumen hasta que la mayor de las dos presiones auriculares alcance 10-12 mmHg en el neonato y de 12-15 mmHg en el niño mayor. De cualquier manera, si la PVC supera los 18 mmHg, hay un riesgo de sobrecarga hídrica exagerada, con posibilidad de desarrollar derrame pleural y ascitis.²⁶

Los medicamentos que se utilicen deben tener como principio minimizar el consumo de oxígeno del miocardio. Lo ideal serían medicamentos que no incrementen la frecuencia cardiaca ni aumenten la probabilidad de arritmias por un exceso de catecolaminas.

Vogt y Laer reportaron en 2011 una serie de fármacos para la prevención del SBGC, caracterizada por una gran variabilidad. Setenta hospitales de 90 en 36 países de Europa utilizaron terapia preventiva en diferentes cirugías, de los cuales el 13% solo incluyó cirugía de corazón abierto. De los 24 regímenes reportados, la milrinona en monoterapia representó 25.3% y en combinación con dopamina, epinefrina, dobutamina o levosimendán un 64% en todos los reportes, lo cual involucró todo el periodo perioperatorio.^{17,27}

El estudio de PRIMACORP reportó el uso de la milrinona en el quirófano con una dosis de carga de 50 mcg/kg, y dosis bajas de mantenimiento. Vogt *et al.* recomendaron omitir el bolo de impregnación de la milrinona descrita en PRIMACORP, y demostraron además que el uso de levosimendán 0.1 mcg/kg/min y milrinona 0.5 mcg/kg/min preservan de igual manera el índice cardiaco en niños menores de un año. Concluyeron que el uso de la milrinona en monoterapia o con otros vasoactivos se considera la primera elección en los hospitales europeos y establecieron una futura investigación sobre la seguridad y efectividad de otros fármacos para la prevención del SBGC.^{15,22}

La gran limitación en el estudio de PRIMACORP fue el diagnóstico del SBGC basado únicamente los signos clínicos, sin tomar en cuenta alteraciones ácido base y la medición de la saturación venosa mixta. Se ha considerado el levosimendán en la prevención del SBGC asociado a la disminución del lactato y la saturación venosa central de O₂ (ScVO₂), lo cual sugiere un mejor aporte de O₂ y un aumento del gasto cardiaco en comparación con la milrinona, la cual no ha mostrado cambios en los parámetros mencionados. El uso de levosimendán en otros países es limitado por su costo.^{27,28}

Lechner *et al.* reportaron el uso exitoso del levosimendán como inotrópico primario en la cirugía cardiaca pediátrica en un estudio observacional en 110 pacientes: se trató de una dosis de carga de 12 mcg/kg en 10 minutos durante el recalentamiento de la bomba extracorpórea y continuó una perfusión de 0.1 mcg/kg/min por 48 horas (dosis de adultos extrapoladas a la población pediátrica). Los parámetros evaluados fueron: frecuencia cardiaca > percentil 5, presión arterial > percentil 5, uremis > 0.5 mL/kg/hora, ScVO₂ > 60% y el lactato < 2 mmol) al ingreso de la unidad de terapia intensiva pediátrica, a las 3 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas y 48 horas.^{29,30}

Se mostró un adecuado control del SBGC con una disminución de la mortalidad < 5%.^{29,31,32,33}

Se han realizado múltiples estudios que analizan la asociación de milrinona con otros inotrópicos para la prevención del síndrome de bajo gasto y con seguimiento de 48 horas después en la terapia intensiva pediátrica.

La milrinona ha emergido como un inotrópico de gran uso en niños sometidos a cirugía de corazón abierto. Es un agente inotrópico con propiedades vasodilatadoras y lusitrópicas, pues inhibe la fosfodiesterasa III y se caracteriza por la recaptura de calcio dependiente de AMPc.^{33,34,35}

En recién nacidos y niños en estado crítico, los inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo milrinona son usados para tratar la falla cardiaca congestiva y el síndrome de bajo gasto, especialmente después de la cirugía cardiaca. La administración de milrinona aumenta el gasto cardiaco, el volumen latido y disminuye las presiones intracardiacas y las resistencias vasculares sistémicas sin cambios significativos en la frecuencia cardiaca o en el consumo miocárdico de oxígeno.^{36,37,38,39}

En la fibra lisa vascular, el aumento de AMPc provoca, junto al GMPc, relajación vascular en todos los territorios arteriales: sistémico, pulmonar y coronario, y también en el venoso. Debido a que la milrinona actúa sobre un segundo mensajero, al inhibir la fosfodiesterasa III degradadora de AMPc, su acción inotrópica se conserva en las situaciones de regulación a la baja de los receptores simpáticos y en las situaciones de taquifilaxia a las catecolaminas, no solo no interfiriendo en su acción farmacológica, sino que actúa amplificando y potenciando la respuesta simpática.³⁹

En el caso del levosimendán (Simendán), tiene la particularidad de aumentar la sensibilidad del calcio por los miofilamentos del miocardiocito, al unirse este con la troponina C cardiaca, lo que aumenta la contractilidad miocárdica en pacientes con disfunción ventricular izquierda y derecha.^{40,41}

Se ha demostrado que no afecta la relajación diastólica del miocardio y que puede producir vasodilatación periférica, probablemente relacionada con la apertura de los canales de potasio ATP sensible, y también un efecto vasodilatador sobre el lecho vascular pulmonar. Debido a que aumenta el flujo coronario sin afectar significativamente el consumo miocárdico de oxígeno, hay algunos autores que hablan del efecto "antiisquémico" de esta droga, puesto que no aumenta las concentraciones intracelulares de AMPc o calcio y disminuye la predisposición a la aparición de arritmias en el miocardio.^{42,43,44} La administración intravenosa de levosimendán presenta una rápida distribución. Su estado de equilibrio se obtiene a las cuatro horas de infusión a dosis constante. La administración de una dosis de carga permite acelerar sus efectos y hay una relación lineal entre la dosis administrada y las concentraciones plasmáticas. Su unión a proteínas plasmáticas es del 97% y su vida media de eliminación es de una hora (es eliminado mediante conjugación y excreción urinaria). Sus metabolitos activos, un 5% aproximadamente, lo constituyen el OR-1855 y OR-1896. La formación de este último es lenta y alcanza concentraciones plasmáticas pico a los 1-2 días de suprimir la infusión de levosimendán, por lo que la vida media de eliminación de estos metabolitos activos es de unas 80 horas y sus efectos farmacológicos permanecen al menos 7 días.^{41,42}

Levin *et al.* reportaron en una comparación aleatorizada con dobutamina que el levosimendán resultó superior, con reducción de la morbimortalidad postoperatoria, menor necesidad de agregar inotrópicos, vasopresores y menos tiempo de estancia en el área de cuidados críticos. De los 137 pacientes, 69 recibieron levosimendán 10 mcg/kg en una hora, seguido de 0.1 mcg/kg/min por 24 horas y 68 con dobutamina 5 mcg/kg/min.²⁸

En una población pediátrica se realizó un estudio que comparó levosimendán con milrinona (40 infantes). Se observó un incremento mayor en el gasto cardiaco y el índice cardiaco monitoreado con ultrasonido transesofágico en el grupo levosimendán (perfusión desde la derivación cardiopulmonar y 24 horas después 0.1 mcg/kg/min o 0.5 mcg/kg/min). En el grupo milrinona solo se mantuvo la estabilidad hemodinámica sin reporte de mejora en los parámetros ya mencionados.^{39,40,41,42}

Un estudio prospectivo observacional de 243 cirugías de cardiopatías congénitas (toda una variedad de cirugías con necesidad de inotrópico) fue llevado a cabo de noviembre de 2011 a diciembre de 2012. Se enrolaron 110 pacientes para la administración de levosimendán, con una dosis de carga de 12 mcg/kg en 10 minutos, que comenzó al incrementarse la temperatura en la bomba extracorpórea y continuó la perfusión 0.1 mcg/kg/min por un periodo de

48 horas. La frecuencia cardiaca, la presión arterial, la ScVO₂ y el lactato fueron medidos antes de entregar a la unidad de cuidados críticos, así como 3, 6, 12, 24 y 48 horas después. Se evidenció o no la presencia de SBGC a partir de los parámetros mencionados, y se lo definió como la presión media invasiva < percentil 5 asociado a dos de las siguientes condiciones: lactato > 3 mmol/L, SvCO₂ < 50%, UKH: < 1 mL/kg/hora por 2 horas consecutivas, FC > percentil 90.^{43,44}

Al comparar la milrinona con el levosimendán, Lechner *et al.*, en un estudio doble ciego aleatorizado, empezaron una perfusión de milrinona o levosimendán justo antes de entrar a CEC y encontraron estabilidad en el gasto cardiaco y en el índice cardiaco en el grupo de la milrinona, a diferencia del grupo del levosimendán que mejoró significativamente los parámetros mencionados anteriormente.^{29,42,43,44}

En un estudio similar, Momeni *et al.*, en 41 pacientes pediátricos demostraron el uso de levosimendán con mejoría notable del índice cardiaco y disminución de la frecuencia cardiaca.⁴⁵

Lobacheva *et al.* usaron levosimendán en 75 niños sometidos a cirugía cardiaca y encontraron un aumento en la fracción de eyección ventricular entre 21 y 30%, aumento en la TA y disminución de la presión de la aurícula izquierda, por lo que se justificó su uso como alternativa a los inhibidores de la fosfodiesterasa en el síndrome de bajo gasto. En la primera hora de perfusión, encontraron hipotensión que se manejó con dosis bajas de epinefrina.³⁵

En la población de neonatos prematuros de 32-36 semanas de edad postconceptual, se han realizado reportes de casos, 1500-2000 g, después de ser sometidos a cirugía cardiaca. Presentaron síndrome de bajo gasto en el postquirúrgico, saturación venosa mixta de 56%, lactato de 14.8 mmol/L, presión arterial sistólica de 40 mmHg, presión de aurícula izquierda de 24 mmHg; el ecocardiograma mostró una reducción de la función ventricular con fracción de acortamiento del 10%. No hubo signos de la reducción de perfusión coronaria. Comenzó la dosis de levosimendán a 0.05 mcg/kg/min y se incrementó hasta 0.1 mcg/kg/min, la cual continuó por 24 horas. En las primeras seis horas, la presión de la aurícula izquierda disminuyó 7 mmHg y la presión sistólica incrementó a 60 mmHg; en las primeras 24 horas el lactato disminuyó hasta 1.7 mmol/L y hubo una saturación venosa mixta de 81%.^{43,44,46}

Material y métodos

Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto, prospectivo, longitudinal y comparativo que se llevó

a cabo en el Hospital General “Dr. Gaudencio Gonzalez Garza” del Centro Médico Nacional La Raza.

Se incluyeron pacientes sometidos a corrección parcial o total de tetralogía de Fallot cuyo rango de edad oscilara entre los 0 y los 13 años.

Se excluyeron pacientes con uso previo de oxigenación con membrana extracorpórea.

Se eliminaron pacientes que tuvieran antecedentes de reacción alérgica al levosimendán.

Para obtener el tamaño de la muestra, se utilizó la fórmula de proporciones. El tamaño de la muestra se estimó en 19 pacientes. Para efectos de esta investigación, se tomó un nivel de confianza del 95%. Los grupos se definieron como se dispone a continuación:

- Grupo 1: perfusión de levosimendán 0.1 mcg/kg/min desde la inducción anestésica.
- Grupo 2: manejo convencional desde la inducción o la salida de CEC con milrinona (0.5 mcg/kg/min) como monoterapia o asociada a otros inotrópicos.

Se empleó estadística descriptiva para variables cuantitativas y se utilizaron medidas de tendencia central (media y mediana), de dispersión (desviación estándar o rangos intercuartílicos) de acuerdo con el tipo de distribución. Para variables cualitativas se usaron frecuencias y porcentajes. Para la comparación de los grupos en el estado basal se hizo un análisis univariado: para variables cuantitativas con *t* de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo con el tipo de distribución y para variables cualitativas chi cuadrada. Previa autorización del Comité de Ética e Investigación del hospital ya mencionado, se obtuvo y se firmó el consentimiento informado y de acuerdo con las normas internacionales y locales para la participación en el presente estudio (ensayo clínico, prospectivo, longitudinal, comparativo, aleatorizado, abierto y controlado), se llevó a cabo la selección de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, lo cual dio un total de 19 pacientes, a quienes, durante la valoración preanestésica, se les informó detalladamente sobre la posibilidad de formar parte del estudio para la administración de levosimendán en la prevención del SBGC. Una vez que aceptaron, se solicitó su autorización, con la que firmaron y escribieron su nombre completo en la carta de consentimiento bajo información. Posteriormente, de forma aleatoria, y en cumplimiento de todos los criterios, se asignaron folios con tablas de aleatorización, y se formaron dos grupos: el grupo convencional, con perfusión de 0.5 mcg/kg/min de milrinona y el otro grupo con perfusión del levosimendán durante la inducción anestésica a 0.1 mcg/kg/min-0.2mcg/

kg/min y se tomó gasometría y parámetros hemodinámicos (lactato, pH, SvCO₂%, presión arterial, frecuencia cardiaca, uresis) antes de entrar a circulación extracorpórea, al salir y en la terapia intensiva pediátrica a las 12 horas.

Resultados

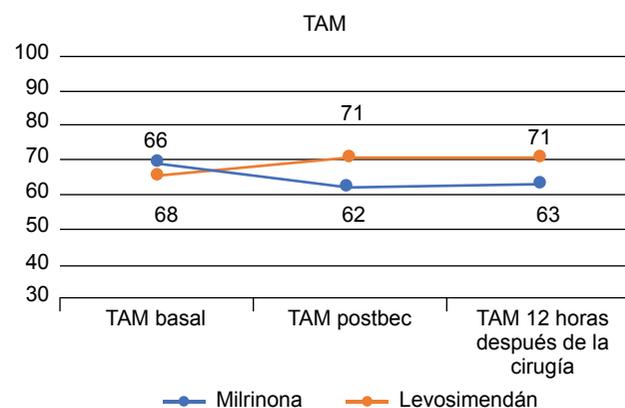
Se estudiaron 19 pacientes; de estos, 10 pertenecieron al grupo control y nueve al grupo de intervención. Todos los pacientes fueron sometidos a corrección total de tetralogía de Fallot. La edad promedio fue de 4 ± 1.3 años. El peso promedio fue de 16 ± 2.9 kg. Fueron 13 pacientes del sexo masculino, mientras que solo fueron seis del sexo femenino. Las cantidades de medicamentos que se dieron en los diferentes grupos se exponen en el cuadro I.

A continuación, se presentan los promedios de la tensión arterial media (TAM) en ambos grupos. Al comparar las mediciones finales se puede observar que la TAM del grupo de intervención (levosimendán) fue estadísticamente más alta que la del grupo control (milrinona) ($p = 0.04$), tanto en la medición transoperatoria como en la medición final (figura 1).

Cuadro I Inotrópicos utilizados en asociación con milrinona y levosimendán

Medicamento	Manejo convencional (mcg/kg/min)	Levosimendán (mcg/kg/min)
Milrinona	0.50	0
Levosimendán	0	0.1-0.2
	Media ± DE	Media ± DE
Dobutamina	6.20 ± 1.5	5.6 ± 1.3
Adrenalina	0.10 ± 0.03	0.11 ± 0.04

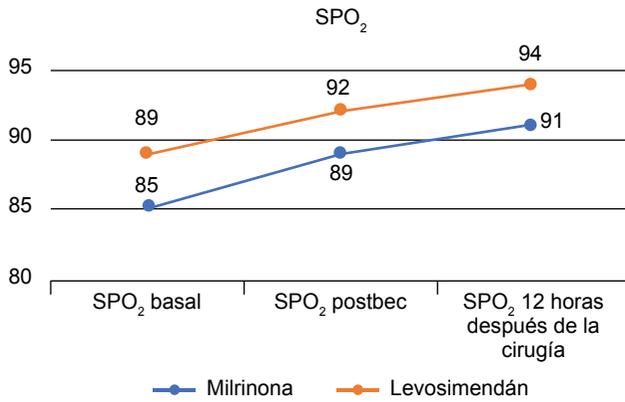
Figura 1 Tensión arterial media basal, posterior a bomba extracorpórea y 12 horas después de la cirugía en la terapia intensiva pediátrica



TAM: tensión arterial media; postbec: posterior a bomba extracorpórea

Al comparar el SPO_2 no hubo diferencias entre los dos grupos ($p = 0.74$) (figura 2).

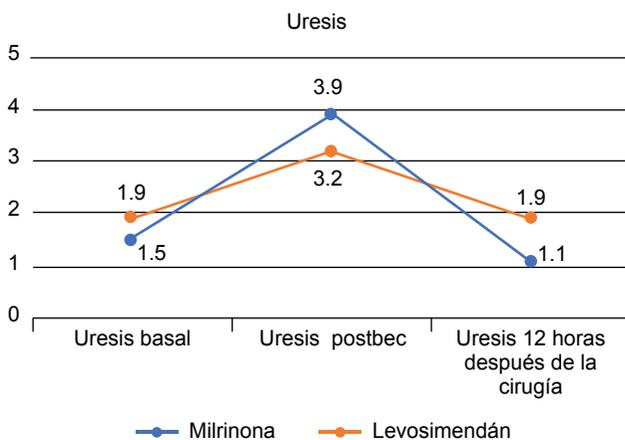
Figura 2 Oximetría de pulso-saturación de oxígeno (SPO_2) basal, posterior a bomba extracorpórea y 12 horas después de la cirugía en la terapia intensiva pediátrica



SPO_2 : saturación de oxígeno; postbec: posterior a bomba extracorpórea

Al comparar la uresis, encontramos que el grupo con intervención tuvo una mayor cantidad de uresis que el grupo control ($p = 0.03$) en la medición transoperatoria, así como en la medición final ($p = 0.04$) (figura 3).

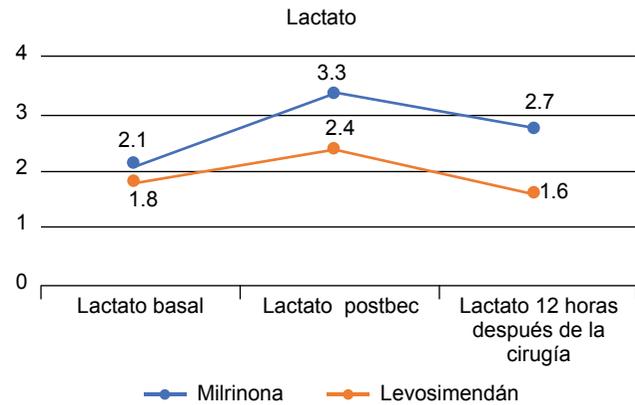
Figura 3 Uresis basal, posterior a bomba extracorpórea y 12 horas después de la cirugía en la terapia intensiva pediátrica



postbec: posterior a bomba extracorpórea

En cuanto al lactato, tanto en la medición transoperatoria ($p = 0.002$) como en la medición final ($p = 0.02$), se encontró en menor cantidad en el grupo de intervención (levosimendán) que en el grupo control (milrinona) (figura 4).

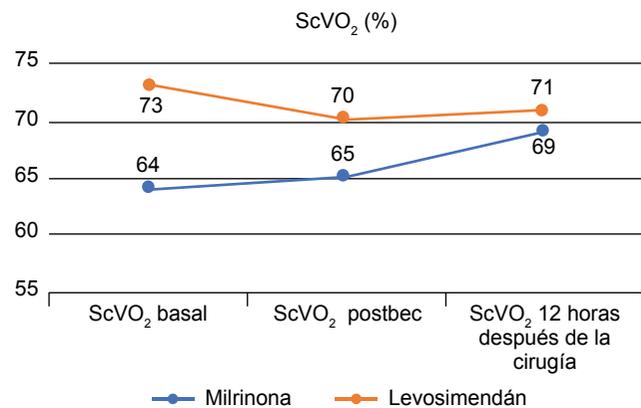
Figura 4 Lactato basal, posterior a bomba extracorpórea y 12 horas después de la cirugía en la terapia intensiva pediátrica



postbec: posterior a bomba extracorpórea

Finalmente, el porcentaje de $ScVO_2$ presentó una diferencia estadística en la medición basal ($p = 0.005$), en la que se observa que el grupo de intervención (levosimendán) presentó un promedio mayor que el grupo control (milrinona) (figura 5).

Figura 5 Porcentaje de saturación venosa central ($ScVO_2$) basal, posterior a bomba extracorpórea y 12 horas después de la cirugía en la terapia intensiva pediátrica



postbec: posterior a bomba extracorpórea

Discusión

El estudio mostró que el uso de terapia farmacológica con inhibidores de la fofodiesterasa III (levosimendán) frente a sensibilizadores de calcio para la prevención del SBGC durante el manejo perioperatorio de los niños sometidos a cirugía de corazón abierto es de crucial importancia. Actualmente en nuestro país no existen estudios del uso del

levosimendán en pacientes pediátricos, a pesar de la existencia de estudios en países europeos que han reportado la eficacia y la seguridad a partir de la ausencia de reportes de efectos adversos en este grupo etario, lo cual evidencia en sus resultados una mejoría notable y una prevención del síndrome de bajo gasto. El uso de estos fármacos lo ha reportado un 67% de los países europeos, de los cuales reproducimos dosis de fármacos y monitoreo de parámetros hemodinámicos, gasométricos y signos de mala perfusión. A pesar de la variabilidad de las dosis reportadas en la literatura, nosotros utilizamos una dosis estándar de milrinona 0.5 mcg/kg/minuto en el grupo control y el levosimendán en mayor medida a 0.2 mcg/kg/minuto en el grupo de intervención. De los dos grupos mencionados, el levosimendán tuvo menor asociación a fármacos inotrópicos (dobutamina, adrenalina). Un punto importante que hay que mencionar es el uso de perfusiones sin carga o bolo de impregnación, con lo que se logró alcanzar el nivel terapéutico necesario y se observó un impacto en las variables hemodinámicas y gasométricas, principalmente el lactato, y en los signos de perfusión tisular la uresis.

La incidencia de bajo gasto cardiaco reportada en los niños de cirugía de corazón abierto con tiempo de pinzamiento aórtico < 30 minutos fue nula y en los pacientes con tiempo < 60 minutos la incidencia fue del 23.2%, situación que no sucede en la corrección de la tetralogía de Fallot, en la que el pinzamiento aórtico puede ser > 120 minutos con un alto índice de presentación de SBGC. Por esta razón, decidimos elegir este tipo de patología, debido a la necesidad en el postoperatorio de disminuir la presión intraventricular. El manejo anestésico de estos enfermos está encaminado a mantener la resistencia vascular periférica, disminuir la resistencia vascular pulmonar y evitar la depresión del miocardio.

El seguimiento de los 19 pacientes en la terapia intensiva pediátrica fue necesario para realizar el diagnóstico del nadir de presentación del SBGC, reportada por la literatura entre las seis y las 12 horas del postoperatorio; en nuestro estudio encontramos que a las 12 horas en el 50% de los pacientes la presentación de un SBGC el resto de la población estudiada mostró una mejoría notable en los siguientes parámetros: lactato, ScVO₂%, TAM, uresis y SpO₂%, principalmente en el grupo del levosimendán.

La limitación del uso de levosimendán la encontramos principalmente en las tetralogías de Fallot de mala anatomía, de las cuales se encontraron dos casos en nuestro estudio, uno de los cuales, a pesar del uso de levosimendán, falleció a las 6 horas. Y hubo otro caso, el cual recibió apoyo con milrinona, adrenalina y dobutamina, que desarrolló SBGC a las 12 horas, por lo que se decidió el cambio por vasopresina y levosimendán con respuesta favorable 24 horas después del inicio del fármaco.

No se reportó ningún efecto adverso del uso de levosimendán y este grupo recibió menos apoyo de otros fármacos inotrópicos y vasopresores.

La limitación del estudio fue el monitor invasivo y el control con ecocardiograma en la terapia intensiva pediátrica. A pesar de las limitaciones, el estudio logró reproducir los resultados favorables obtenidos en estudios de países de primer mundo.

Conclusiones

En nuestro estudio hallamos una incidencia de SBGC similar a la reportada por otros autores y observamos que entre los múltiples factores predisponentes a esta complicación se encuentran la duración del tiempo de pinzamiento aórtico y el de circulación extracorpórea.

Se reportaron los resultados a favor del uso del levosimendán y se demostró la prevención del SBGC en los pacientes postoperados con corrección total de tetralogía de Fallot.

Uno de los hallazgos del uso del levosimendán no solo es la prevención del SBGC sino también un manejo de segunda línea para las tetralogías de mala anatomía en las que se inició el uso de milrinona y otros inotrópicos con respuesta refractaria a los mismos, con respuesta adecuada en la evolución de un SBGC establecido.

Se considera que este estudio es pionero para el uso de levosimendán de una forma segura en el resto de las cardiopatías congénitas con alto porcentaje de presentación de SBGC, sin necesidad de usar bolo o carga de impregnación, principalmente en la población pediátrica.

Consideramos la necesidad de monitorear de preferencia por medio de una ecocardiografía transesofágica para corroborar los parámetros hemodinámicos encontrados en nuestro estudio y, por supuesto, corroborar los hallazgos que obtuvimos gracias a los parámetros hemodinámicos y clínicos favorables en nuestros pacientes. Definitivamente este estudio es reproducible en otras cardiopatías congénitas más frecuentes que permitan una muestra de pacientes mayor que la tetralogía de Fallot y centros donde cuenten con todo el monitoreo invasivo que pueda arrojar un estudio más completo.

Agradecimientos

Un agradecimiento especial a los servicios de Anestesia, Terapia Intensiva Pediátrica y Cardiotórax Pediatría del sép-

timo piso del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza. Excelente trabajo en equipo y en el seguimiento del paciente. Agradecimiento a la doctora Danira Campos, quien aportó su revisión del manejo anestésico y su experiencia en pacientes con tetralogía de Fallot.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Calderón-Colmenero J, Cervantes-Salazar JL, Curi-Curi PJ, Ramírez-Marroquín S. Problemática de las cardiopatías congénitas en México: Propuesta de regionalización. *Arch Cardiol Méx.* 2010;80(2):133-40. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140599402010000200012&lng=es
- Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet.* 2009;374(9699):1462-71. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60657-7.
- Papp Z, Édes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenperä M, Leppikangas H, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol.* 2012; 159(2): 82-7. doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.022
- Turanlahti M, Boldt T, Palkama T, Antila S, Lehtonen L, Pesonen E. Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5(5):457-62. doi: 10.1097/01.pcc.00000137355.01277.9c
- García C, Forcano A, García JS. Tetralogía de Fallot. En: Hervías M, Teigell E, Peleteiro A, editores. *Manual de Anestesia para el manejo de pacientes con Cardiopatía Congénita.* Madrid: Aymon; 2009. pp. 351-65.
- Guía de práctica clínica Tratamiento de la Tetralogía de Fallot en Edad Pediátrica. IMSS-497-11. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2011.
- Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A, Senard M, Despas F. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2013;38:341-9. doi: 10.1111/jcpt.12067
- Gomar C, Mata MT, Pomar JL. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea. Tercera edición. Barcelona. Asociación Española de Perfusionistas; 2003.
- Camboulives J, Pannetier A, Silicani MA, Kreitmann B. Anestesia y reanimación en el recién nacido y del lactante. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 2001;1(3):4-13.
- Serrano F. Circulación extracorpórea y protección miocárdica pediátrica: ¿son especiales? *Cir Cardiov.* 2014;21(2):79-85. doi: 10.1016/j.circv.2014.03.001
- Andropoulos D, Stayer S, Russel I. *Anesthesia for Congenital Heart Disease.* New York: Edit Futura Publishing; 2003. doi:10.1097/ACO.0b013e328360c50b
- Gregory AA. *Pediatric Anesthesia.* Fourth Edition. New York: Edit Churchill-Livingstone; 2002.
- De la Parte PL. Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco en la Tetralogía de Fallot. *Revista Cubana Pediatría.* 2002;74(2): 132-7.
- Alday LE. Hojas de Ruta en el Perioperatorio Cardiovascular Pediátrico. *Rev Argent Cardiol.* 2007;75(4):303-303.
- Vogt W, Læer S. Treatment for paediatric low cardiac output syndrome: results from the European EuLoCOS-Paed survey. *Arch Dis Child.* 2011;96:1180-6. doi: 10.1136/archdischild-2011-300370
- García MJ. Diagnóstico y guía terapéutica de la insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:396-406.
- Grzona ME. Manejo del bajo gasto cardíaco en el posoperatorio cardiovascular pediátrico. *Revista Médica Universitaria.* 2010;62):2-19.
- Maroto C, Da Cruz E, Tejero MA, Zavala JI. Insuficiencia cardíaca. En: Muñoz R, Da Cruz E, Palacio G, Maroto C, editores. *Cuidados Críticos en Cardiopatías Congénitas o Adquiridas.* Colombia: Distribuna Editorial Médica; 2007. pp. 143-50.
- Jones B, Hayden M, Fraser JF, Janes E. Low cardiac output syndrome in children *Current Anaesthesia & Critical Care.* 2005;163:347-58. doi.org/10.1016/j.cacc.2006.02.011
- Hoffman TM, Wernovsky G, Kulk TJ, Nelson DP, Chang AC, Bailey JM. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation.* 2003;107(7):996-1002. doi: 10.1161/01.cir.0000051365.81920.28
- Baño-Rodrigo A, Domínguez-Pérez F, Fernández-Pineda L, Gómez-González R. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el postoperado de cardiopatía congénita. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53(11):1496-526.
- Vogt W, Laer S. Prevention for pediatric low cardiac output syndrome: results from the European survey EuLoCOS-Paed. *Pediatric Anesthesia.* 2011; 21:1176-84.
- Van Saet A, De Wildt SN. Prevention of Low Cardiac Output Syndrome in children: where is the evidence? *Paediatr Anaesth.* 2011 Dec;21(12):1173-5. doi: 10.1111/j.1460-9592.2011.03700.x
- Joshi RK, Aggarwal N, Aggarwal M, Pandey R, Dinand V, Joshi R. Successful use of levosimendan as a primary inotrope in pediatric cardiac surgery: An observational study in 110 patients. *Ann Pediatr Cardiol.* 2016;9(1):9-15.
- Picarelli D, Abdala D, Serrana A, Antúnez S, Lejbusiewicz G, Riva J et al. Uso profiláctico de Milrinona en el postoperatorio inmediato de la cirugía correctiva de la transposición de grandes arterias. *Arch Pediatr Urug.* 2005;76(1):46-50.
- Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output cardiac failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002;360:196-202. doi: 10.1016/s0140-6736(02)09455-2
- Braun JP, Schenider M, Kastrup M, Liu J. Treatment of acute heart failure in an infant after cardiac surgery using levosimendan. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 2004;26:228-30. doi: 10.1016/S1885-5857(06)60770-6
- Levin RL, Degrange MA, Porcile R, Salvagio F, Blanco N, Botbol AL, et al. The calcium Sensitizer Levosimendan Gives Superior Results to Dobutamine in Postoperative Low Cardiac Output Syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(5):471-9.
- Lechner E, Hofer A, Leitner-Peneder G, Freynschlag R, Mair R, Weinsetel R, et al. Levosimendan versus milrinone in neonates and infants after corrective open-heart surgery: A pilot study. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(5):542-8. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182455571

30. Zhang GC, Wang ZW, Zhang RF, Zhu HY, Yi DH. Surgical repair of patients with Tetralogy of Fallot and unilateral absence of pulmonary artery. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:1150-3. doi: 10.1016/s0003-4975(97)00822-9
31. Reddy VM, Liddicoat JR, McElhinney DB, Brook MM, Stanger P, Hanley FL. Rou-tine primary repair of tetralogy of Fallot in Neonates and Infants less than three months of age. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:592-6. doi: 10.1016/0003-4975(95)00732-6
32. Joshi RK, Aggarwal N, Aggarwal M, Pandey R, Dinand V, Joshi R. Successful use of levosimendan as a primary inotrope in pediatric cardiac surgery: An observational study in 110 patients. *Ann Pediatr Cardiol.* 2016;9(1):9-15. doi: 10.4103/0974-2069.171389
33. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, et al. Efficacy and safety of Milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation.* 2003;107:996-1002. doi: 10.1161/01.cir.0000051365.81920.28
34. Stocker CF, Shekerdeman LS, Nørgaard MA, Martín A, Brizard CP, Mynard JP, et al. Mechanisms of a reduced cardiac output and the effects of Milrinone and Levosimendan in a model of infant cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 2007;35(1):252-9. doi: 10.1097/01.CCM.0000251123.70632.4E
35. Lobacheva GV, Khar'kin AV, Manerova AF, Dzhobava ER. [Intensive care for newborns and babies of the first year of life with acute heart failure after cardiocirculatory interventions]. *Anesteziol Reanimatol.* 2010; 5:23-7.
36. Sorsa T, Pollesello P, Rosevear PR, Drakenberg T, Kilpeläinen. Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca²⁺-sensitization. *Eur J Pharmacol* 2004;486:1-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2003.12.006
37. Antila S, Pesonen U, Lehtonen L, Tapanainen P, Nikkanen H, Vaahtera K, et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its active metabolite OR-1896 in rapid and slow acetylators. *Eur J Pharm Sci.* 2004;23:213-22. doi: 10.1016/j.ejps.2004.07.005
38. Tasouli A, Papadopoulos K, Antoniou T, Kriaras I, Stavridis G, Degiannis D, et al. Efficacy and safety of perioperative infusion of levosimendan in patients with compromised cardiac function undergoing open-heart surgery: importance of early use. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 2007;32: 629-33. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.07.010.
39. Raja SG, Rayen BS. Levosimendan in cardiac surgery: current best available evidence. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:1536-46. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.08.073
40. Jones B, Hayden M, Fraser JF, Janes E. Low cardiac output syndrome in children. *Current Anaesthesia & Critical Care.* 2005;16:347-58. doi: 10.1016/j.cacc.2006.02.011
41. Braun JP, Schneider M, Dohmen P, Döpfmer U. Successful treatment of dilative cardiomyopathy in a 12-year-old girl using the calcium sensitizer levosimendan after weaning from mechanical biventricular assist support. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(6):772-4. doi: 10.1053/j.jvca.2004.08.020
42. Cano-García M, Cuenca-Peiró V, Moreno-Samos JC, Castiello-Martín R, Ruiz-Alonso E, Conejo-Muñoz L et al. Resultados y complicaciones postoperatorias en la corrección completa de la tetralogía de Fallot. *Cardiocre.* 2016;51(2):66-70.
43. Starr JP. Tetralogy of Fallot: Yesterday and Today. *World J Surg.* 2010; 34(4): 658-68. doi: 10.1007/s00268-009-0296-8
44. Saygi M, Ergul Y, Tola HT, Ozyilmaz I, Ozturk E, Onan IS, et al. Evaluation of factors affecting perioperative mortality in tetralogy of Fallot. *Pediatr Int.* 2015;2. doi: 10.1111/ped.12627
45. Momeni M, Rubay J, Matta A, Rennotte MT, Veyckemans F, Poncelet AJ, et al. Levosimendan in congenital cardiac surgery: a randomized, double-blind clinical trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(3):419-24. doi: 10.1053/j.jvca.2010.07.004.
46. Chai PJ, Jacobs JP, Quintessenza JA. Modern surgical management of patients with tetralogy of Fallot. *Cardiol Young.* 2013; 23:905-9.4. doi: 10.1017/S1047951113001716