



## Uso perioperatorio de levosimendán en pacientes sometidos a cirugía cardíaca: revisión sistemática de la literatura y metaanálisis

### Perioperative use of levosimendan in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and meta-analysis

Henry Oliveros<sup>a</sup>, Hans García<sup>b,c</sup>, Cristhian Rubio<sup>b,c</sup>, Javier Navarrete<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Universidad de la Sabana, Chía, Colombia

<sup>b</sup> Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

**Palabras clave:** Metaanálisis, mortalidad, Gasto cardíaco bajo, Lesión renal aguda, Diálisis, Fibrilación auricular posoperatoria

**Keywords:** Meta-analysis, Mortality, Cardiac Output, Low, Acute Kidney Injury, Dialysis, Atrial fibrillation

#### Resumen

**Introducción:** Los pacientes llevados a cirugía cardíaca tienen riesgo de desarrollar síndrome de bajo gasto cardíaco posoperatorio (SBGC). Estudios previos han encontrado una menor mortalidad con levosimendán respecto a placebo u otros inotrópicos; sin embargo, tres experimentos clínicos no encontraron beneficio frente a este desenlace.

**Objetivo:** Evaluar la evidencia del levosimendán sobre la mortalidad y los desenlaces secundarios en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, y determinar las fuentes de heterogeneidad.

**Métodos:** Mediante una revisión sistemática y metaanálisis de los experimentos clínicos que evaluaron la eficacia del levosimendán en los pacientes llevados a cirugía cardíaca, se evaluó la eficacia en la mortalidad y en otros desenlaces, como lesión renal y SBGC, utilizando los modelos de efectos fijos y aleatorios.

**Resultados:** De 47 estudios identificados, fueron seleccionados 14 ( $n=2752$ ). Respecto al desenlace de mortalidad y el uso de levosimendán solo se encontró una disminución en los estudios de baja calidad (OR 0.30; IC 95%, 0.18–0.51), mientras que para los

de alta calidad no hubo efecto protector (OR 0.99; IC 95%, 0.70–1.40) con un  $I^2=0\%$ . La calidad de los estudios y la fracción de eyección fueron las principales fuentes de heterogeneidad.

**Conclusión:** el uso del levosimendán en los pacientes llevados a cirugía cardiovascular no tiene efectos sobre la mortalidad a 30 días en los estudios de alta calidad. Hubo efecto protector sobre la falla renal postoperatoria con necesidad de diálisis.

#### Abstract

**Introduction:** Patients undergoing cardiac surgery frequently develop low cardiac output syndrome (LCOS). Multiple interventions including levosimendan have been used in the prevention and treatment of LCOS. Preliminary studies reported lower mortality respect to placebo or other inotropes, however, recently, three clinical trials found no benefit against this outcome.

**Objective:** Our objective was to evaluate the evidence of levosimendan on mortality and secondary outcomes in patients undergoing cardiac surgery, and to determine the sources of heterogeneity.

Cómo citar este artículo: Oliveros H, García H, Rubio C, Navarrete J. Perioperative use of levosimendan in patients undergoing cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. Colombian Journal of Anesthesiology. 2019;47:142–153.

Read the English version of this article on the journal website [www.revcolanest.com.co](http://www.revcolanest.com.co).

Copyright © 2019 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.). Published by Wolters Kluwer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correspondencia: Universidad de la Sabana. Campus Puente del Común, Chía, Cundinamarca. Correo electrónico: [henry.oliveros@unisabana.edu.co](mailto:henry.oliveros@unisabana.edu.co)

Colombian Journal of Anesthesiology (2019) 47:3

<http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000121>

**Methods:** We conducted a systematic review and meta-analysis of the clinical trials that evaluated the efficacy of levosimendan in patients undergoing cardiac surgery. We obtained the OR of mortality and other outcomes such as kidney injury with dialysis requirement and LCOS, using fixed and random effects models. The risk of bias was assessed and the sources of heterogeneity were explored.

**Results:** Of 47 studies identified, 14 studies were selected (n=2752). Regarding the mortality outcome and use of levosimendan, only a decrease was found in the studies of low quality (OR 0.30; CI 95%, 0.18 to 0.51). While high quality studies, there was no protective effect (OR 0.99, 95% CI, 0.70 to 1.40) with an  $I^2=0\%$ . The quality of the studies and ejection fraction were the main sources of heterogeneity.

**Conclusion:** In high quality studies the use of levosimendan in patients undergoing cardiovascular surgery has no effect on 30-day mortality. There was a protective effect on postoperative renal failure with dialysis.

## Introducción

El número de pacientes sometidos a cirugía de corazón ha aumentado en todo el mundo. En Europa y Estados Unidos se realizan al año cerca de un millón de cirugías cardíacas con bomba de circulación extracorpórea.<sup>1</sup> Aunque se han desarrollado procedimientos menos invasivos para el manejo de la enfermedad coronaria compleja y las valvulopatías, la cirugía cardiovascular sigue siendo fundamental en el tratamiento. Los pacientes que son sometidos a estas intervenciones usualmente cursan con comorbilidades que aumentan el riesgo de desenlaces adversos en el perioperatorio.<sup>2</sup> Entre 1994 y 2009, la mortalidad luego de cirugía cardíaca disminuyó del 2.4% al 1.5%, pero fue mucho mayor en el subgrupo de pacientes con síndrome de bajo gasto cardíaco posoperatorio (SBGC), pues alcanzó valores que van del 17% al 24%.<sup>3</sup> A su vez, la incidencia del SBGC se ha reportado entre el 3% y el 14%; sin embargo, en presencia de fracción de eyección prequirúrgica < 40%, este riesgo se duplica cuando se compara con aquellos pacientes con FE (Fracción de eyección) preservada (OR 2.0 IC 95% 1.7-2.4).<sup>3</sup>

Una vez se instaura el SBGC, existen varias intervenciones terapéuticas, que incluyen el uso de agentes inotrópicos y dispositivos de asistencia circulatoria mecánica; sin embargo, los resultados han sido poco alentadores. El soporte con diferentes fármacos inotrópicos de primera línea se ha asociado a aumento de la morbimortalidad.<sup>4-6</sup> En relación con la asistencia circulatoria mecánica, el uso prequirúrgico del balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAO) se estudió en dos metaanálisis que mostraron reducción de la mortalidad posoperatoria, pero con limitaciones en el diseño individual de los ensayos clínicos incluidos.<sup>7,8</sup> Así mismo, se han estudiado dispositivos de asistencia ventricular izquierda con capacidad de proveer flujos mayores que el BCIAO. El

Impella 5.0<sup>®</sup> fue evaluado en pacientes con choque cardiogénico refractario de diferentes etiologías<sup>9</sup> y en sujetos con SBGC,<sup>10</sup> y así se documentó mejoría de los parámetros hemodinámicos y reducción en la dosis de inotrópico. Un estudio comparó el uso de TandemHeart<sup>®</sup> con BCIAO en pacientes con choque cardiogénico de distintas causas, incluyendo el SBGC, y encontró un mayor impacto sobre las variables hemodinámicas, pero sin afectar la mortalidad.<sup>11</sup> La oxigenación por membrana extracorpórea (en inglés, ECMO, por las iniciales de *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*) es una estrategia de rescate aceptada, pero la supervivencia es apenas del 16% al 41%.<sup>12</sup> El levosimendán es un fármaco que actúa mediante la sensibilización del calcio por la troponina C, lo que produce un efecto protector frente a la isquemia y el daño miocárdico por el fenómeno de isquemia-reperfusión, gracias al papel sobre los canales de K mitocondriales, y por su acción vasodilatadora al promover la apertura de los canales de K-ATP dependientes en la membrana celular del músculo liso.<sup>13,14</sup> En cirugía cardíaca se lo ha venido utilizado antes de la intervención en pacientes con disfunción sistólica previa, o como parte del manejo cuando se instaura el SBGC.<sup>15</sup> En 2013, Harrison et al. publicaron un metaanálisis<sup>16</sup> que evaluó el papel del levosimendán sobre la mortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con o sin disfunción sistólica izquierda, entendida como Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) < 40%, y documentaron una reducción de la mortalidad a favor de levosimendán en el subgrupo de pacientes con FEVI disminuida. En contraste con estos hallazgos, se han publicado recientemente tres ensayos clínicos<sup>17-19</sup> que no demostraron beneficio sobre la mortalidad. El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar el impacto del uso de levosimendán sobre la mortalidad y otros desenlaces, como el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, además de evaluar las posibles fuentes de heterogeneidad de los estudios.

## Métodos

### Selección de los estudios

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura para identificar los experimentos clínicos controlados que utilizaron el levosimendán en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, sin restricción de idioma. Se siguieron las recomendaciones de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).<sup>20</sup> Para la identificación de los estudios se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas, hasta la semana 26 de 2018: Medline, Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations, Medline Daily Update, Embase, PsycINFO y Lilacs. Se complementó la búsqueda de manera manual con la estrategia de bola de nieve, Google Scholar y la búsqueda en literatura gris a través de

OpenGrey. La búsqueda incluyó los términos que identificaran a los pacientes de cirugía cardiovascular, tratamiento en el transoperatorio con levosimendán y que reportaran como desenlaces la mortalidad a 30 días y otros desenlaces intermedios, como fracaso renal agudo y SBGC (Anexo 1).

#### Criterios para incluir los estudios en esta revisión

- **Tipo de estudio:** experimentos clínicos controlados.
- **Población:** pacientes mayores de 18 años sometidos a cirugía cardíaca.
- **Intervención:** uso de levosimendán vs. terapia estándar.
- **Desenlace primario:** mortalidad a 30 días.
- **Desenlaces secundarios:** lesión renal aguda posoperatoria con necesidad de terapia de reemplazo renal, y SBGC.
- **Eventos adversos:** fibrilación auricular posoperatoria.

#### Extracción de la información

La selección de los artículos se hizo de forma independiente por dos revisores (HO y CR), de acuerdo con los criterios de búsqueda previamente mencionados. Los desacuerdos fueron resueltos a través de consenso.

#### Análisis estadístico

La calidad de los estudios y el riesgo de sesgo se evaluaron siguiendo las instrucciones de la colaboración de Cochrane para evaluar experimentos clínicos.<sup>21</sup> Se determinaron los valores de OR para variables dicotómicas, y para las variables continuas se obtuvieron las diferencias de medias estandarizadas con sus respectivos valores de desviaciones estándar. La heterogeneidad de los estudios fue evaluada mediante la Q de Cochran y el  $I^2$ ; tomando en cuenta las limitaciones de estos dos estadísticos con un bajo poder, se consideró una elevada heterogeneidad con un  $I^2 > 50\%$ . Para cada una de las medidas de resumen fueron obtenidos los valores de OR de la mortalidad a 30 días, utilizando para el modelo de efectos fijos el estadístico de Mantel y Hansen, y para el modelo de efectos aleatorios, el estadístico DerSimonian-Laird; adicionalmente, para el desenlace de mortalidad se estratificó la calidad de los estudios, y se combinaron aparte los estudios de baja y de alta calidad. Todos los análisis fueron realizados utilizando el paquete estadístico STATA versión 14 (StataCorp, College Station, TX).

## Resultados

#### Hallazgos generales y evaluación de la calidad de los estudios

Mediante la estrategia de búsqueda fueron identificados 47 artículos. De los estudios, 13 fueron excluidos luego de

revisar título y resumen. De los 34 artículos revisados a texto completo se excluyeron 20, por no cumplir con los criterios de inclusión. Se seleccionaron finalmente 14 estudios para el análisis (Figura 1).<sup>17-19,22-32</sup>

Las características de los estudios se muestran en la Tabla 1. Respecto a la fracción de eyección, se la consideró baja  $< 40\%$ , y preservada,  $> 40\%$ , por ser ese el punto de corte más frecuentemente utilizado en los ensayos clínicos incluidos, dado que se asocia a mayor riesgo de SBGC.<sup>3</sup> De los 14 estudios incluidos, 11 se llevaron a cabo en pacientes con FE  $< 40\%$ , y 3 en sujetos con FE  $> 40\%$ . Al evaluar la calidad de los estudios y el riesgo de sesgo,<sup>21</sup> se encontraron 4 estudios de alta calidad, y 10 de calidad baja.

#### Mortalidad a 30 días

El efecto del levosimendán sobre la mortalidad a 30 días se evaluó en 14 estudios ( $n=2752$ ). La medida de resumen mostró una reducción significativa del riesgo de mortalidad en el grupo expuesto (OR 0.69; IC 95%, 0.52–0.93 -  $I^2=24\%$ ); sin embargo, cuando se estratificó dicho desenlace de acuerdo con la calidad de los estudios mediante la evaluación de riesgo de sesgo bajo y alto, se encontró efecto protector solo en los estudios de baja calidad por riesgo de sesgo alto (OR 0.30; IC 95%, 0.18–0.51), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en los estudios de alta calidad con bajo riesgo de sesgo (OR 0.99; IC 95%, 0.70–1.40). Por otra parte, la estratificación redujo la heterogeneidad ( $I^2=0\%$  en cada subgrupo) (figuras 2 y 3A). Cuando se analizó la mortalidad de acuerdo con la FEVI, se encontró reducción del riesgo de mortalidad entre los expuestos a levosimendán cuando la FEVI era  $< 40\%$  (OR 0.53; IC 95%, 0.36–0.78 -  $I^2=10.7\%$ ); sin embargo, cuando se incluyeron solo los estudios de alta calidad no se encontraron diferencias (OR 0.95; IC 95%, 0.55–1.65). No hubo beneficio sobre la mortalidad con el uso de levosimendán en el grupo de sujetos con FEVI preservada (Figura 3B).

#### Desenlaces secundarios

Hubo 10 estudios que reportaron el desenlace de lesión renal aguda posoperatoria con requerimiento de terapia de reemplazo renal. Aunque individualmente ninguno encontró efecto protector a favor del levosimendán, la medida de resumen obtenida mostró una reducción significativa en el riesgo de requerir diálisis (OR 0.69; IC 95%, 0.49–0.96 -  $I^2=0\%$ ) (Figura 4A). Hubo 12 estudios que reportaron el desenlace de FAP, sin que se hallaran diferencias significativas entre los grupos (OR 0.97; IC 95%, 0.82–1.15 -  $I^2=63\%$ ) (Figura 4B). El desarrollo de SBGC en el posoperatorio fue reportado en 5 estudios. Se encontró un menor riesgo en aquellos expuestos a levosimendán (OR 0.46; IC 95%, 0.35–0.60), pero la heterogeneidad entre los estudios fue alta ( $I^2=75.5\%$ ) (Anexo 2).

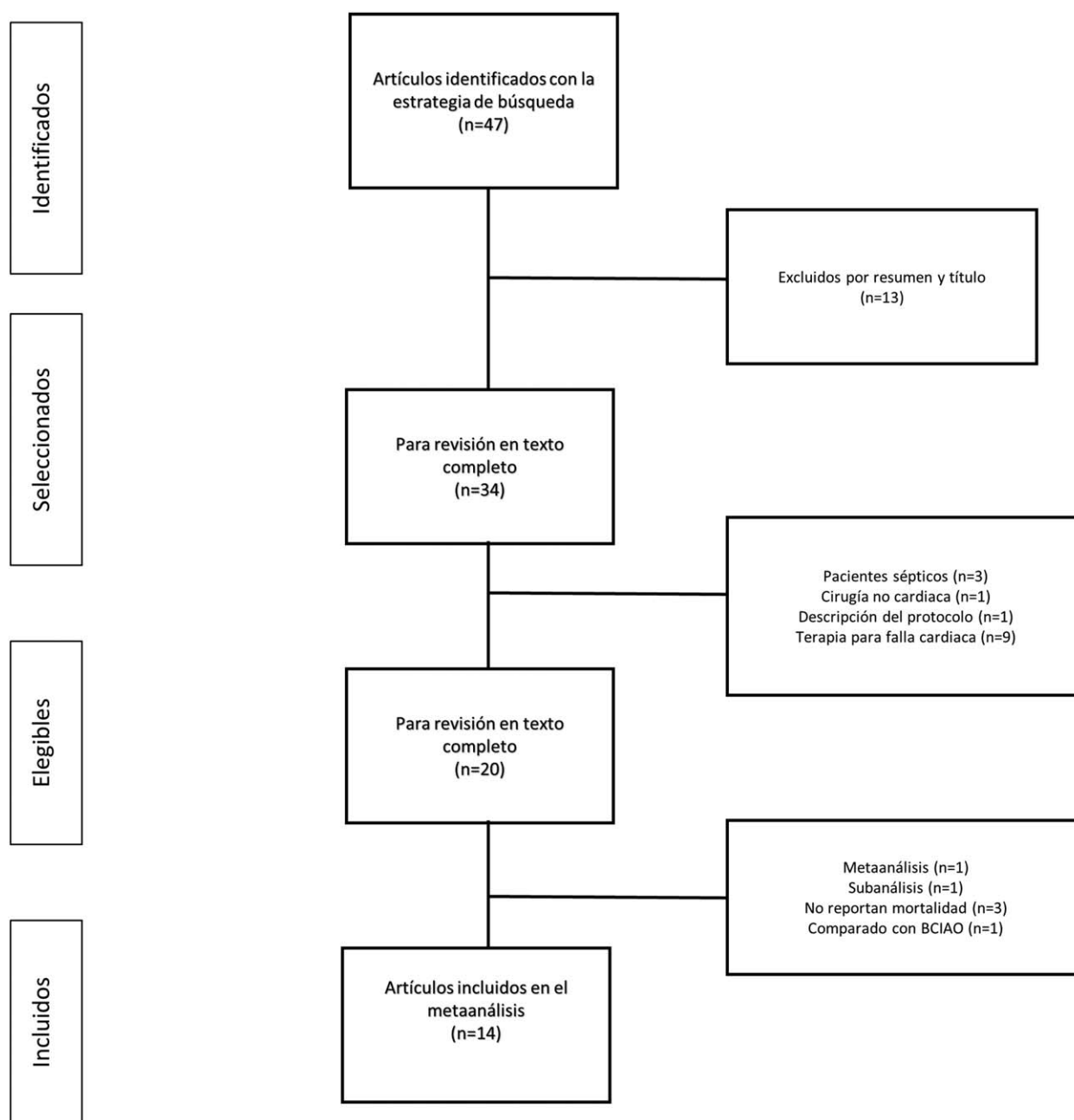


Figura 1. Flujograma de identificación y selección de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión.

Fuente: Autores.

### Sesgo de publicación

La evaluación del sesgo de publicación se hizo mediante el gráfico del embudo y la prueba de correlación de Egger's; no se rechazó la hipótesis nula con un valor de  $P=0.14$ , por lo cual se deduce que no hay una asimetría importante en los estudios con menor precisión (Figura 5).

### Discusión

En el presente metaanálisis, el uso de levosimendán en pacientes sometidos a cirugía cardíaca mostró disminu-

ción del riesgo de mortalidad a 30 días en los estudios de baja calidad, sin encontrar diferencias significativas en los estudios de alta calidad. En el subgrupo de pacientes con FEVI < 40%, la mortalidad fue menor entre los expuestos a levosimendán; sin embargo, el resultado no fue consistente cuando se analizaron solo los estudios de alta calidad. En la evaluación de los desenlaces secundarios se encontraron diferencias significativas a favor de levosimendán en la reducción del riesgo de lesión renal aguda posoperatoria con requerimiento de diálisis, y en el desarrollo de SBGC. No hubo diferencias en la instauración de fibrilación auricular posoperatoria con

**Tabla 1. Características de los estudios que incluyeron los desenlaces de mortalidad a 30 días, lesión renal aguda posoperatoria con necesidad de diálisis y fibrilación auricular posoperatoria.**

Año; autor (ref.)	N	País	Desenlace	OR (IC 95%)	FE	Calidad
2006 Al-Shawaf E. <sup>26</sup>	30	Kuwait	Mortalidad LRA y diálisis FAP	1.15 (0.07–20.3) 0.36 (0.01–9.47) 0.75 (0.18–3.17)	Baja	Baja
2007 De Hert S. <sup>27</sup>	30	Bélgica	Mortalidad FAP	0.12 (0.01–2.45) 0.76 (0.18–3.24)	Baja	Baja
2008 Levin R. <sup>28</sup>	137	Argentina	Mortalidad LRA y diálisis FAP	0.29 (0.10–0.78) 0.22 (0.05–1.10) 0.42 (0.20–0.89)	Baja	Baja
2009 Tritapepe L. <sup>30</sup>	102	Italia	Mortalidad FAP	0 1.20 (0.47–3.09)	Preservada	Baja
2009 Eriksson HI. <sup>29</sup>	60	Finlandia	Mortalidad	0.19 (0.01–4.06)	Baja	Baja
2011 Lahtinen P. <sup>31</sup>	200	Finlandia	Mortalidad FAP	1.02 (0.41–2.58) 1.31 (0.71–2.44)	Preservada	Alta
2012 Levin R. <sup>32</sup>	252	USA	Mortalidad LRA y diálisis FAP	0.28 (0.10–0.79) 0.35 (0.09–1.37) 0.35 (0.19–0.66)	Baja	Baja
2014 Erb J. <sup>23</sup>	33	Alemania	Mortalidad LRA y diálisis	0.27 (0.03–2.92) 0.47 (0.09–2.42)	Baja	Baja
2014 Shah B. <sup>25</sup>	50	India	Mortalidad LRA y diálisis FAP	0.31 (0.03–3.16) 1.00 (0.22–4.54) 0.13 (0.03–0.68)	Baja	Baja
2014 Sharma P. <sup>24</sup>	40	India	Mortalidad LRA y diálisis FAP	0.30 (0.03–3.15) 0.63 (0.09–4.24) 0.75 (0.17–3.33)	Baja	Baja
2014 Baysal A. <sup>22</sup>	128	Turquía	Mortalidad LRA y diálisis FAP	0.36 (0.11–1.22) 0.56 (0.19–1.64) 0.62 (0.23–1.63)	Baja	Baja
2017 Landoni G. <sup>18</sup>	506	Multicéntrico Italia	Mortalidad LRA y diálisis FAP	1.01 (0.60–1.70) 0.73 (0.42–1.28) 0.82 (0.51–1.33)	Preservada	Alta
2017 Mehta RH. <sup>17</sup>	849	Multicéntrico EE.UU.	Mortalidad LRA y diálisis FAP	0.77 (0.39–1.53) 0.54 (0.24–1.24) 1.25 (0.94–1.65)	Baja	Alta
2017 Cholley B. <sup>19</sup>	335	Multicéntrico Francia	Mortalidad LRA y diálisis FAP	1.37 (0.56–3.34) 1.56 (0.68–3.58) 1.45 (0.94–2.24)	Baja	Alta

FAP=fibrilación auricular posoperatoria; FE=Fracción de eyección; LRA=lesión renal aguda, <sup>a</sup> En el estudio de Tritapepe et al. no hubo eventos. Calidad: para asignar la calidad de los estudios en alta y baja se tuvo en cuenta la clasificación de riesgo de sesgo bajo y alto, respectivamente. Fuente: Autores.



	Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Enmascaramiento de participantes y personal (sesgo de desempeño)	Enmascaramiento en la evaluación de los desenlaces (sesgo de detección)	Datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Informe selectivo (sesgo de notificación)	Otros sesgos
Baysal Ayse, 2014	-	-	-		+		
Cholley Bernard, 2017	+	+	+	+	+	+	
Emad Al-Shawaf, 2006	+	-	-	-	+	-	
G. Landoni, 2017	+	+	+	+	+	+	
Heidi I, 2009	+	-		+	-		
Joachim Erb, 2014	+	+	+				
L. Tritapepe, 2009	+		+	+		-	
Levin Ricardo, 2008	+		-		+		
Mehta R.H, 2017	+	+			+		
Pasi Lahtinen, 2011	+	+	+	+	+		
Pranav Sharma, 2014	+		-	-	+		
Ricardo Levin, 2012	+	+	-	-	+	+	
Shah B, 2014	-	-	-	-		-	
Stefan G. De Hert, 2007	+	+	+		+	-	

Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el metaanálisis. Notas: En rojo: alto riesgo; en verde: bajo riesgo, y casilla en blanco: no es claro. Fuente: Autores.

el uso de levosimendán en comparación con el grupo de control.

El SBGC es una complicación frecuente en el escenario de la cirugía cardiaca, con una incidencia del 3% al 14%.<sup>3</sup> La definición más comúnmente utilizada incluye índice cardiaco < 2.0L/min/m<sup>2</sup>, presión sistólica < 90 mmHg y signos de hipoperfusión en ausencia de hipovolemia.<sup>33</sup> Cuando la FE preoperatoria es < 40%, el riesgo de SBGC aumenta 2 veces (OR 2.0 IC 95% 1.7-2.4), y más de 3 veces en el caso de FE < 20% (OR 3.5 IC 95% 2.7-4.6).<sup>3</sup> Una vez se instaura el SBGC, es mayor el riesgo de complicaciones

posoperatorias y mortalidad,<sup>33</sup> por lo que se han implementado intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, que no han demostrado mejoría significativa.<sup>4-6,12</sup>

Desde su introducción en el manejo de pacientes con falla cardiaca, y posteriormente, como parte de la terapia en cirugía cardiovascular, el levosimendán ha mostrado de forma aislada beneficios en la mortalidad y algunos desenlaces secundarios; en parte, gracias a un efecto protector miocárdico basado en el precondicionamiento isquémico.<sup>13</sup> Los resultados de dichos estudios iniciales fueron resumidos en varios metaanálisis que reportaron disminución de la mortalidad a favor de levosimendán en pacientes sometidos a cirugía cardiaca; fue mayor el beneficio en aquellos con FE < 40%.<sup>16,34,35</sup> Una de las limitaciones descritas en esas publicaciones fue la deficiente calidad de los ensayos clínicos incluidos. En consecuencia, 3 experimentos clínicos con adecuada calidad fueron publicados recientemente. Ninguno de ellos evidenció disminución de la mortalidad con el uso levosimendán.<sup>17-19</sup> Elbadawi et al. llevaron a cabo un metaanálisis que incluyó 2 de los estudios ya citados.<sup>17,19</sup> Allí evaluaron la administración profiláctica de levosimendán en pacientes que iban a cirugía de corazón, sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad a 30 días. Este hallazgo fue independiente de la FE.<sup>36</sup> Algunos autores sugieren que tales datos deben ser interpretados de forma cuidadosa, pues en los estudios con mayor tamaño de muestra, el levosimendán se administró luego de la inducción anestésica, lo cual deja poco tiempo para el precondicionamiento cardiaco.<sup>15,37</sup> En 2017, Sanfilippo et al. publicaron otro metaanálisis donde se valoró el impacto del levosimendán en pacientes con FE disminuida o SBCG, y así documentaron menos mortalidad solo dentro del subgrupo con FE, < 35%.<sup>38</sup> En nuestro metaanálisis se incluyeron los 3 ensayos clínicos recientemente publicados. Cuando se analizaron los datos en conjunto, se encontró disminución en la mortalidad a 30 días (OR 0.69; IC 95%, 0.52-0.93 - I<sup>2</sup>=24%), pero al estratificar por calidad no se establecieron diferencias significativas dentro de los estudios de alta calidad (OR 0.99; IC 95%, 0.70-1.40 - I<sup>2</sup>=0%), y ello pone de manifiesto la falta de impacto del levosimendán sobre la mortalidad. La estratificación controló la heterogeneidad, y se concluyó que las diferencias en la calidad de los estudios eran fuente de heterogeneidad. Esta es una fortaleza del presente metaanálisis, pues el hallazgo de la sobrestimación de los resultados en los estudios de baja calidad ya ha sido reportado en otros escenarios clínicos, mientras que los de alta calidad habitualmente son más conservadores en los desenlaces.<sup>39</sup>

Dentro de los desenlaces secundarios se encontró menor riesgo de lesión renal aguda posoperatoria con necesidad de diálisis entre los pacientes expuestos a levosimendán. Varios estudios han reportado beneficio en desenlaces renales<sup>36,38</sup> y en falla renal aguda con

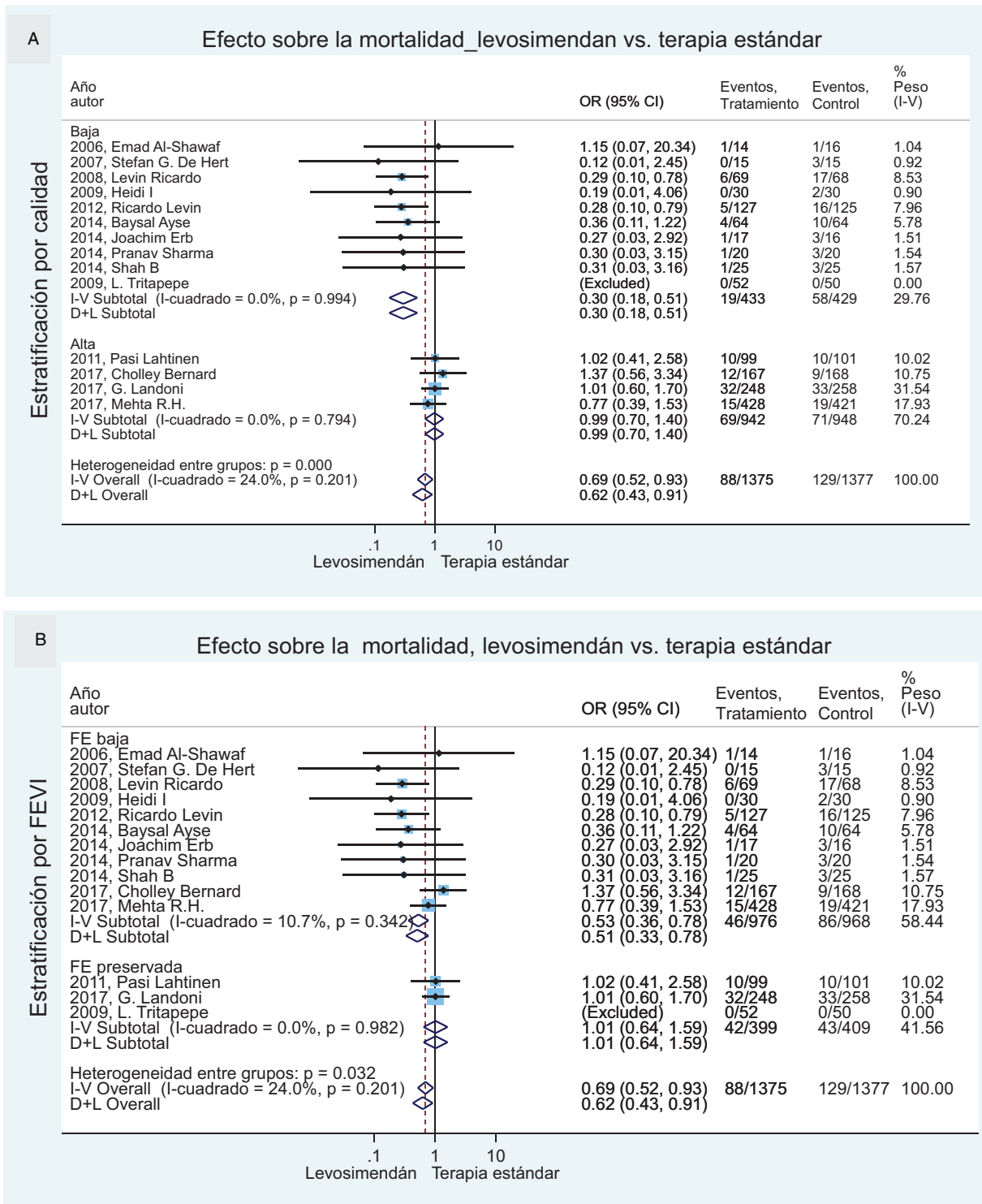


Figura 3. Efecto del tratamiento con levosimendan vs. terapia estándar en la mortalidad a 30 días en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. (A) Estratificación según la calidad de los estudios. (B) Estratificación según la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) prequirúrgica: baja: < 40%; alta: > 40%. Fuente: Autores.

necesidad de diálisis.<sup>40</sup> Se han propuesto diferentes mecanismos que explican ese beneficio, tales como el incremento del gasto cardíaco, que lleva a la mejoría de la perfusión renal,<sup>41</sup> y la acción sobre canales de potasio ATP dependientes, que producen vasodilatación de la arteriola

renal aferente, lo cual incrementa la presión del glomérulo y la tasa de filtración glomerular.<sup>42</sup> Será necesario evaluar qué grupo específico de pacientes podría beneficiarse en mayor medida de este efecto protector. Se han descrito efectos hemodinámicos favorables a favor del levosimen-

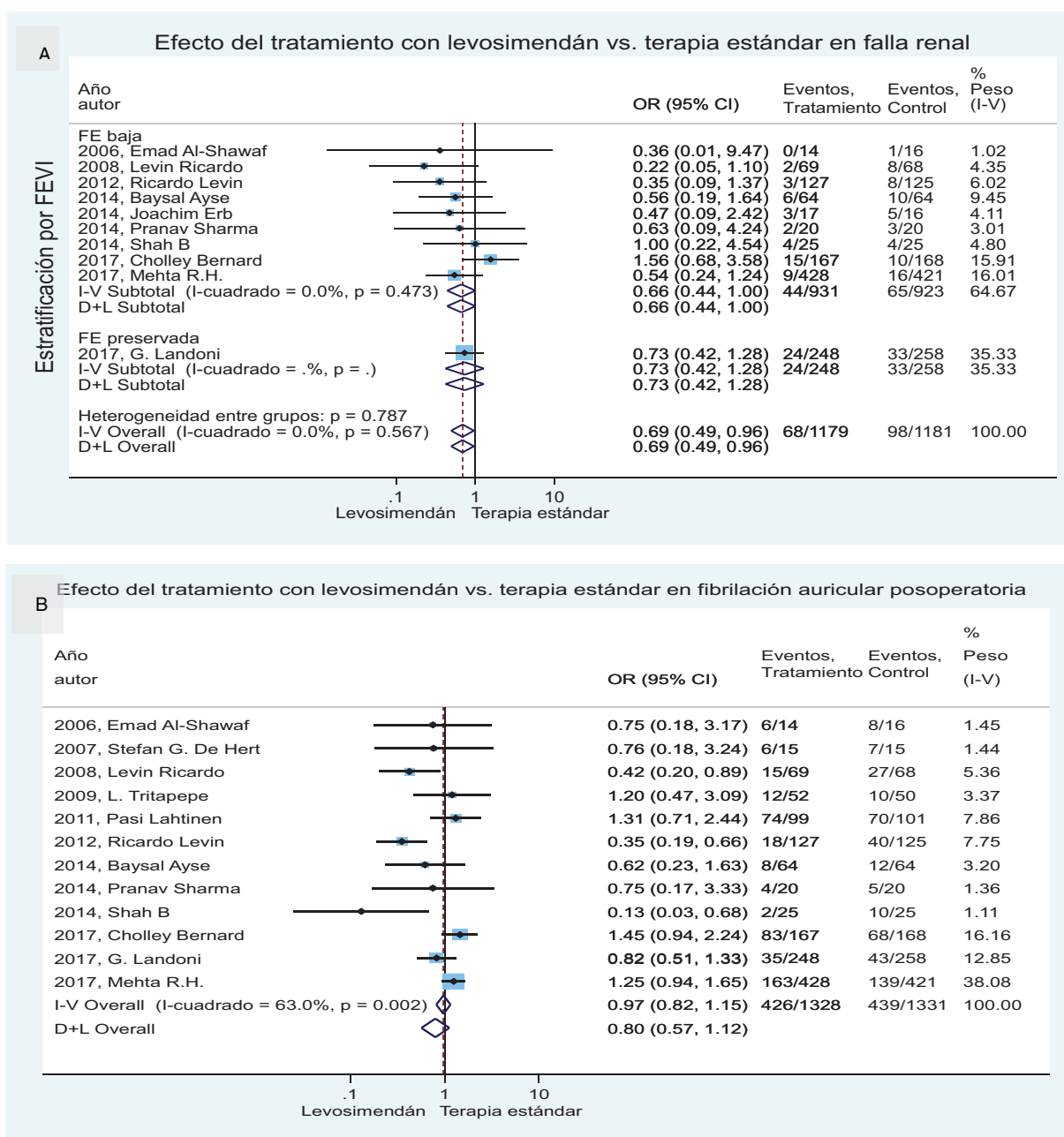


Figura 4. Efecto sobre desenlaces secundarios del levosimendán vs. terapia estándar. (A) Falla renal aguda posoperatoria con necesidad de diálisis. (B) Fibrilación auricular posoperatoria. FE = Fracción de eyección. Fuente: Autores.

dán respecto a otros inotrópicos; en particular, mayor aumento del índice cardiaco y disminución de la resistencia vascular sistémica y pulmonar.<sup>43,44</sup> Ante esas consideraciones, se ha sugerido que disminuye la incidencia de SBGC.<sup>38</sup> Nuestros hallazgos muestran que, si bien hubo reducción del riesgo de SBGC, la heterogeneidad entre los estudios fue muy alta ( $I^2=75.5\%$ ).

El presente estudio tiene varias limitaciones. El uso de bolo inicial de levosimendán, así como la dosis de mantenimiento y el momento de administración, no fue igual en todos los estudios. Además, el comparador del

grupo de control incluyó placebo u otro agente inotrópico. Adicionalmente, la mayoría de los estudios ajustan los desenlaces de acuerdo con la fracción de eyección, sin considerar ajuste por otras variables como la severidad de los pacientes, con base en modelos pronósticos (EuroSCORE II y STS), ni el tipo de cirugía al cual fueron llevados, ya sea revascularización o cirugía valvular; en esta última es necesario definir el tipo de valvulopatía, pues los cambios adaptativos ventriculares pueden determinar diferentes respuestas al fármaco en estudio.



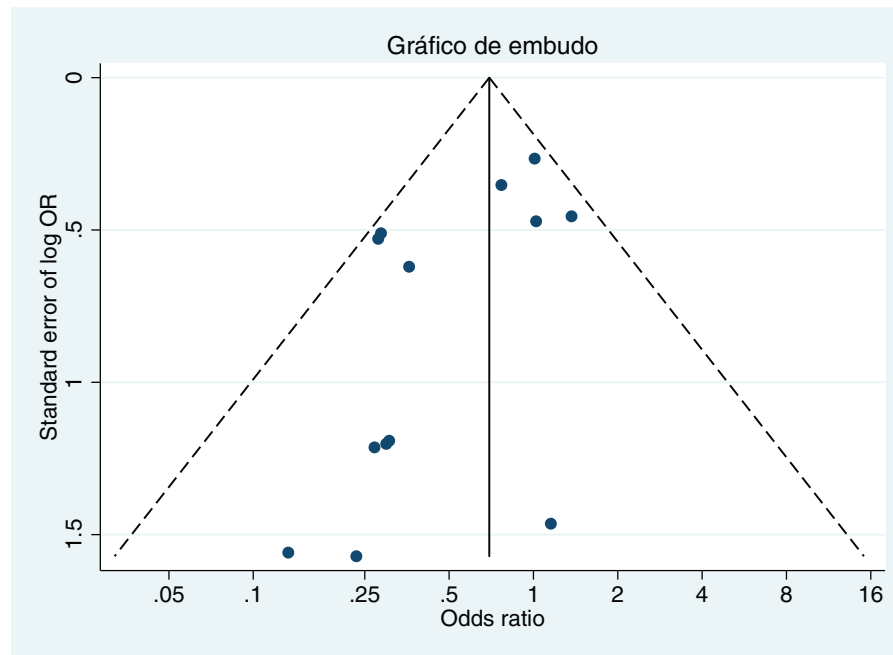


Figura 5. Gráfico de embudo para mortalidad a 30 días.  
Fuente: Autores.

## Conclusión

En el presente metaanálisis, el uso de levosimendán en pacientes sometidos a cirugía cardíaca mostró una menor mortalidad a 30 días, en comparación con los controles; sin embargo, cuando se analizaron los estudios de alta calidad no hubo diferencias significativas. Se encontró una disminución en el desenlace de lesión renal posoperatoria con requerimiento de diálisis en los pacientes que recibieron levosimendán.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que para esta investigación no se hicieron experimentos en seres humanos ni en animales.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation* 2016;133:38–360.
- Mehta R, Grab J, O'Brien S. Clinical Characteristics and In-Hospital Outcomes of Patients With Cardiogenic Shock Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery Insights From the Society of Circulation 2008;117:876–885.
- Algarni KD, Maganti M, Yau TM, et al. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: Trends over 20 years. *Ann Thorac Surg* 2011;92 5:1678–1684.
- Fellahi JL, Parienti JJ, Hanouz JL, Plaud B, Riou B, Ouattara A. Perioperative use of dobutamine in cardiac surgery and adverse cardiac outcome. *Anesthesiology* 2008;108 6:979–987.
- Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Ponschab M, et al. Milrinone and mortality in adult cardiac surgery: A meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26 1:70–77.
- Nielsen DV, Torp-Pedersen C, Skals RK, Gerds TA, Karaliunaite Z, Jakobsen CJ. Intraoperative milrinone versus dobutamine in cardiac surgery patients: A retrospective cohort study on mortality. *Crit Care* 2018;22 1:1–11.
- Pilarczyk K, Boening A, Jakob H, et al. Preoperative intra-aortic counterpulsation in high-risk patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2016;49 1:5–17.
- Deppe AC, Weber C, Liakopoulos OJ, et al. Preoperative intra-aortic balloon pump use in high-risk patients prior to coronary artery bypass graft surgery decreases the risk for morbidity and mortality—A meta-analysis of 9,212 patients. *J Card Surg* 2017;32 3:177–185.
- Gaudard P, Mourad M, Eliet J, et al. Management and outcome of patients supported with Impella 5.0 for refractory cardiogenic shock. *Crit Care* 2015;19 1:1–12.
- Griffith BP, Anderson MB, Samuels LE, Pae WE, Naka Y, Frazier OH. The recover I: A multicenter prospective study of Impella 5.0/LD for postcardiotomy circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145 2:548–554.
- Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J* 2006;152:469.e1–469.e8.
- Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J* 2017;63:60–67.
- Papp Z, Édes I, Fruhwald S, et al. Levosimendán: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendán. *Int J Cardiol* 2012;159 2:82–87.
- McBride BF, White CM. Levosimendán: Implications for clinicians. *J Clin Pharmacol* 2003;43 10:1071–1081.

15. Faisal SA, Apatov DA, Ramakrishna H, Weiner MM. Levosimendan in Cardiac Surgery: Evaluating the Evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:1146-1158.
16. 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;27 6:1224-1232.
17. Mehta RH, Leimberger JD, van Diepen S, et al. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017;376 21:2032-2042.
18. Landoni G, Lomivorotov VV, Alvaro G, et al. Levosimendan for Hemodynamic Support after Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017;376 21:2021-2031.
19. Cholley B, Caruba T, Grosjean S, et al. Effect of levosimendan on low cardiac output syndrome in patients with low ejection fraction undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass - The LICORN randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2017;318 6:548-556.
20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009;62 10:e1-e34.
21. Cochrane C. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0. 2011;(March):1-639. [citado 21 Marzo 2019]. Disponible en: [https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual\\_Cochrane\\_510\\_reduit.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf).
22. Baysal A, Yanartas M, Dogukan M, Gundogus N, Kocak T, Koksak C. Levosimendan improves renal outcome in cardiac surgery: A randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28 3:586-594.
23. Erb J, Beutlhauser T, Feldheiser A, et al. Influence of levosimendan on organ dysfunction in patients with severely reduced left ventricular function undergoing cardiac surgery. *J Int Med Res* 2014;42 3:750-764.
24. Sharma P, Malhotra A, Gandhi S, Garg P, Bishnoi A, Gandhi H. Preoperative levosimendan in ischemic mitral valve repair. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014;22 5:539-545.
25. Shastri N, Patel J, Malhotra A, et al. Study of levosimendan during off-pump coronary artery bypass grafting in patients with LV dysfunction: A double-blind randomized study. *Indian J Pharmacol* 2014;46 1:29.
26. Al-Shawaf E, Ayed A, Vislocky I, Radomir B, Dehrab N, Tarazi R. Levosimendan or milrinone in the type 2 diabetic patient with low ejection fraction undergoing elective coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20 3:353-357.
27. De Hert SG, Lorsomradee S, Cromheeecke S, Van der Linden PJ. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg* 2007;104 4:766-773.
28. Levin RL, Degrange MA, Porcile R, et al. The calcium sensitizer levosimendan gives superior results to dobutamine in post-operative low cardiac output syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2008;61 5:471-479.
29. Eriksson HI, Jalonen JR, Heikkinen LO, et al. Levosimendan facilitates weaning from cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting with impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2009;87 2:448-454.
30. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2009;102 2: 198-204.
31. Lahtinen P, Pitkänen O, Pölonen P, Turpeinen A, Kiviniemi V, Uusaro A. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2011;39 10:2263-2270.
32. Levin R, Degrange M, Del Mazo 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;17 3:125-130.
33. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31 1:291-308.
34. Maharaj R, Metaxa V. Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care* 2011;15 3:R140.
35. Lim JY, Deo SV, Rababa'H A, et al. Levosimendan Reduces Mortality in Adults with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Card Surg* 2015;30 7:547-554.
36. Elbadawi A, Elgendy IY, Saad M, et al. Meta-Analysis of Trials on Prophylactic Use of Levosimendan in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2018;105 5:1403-1410.
37. Guarracino F, Heringlake M, Cholley B, et al. Use of levosimendan in cardiac surgery: An update after the LEVO-CTS, CHEETAH, and LICORN trials in the light of clinical practice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018;71 1:1-9.
38. Sanfilippo F, Knight JB, Scolletta S, et al. Levosimendan for patients with severely reduced left ventricular systolic function and/or low cardiac output syndrome undergoing cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2017;21 1:1-10.
39. Glasziou PP, Sanders SL. Investigating causes of heterogeneity in systematic reviews. *Stat Med* 2002;21 11:1503-1511.
40. 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;67 3:408-416.
41. García-González MJ, Jorge-Pérez P, Jiménez-Sosa A, Acea AB, Lacalzada Almeida JB, Ferrer Hita JJ. Levosimendan Improves Hemodynamic Status in Critically Ill Patients with Severe Aortic Stenosis and Left Ventricular Dysfunction: An Interventional Study. *Cardiovasc Ther* 2015;33 4:193-199.
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.
43. Alvarez J, Bouzada M, Fernández AL, et al. Hemodynamic effects of levosimendan compared with dobutamine in patients with low cardiac output after cardiac surgery. *Rev española Cardiol* 2006;59 4:338-345.
44. Leppikangas H, Jrvälä K, Sisto T, et al. Preoperative levosimendan infusion in combined aortic valve and coronary bypass surgery. *Br J Anaesth* 2011;106 3:298-304.

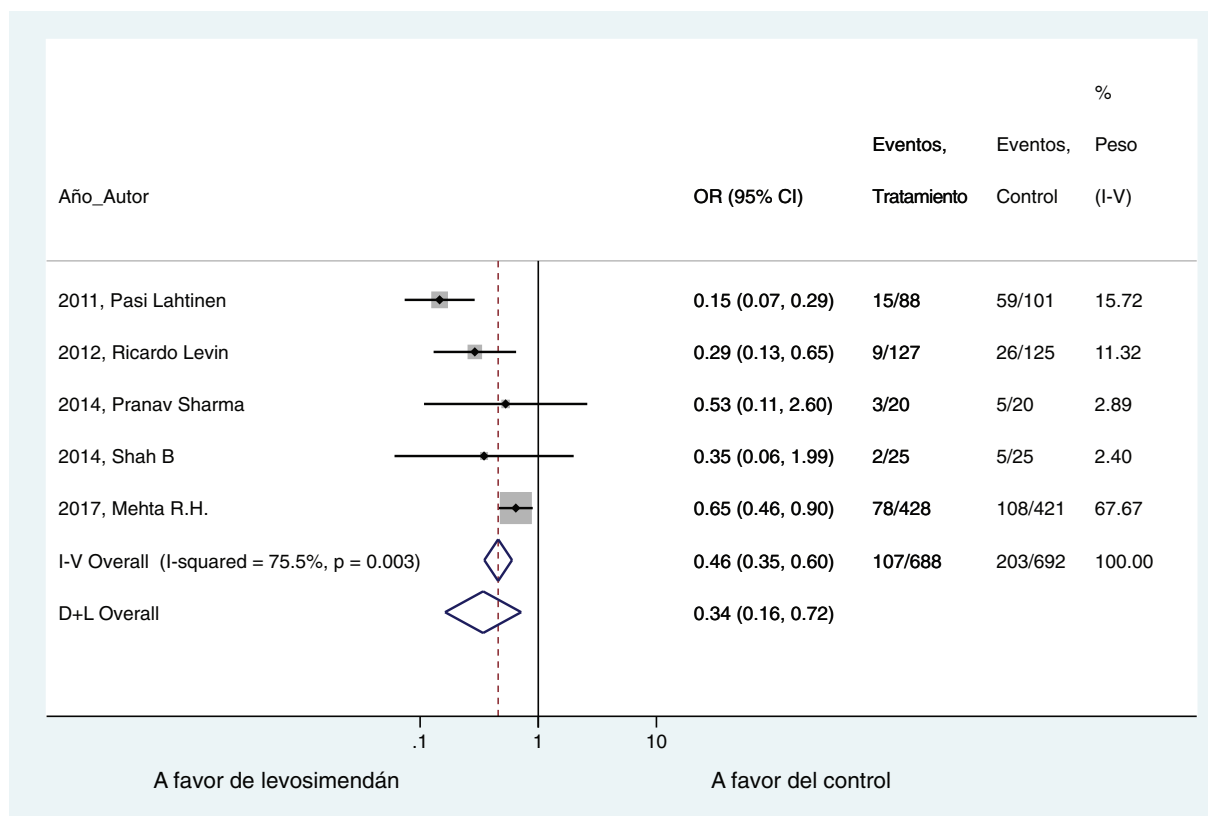
## Anexo No. 1. Estrategia de búsqueda de los estudios

(((((low[All Fields] AND left[All Fields] AND (“stroke volume”[MeSH Terms] OR (“stroke”[All Fields] AND “volume”[All Fields]) OR “stroke volume”[All Fields] OR (“ventricular”[All Fields] AND “ejection”[All Fields] AND “fractions”[All Fields]) OR “ventricular ejection fractions”[All Fields])) OR (high-risk[All Fields] AND (“thoracic surgery”[MeSH Terms] OR (“thoracic”[All Fields] AND “surgery”[All Fields]) OR “thoracic surgery”[All Fields] OR (“cardiac”[All Fields] AND “surgery”[All Fields]) OR “cardiac surgery”[All Fields] OR “cardiac surgical procedures”[MeSH Terms] OR (“cardiac”[All Fields] AND “surgical”[All Fields] AND “procedures”[All Fields]) OR “cardiac surgical procedures”[All Fields] OR (“cardiac”[All Fields] AND “surgery”[All Fields]))) OR (“coronary artery bypass”[MeSH Terms] OR (“coronary”[All Fields] AND “artery”[All Fields] AND “bypass”[All Fields]) OR “coronary artery bypass”[All Fields] OR (“coronary”[All Fields] AND “artery”[All Fields] AND “bypass”[All Fields] AND “grafting”[All Fields]) OR “coronary artery bypass grafting”[All Fields]) OR (“coronary artery bypass”[MeSH Terms] OR (“coronary”[All Fields] AND “artery”[All Fields] AND “bypass”[All Fields]) OR “coronary artery bypass”[All Fields]) OR (“heart failure”[MeSH Terms] OR (“heart”[All Fields] AND “failure”[All Fields]) OR “heart failure”[All Fields]) OR (“cardiopulmonary bypass”[MeSH Terms] OR (“cardiopulmonary”[All Fields] AND “bypass”[All Fields]) OR “cardiopulmonary bypass”[All Fields]) OR (bypass[All Fields] AND (“transplants”[MeSH Terms] OR “transplants”[All Fields] OR “graft”[All Fields]) AND (“surgery”[Subheading] OR “surgery”[All Fields] OR “surgical procedures, operative”[MeSH Terms] OR (“surgical”[All Fields] AND “procedures”[All Fields] AND “operative”[All Fields]) OR “operative surgical procedures”[All Fields] OR “surgery”[All Fields] OR “general surgery”[MeSH Terms] OR (“general”[All Fields] AND “surgery”[All Fields]) OR “general surgery”[All Fields]))) OR (low[All Fields] AND ejection[All Fields] AND fraction[All Fields]) AND

(((((“standard of care”[MeSH Terms] OR (“standard”[All Fields] AND “care”[All Fields]) OR “standard of care”[All Fields] OR (“standard”[All Fields] AND “therapy”[All Fields]) OR “standard therapy”[All Fields]) OR (standard [All Fields] AND deviation[All Fields])) OR (“norepinephrine”[MeSH Terms] OR “norepinephrine”[All Fields]) OR (“dobutamine”[MeSH Terms] OR “dobutamine”[All Fields])) OR (“milrinone”[MeSH Terms] OR “milrinone”[All Fields])) AND ((((((“length of stay”[MeSH Terms] OR (“length”[All Fields] AND “stay”[All Fields]) OR “length of stay”[All Fields]) AND (“intensive care units”[MeSH Terms] OR (“intensive”[All Fields] AND “care”[All Fields] AND “units”[All Fields]) OR “intensive care units”[All Fields] OR “icu”[All Fields])) OR (“length of stay”[MeSH Terms] OR (“length”[All Fields] AND “stay”[All Fields]) OR “length of stay”[All Fields]) OR (“haemodialysis”[All Fields] OR “renal dialysis”[MeSH Terms] OR (“renal”[All Fields] AND “dialysis”[All Fields]) OR “renal dialysis”[All Fields] OR “hemodialysis”[All Fields])) OR (“renal replacement therapy”[MeSH Terms] OR (“renal”[All Fields] AND “replacement”[All Fields] AND “therapy”[All Fields]) OR “renal replacement therapy”[All Fields]) OR (“mortality”[Subheading] OR “mortality”[All Fields] OR “mortality”[MeSH Terms])) OR ((“postoperative period”[MeSH Terms] OR (“postoperative”[All Fields] AND “period”[All Fields]) OR “postoperative period”[All Fields] OR “postoperative”[All Fields]) AND (“cardiac output, low”[MeSH Terms] OR (“cardiac”[All Fields] AND “output”[All Fields] AND “low”[All Fields]) OR “low cardiac output”[All Fields] OR (“low”[All Fields] AND “cardiac”[All Fields] AND “output”[All Fields]))) OR (Low[All Fields] AND (“postoperative period”[MeSH Terms] OR (“postoperative”[All Fields] AND “period”[All Fields]) OR “postoperative period”[All Fields] OR “postoperative”[All Fields]) AND (“cardiac output”[MeSH Terms] OR (“cardiac”[All Fields] AND “output”[All Fields]) OR “cardiac output”[All Fields]))) AND (“simendan”[Supplementary Concept] OR “simendan”[All Fields] OR “levosimendan”[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]

Fuente: Autores.

**Anexo 2. Efecto del tratamiento con levosimendán vs. terapia estándar en el desarrollo de SBGC**



SBGC= Síndrome de bajo gasto cardiaco posoperatorio.

Fuente: Autores.