

# Protocolo de Levosimendan en Paciente Pediátrico

Presentamos nuestro protocolo de empleo de levosimendan en el paciente pediátrico.

Protocolo de uso perioperatorio de levosimendan en cirugía cardíaca infantil:

Coordinadores del protocolo: Dr. García Fernández, Dr. Sanabria, Dra. Suso, Dr. Aroca y Dr. Villagrà

Coautores por orden alfabético: Dr. Bourgeois, Dr. Castro, Dra. Campo, Dra. Durán, Dra. Herranz, Dr. Goldman, Dra. Jiménez, Dra. Lahoz, Dra. Laporta, Dra. Nodal, Dr. Reinoso, Dr. Rodríguez, Dra. Pérez. Dra. Polo.

Servicios de Anestesia-Cuidados Críticos Quirúrgicos y Cirugía Cardiovascular. H. Infantil La Paz.

## INTRODUCCIÓN

Levosimendan pertenece a una nueva categoría de inotrópicos denominada sensibilizadores al calcio, fruto de la investigación y desarrollo de sus antecesoros los inhibidores de fosfodiesterasas tipo III. Levosimendan aumenta la contractilidad miocárdica, por un incremento de la sensibilidad de las miofibrillas por el calcio durante la sístole, mejorando lo que se ha venido a denominar el rendimiento energético del miocito cardiaco, es decir, que a igual concentración de calcio intracelular, se consigue un mayor potencia inotrópica, por lo que se garantiza que no se produce incremento significativo del consumo miocárdico de oxígeno, principal inconveniente de inotrópicos tan consagrados como la dobutamina. El gran beneficio potencial que puede aportar levosimendan frente a milrinona es que levosimendan a dosis terapéuticas no incrementa progresivamente los niveles de calcio intracelular, situación que sí provoca milrinona, lo que se ha correlacionado con un incremento de la arritmogenicidad auricular y ventricular, y lo que demostró un aumento de mortalidad en el grupo tratado con milrinona oral en el estudio PROMISE (Packer M et al. N Engl J Med 1991;325: 1468-1475.). Levosimendan es un vasodilatador sistémico, pulmonar y coronario al producir la apertura de los canales de K<sup>+</sup> ATPasa dependientes. No teniendo, a dosis terapéuticas, acción sobre los niveles intracelulares de GMPc ni de AMPc. Esta acción sobre los canales de K<sup>+</sup> ATPasa dependientes, es también la responsable del efecto más novedoso de este fármaco como es su efecto ANTI-ISQUÉMICO MIOCÁRDICO al producir: &ndash; ACONDICIONAMIENTO MIOCÁRDICO PREISQUÉMICO: &bull; Levosimendan reduce área de infarto en estudios experimentales. &bull; Efecto anti-apoptosis. (Kersten J et al., Anesth & Analg 2000;90(1):5-11) &ndash; EFECTO ANTI-ATURDIMIENTO MIOCÁRDICO: (Sonntag S et al. J Am Coll Cardiol 2004;43:2177-2182)

&ndash; AUMENTO DE LA VELOCIDAD Y RESERVA DEL FLUJO CORONARIO DIASTÓLICO:

(activa la producción de óxido nítrico coronario)

(Pataricza J et al. Cardiovasc Drugs Ther 2003; 17:115-21)

&ndash; EFECTO ANTI-APOPTOSIS MIOCÁRDICA y efecto anti-inflamatorio

(reducción citocinas proinflamatorias generadas en isquemia miocárdica) (Maytin M et al. Am J Cardiol 2005; 96: 26G-31G). Los grandes estudios multicéntricos realizados en adultos (Estudio LIDO: (Follath F et al. Lancet 2000; 360: 196-202) Estudio RUSLAN: (Moiseyev V et al. Eur Heart J 2002;23:1422-1432) y Estudio CASINO: (Coletta AP et al. J Heart Fail 2004;6:673-6) han demostrado una reducción de la mortalidad a corto, medio y largo plazo de los pacientes tratados con levosimendan frente a placebo y a dobutamina en el contexto de insuficiencia cardíaca post-infarto agudo de miocardio. Estudios clínicos multicéntricos más recientes han mostrado que para el tratamiento a largo plazo de la insuficiencia cardíaca crónica los resultados de reducción de mortalidad no son tan espectaculares como los obtenidos en los primeros estudios, pero todos ellos demuestran la seguridad y eficacia del fármaco en el tratamiento del paciente con descompensación aguda de su insuficiencia cardíaca, y en ningún caso cuestionan la eficacia del fármaco en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda (Estudio REVIVE-1: (Cleland J et al. Eur J Heart Failure 2006; 8: 105-110), estudio REVIVE-2: (Cleland J et al. Eur J Heart Failure 2006; 8: 105-110), estudio SURVIVE: (Cleland J et al. Eur J Heart Failure 2006;8: 105-110). Estos datos nos deben animar a ver si estos beneficios también se pueden obtener en nuestros pacientes pediátricos. Además estudios muy recientes realizados en pacientes pediátricos han demostrado que la farmacocinética y farmacodinamia del levosimendan en niños es similar que en adulto (Turanlahti et al. Pediat Crit Care Med 2004; 5: 457-62). También cada vez aparecen más estudios de empleo en el paciente pediátrico con buenos resultados, y mostrando la seguridad y la eficacia del levosimendan en pacientes pediátricos de todas las edades desde prematuros de 1,5 kilos hasta los 14 años de edad (Braun JP et al. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26 (1):

228-30., Luther YC et al. Z Kardiol 2004; 93:234-9, Lechner E et al. Abstracts Congreso Mundial de Cardiología Pediátrica 2005, Namachivayam P, et al. Pediatr Crit Care Med. 2006 Sep;7(5):445-8.), incluso existen series publicadas en pacientes pediátricos de hasta 54 pacientes de diferentes edades (Turanlahti et al. First International Conference on Heart Failure in Children and Young Adults. Pediatric Cardiology. Volume 25, Number 5 / September, 2004). Dada la farmacocinética y farmacodinamia tan específica del levosimendan (no se consigue su efecto clínico máximo hasta las dos horas del inicio de su administración) se hace imprescindible una perfecta coordinación entre el anestesiólogo y el reanimador o intensivista para el correcto tratamiento integral del enfermo. Por tanto, es imprescindible que se organicen en cada hospital un grupo de trabajo entre anestesiólogos pediátricos que se dediquen a cardiopatías congénitas y los reanimadores e intensivistas pediátricos que sigan el postoperatorio de estos pacientes para poder realizar una valoración completa de estos pacientes.

## INDICACIONES PRIORITARIAS

1. CUALQUIER SITUACIÓN DE PREVENCIÓN O TRATAMIENTO DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA E INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA CON NECESIDAD DE EMPLEO DE INOTRÓPICOS EN PERIODO PERIQUIRÚRGICO EN CIRUGÍA CARDÍACA CONGÉNITA INFANTIL. 2. FRACASO VENTRICULAR DERECHO CON HIPERTENSIÓN PULMONAR Y NECESIDAD DE INOTRÓPICOS PERIODO PERIQUIRÚRGICO EN CIRUGÍA CARDÍACA CONGÉNITA INFANTIL. TIPOS DE PATOLOGÍA QUE SE PUEDEN BENEFICIAR DE ESTE FÁRMACO: 1. Tratamiento perioperatorio de las correcciones de Tretalogía de Fallot. 2. Tratamiento perioperatorio de la corrección de transposición completa de grandes vasos (TGV) con técnica de "switch arterial" o técnica de Jatene. 3. Tratamiento perioperatorio de la corrección del síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico con técnica de Norwood. 4. Tratamiento perioperatorio de la corrección de la anomalía congénita del origen de las arterias coronarias. 5. Tratamiento perioperatorio de la corrección de cardiopatías congénitas neonatales que requieran parada circulatoria total. 6. Tratamiento perioperatorio de la corrección de cardiopatías congénitas donde la protección miocárdica sea prioritaria. 7. Tratamiento perioperatorio de la corrección de cardiopatías congénitas que presenten fracaso ventricular derecho e hipertensión pulmonar, y que requieran altas dosis de inotrópicos.

## FORMA DE ADMINISTRACIÓN

1. SIEMPRE ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE CON INOTRÓPICOS SIMPATICOMIMÉTICOS SEGÚN PROTOCOLO DE CADA CENTRO CON (dopamina y/o dobutamina o/y adrenalina). 2. SE PUEDE USAR ASOCIADO A MILRINONA. 3. NUNCA USAR BOLO. Si por razón de urgencia es imprescindible un inicio rápido de acción del fármaco, NUNCA EMPLEAR BOLO SUPERIOR A 6 µg/kg, ni administrarlo en menos de 15 minutos (si precisa bolo poner perfusión intravenosa a 0,4 µg/kg/min. 15 min. = bolo de 6 µg/kg), y si no hay urgencia en obtener el efecto inotrópico lo mejor es no emplear bolo.

## PRESENTACION Y ADMINISTRACIÓN:

Presentación única en ampollas 12,5 mg (5ml) vía I.V.

## PREPARACIÓN DE LA PERFUSIÓN:

a. Paciente menor 20 kilos: diluir ½ amp. = 6,25 mg (2,5 ml) mas 47,5 cc s.fisiológico o glucosado 5% (concentración 125 µg/ml). b. Paciente mayor de 20 kilos: diluir 1 amp. = 12,5 mg (5 ml) mas 45 cc s.fisiológico o glucosado 5% (concentración 250 µg/ml).

## DOSIFICACIÓN:

A) Inicio intraoperatorio de la administración de levosimendan: 1. Paciente hemodinámicamente estable después de la inducción anestésica: a. No bolo. b. Iniciar perfusión i.v. de levosimendan antes de C.E.C. 0,2 µg/kg/min. (24 - 48 hrs). c. Salida de CEC con protocolo habitual de inotrópicos, más la perfusión de levosimendan. 2. Paciente hemodinámicamente inestable o con altas dosis de inotrópicos, una vez en circulación extracorpórea (CEC): a. Bolo de 6 µg/kg en CEC: (velocidad de administración del bolo: perfusión a 0,4 µg/kg / min. (15 min.) = 6 µg/kg) b. Perfusión continua i.v. de levosimendan a 0,2-0,3 µg/kg/min. (24 - 48 hrs) c. Salida de CEC con protocolo habitual de inotrópicos, más la perfusión de levosimendan. En todos los casos se mantendrá la perfusión de levosimendan en el postoperatorio 24 o 48 horas según evolución clínica y necesidad de apoyo inotrópico. Para el manejo hemodinámico agudo se irán modificando las dosis del resto de inotrópicos empleados según necesidades clínicas, no modificando la dosis de levosimendan que se mantiene constante durante 24 horas si existe buena evolución clínica, o 48 horas si persiste la inestabilidad hemodinámica y pudiendo repetir la perfusión de levosimendan cada 3-4 días. B) Inicio

postoperatorio de la administración de levosimendan: 1. Paciente hemodinámicamente inestable:a. No bolo.b. Estabilizar hemodinámicamente con adrenalina.c. Iniciar perfusión i.v. de levosimendan a 0,3  $\mu$ g/kg/min. (48 hrs). d. Repetir perfusión cada 3-4 días según evolución clínica. 2. Paciente hemodinámicamente estable con inotrópicos:a. No bolo.b. Perfusión continua i.v. 0,2  $\mu$ g/kg/min. (24 - 48 hrs) c. Si buena evolución clínica y bajas dosis de inotrópicos simpaticomiméticos: Interrumpir perfusión a las 24 hrs.d. Si persiste necesidad de altas dosis de inotrópicos: Interrumpirperfusión a las 48 hrs y repetir perfusión cada 3-4 días.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS:

Si el paciente presenta baja precarga y/o resistencias vasculares periféricas bajas, puede presentarse hipotensión, sobre todo si se emplea dosis bolo. Si no se emplea dosis bolo y la PVC es superior a 10 cmH<sub>2</sub>O es muy difícil que el fármaco provoque hipotensión.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Arritmias o síndrome de Q-T largo.2. Alergia al levosimendan.3. Hipotensión arterial refractaria a inotrópicos.4. Insuficiencia renal severa (Cl Cr < 30ml/min).5. Insuficiencia hepática severa.6. Resistencias vasculares sistémicas totales menores de 700 din. seg. cm<sup>-5</sup> m<sup>-2</sup>.

#### RESUMEN:

- VENTAJAS Y NOVEDADES DEL LEVOSIMENDAN:• Acondicionamiento pre-isquémico y efecto antiaturdimiento miocárdico por lo que resulta idóneo para el apoyo inotrópico en situación de isquemia miocárdica aguda, parada circulatoria y ventriculotomías.• Inotrópico y vasodilatador simultaneo idóneo para los fracasos de ventrículo derecho e hipertensión pulmonar.• Primer inotrópico que disminuye mortalidad a corto, medio y largo plazo frente a placebo y a dobutamina en isquemia miocárdica aguda, dudoso en reagudización de ICC descompensada &ldquo;terminal&rdquo;.

- PELIGROS E INCONVENIENTES:• Farmacocinética y farmacodinamia muy diferente al resto de inotrópicos, por lo que hace falta conocerla perfectamente antes de usarlo.• No se le puede comparar ni enfrentar a dobutamina o adrenalina. Levosimendan se debe usar asociado a inotrópicos simpaticomiméticos.• Una mala indicación o una mala pauta de dosificación echan por tierra todos sus beneficios.

Si quieres descargarte esta revisión en pdf, pincha aquí.

#### BIBLIGRAFÍA RECOMENDADA

• Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475. • Endoh M. Mechanism of action of Ca<sup>2+</sup> sensitizers--update 2001. *Cardiovascular Drugs & Therapy* 2001;15:397-403. • Lehtonen LA. Levosimendan: a parenteral calcium-sensitising drug with additional vasodilatory properties. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2001; 10:955-70. • Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Wartier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg.* 2000Jan;90(1):5-11. • Sonntag S et al. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2177-2182. • Pataricza J et al. Functional role of potassium channels in the vasodilating mechanism of levosimendan in porcine isolated coronary artery. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17:115-21. • Maytin M et. al. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 26G-31G. • Follath F, Hinkka S, Jager D, et al. Dose-ranging and safety with intravenous levosimendan in low-output heart failure: experience in three pilot studies and outline of the levosimendan infusion versus dobutamine (LIDO) trial. *Am J Cardiol.* 1999; 83(supl 12B): 21-25. • Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation.* 2000; 102: 2222-2227. • Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et. al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction (RUSSLAN). *Eur. Heart J* 2002; 23: 1422-1432. • Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised doubleblind trial. *The Lancet* 2002; 360: 196-202. • Lehtonen L. Levosimendan: a calcium-sensitizing agent for the treatment of patients with decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2004;1:136-44. • Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, Coletta AP. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004 Jun;6:501-8. • Teerlink JR. Overview of randomized clinical trials in acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005 Sep 19;96(6A):59G-67G.