



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

TESIS DE TITUTACION DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

TÍTULO:

**“SANGRADO POSOPERATORIO Y LA ADMINISTRACIÓN DE LEVOSIMENDAN EN
EL PERÍODO PERIOPERATORIO DE LA CIRUGÍA CARDIACA”**

PRESENTA:

DR DANIEL IVÁN PÉREZ VÁSQUEZ
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
E. en C.C. DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

DIRECTOR DE TESIS:

E. en C.C. DR. EDUARDO RAFAEL BUCIO RETA
ADSCRITO DE TERAPIA POSQUIRÚRGICA.

MEXICO, DF.

JULIO DEL 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

TESIS DE TITUTACION DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

"SANGRADO POSOPERATORIO Y LA ADMINISTRACIÓN DE LEVOSIMENDAN EN
EL PERÍODO PERIOPERATORIO DE LA CIRUGÍA CARDIACA"

E. en C.C. DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"



DIRECTOR DE TESIS:
E. en C.C. DR. EDUARDO RAFAEL BUCIO RETA
ADSCRITO DE TERAPIA POSQUIRÚRGICA.

DR DANIEL IVÁN PÉREZ VÁSQUEZ
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA

INDICE	Página.
1. ANTECEDENTES	14
1.1 Generales	4
1.2 Específicos	11
2 JUSTIFICACIÓN	13
3. PREGUNTA CIENTÍFICA	14
4..OBJETIVOS	15
4.1 Primario	15
4.2 Secundarios	15
5. MATERIAL Y MÉTODOS	16
5.1 Diseño del estudio	16
5.2 Características del estudio.	16
5.3 Criterios de inclusión	16
5.4 Criterios de exclusión	16
5.5 Criterios de eliminación	17
5.6 Tamaño de a muestra	17
5. 7 Definición de variables	17
5.8 Análisis estadístico	18
6 RESULTADOS	19
7. DISCUSIÓN	24
8. CONCLUSIONES	23
9. BIBLIOGRAFÍA	24

1. ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES GENERALES:

Levosimendan.

El levosimendán (el enantiómero (-) de {[4- (1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinil) fenil] hidrazono} propanodinitrilo), es un fármaco inotrópico positivo con propiedades vasodilatadoras se introdujo hace más de una década para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. Según la información acumulada, el levosimendán ha demostrado a tener otras ventajas con respecto a otros fármacos inotrópicos. El optimismo inicial, impulsado por el resultado a corto plazo de los primeros ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada (LIDO) o el desarrollo de insuficiencia cardíaca posterior a infarto agudo de miocardio (RUSSLAN) [1-2], se ha disminuido por un efecto menos favorable en el resultado a largo plazo en ensayos clínicos a gran escala SURVIVE y REVIVE [3]. Sin embargo, los resultados de los últimos metaanálisis [4-6] ofrecen perspectivas alentadoras sobre la utilidad de levosimendan en circunstancias de insuficiencia cardíaca aguda.

El mecanismo de acción de levosimendan es complejo, ya que implica: 1) un metabolito activo de larga vida larga, OR-1896 (el enantiómero (-) de N- [4- (1,4,5,6-tetrahidro-4-metil -6-oxo-3-piridazinil) fenil] acetamida), y 2) las interacciones con más de una diana molecular dentro del sistema cardiovascular.

Durante el metabolismo de levosimendan aproximadamente 5% del fármaco se convierte en el metabolito O-1855 (el enantiómero (-) de 4- (1,4,5,6-tetrahidro-4-metil-6-oxo-3-piridazinilo) fenilamina) en el intestino grueso, y luego se acetila en el hígado para formar el metabolito activo OR-1896. La unión a proteínas plasmáticas es del 98% para levosimendan pero sólo el 40% para OR-1896: esto explica por qué un nivel relativamente bajo del metabolito puede evocar efectos clínicamente significativos [7]. A diferencia de levosimendan, que tiene una vida

media de 1 a 1,5 h, la vida media de O-1896 es de aproximadamente 75 a 80 h, permitiendo efectos cardiovasculares que persisten hasta 7 a 9 días después de la interrupción de 24 horas de infusión [8]. La farmacocinética del fármaco original no se altera en sujetos con insuficiencia renal grave o con insuficiencia hepática moderada, mientras que la eliminación de sus metabolitos puede ser prolongada [9]

Se diferencia de otros agentes cardiotónicos en que utiliza un doble mecanismo de acción único. Sensibiliza la troponina C al calcio y es dependiente de su concentración. Aumenta la fuerza contráctil del miocardio al mejorar la sensibilidad de los miofilamentos al calcio [Mejora los efectos del calcio sobre miofilamentos cardíacos durante la sístole y esta mejoría de la contracción se produce a bajo costo de energía. El levosimendán también abre los canales de potasio dependientes de ATP en el músculo liso vascular, induciendo así vasodilatación. La activación de los canales sensibles de potasio al ATP, tanto en sarcolema y mitocondrias, pueden proteger contra la isquemia miocárdica y con la disminución de los niveles de citoquinas puede prevenir el desarrollo de una mayor remodelación del miocardio.

CARDIOPROTECCIÓN

La administración de levosimendán se asocia con una reducción de la precarga y la poscarga [10] y un aumento en el flujo sanguíneo coronario [11], además de un aumento de la contractilidad miocárdica [12]. La mejoría en la perfusión tisular miocárdica podría contribuir a un efecto cardioprotector de levosimendán. Además, los estudios experimentales han producido evidencia de que la reducción en el tamaño del infarto (efecto anti-isquémico) puede complementarse con la apertura de los canales de K⁺ dependientes de ATP [13,14]. La cardioprotección a corto plazo por levosimendán ha sido verificada por un gran número de investigaciones clínicas [15-22], donde los efectos se parecen a los observados en los experimentos que imitan pre infarto o pos acondicionamiento [23-26] y / o aturdimiento miocárdico [27-29]. La cardioprotección a largo plazo también se ha dado a conocer por los estudios preclínicos en levosimendán y / o O-1896 disminuyendo la apoptosis de cardiomiocitos, remodelación cardíaca y la

inflamación del miocardio [30-34]. Finalmente, el efecto protector de levosimendan no se limita al corazón: informes experimentales y clínicos indican efectos circulatorios positivos en el cerebro, los pulmones, los riñones, el hígado, mesenterio y la mucosa gástrica [35-39].

Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición.

Las plaquetas son células enucleadas de 1-2 μm de tamaño, generadas en la médula ósea por fragmentación de los bordes de los megacariocitos, que se acumulan en el lugar donde el endotelio está disfuncional o dañado dentro de la pared arterial, lo que inicia la formación del trombo [40]. Un adulto sano produce cada día una media de alrededor de 1×10^{11} plaquetas. La expectativa de vida de las plaquetas es de 7 a 10 días. En condiciones fisiológicas, las plaquetas circulan en forma no activa. Contienen gránulos densos, gránulos alfa y lisosomas los que al ser activadas liberan diferentes factores almacenados en ellos y que a su vez estimulan más la actividad de la propia plaqueta.

La liberación de los gránulos densos en las plaquetas ocurre por exocitosis, y desde ellos se liberan difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), fosfato inorgánico, polifosfatos, serotonina y calcio. La liberación de ADP es esencial como cofactor de la agregación plaquetaria y actúa mediante su interacción con receptores específicos localizados en la superficie plaquetaria. Se conocen dos receptores para el ADP en la plaqueta, uno acoplado a la proteína Gq (el P2Y1) y otro acoplado a Gi (el P2Y12), que es esencial para la hemostasia primaria [41,42]. El P2Y1 probablemente sea lo que origina la activación inicial reversible, mientras que el P2Y12 es necesario para la activación prolongada y la agregación plaquetaria. El calcio liberado por la plaqueta es necesario para la formación de fibrina, mientras que los polifosfatos actúan como elementos reguladores en la coagulación y en el sistema fibrinolítico reaccionando con el factor XII_[43]. Los gránulos alfa son reservorio de moléculas de adhesión y

receptores, entre ellos las glucoproteínas (GP) Ib, alfa IIbB3, P- selectina, que permite la interacción de las plaquetas con las células endoteliales [44].

ACTIVACIÓN PLAQUETARIA.

El mecanismo de formación del trombo plaquetario puede dividirse en cuatro etapas:

1. Frenado de las plaquetas circulantes sobre la pared vascular contra la corriente del flujo sanguíneo que las empuja.
2. Activación y adhesión firme de la plaqueta a la pared del vaso.
3. Unión de más plaquetas a las ya adheridas
4. Estabilización del trombo.

La GPIb α actúa en la fase inicial de frenado de las plaquetas sobre la pared vascular e inicia el proceso de adhesión plaquetario uniéndose al colágeno y al factor von Willebrand (FvW). El FvW estará embebido en las fibras de colágeno tipos I, III y VI. La GPIb α es también el receptor más conocido de la proteína Mac-1, localizada en la superficie de los leucocitos activados. La interacción transitoria entre el FvW y la GPIb α permite la «rodadura» de las plaquetas en la zona dañada del vaso. De tal manera que el colágeno y el FvW forman una especie de unidad funcional para la formación inicial del trombo, en el que el FvW contribuye a la captura inicial de las plaquetas en la superficie del vaso y el colágeno permite que se establezca una unión más estable con las plaquetas. Después de la deposición de las plaquetas sobre el FvW y el colágeno, se requiere el reclutamiento de nuevas plaquetas, proceso conocido como agregación plaquetaria; lo cual es debido a la acumulación de ADP, TXA, epinefrina y trombina.

TxA2, AMPLIFICADOR DE LA ACTIVACIÓN PLAQUETARIA

Después de la activación inicial de las plaquetas se produce el reclutamiento plaquetario; uno de los factores contribuyentes es el TxA2 que además provocará contracción del músculo liso vascular.

El ADP, que es liberado de los gránulos densos plaquetarios, contribuye también a la propagación de la activación de las plaquetas. Ésta molécula inhibe la adenilato ciclasa y reduce la formación de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) en la plaqueta, facilitando su activación.

Implicación de la glucoproteína IIb/IIIa en la activación de las plaquetas

El receptor más abundante en la plaqueta es la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (GPIIb/IIIa), se encuentra en la superficie plaquetaria e interviene en la adhesión de la plaqueta a la pared vascular y también en la interacción entre plaquetas, lo que se conoce como agregación plaquetaria.

MECANISMOS ENDÓGENOS DE INHIBICIÓN DE LAS PLAQUETAS.

El óxido nítrico (NO) es el principal regulador de la activación plaquetaria. Éste es producido por la propia plaqueta, interviniendo en la inhibición de su agregación y en la reducción del reclutamiento de nuevas plaquetas al trombo formado. El segundo mensajero principal de las acciones del NO es el GMP cíclico (GMPc). El GMPc previene la activación de las plaquetas a través de al menos tres mecanismos: a) aumenta indirectamente la concentración de AMPc por inhibición de la fosfodiesterasa 3 (PDE-3); el aumento de AMPc actúa sinérgicamente con el de GMPc para inhibir la agregación plaquetaria; b) el GMPc inhibe la activación de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) que produce la activación de la GPIIb/ IIIa_[45], y c) el GMPc produce la fosforilación del receptor del TxA2 e inhibe su función.

Además el NO inhibe la exocitosis de los gránulos densos, los lisosomas y los gránulos plaquetarios.

La prostaciclina es otra molécula endógena que regula la actividad plaquetaria; es producto derivado del ácido araquidónico producida a través del sistema de la COX y la prostaciclina sintasa. Su función principal es reducir la activación y la agregación de las plaquetas manteniéndolas en un estado no activo.

En la plaqueta, la activación del receptor de prostaciclina produce la estimulación de la adenilato ciclasa plaquetaria aumentando la concentración de AMPc en la plaqueta. El aumento de AMPc permite la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP) y la inhibición de la movilización de calcio y la desgranulación plaquetaria.

LEVOSIMENDAN Y LA FUNCION PLAQUETARIA.

Debido a que el levosimendan causa una mayor sensibilidad de los miofilamentos al calcio, se podría especular que el efecto inhibitor de levosimendan sobre las plaquetas está relacionado con la alteración de la homeostasis del calcio. Se sabe que los agonistas plaquetarios solubles interactúan con sus receptores específicos en la superficie celular, y esta interacción desencadena la activación plaquetaria.

El aumento en el calcio libre citosólico representa un paso fundamental durante la activación de plaquetas. El calcio es liberado desde el sistema tubular denso y entra en el citosol a través de la membrana de las plaquetas a través de los canales específicos de calcio.

Por estas razones, el control de la señalización de calcio es crítico en el mecanismo de la señalización para la activación y la inhibición de las plaquetas [48].

La inhibición de la afluencia de calcio en las plaquetas y translocación desde los sitios de almacenamiento intracelular se han sugerido como uno de los mecanismos antiagregantes [46,49,50]. Puede ser que levosimendan altera la homeostasis del calcio; al suprimir el aumento del calcio intracelular mediante la

inhibición la entrada de calcio desde el espacio extracelular o reduciendo la movilización de calcio de las cisternas de almacenamiento intraplaquetario.

Es también posible que levosimendan altere la función de la calmodulina. Por lo tanto, el aumento de la capacidad de calmodulina para unirse calcio podría ser la base para la inhibición de plaquetas en la presencia del levosimendan.

En el estudio de Kaptan^[52] demostraron que existe una relación entre las concentraciones de levosimendan y el deterioro de la onda secundaria de plaquetas en respuesta a la agregación con a ADP. Esta agregación secundaria es principalmente dependiente de la liberación del contenido de los gránulos de las plaquetas ^[51]. Después de la incubación con levosimendan, la cantidad de estímulo (ADP) fue insuficiente para activar plenamente la agregación plaquetaria e inducir a las plaquetas para la secreción de gránulos de almacenamiento que contiene el ADP. Si estos contenidos granulares se agotan con inductores de la reacción de liberación como levosimendan, que podría dar lugar a el deterioro de la onda secundaria de la agregación plaquetaria.

1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS.

En la actualidad se ha demostrado la eficacia del levosimendan en el periodo perioperatorio de la cirugía cardíaca, ya que mejora la contractilidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo se han reportado en diferentes estudios el efecto de este fármaco en la inhibición plaquetaria, así lo demostró Kaptan et al.^[52] al medir el efecto in vitro del levosimendan en concentraciones similares a las terapéuticas en plasma, en muestras de plasma rico en plaquetas de 12 voluntarios sanos demostró mediante agregometría con ADP y colágeno que el levosimendan disminuyó la agregación plaquetaria. Sin embargo en otro estudio realizado por Plaschke [53] de igual manera realizado in vitro se demostró, que la inhibición plaquetaria mediada por el efecto del levosimendan ocurrió con dosis más altas que no se correlacionan con la concentración terapéutica, esta inhibición era dependiente de la dosis y asociada con un aumento de la concentración de cAMP a través de la inhibición de la fosfodiesterasa (PDE).

Posteriormente Attila ^[54] demostró que levosimendan tiene un efecto antiespasmódico en los injertos de la arteria radial además de disminuir la agregación plaquetaria, sugiriendo que los injertos almacenados en soluciones con levosimendan pueden ayudar a prevenir el espasmo del injerto y la oclusión trombótica durante la cirugía de revascularización.

El único estudio clínico que se ha realizado para investigar si el levosimendan incrementa el sangrado posoperatorio posterior a la cirugía cardíaca publicado en el 2014, realizó el análisis de manera retrospectiva en un estudio que originalmente fue diseñado para demostrar si el levosimendan reducía la insuficiencia cardíaca después de la cirugía cardíaca (valvular, revascularización + valvular). En este estudio se incluyeron 200 pacientes que fueron aleatorizados para recibir levosimendan versus control, en el grupo que recibió el medicamento se inició posterior a la inducción de la anestesia, se les administro una dosis de

impregnación de 24 microgramos/kg peso durante 30 minutos y una infusión de 24 horas a una dosis de 0.2 mcg/kg/min. Los resultados demostraron un incremento en el sangrado posoperatorio del 31% en el grupo de levosimendan (1050 ml) comparado con el grupo control (880 ml, $p=0.008$). El sangrado mayor definido como mayor a 1000 ml fue más frecuente en el grupo de levosimendan que el placebo (51vs38 paciente, $p=0.044$). Además se demostró el incremento del tamponade cardiaco que requirió reexploración, en el grupo de levosimendan. Los resultados no cambiaron al excluir a los pacientes que recibieron clopidogrel en el periodo preoperatorio.^[55]

2. JUSTIFICACION:

En la actualidad sabemos del beneficio del levosimendan al reducir la mortalidad de los pacientes que tienen fracción de expulsión reducida (FEVI<40%) al ser administrado en el periodo preoperatorio o posoperatorio en la cirugía cardíaca. [56] Se ha descrito su beneficio en el preacondicionamiento cardíaco al reducir la lesión miocárdica manifestada por la elevación de troponinas en el periodo posoperatorio, el mejoramiento de la FEVI, la reducción en los requerimientos de inotrópicos y de estancia en la terapia intensiva.[57] Además al ser administrado en el periodo preoperatorio en pacientes con alto riesgo (FEVI<25%) que son sometidos a cirugía de revascularización coronaria, reduce el riesgo de desarrollar síndrome de bajo gasto cardíaco. [58-60].

Por toda la evidencia obtenida, pareciera que se justificaría el uso rutinario de levosimendan en los pacientes con las características ya mencionadas. Sin embargo también se ha demostrado en estudios in vitro y en un solo estudio clínico la relación del uso de levosimendan y el aumento en el sangrado posoperatorio. Ahora también es bien conocido que el sangrado postoperatorio grave que requiere de transfusiones sanguíneas y en ocasiones requiere de la reintervención quirúrgica, incrementa el riesgo de complicaciones, como las infecciones (mediastinitis) aumentado la morbimortalidad postoperatoria, la estancia en la terapia intensiva y los costos económicos de la cirugía cardíaca.[62-65]

El Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” es el centro de referencia más importante de México, de pacientes sin seguridad social, recibe a pacientes de alto riesgo para ser sometidos a cirugía cardiovascular, en la mayoría de ocasiones los pacientes tienen una función cardíaca reducida por lo que en muchos de ellos se ha utilizado el levosimendan para mejorar la fuerza de contracción del miocardio comprometido, sin embargo no conocemos en base a lo

documentado en la literatura mundial, si en nuestros pacientes existe una relación del uso de levosimendan y el aumento del sangrado posoperatorio, lo que nos lleva a realizar una investigación clínica al respecto.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿La administración de levosimendan en el periodo perioperatorio de la cirugía cardíaca, incrementa el sangrado operatorio?

3.1 HIPOTESIS NULA.

El levosimendan no incrementa el sangrado operatorio, administrado en el periodo perioperatorio en la cirugía cardíaca.

3.2 HIPOTESIS ALTERNA

El levosimendan si incrementa el sangrado operatorio, administrado en el periodo perioperatorio en la cirugía cardíaca.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo primario.

- Determinar si el uso de levosimendan en el periodo perioperatorio aumenta el sangrado posoperatorio en la cirugía cardíaca.

4.2 Objetivos secundarios.

- Cuantificar el volumen de sangrado posoperatorio en los pacientes que recibieron levosimendan en el periodo perioperatorio.
- Determinar el número de pacientes que tuvieron hemorragia mayor a la habitual y que hayan recibido levosimendan en el periodo perioperatorio.
- Determinar el porcentaje de reoperación por hemorragia mayor a la habitual en los pacientes que recibieron levosimendan en el periodo perioperatorio.
- Determinar la cantidad de paquetes globulares trasfundidos en los pacientes que recibieron levosimendan en el periodo perioperatorio.
- Determinar el porcentaje de pacientes que recibieron levosimendan en el periodo perioperatorio y que desarrollaron tamponade cardíaco que requirió

intervención quirúrgica durante su permanencia en la terapia intensiva posquirúrgica.

5. MATERIAL Y METODOS.

5.1 Diseño del estudio.

- Descriptivo

5.2 Características del estudio:

- Por la participación del investigador: Observacional.
- Por la temporalidad del estudio: Trasversal
- Por la direccionalidad: Retrospectivo
- Por la información Obtenida: Prolectivo.

5.3 Criterios de inclusión

Pacientes del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con patología cardiovascular que hayan sido intervenidos quirúrgicamente durante el período de 2014-2015, y que durante el periodo perioperatorio se les haya administrado levosimendan.

Pacientes que hayan permanecido en la terapia posquirúrgica, con información completa en la base de datos de la terapia posquirúrgica.

Pacientes con expediente físico completo.

5.4 Criterios de exclusión

Pacientes que no estén incluidos en la base de datos de la terapia intensiva posquirúrgica.

Pacientes con expediente físico incompleto.

5.5 Criterios de Eliminación

Pacientes que hayan sido intervenidos de cirugía no cardíaca.

Pacientes que no hayan recibido levosimendan en el periodo perioperatorio de la cirugía cardíaca,

5.6 Tamaño de la muestra

Por conveniencia, se incluirán todos los pacientes que hayan recibido levosimendan en el periodo perioperatorio durante el año 2014-2015, que hayan sido operados en el INC con permanencia en la terapia posquirúrgica, incluidos en la base de datos de la terapia posquirúrgica.

5.7 Definición de variables

Volumen de sangrado: se cuantifico en mililitros (ml) y se cuantifico durante dos tiempos, el sangrado durante la cirugía y durante los horas de permanencia en la unidad de cuidados intensivos,

Sangrado mayor al habitual: la hemorragia es un episodio esperado luego de la práctica de una operación cardíaca, siempre que no rebase ciertos límites en términos de cantidad y tiempo; sin embargo, cuando la hemorragia supera estos parámetros, se la debe considerar una complicación; es entonces una hemorragia mayor de lo habitual se define: hemorragia > 300 ml la primera hora después de la intervención, > 200 ml en la segunda hora y >100 ml de la tercera hora en adelante

Paquete globular: Es el resultado de la separación de glóbulos rojos del plasma y de las plaquetas, lo que se obtiene por centrifugación o sedimentación. Contiene todos los eritrocitos de una unidad de sangre, pero solo una pequeña fracción del plasma, así como plaquetas y leucocitos en pequeñas cantidades no funcionales, en el instituto, en el INC los paquetes globulares contienen aproximadamente 250-300 ml.

Exploración mediastinal por sangrado posoperatorio: la definimos como la reintervención quirúrgica que amerita nuevamente abrir mediante técnica quirúrgica el esternón y revisar la cavidad mediastinal para localizar el origen del sangrado.

Tamponade cardiaco que requirió intervención quirúrgica: lo definimos como la presencia de sangre o líquido serohemático, contenido en la cavidad pericárdica y que condicionó una elevada presión comprimiendo al corazón y haciendo que el llenado durante la diástole disminuya y el bombeo de sangre sea ineficiente, condicionando estado de choque.

5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó estadística descriptiva, las variables categóricas se expresaron en porcentajes (%), para las variables cuantitativas se expresaron en medias y desviación estándar, para las variables de distribución normal se utilizó prueba de Shapiro-Wilks, y se compararon con la prueba de T de Student, para las muestras de distribución anormal se utilizaron pruebas de Mann Whitney. Las variables paramétricas se compararon con Chi cuadrada. El análisis estadístico se realizó mediante el software STAT 12.1 StataCorp. 2011. *Stata Statistical Software: Release 12*. College Station, TX: StataCorp LP.

6. RESULTADOS.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo, unicentrico de los pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente de algún tipo de cirugía cardiovascular (cirugías de revascularización coronaria, valvulares, mixtas, y congénitas), en el periodo comprendido del 2014-2015 en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

En la tabla 1 se describen las características demográficas de los pacientes. Se revisaron 887 pacientes con registro completo, de los cuales 166 pacientes recibieron levosimendám en el periodo perioperatorio, 721 pacientes no lo recibieron. Del grupo de levosimendám 84 (50.6%) pacientes son hombres 82(49.39%) mujeres, del grupo control 399(55.3%)hombres y 322 (44.6%) mujeres, con respecto a la edad en el grupo de levosimendám la media fue de 55 años (+/-14) y la media del grupo control fue de 51 años (+/-23). Con respecto al peso el grupo de levosimendám la media fue 66 kg(+/- 13), el grupo control 70 kg (+/-14). Con respecto a los tiempos quirúrgicos se encontró para el grupo de levosimendám un tiempo de circulación extracorpórea (CEC) de 157 minutos (+/-68) y para el grupo control de 113 minutos (+/-53), el tiempo de pinzamiento aórtico para el grupo de levosimendám fue de 105 minutos (+/-48) y para el grupo control de 81 minutos (+/-43), en relación al uso de antifibrinolítico (amicar) en el grupo de levosimendám se administro en el 91% de los pacientes con una dosis media de 17.6 g (+/-7.6), en el grupo control se administró en el 17.6% con una dosis media de 17 (+/-6.69). Se utilizó protamina en el 93.6% de los pacientes en el grupo de levosimendám con una dosis mdia de 355 mg (+/-94), en el grupo control se utilizó en el 49% con una dosis media de 365 mg (+/-110).

Con respecto al uso de antiagregantes plaquetarios previo a la cirugía encontramos que el 31% de los pacientes del grupo levosimendám recibían ácido acetil salicílico, en el grupo control la recibieron el 19%, se encontró el uso de clopidogrel previo a la intervención quirúrgica en el 8.4% de los pacientes en el

grupo de levosimendan y en el 6.1% del grupo control. También encontramos el uso de acenocumarol previo a la cirugía en el 28.3% de pacientes en el grupo de levosimendan y en el 8.5% del grupo control.

Tabla 1. Características demográficas.			Valor de p=
	Sin Levosimendan n=721	Con Levosimendan n=166	
Genero (H/M)	399/322 (55.3/44.6%)	84/82 (50.6/40.39%)	0.2
Edad (años)	51 +/- 23	55 +/- 14	0.006
Talla (cm)	162 +/- 9.9	161 +/- 9.4	0.087
Peso (kg)	70 +/- 14	66 +/- 13	0.001
PA (min)	81 +/- 43	105 +/- 48	0.00
CEC (min)	113 +/- 53	157 +/- 68	0.00
AAS	137 (19%)	52 (31.3%)	0.00
Clopidogrel	44 (6.1%)	14 (8.4%)	0.23
Acenocumarol	62 (8.5%)	47 (28.3%)	0.00
Amicar (g)	17 +/- 6.69 (n=127, 17.6%)	17.6 +/- 7.6 (n=152, 91%)	0.00
Protamina (mg)	365 +/- 110 (n=358, 49.6%)	355 +/- 94 (n=160, 96.3%)	0.32

PA= pinzamiento Aórtico

CEC=circulación extracorpórea

AAS=uso de ácido acetil salicílico previo a cirugía

Los resultados de nuestro estudio (Tabla 2) mostraron una mayor cantidad de sangrado durante la intervención quirúrgica 812 ml (705-919 ml) con respecto al grupo que no lo recibió 583 ml (534-633 ml), igualmente hubo mayor sangrado posoperatorio durante su estancia en la unidad de terapia intensiva (UTI) en el grupo de pacientes que recibieron levosimendan 548 ml (480-616 ml) con respecto al grupo control 460 ml (423-497 ml). Además el sangrado mayor al habitual que requirió la exploración quirúrgica mediastinal al salir del quirófano fue mayor en los pacientes que recibieron levosimendan con respecto al grupo control

(22.2% vs 9.4%), de la misma forma el sangrado mayor al habitual en las primeras horas de la estancia en la terapia intensiva y que requirió de exploración mediastinal en quirófano fue mayor en los pacientes de grupo de levosimendan con respecto al grupo control (13% vs 5.2%).

Tabla 2. Sangrado posoperatorio, transfusiones, reintervención.

	Sin Levosimendan n=721	Con Levosimendan n=166	Valor de p=
Sangrado en quirófano (ml)	583 (534-633)	812 (705-919)	0.00
Sangrado en UTI (ml)	460 (423-497)	548 (480-616)	0.01
SMH en quirofano *	68 (9.4%)	37 (22.2%)	0.00
SMH en UTI *	38 (5.2%)	23 (13%)	0.00
PG en quirófano	2.27 +/- 1.9 (n=270, 37%)	2.68 +/- 2.5 (n=150, 90%)	0.39
PG en UTI	1.77 +/-1.7 (n=114, 15%)	1.6 +/- 1.5 (n=133, 80%)	0.15
PFC en quirófano	2.28 +/-1.26 (n=311, 43%)	2.28 +/- 1.7 (n=149, 89%)	0.96
PFC en UTI	2.47 +/-1.47 (n=128, 17%)	2.05 +/-2.43 (n=125, 75%)	0.94
AP en quirófano	1.6 +/-0.78 (n=413, 57%)	1.71 +/-0.69 (n=159, 95%)	0.05
AP en UTI	1.25 +/-1.4 (n=60, 8.3%)	1.07 +/-1.66 (n=104, 62%)	0.04
Tamponade cardiaco**	9 (1.2%)	15 (9%)	0.00

SMH= sangrado mayor al habitual

*=requirió exploración quirúrgica.

**= requirió ventana pericárdica

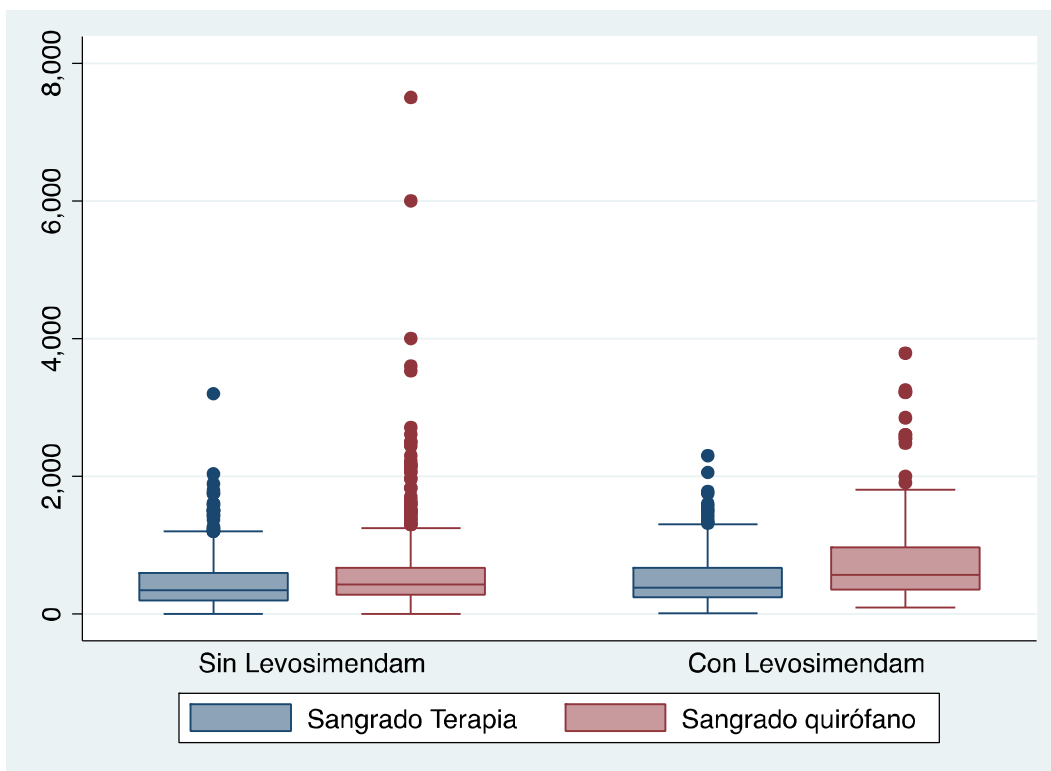
PG=paquete globular

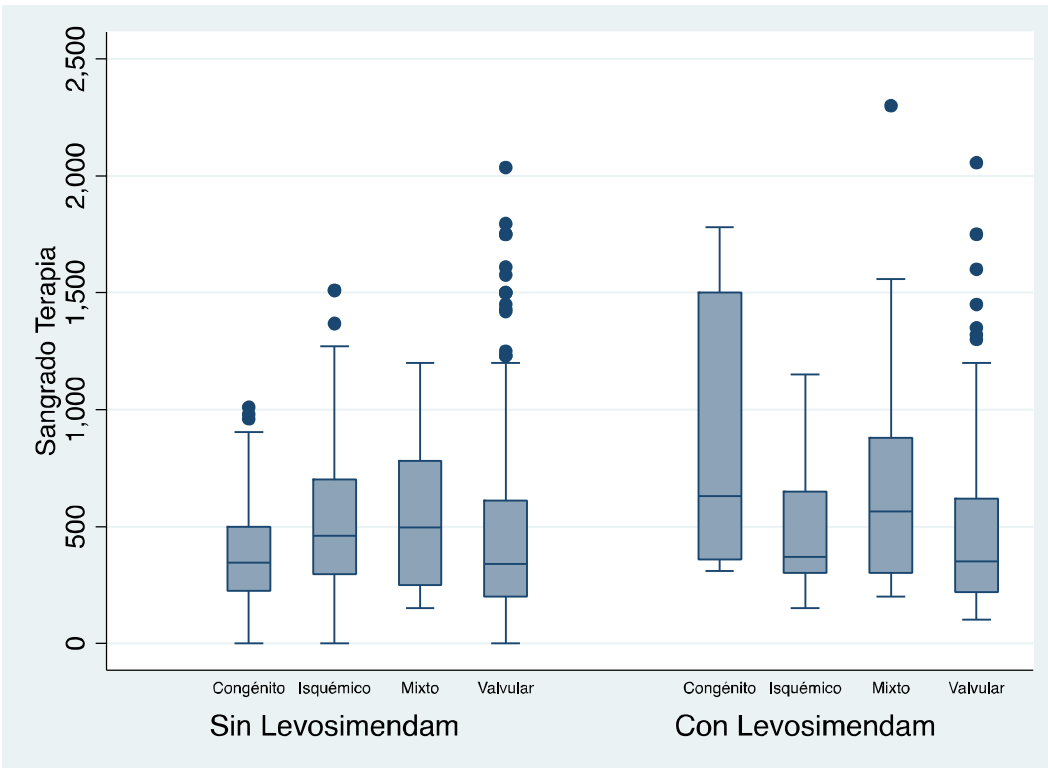
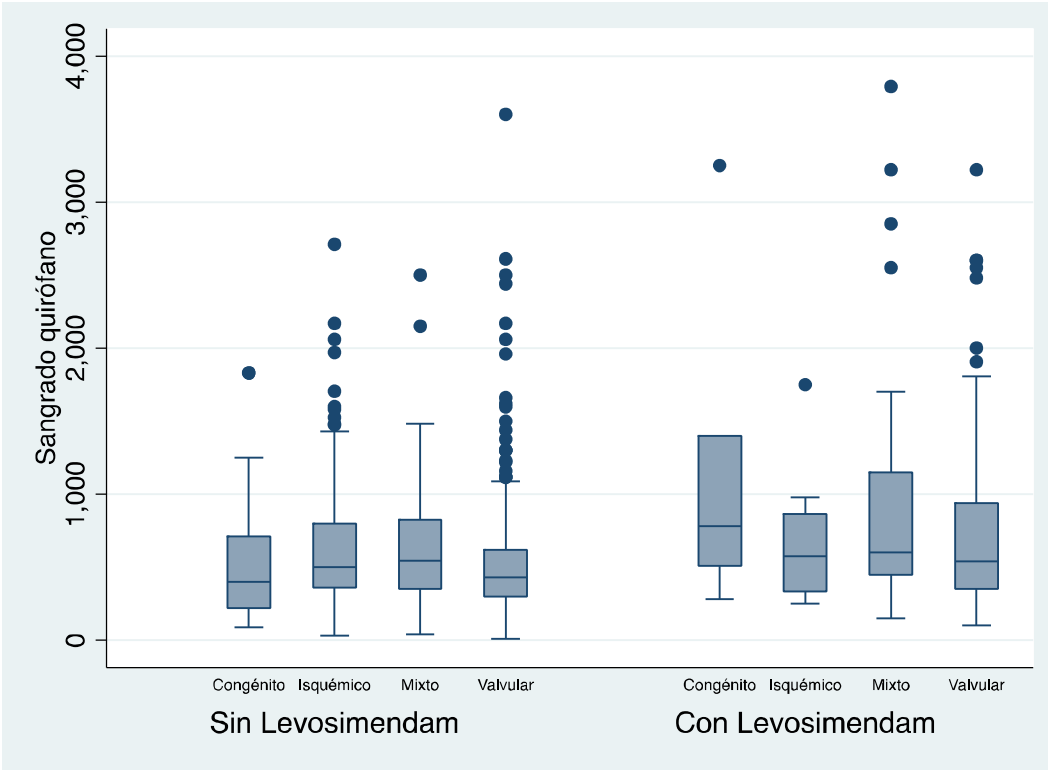
PFC=plasma fresco congelado

AP=aféresis plaquetaria

Del grupo de levosimendan se transfundieron el 90% en quirófano y el 80% durante su estancia en UTI, del grupo control se transfundieron el 37% en quirófano y 15% en UTI. Con respecto a la cantidad de paquetes globulares transfundidos en el grupo de levosimendan tanto en quirófano como en UTI fueron 2.68 (+/-2.5) y 1.6 (+/-1.5) respectivamente. En el grupo control se transfundieron tanto en quirófano como en UTI fueron 2.27 (+/-1.9) y 1.77 (+/-1.7).

Encontramos que durante la estancia en terapia intensiva 15 pacientes (9%) del grupo de levosimendám presentaron tamponade cardiaco que requirió un nueva intervención quirurgica y 9 (1.2%) también lo presentaron en el grupo control.





7. DISCUSION.

En nuestra investigación encontramos que existe un aumento del sangrado posoperatorio en los pacientes que recibieron levosimendan en el periodo perioperatorio de la cirugía cardíaca de todas las causas: revascularización coronaria, valvular, congénita o mixta (valvular y revascularización), tanto en el sangrado durante la cirugía o durante su estancia en la terapia intensiva, comparado con quienes no recibieron levosimendan, el aumento del sangrado fue estadísticamente significativo. Sin embargo a pesar del aumento del sangrado, no hubo un mayor aumento en el número de derivados sanguíneos administrados. Nuestro estudio muestra resultados similares al estudio clínico previo de Lahtinen et al (55), con la diferencia que en nuestra investigación se utilizaron dosis de infusión intravenosas menores de levosimendan (0.1 mcg/kg/min) y sin utilizar dosis de impregnación, lo que sugiere que el probable efecto de la inhibición plaquetaria no es dependiente de la dosis, incluso estos resultados no apoyan las investigaciones realizadas in vitro que demostraron que la inhibición solo se presenta con concentraciones mayores a las terapéuticas (53). Otra diferencia importante es que en nuestros pacientes que recibieron levosimendan hubo mayor necesidad de reintervención quirúrgica ya sea por presentar sangrado mayor al habitual en el periodo inmediato al salir de quirófano o durante las primeras horas de permanencia en la terapia posquirúrgica. Aunque esto pudiera estar causado por múltiples factores como la mayor cantidad de pacientes que recibían ácido acetil salicílico, clopidogrel, acenocumarol y el mayor tiempo de circulación extracorpórea y pinzamiento aórtico, en los pacientes que recibieron levosimendan, ya que se ha demostrado el importante proceso inflamatorio asociado a la circulación extracorpórea y la disfunción plaquetaria (66). En el subgrupo de pacientes que se les realizó cambio valvular aórtico por estenosis aórtica también se demostró un mayor incremento en el sangrado comparado con el resto de pacientes con patología valvular, aunque no se realizaron estudios específicos consideramos que pudiera este mayor incremento de sangrado pudiera estar relacionado con el desarrollo del síndrome de Von Willebrands adquirido. Otro factor importante en nuestro estudio y que pudiera estar en

relación con el incremento del sangrado posoperatorio fueron los valores mayores del TCA final en el grupo de pacientes con levosimendám comparados con los que no lo recibieron, lo que pudiera estar relacionado con dosis subóptimas de protamina para revertir el efecto de la heparina utilizada durante la cirugía cardíaca.

Nuestra investigación tiene las limitaciones de ser un estudio retrospectivo y de no haberse realizado agregometría plaquetaria antes y después de la administración de levosimendám, aunque sería difícil definir que el levosimendám sea la causa de la disfunción plaquetaria ya que son múltiples los factores que puedan causarla (proceso inflamatorio de la circulación extracorpórea, medicamentos). Nuestra población de pacientes tiene las características de recibir atención cardiovascular en etapas avanzadas de su enfermedad cardíaca y en muchos de estos pacientes, ya se tenía el antecedente de una y más cirugías cardíacas previas, lo que les condiciona un mayor riesgo de morbi-mortalidad. Es difícil definir de manera individual como cada factor prequirúrgico y transquirúrgico influye en la función plaquetaria para saber su efecto en el sangrado posoperatorio.

8. CONCLUSIONES.

La administración de levosimendám en el periodo perioperatorio de la cirugía cardiovascular incrementa el riesgo de sangrado tanto en quirófano como durante la permanencia en la terapia intensiva posquirúrgica.

El incremento en el sangrado posoperatorio se relaciona con un aumento en el número de exploraciones mediastinales quirúrgicas, en los pacientes a los que se les administra levosimendám en el periodo perioperatorio.

A pesar de demostrarse un aumento del sangrado posoperatorio en los pacientes que se les administró levosimendám en el periodo perioperatorio no realizó la transfusión de una mayor cantidad de derivados sanguíneos.

El uso de levosimendám en el periodo perioperatorio de los pacientes que se intervinieron quirúrgicamente de alguna patología cardiovascular, se asoció al incremento de tamponade cardíaco que requirió su reintervención quirúrgica durante su estancia en la terapia intensiva posquirúrgica.

9. BIBLIOGRAFIA.

1. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196–202.
2. 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. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422–32.
3. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *Jama* 2007;297:1883–91.
4. Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2010;138:281–9.
5. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al. Levosimendan reduces mortality in critically ill patients. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:276–86.
6. Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:51–7.
7. Sandell EP, Hayha M, Antila S, et al. Pharmacokinetics of levosimendan in healthy volunteers and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(Suppl 1):S57–62.
8. Kivikko M, Antila S, Eha J, Lehtonen L, Pentikainen PJ. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:465–71.
9. Puttonen J, Kantele S, Ruck A, et al. Pharmacokinetics of intravenous

levosimendan and its metabolites in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2008;48:445–54.

10. Harkin CP, Pagel PS, Tessmer JP, Warltier DC. Systemic and coronary hemodynamic actions and left ventricular functional effects of levosimendan in conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:179–88.
11. Lilleberg J, Nieminen MS, Akkila J, et al. Effects of a new calcium sensitizer, levosimendan, on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial substrate utilization early after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1998;19:660–8.
12. Tachibana H, Cheng HJ, Ukai T, et al. Levosimendan improves LV systolic and diastolic performance at rest and during exercise after heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H914–22
13. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000;90:5–11.
14. Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol* 2004;68:807–12.
15. 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;87:448–54.
16. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2177–82.
17. Garcia-Gonzalez MJ, Dominguez-Rodriguez A, Ferrer-Hita JJ, Abreu-

- Gonzalez P, □Munoz MB. Cardiogenic shock after primary percutaneous coronary intervention: effects of levosimendan compared with dobutamine on haemodynamics. *Eur J Heart Fail* 2006;8:723–8.
18. De Luca L, Proietti P, Celotto A, et al. Levosimendan improves hemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2005;150: 563–8.
 19. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, et al. Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting — a pilot study. *Br J Anaesth* 2006;96:694–700.
 20. Prior DL, Flaim BD, Maclsaac AI, Yui MY. Pre-operative use of levosimendan in two patients with severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction. *Heart Lung Circ* 2006;15:56–8.
 21. De Hert SG, Lorsomradee S, vanden Eede H, Cromheecke S, Van der Linden PJ. A randomized trial evaluating different modalities of levosimendan administration in cardiac surgery patients with myocardial dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:699–705.
 22. De Hert SG, Lorsomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg* 2007;104:766–73.
 23. du Toit EF, Genis A, Opie LH, Pollesello P, Lochner A. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J Pharmacol* 2008;154:41–50.
 24. Papp JG, Pollesello P, Varro AF, Vegh AS. Effect of levosimendan and milrinone on regional myocardial ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006;11:129–35.
 25. Cammarata GA, Weil MH, Sun S, Huang L, Fang X, Tang W. Levosimendan improves cardiopulmonary resuscitation and survival by K(ATP) channel activation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1083–5.
 26. Honisch A, Theuring N, Ebner B, Wagner C, Strasser RH, Weinbrenner

- C. Postconditioning with levosimendan reduces the infarct size involving the PI3K pathway and KATP-channel activation but is independent of PDE-III inhibition. *Basic Res Cardiol* 2009;105:155–67.
27. Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth Analg* 1997;85:23–9.
 28. Lochner A, Colesky F, Genade S. Effect of a calcium-sensitizing agent, levosimendan, on the postcardioplegic inotropic response of the myocardium. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:271–81.
 29. Chen Q, Camara AK, Rhodes SS, Riess ML, Novalija E, Stowe DF. Cardiotoxic drugs differentially alter cytosolic [Ca²⁺] to left ventricular relationships before and after ischemia in isolated guinea pig hearts. *Cardiovasc Res* 2003;59:912–25.
 30. Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:26G–31G.
 31. Louhelainen M, Vahtola E, Kaheinen P, et al. Effects of levosimendan on cardiac remodeling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive Dahl/Rapp rats. *Br J Pharmacol* 2007;150:851–61.
 32. Grossini E, Caimmi PP, Platini F, et al. Modulation of programmed forms of cell death by intracoronary levosimendan during regional myocardial ischemia in anesthetized pigs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010;24:5–15.
 33. Caimmi PP, Molinari C. Intracoronary levosimendan prevents myocardial ischemic damages and activates survival signaling through ATP-sensitive potassium channel and nitric oxide. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:e59–e67.
 34. Parissis JT, Panou F, Farmakis D, et al. Effects of levosimendan on markers of left ventricular diastolic function and neurohormonal activation in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96:423–6.

35. Schwarte LA, Picker O, Bornstein SR, Fournell A, Scheeren TW. Levosimendan is superior to milrinone and dobutamine in selectively increasing microvascular gastric mucosal oxygenation in dogs. *Crit Care Med* 2005;33:135–42 discussion 246–7.
36. Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1996;119:609–15.
37. Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:431–5.
38. Zemljic G, Bunc M, Yazdanbakhsh AP, Vrtovec B. Levosimendan improves renal function in patients with advanced chronic heart failure awaiting cardiac transplantation. *J Card Fail* 2007;13:417–21.
39. Leppikangas H, Tenhunen JJ, Lindgren L, Salenius JP, Ruokonen E. Effects of levosimendan on indocyanine green plasma disappearance rate and the gastric mucosal-arterial pCO₂ gradient in abdominal aortic aneurysm surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:785–92.
40. Bizzozero J. Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen Rolle beider Thrombose und der Blutgerinnung. *Archiv Pathol Anat.* 1985;90:261-332.
41. Kahner BN, Shankar H, Murugappan S, Prasad GL, Kunapuli SP. Nucleotide receptor signaling in platelets. *J Thromb Haemost.* 2006; 4:2317-26.
42. Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y₁₂ de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63:60-76
43. Caen J, Wu Q. Hageman factor, platelets and polyphosphates: early history and recent connection. *J Thromb Haemost.* 2010; 8:1670-4.
44. Von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2007; 100:27-40.

13. Andrews RK, Gardiner EE, Shen Y, Berndt MC. Platelet interactions in thrombosis. *IUBMB Life*. 2004; 56:13-8.
45. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res*. 2001;88:756-62.
46. López JA, Thiagarajan P. Acquired disorders of platelet function. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. *Hematology Basic Principles and Practise*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. pp 2347–2367.
47. Plow EF, Abrams CS. The molecular basis for platelet function. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. *Hematology Basic Principles and Practise*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. pp 1881–1898.
48. Bobe R, Bredoux R, Corvazier E, et al. How many Ca²⁺ ATPase isoforms are expressed in a cell type? A growing family of membrane proteins illustrated by studies in platelets. *Platelets* 2005;16:133–150.
49. Kozek-Langenecker SA. The effects of drugs used in anaesthesia on platelet membrane receptors and on platelet function. *Curr Drug Targets* 2002;3:247–258.
50. Eberhardt RT, Loscalzo J. Effects of cardiac drugs on platelet function. UpTo-Date 14.3 August 2006. <http://www.uptodate.com>.
51. Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. *Transfus Apher Sci* 2003;28:307–317.
52. Kaptan et al. Levosimendan has an inhibitory effect on platelet function. *Am. J. Hematol*. 83:46–49, 2008.
53. Plaschkea et al. The inhibitory in-vitro effect of high-dose levosimendan on platelet function may be mediated through its action as a phosphodiesterase inhibitor. *Coronary Artery Disease* 2012, 23:215–220
54. Ambrus et al. Prolonged Antispasmodic Effect in Isolated Radial Artery Graft and Pronounced Platelet Inhibition Induced by the Inodilator Drug, Levosimendan. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2012, 110, 269–274

55. Lahtinen et al. Levosimendan Increases Bleeding Risk After Heart Valve Surgery: A Retrospective Analysis of a Randomized Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 28, No 5 (October), 2014: pp1238–1242
56. Harrison et al. Effect of Levosimendan on Survival and Adverse Events After Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 27, No 6 (December), 2013: pp1224–1232
57. Tritapepe et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *British Journal of Anaesthesia* 102 (2): 198–204 (2009)
58. Levin et al. 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* Vol 17 No 3 2012
59. Toller et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *International Journal of Cardiology* 184 (2015) 323–336
60. Brezina, h Riha, J Pirk. Prophylactic application of levosimendan in cardiac surgical patients with severe left ventricle dysfunction. *Exp Clin Cardiol* 2009;14(2):e31-e34.
61. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al: The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 44:1453-1462, 2004
62. Koch CG, LiL, Duncan AI, et al: Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 34:1608- 1616, 2006
63. Koch CG, LiL, Duncan AI, et al: Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg* 81:1650-1657, 2006
64. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, et al: Increased mortality,

postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 116:2544-2552,2007

65. Reeves BC, Murphy GJ: Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 21:669-673,2008

66. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA: Potential value of transfusion protocols in cardiac surgery. *Curr Opin Anesthesiol* 26: 230-243, 2013